



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 6

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИНИКА

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: Сергей Палилов,
Мария Старицына, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

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

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

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

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 31 марта 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

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

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

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



Founder and publisher:
REMEDIUM 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: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

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 "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on March 31, 2023.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No. 1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No. 2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No. 3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No. 4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No. 5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No. 6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No. 7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No. 8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No. 9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.05.2023
No. 10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No. 11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No. 12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No. 13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No. 14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No. 15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No. 16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No. 17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No. 18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No. 19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No. 20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No. 21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No. 22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No. 23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 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*)

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

Валкова 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*)

Еровицников А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, 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. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

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

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

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

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

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

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

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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 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. Vladimirov (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.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*)

A.A. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare 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.), Prof., 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.), Prof., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Содержание

Новости. Открытия и события 7

Кардиология

- Андреева А.В., Данилов А.В., Девятова Л.С., Мосейчук К.А., Филиппов Е.В.
Клинический случай успешного тромболитиза при тромбозе легочной артерии на фоне беременности 16
- Гайсёнок О.В.
Опportunистический скрининг семейной гиперхолестеринемии на основании анализа данных наблюдательных регистров 22
- Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О., Симулис И.С., Ермолаева Л.Г., Семиголовский С.Н.
Опыт лечения больных тромбозом легочной артерии с использованием апиксабана и ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина 28
- Каспаров Э.В., Разумов А.Н., Клеменков С.В., Клеменков А.С., Кубушко И.В.
Восстановительное лечение пациентов со стабильной стенокардией длительным комплексным применением методов физиотерапии 35
- Галиева Г.А., Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камаева Э.Р., Андриянова О.Л., Масалимова Д.И., Исламгулов А.Х., Никулина В.В., Имаева А.Р.
Сравнительное изучение поражения миокарда при хантавирусной и новой коронавирусной инфекции 44

COVID-19

- Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Малякина Э.А., Малякин Г.И.
Применение глюкокортикоидов в комплексной терапии COVID-19 52
- Кузнецов И.В., Лим В.Г., Иванцов К.А., Соловьева Э.Ю., Соколова Л.П., Гильмутдинова И.Р., Глазовский П.Б., Птицын М.С.
Возможности персонализированной фармакотерапии и медицинской реабилитации пациентов с long COVID с позиции клинической метабономики 57

Неврология

- Яковлев Е.В., Гневышев Е.Н., Ачкасов Е.Е., Бутко Д.Ю., Давыдов А.Т., Смирнов А.А., Фигурин И.С.
Возможности использования нимесулида в клинической практике, особенности применения при дорсопатии 65
- Шишкова В.Н.
Стратегия ведения и профилактики психоэмоциональных нарушений в практике терапевта 76
- Смирнова А.А., Живолупов С.А.
Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропов и нейротропных средств 85
- Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Кадырова Л.Р.
Тревожные расстройства в общеклинической практике 95

Оториноларингология

- Лиленко С.В., Сугарова С.Б., Лиленко А.С., Костевич И.В.
Скрининг-тестирование и компьютеризированная вестибулометрия при вестибулярном нейроните 104

Гастроэнтерология

- Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фадинова Ж.В.
Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотики с позиции доказательной медицины 113
- Минушкин О.Н., Зверков И.В., Масловский Л.В., Иневатова В.С., Кузнецова Ю.Г., Пилат Т.Л.
Современные лечебные диетические продукты питания в комплексной терапии хронического рефлюкс-гастрита, не ассоциированного с НР-инфекцией 126

Гинекология

- Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Цветков Д.Н.
Опыт применения препарата с пролонгированным высвобождением железа у пациентов с дефицитом железа 135
- Думановская М.Р., Табеева Г.И.
Гормональное контрацептивное кольцо: выбор современной женщины 144
- Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Ефремова О.А., Сорокина И.Н., Чурносоев М.И.
Генетические маркеры риска развития задержки роста плода у беременных с преэклампсией 150
- Иванов И.А.
Тактика выбора гормональной терапии при эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста 157

Ревматология

- Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносоев М.И.
Роль полиморфных маркеров генов WWP2 и GDF5 в прогрессировании гонартроза у населения Центрально-Черноземного региона России 164

Педиатрия

- Гасанбекова А.П., Ломова Н.А., Долгополова Е.Л., Титова Е.В., Карапетян Т.Э., Рюмина И.И.
Ранние и отдаленные последствия для новорожденных при синдроме задержки роста плода: данные ретроспективного исследования за 2019–2021 годы 172

Дерматология

- Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Кочетков М.А., Жукова О.В., Острцова М.Н., Медникова М.А., Богдель А.М.
Мастоцитоз: ретроспективный анализ пятнисто-папулезной кожной формы 180
- Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Сычева Н.Л., Псавок Ф.А.
Топические глюкокортикостероиды: от высокой клинической эффективности к проблеме бесконтрольного применения (обзор клинических случаев) 186
- Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Глухова Е.А., Дубовец Н.Ф., Воробьева А.С., Радченко Е.Р.
Рецидивирующее течение atopического дерматита: терапевтические возможности контроля за заболеванием и продление ремиссий 193
- Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Катунин О.Р., Острцова М.Н., Жукова О.В., Медникова М.А.
Патоморфология кожного мастоцитоза 201

Офтальмология

- Разумова И.Ю., Сурнина З.В., Агаева Л.М.
Конфокальная микроскопия роговицы в диагностике увеитов неинфекционной этиологии 209
- Сурнина З.В., Аверич В.В.
Количественная оценка структурных изменений роговицы на фоне длительного ношения контактных линз по результатам конфокальной микроскопии 214

Эндокринология

- Каронова Т.Л., Черникова А.Т., Майоров А.Ю.
Биоэквивалентность и иммуногенность биоаналога инсулина лизпро по сравнению с референтным препаратом 220
- Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Тельнова М.Э., Кузина И.А., Мартиросян Н.С., Сочнева А.Ю.
Современный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – эртуглифозин 234
- Марков Н.И.
Анализ конкуренции и уровня доминирования на рынке продуктов для лечения сахарного диабета в России 242
- Мкртумян А.М., Егшатян Л.В.
Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины 264

Практика

- Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Рязанцева О.В., Ших Е.В.
Применение синбиотики для коррекции микрофлоры кишечника и лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника 275
- Родионова С.С., Макаров М.А., Балычев Г.В., Торгашин А.Н.
Можно ли остановить остеолит перипротезной кости при резонотепировании тазобедренного сустава на фоне остеопороза? 282
- Морозов А.М., Аванесян А.Э., Болтик А.А., Сергеев А.Н.
Возможности применения сулодекса в клинической практике 289
- Коденцова В.М., Рисник Д.В.
Каротиноиды: пищевые источники, уровень потребления и клинически эффективные дозы 299
- Селиверстов П.В., Безручко Д.С., Васин А.В., Гриневич В.Б., Семенов К.П., Алешко О.В., Шаповалов В.В.
Телемедицинский дистанционный многопрофильный анкетный скрининг как инструмент раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний 311

Диссертант

- Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Устарбекова Д.Б., Ишук А.И., Капустина Л.А.
Особенности нейропсихологических характеристик у пациентов с артериальной гипертензией 322
- Мохова Е.С., Мохов Д.Е., Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Бутко Д.Ю., Алиев Р.В., Гасанбеков И.М., Ведяшкина А.С., Смирнов А.А.
Топографо-анатомический анализ и конечно-элементное моделирование динамических и биомеханических закономерностей смещения мышечно-фасциальных футляров шеи 330

Content

News, discoveries and events 7

Cardiology

- Andreeva A.V., Danilov A.V., Devyatova L.S., Moseichuk K.A., Filippov E.V.
A clinical case of successful thrombolysis in pulmonary embolism during pregnancy 16
- Gaisenk O.V.
Opportunistic screening for familial hypercholesterolemia based on observational registries data analysis 22
- Semigolovskii N.Yu., Mazurenko S.O., Simutis I.S., Ermolaeva L.G., Semigolovskii S.N.
Experience in the treatment of patients with pulmonary embolism using apixaban and ultrasound inhalations of unfractionated heparin 28
- Kasparov E.V., Razumov A.N., Klemenkov S.V., Klemenkov A.S., Kubushko I.V.
Rehabilitation treatment of patients with stable angina with long-term complex use of physiotherapy methods 35
- Galieva G.A., Mirsaeva G.Kh., Fazlyeva R.M., Kamaeva E.R., Andrianova O.L., Masalimova D.I., Islimgulov A.Kh., Nikulina V.V., Imaeva A.R.
Comparative study of myocardial damage in hantavirus and new coronavirus infection 44

COVID-19

- Skvortov V.V., Tumarenko A.V., Malyakina E.A., Malyakin G.I.
Glucocorticoids in the combination therapy of COVID-19 52
- Kukes I.V., Lim V.G., Ivantsov K.A., Solovyeva E.Yu., Sokolova L.P., Gilmudina I.R., Glagovskiy P.B., Ptityn M.S.
Possibilities of personalized pharmacotherapy and medical rehabilitation of patients with long COVID from the perspective of clinical metabolomics 57

Neurology

- Yakovlev E.V., Gnevyshev E.N., Achkasov E.E., Butko D.Y., Davydov A.T., Smirnov A.A., Figurin I.S.
Possibilities of using nimesulide in clinical practice, features of use in dorsopathy 65
- Shishkova V.N.
Strategy for the management and prevention of psycho-emotional disorders in the GP's practice 76
- Smirnova A.A., Zhivolupov S.A.
Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents 85
- Devlikamova F.I., Khaibullina D.H., Maksimov Yu.N., Kadyrova L.R.
Anxiety disorders in general clinical practice 95

Otorhinolaryngology

- Lilenko S.V., Sugarova S.B., Lilenko A.S., Kostevich I.V.
Screening testing and computerized vestibulometry in vestibular neuronitis 104

Gastroenterology

- Ardatskaya M.D., Anuchkin A.A., Butorova L.I., Pavlov A.I., Nugaeva N.R., Fadina Zh.V.
Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine 113
- Minushkin O.N., Zverkov I.V., Maslovskii L.V., Inevatova V.S., Kuznetsova Yu.G., Pilat T.L.
Modern therapeutic dietary foods in the complex therapy of chronic reflux gastritis, not associated with HP infection 126

Gynecology

- Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskii A.A., Tsvetkov D.N.
Experience with the prolonged release of iron in iron deficiency patients 135
- Dumanovskaya M.R., Tabeeva G.I.
Modern women choose contraceptive vaginal ring 144
- Abramova M.Yu., Ponomarenko I.V., Orlova V.S., Batlutskaia I.V., Efremova O.A., Sorokina I.N., Churnosov M.I.
Genetic markers of the risk of fetal growth retardation in pregnant women with preeclampsia 150
- Ivanov I.A.
The issues of endometriosis hormonal treatment in reproductive age women 157

Rheumatology

- Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I.
The role of polymorphic markers of the WPP2 and GDF5 genes in the progression of gonarthrosis in the population of the Central Chernozem region of Russia 164

Pediatrics

- Gasanbekova A.P., Lomova N.A., Dolgoplova E.L., Titova E.V., Karapetyan T.E., Ryumina I.I.
Early and long-term consequences for newborns with fetus growth retardation. Retrospective study data for 2019–2021 172

Dermatology

- Kasikhina E.I., Potekaev N.N., Kochetkov M.A., Zhukova O.V., Ostretsova M.N., Mednikova M.A., Bogdel A.M.
Mastocytosis: retrospective analysis of maculopapular cutaneous form 180
- Tlsh M.M., Shavilova M.E., Sycheva N.L., Psavok F.A.
Topical glucocorticosteroids: from high clinical efficacy to the problem of uncontrolled use (case report) 186
- Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Glukhova E.A., Dubovets N.F., Vorobeva A.S., Radchenko E.R.
The recurrent course of atopic dermatitis: therapeutic options for management of disease and prolongation of remissions 193
- Kasikhina E.I., Potekaev N.N., Katunina O.R., Ostretsova M.N., Zhukova O.V., Mednikova M.A.
Pathomorphology of cutaneous mastocytosis 201

Ophthalmology

- Razumova I.Yu., Sumina Z.V., Agaeva L.M.
Corneal confocal microscopy in the diagnosis of non-infectious etiology uveitis 209
- Sumina Z.V., Averich V.V.
Quantitative assessment of structural changes in the cornea against the background of long-term wearing of contact lenses according to the results of confocal microscopy 214

Endocrinology

- Karonova T.L., Chernikova A.T., Mayorov A.Y.
Bioequivalence and immunogenicity of insulin LisPro biosimilar compared to reference drug 220
- Petunina N.A., Goncharova E.V., Telnova M.E., Kuzina I.A., Martirosyan N.S., Sochneva A.Yu.
Modern inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2 – ertugliflozin 234
- Markov N.I.
Analysis of competition and the level of dominance in the antidiabetics market of Russia 242
- Mkrtumyan A.M., Egshatyan L.V.
Efficacy of semaglutide: an evidence-based review 264

Practice

- Khalaidzheva K.N., Drozdov V.N., Ryazantseva O.V., Shikh E.V.
Use of a synbiotic for the correction of gut microbiota and treatment of patients with irritable bowel syndrome 275
- Rodionova S.S., Makarov M.A., Balychev G.E., Torgashin A.N.
Is it possible to stop the osteolysis of the periprosthetic bone during re-endoprosthetics of the hip joint against the background of osteoporosis? 282
- Morozov A.M., Avanesyan A.E., Boltik A.A., Sergeev A.N.
Possibilities of sulodexide use in clinical practice 289
- Kodetsova V.M., Risnik D.V.
Carotenoids: dietary sources, adequate and clinically effective doses 299
- Seliverstov P.V., Bezruchko D.S., Vasin A.V., Grinevich V.B., Semenov K.P., Aleshko O.V., Shapovalov V.V.
Telemedicine remote multidisciplinary questionnaire screening as a tool for early detection of chronic non-communicable diseases 311

Dissertant

- Shishkova V.N., Dranitsyna B.G., Ustarbekova D.B., Ishchuk A.G., Kapustina L.A.
Features of neuropsychological characteristics of patients with arterial hypertension 322
- Mohova E.S., Mohov D.E., Yakovlev E.V., Zhivolupov S.A., Butko D.Y., Aliev R.V., Gasanbekov I.M., Vedyashkina A.S., Smirnov A.A.
Topographic and anatomical analysis and finite element modeling of dynamic and biomechanical displacement patterns of the muscular-fascial cases of the neck 330

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Специалисты развенчали мифы, созданные вокруг препарата Кагоцел®

В начале февраля в Москве состоялся научно-образовательный форум «Искусство видеть истину», целью которого стало развенчивание мифов об отечественном препарате Кагоцел®. Организатор мероприятия – один из ведущих российских фармацевтических производителей ООО «Биннофарм Групп». Перед участниками форума выступили известные российские академики и профессора – ведущие клинические фармакологи, педиатры, терапевты, инфекционисты и пульмонологи.

Experts have dispelled myths around Kagocel®

In early February, the Art of Seeing the Truth scientific and educational forum was held in Moscow. It was aimed to dispel the myths around the domestic drug Kagocel®. The event planner is one of the leading Russian pharmaceutical manufacturers Binnopharm Group LLC. Well-known Russian academicians and professors – leading clinical pharmacologists, pediatricians, internists, infectious disease specialists and pulmonologists spoke to the forum participants.

СДЕЛАНО В РОССИИ

Открыл мероприятие **Виктор Васильевич Малеев**, советник директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, академик РАН, который сообщил, что главная задача форума – подробно ознакомить врачей с историей создания и исследованиями препарата Кагоцел® – крупнейшего продукта в портфеле «Биннофарм Групп», обладающего оригинальным механизмом действия. «За 20 лет существования Кагоцел® зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат, – отметил ученый. – В нашей стране и за рубежом врачи используют его в своей постоянной практике с целью улучшения состояния здоровья пациентов и их скорейшего выздоровления. Клиницисты видят эффект препарата в рутинной клинической практике, могут, как говорится, пощупать его руками, а эксперты оценивают его сквозь призму научных и экспериментальных работ. Они ставят вопросы, ищут ответы и неустанно совершенствуют терапевтические подходы. На раскрытие тонкостей и деталей действия препарата направлены усилия организаторов здравоохранения. Обеспечение безопасности пациентов, эффективности применения существующих терапевтических подходов и выполнение задач здравоохранения – наша общая задача. Безусловно, данная встреча – еще один шаг в этом правильном направлении».

Мария Богомолова, директор по маркетингу ООО «Биннофарм Групп», отметила, что в стране до сих пор бытует мнение о невысоком качестве препаратов отечественного производства. По ее словам, утверждение «русский – значит, некачественный» уходит корнями в 90-е гг. XX в., когда произошел развал СССР и одновременно с ним резкое падение фармацевтического производства. Однако

с начала 2000-х гг. ситуация начала меняться, и в последние 10 лет фармацевтическая промышленность стала одной из самых динамично развивающихся отраслей российской экономики. В это время было принято большое количество законов, внедрены инициативы, направленные на возрождение и восстановление отрасли, в т. ч. федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», Правила организации производства и контроля лекарственных средств и мн. др. В 2014 г. вступили в силу российские правила GMP, внедрение которых стало необходимой предпосылкой достижения планов развития фармацевтической промышленности в нашей стране.

Все эти инициативы принесли свои плоды. В настоящее время в России функционирует более 2 тыс. фармацевтических предприятий, большинство из которых в основном производят качественные генерические препараты. В то же время в портфелях многих из них, включая «Биннофарм Групп», присутствуют и оригинальные лекарства, которых с каждым годом становится все больше. И это вполне объяснимо: инвестиции в научные разработки в фармацевтической отрасли в России увеличились в 4 раза по сравнению с 2012 г. Специалисты в 36 научно-исследовательских институтах нашей страны занимаются разработкой лекарственных средств.

Мария Богомолова отметила также постоянное увеличение доли отечественных препаратов в структуре продаж всех сегментов рынка. «Сегодня на отечественные лекарства приходится порядка 70% продаж в упаковках и 40% в денежном выражении». Особое внимание она обратила на то, что объем реализации 119 отечественных препаратов (из более чем 6 000 ЛС, зарегистрированных в стране) превышает

1 млрд руб. в год. «Это говорит о том, что на нашем рынке стали появляться российские отечественные бренды, которые высоко ценятся как в медицинском сообществе, так и среди потребителей. Портфель компании «Биннофарм Групп» насчитывает 6 таких брендов, включая Кагоцел®. Мы надеемся, что в дальнейшем их количество будет расти».

ЛЮБОЕ ОРИ НУЖДАЕТСЯ В ТЕРАПИИ

Александр Васильевич Горелов, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заместитель директора по научной работе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, академик РАН, в своем выступлении развеял укрепившийся в народе миф о том, что ОРВИ не нуждаются в лечении: «Леченая простуда длится неделю, нелеченая – семь дней». Ученый привел статистические данные, согласно которым в 2021 г. в России было зафиксировано 50 717 531 случай инфекционных заболеваний, что на 35,2% выше, чем в 2020 г. Среди инфекционных болезней, принесших наибольший экономический ущерб, лидировали ОРВИ, урон от которых превысил 758 млрд руб. [1].

Александр Васильевич отметил, что последствия для здоровья от ОРВИ (включая внебольничные инфекции) могут быть весьма опасны. Так, по последним опубликованным данным ВОЗ, по состоянию на декабрь 2017 г. было зафиксировано 290 000–650 000 летальных исходов только от респираторных осложнений, связанных с гриппом. Поэтому, по словам академика РАН, к респираторным инфекциям нужно подходить очень серьезно и не дожидаться, когда заболевание пройдет само по себе. «Любая ОРИ нуждается в терапии, – подчеркнул он. – Что касается принципов лечения пациентов с ОРВИ, то они предусматривают решение двух основных задач. Во-первых, это предупреждение дальнейшего патологического процесса, обусловленного заболеванием, достижение полного и стойкого выздоровления. Во-вторых, необходима профилактика развития возможных осложнений заболевания». Ученый подчеркнул, что симптоматические средства, облегчающие терапию, должны использоваться и быть в арсенале врача, но залог лечения – «это, прежде всего, этиотропные противовирусные лекарственные средства, препараты первого выбора». По его словам, Кагоцел® – единственный этиотропный препарат, рекомендованный к назначению с первых симптомов до 4-го дня заболевания [2]. «Кагоцел®, являясь представителем противовирусных средств, нашел свое место в терапии ОРИ и сегодня входит в многочисленные рекомендации», – констатировал профессор Горелов. – Сегодня этот препарат – один из лидеров среди группы не прямых противовирусных лекарственных средств. Непрямое противовирусное действие как раз определяет универсальность действия препарата и возможность его применения даже при запоздалом лечении» [2].

КАГОЦЕЛ® – ЭТО НЕ ГОССИПОЛ

Не менее убедительно был развенчан миф о том, что «Кагоцел® – это госсипол и небезопасен». Результатами исследований поделились сразу двое авторитетных российских ученых. Один из них – профессор **Александр Наумович Наровлянский**, заведующий лабораторией цитокинов ФГБУ

«НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», участвовавший в разработке препарата Кагоцел®. Ученый рассказал, как был создан препарат и почему он не является госсиполом. Профессор подчеркнул, что Кагоцел® представляет собой полимер, синтезированный на основе окисленной целлюлозы и химически модифицированного госсипола (низкомолекулярного полифенола) [2].

Госсипол – вещество, содержащееся в хлопчатнике и защищающее растение от различных неблагоприятных факторов. В чистом виде и в очень высоких дозах он действительно вызывает дыхательную недостаточность, слабость и апатию, но при этом всегда интересовал врачей с точки зрения возможности использования в медицине. Еще Авиценна, живший в 960–1037 гг., в своем трактате «Сто полезных рецептов» предлагал использовать семена хлопчатника при кашле и для лечения воспалительных заболеваний. Природный полифенол – госсипол был открыт более 100 лет назад и сразу стал предметом научного интереса ученых всего мира благодаря целому ряду уникальных свойств. Результаты многочисленных исследований доказали, что он обладает выраженным фармакологическим действием, проявляет антивирусную, антиоксидантную и иммуномодулирующую активность. Была установлена антибактериальная и антигрибковая активность госсипола. В то же время был ряд исследований, выполненных на животных, в которых было отмечено, что данное вещество в чистом виде и при использовании высоких дозировок может оказывать влияние на репродуктивную функцию. Однако, как потом выяснилось, эти данные были противоречивы и зависели от чистоты проводимого эксперимента [3].

Тем не менее наличие у госсипола токсических эффектов ограничивало его использование в медицине в течение длительного времени. Интерес к нему вернулся в результате появления новых свойств у его производных – химических модификаций исходной молекулы. Ученый еще раз подчеркнул, что Кагоцел® – это не госсипол, а полимер госсипола. Его молекулярная масса в 200 раз превышает молекулярную массу природного полифенола. Действующее вещество синтезировано таким образом, чтобы альдегидные группы природного полифенола были необратимо связаны, ведь именно они являются причиной негативных эффектов. Осуществлено такое связывание с помощью ковалентного (очень прочного) присоединения госсипола к карбоксиметилцеллюлозе. Связывание альдегидных групп в молекуле Кагоцела® позволило сохранить противовирусную активность, нивелировать токсичность и устранить влияние на фертильность [4]. Профессор Наровлянский также отметил, что примесей свободного госсипола не было выявлено даже в процессе длительной (до 24 ч) инкубации препарата Кагоцел® в модельных средах, имитирующих пищеварительные соки человека, а также в среде, содержащей активный микробный фермент – целлюлазу. Под влиянием различных агрессивных сред молекула Кагоцела® остается стабильной, свободный госсипол не высвобождается, что еще раз подтверждает отсутствие токсичности у данного препарата [5].

Ученый сообщил, что тесты на определение хромосомных aberrаций не выявили негативного влияния Кагоцела® на генетический материал клеток. Тесты Эймса и ДНК-комет указали на отсутствие мутагенности. Исследования по оценке сперматогенеза, проведенные на мышах, доказали отсутствие отрицательного влияния препарата и на фертильность [6]. «Кагоцел® не генотоксичен и не обладает цитотоксическим эффектом, – подвел итог профессор

Наровлянский. – Его применение в дозе, эквивалентной терапевтической и даже в 10 раз ее превышающей, не влияет на фертильность, не приводит к угнетению сперматогенеза, не изменяет спермограммы. В экспериментальных исследованиях на животных Кагоцел® не приводил к появлению у плодов внешних и внутренних патологических изменений, не влиял на их массу и размеры, а также на распределение по полу» [7].

Отдельно ученый отметил, что все исследования проводились на животных в соответствии с Хельсинкской декларацией, в которой представлен набор этических принципов для медицинского сообщества, касающихся исследовательской этики и экспериментов на людях [8]. Именно в соответствии с этим документом все исследования по влиянию Кагоцела® на фертильность могли проводиться только на животных. Но препарат, кроме пострегистрационных исследований, уже 20 лет как применяется в России, поэтому сбор побочных эффектов ведется постоянно. Этот вопрос был подробно раскрыт в следующем докладе.

КАГОЦЕЛ® – ПРЕПАРАТ С ДОКАЗАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТЬЮ

Тему безопасности Кагоцела® продолжил профессор **Денис Валерьевич Усенко**, ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора». Он сообщил, что клиническая безопасность Кагоцела® была подтверждена в международном многоцентровом наблюдательном пострегистрационном исследовании FLU-EE терапии гриппа и ОРВИ в клинической практике у взрослых, которое проводилось в 262 клинических центрах России, Грузии, Армении и Молдовы с участием 18 946 пациентов с гриппом и другими ОРВИ, проходивших лечение амбулаторно. В ходе исследования был установлен благоприятный профиль безопасности препарата Кагоцел®, в т. ч. при его совместном назначении с препаратами разных фармакологических групп (антибиотиками, муколитиками, отхаркивающими средствами, обезболивающими препаратами и др.) [9, 10].

О безопасности применения препарата свидетельствуют и результаты многоцентрового наблюдательного исследования терапии гриппа и ОРВИ, проведенного в Армении в 2012–2016 гг. «Ни у одного больного, получавшего препарат Кагоцел®, не наблюдались нежелательные явления и связанные с приемом препарата отклонения в показателях клинического и биохимического анализов крови», – отметил профессор Усенко. – Высокий профиль безопасности позволяет рекомендовать препарат для различных групп пациентов взрослого возраста, в т. ч. с коморбидной патологией» [11].

По его словам, благоприятный профиль препарата Кагоцел® был также подтвержден в ходе наблюдательных пострегистрационных исследований профилактики гриппа и ОРВИ у детей. В них участвовали 343 маленьких пациента, в т. ч. страдающие аллергическими заболеваниями. «При применении Кагоцела® не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта, – констатировал ученый. – Препарат хорошо переносился детьми» [12–14].

Суммируя результаты всех клинических исследований (КИ), проведенных с участием как взрослых, так и детей от 2 лет (19 619 пациентов), профессор Усенко сообщил о 14 зарегистрированных нежелательных эффектах, подчеркнув, что только 2 из них можно связать с приемом Кагоцела®. По его словам, во время терапии у всех пациентов была отме-

чена хорошая переносимость препарата, что подтверждалось лабораторными данными: отсутствием отрицательной динамики в общем анализе крови, в общем анализе мочи и при биохимических исследованиях крови. Результаты проведенного комплекса лабораторных исследований свидетельствуют о том, что Кагоцел® не оказывает влияния на функции печени и почек, систему гемопоза у взрослых и детей [9–20].

Ученый особо подчеркнул, что за 20 лет применения препарата Кагоцел® не зафиксировано ни одной тяжелой нежелательной реакции, ни одного неблагоприятного исхода. По данным Фармаконадзора, за этот период было зарегистрировано всего 161 нежелательная реакция (0,00008% от всех проданных упаковок). Не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, связанного с репродуктивной системой [21]. Он также отметил, что только четверть нежелательных реакций была связана с непосредственным использованием препарата. Все остальные случаи могли быть вызваны приемом других средств, применявшихся для лечения пациентов. «Кагоцел®, несомненно, обладает благоприятным профилем безопасности», – заключил свое выступление профессор Усенко.

ПОД ПРИЦЕЛОМ ЧЕРНОГО PR

Между тем, несмотря на многократно подтвержденные свойства препарата Кагоцел®, в социальных сетях до сих пор появляются сообщения о том, что он небезопасен. На причинах и природе подобных «экспертных публикаций» остановилась **Анна Кириченко**, управляющий директор агентства Redline PR. «Мы живем в мире фейков, причем нападения всегда совершаются на лидеров, – отметила эксперт. – В интернете сегодня можно публиковать все что угодно, включая откровенную ложь. Это рэкет XXI века – черный PR, направленный на разрушение репутации и создание негативной ассоциации с брендом или продуктом».

При этом ответственность и судебная система по репутационным делам практически отсутствует. Доказать виновность в подобных случаях почти невозможно. Вбросы в основном осуществляются через СМИ низкого качества, которые не проверяют информацию, и т. н. псевдо-СМИ. Намеренное распространение слухов обычно происходит посредством телеграм-каналов и через сообщества в социальных сетях. Анна Кириченко назвала 2 основные составляющие черного пиара. Первое – это бюджет, а второе – продуманная кампания с достаточно глубокой проработкой. Она отметила, что поддержание черного PR зачастую может длиться годами (по сути, это абонентское продвижение негатива), если конкурент увидел, что вброс «выстрелил» и приносит результаты.

Эксперт дала несколько советов, как отличать фейковую новость: смотреть на заголовки (они не должны быть слишком яркими, как в желтой прессе); проверять источники и издания; избегать каналы с явной агитацией и слишком эмоциональным содержанием; проверять информацию; проверять видеоконтент и выявлять признаки изображений, с которыми поработали в фотопе; обращать внимание на адрес сайта и название канала (всего одна лишняя буква может говорить о фейковом аналоге известного издания) и, конечно, обратиться к источникам противоположной стороны. К сожалению, черный PR – глобальный тренд. По словам Анны Кириченко, в 2022 г. мировой рынок черного PR составил от 400 млн до 2 млрд долл. В России кампании по очернению брендов проводятся на миллионы долларов. Под прицелом черных пиарщиков уже несколько лет находится и бренд Кагоцел®.

«Ни мое агентство, ни я не работаем с брендом Кагоцел®, – подчеркнула эксперт. – Но нам очень важно донести и до врачебного сообщества, и для населения в целом то, что, к сожалению, черный пиар может убить любой качественный первоклассный продукт. Сейчас только за один январь нам пришло восемь запросов на черный PR (по морально-этическим соображениям агентство этим не занимается), тогда как в прошлом году их было три». Это говорит о том, что количество фейков резко увеличивается, их распространение набирает все больше оборотов. В основе данного тренда – желание конкурентов отвоевать рынок, очерняя чужой продукт.

Анна Кириченко отметила, что в период с сентября 2019 г. по февраль 2020 г. проводилась активная информационная кампания, направленная против бренда Кагоцел®. Заказные негативные материалы публиковались в СМИ, посеи недостоверных сообщений и видеоматериалов от псевдоспециалистов появлялись в социальных сетях и онлайн-энциклопедиях. На этом вал негатива не остановился. Только за один 2022 г. появилось 1 370 публикаций-вбросов о препарате Кагоцел®, его негативном влиянии на детородную функцию. На этот контент было более 9,5 тыс. реакций – специально спланированных, с подключением ботов. Охват аудитории составил 95 млн человек. Устоять бренду в такой ситуации непросто. «Если бы у компании не было сильной команды маркетологов и пиарщиков, работающих на продвижение бренда, если бы не было убедительной доказательной базы, справедливо выигранных судебных процессов и, наконец, поддержки медицинского сообщества, то ситуация была бы в несколько десятков раз хуже, – полагает эксперт. – Сегодня можно констатировать, что на данном этапе Кагоцел®, несмотря на огромный объем негатива, эту информационную повестку перебил».

Между тем борьба с нападками на препарат Кагоцел® продолжается, поскольку продолжают порочить его информационные вбросы. Сегодня очернением препарата занимаются, в частности, на ресурсе Pikabu (сообщение «Кагоцел®. Мужской контрацептив, эффективный иммуномодулятор или пустышка?»). Негативная информация также появилась на сайте stolica-s.su, который по сути является пустышкой, сайтом-агрегатором. На таком ресурсе, по словам эксперта, «за определенное денежное вознаграждение можно опубликовать в одночасье абсолютно любую новость, без проверки».

КАГОЦЕЛ® ИЗУЧЕН КАК НА КЛИНИЧЕСКОМ, ТАК И НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

В условиях усилившихся нападков на препарат компании особенно важна дальнейшая поддержка ведущих врачей страны. И такая поддержка имеется. Так, профессор **Александр Евгеньевич Шульженко**, заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доказательно опроверг миф о том, что «никто не знает, как работает Кагоцел®». Свое выступление он начал с роли интерферонов в противовирусной защите организма, подчеркнув, что они обладают как антивирусным, так иммуномодулирующим эффектом. Интерфероны альфа, бета и гамма оказывают прямое действие на репликацию вируса, обеспечивают защиту соседних неинфицированных клеток, уничтожают инфицированные вирусом клетки. Интерфероны гамма стимулируют Т-клеточные реакции, образование антител и фагоцитоз. По словам

ученого, механизм действия интерферонов состоит в осуществлении 3 взаимосвязанных процессов, происходящих в воротах инфекции: внутриклеточном ингибировании вирусов; активации естественных киллерных клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и удалении с их помощью клеток иммунной системы; защите окружающих незараженных клеток от возможного заражения. Профессор Шульженко также остановился на роли и важности использования индукторов интерферона в борьбе с вирусными инфекциями. По его словам, учеными создана целая группа оригинальных индукторов интерферонов, имеющих высокий химиотерапевтический индекс.

К этой группе относится и препарат Кагоцел®, который вызывает образование в организме человека т. н. позднего интерферона, представляющего собой смесь альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел® инициирует и запускает этот процесс практически во всех популяциях клеток, которые принимают участие в противовирусном ответе организма. Установлено, что при приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел® титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение Кагоцела® характеризуется продолжительной (до 4–5 сут.) циркуляцией интерферона в кровотоке [2]. По словам ученого, факт того, что Кагоцел® является эффективным индуктором интерферона и обладает всеми преимуществами индукторов интерферонов, был подтвержден еще несколько лет назад в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом КИ (протокол НМКО100-2001 г.) [22].

Профессор Шульженко также сообщил об установлении еще одного из потенциальных путей реализации механизма действия Кагоцела®: препарат не только стимулирует образование интерферонов, но и запускает процесс повышения экспрессии собственных генов организма, ответственных за синтез противовирусных белков [23].

Что касается параметров фармакокинетики препарата, то они были изучены в экспериментальном исследовании Кагоцела®, которое проводилось на крысах с использованием меченной тритием субстанции препарата. Исследование показало, что максимальная концентрация Кагоцела® в крови (C_{max}) после однократного внутрижелудочного введения в дозе 6 мг/кг составила 140 ± 40 нг/мл. Максимальная концентрация вещества (T_{max}) в крови после однократного перорального введения была достигнута через 24 ч. Время полувыведения Кагоцела® ($T_{1/2}$) составило примерно 48 ч. Показатель абсолютной биодоступности при пероральном введении его крысам оценивался в 13–15% [24].

В рамках данной работы также была проведена оценка распределения препарата Кагоцел® в органах и тканях крыс. Исследование показало, что после однократного внутрижелудочного введения Кагоцела® в органах и тканях суммарно распределяется около 30% от поступившего в системный кровоток количества препарата. После периода быстрой (в течение 24 ч) экскреции основного количества вещества в дальнейшем выведение Кагоцела® из организма осуществляется замедленно (более 4–5 сут.) и его максимальные концентрации в этот период наблюдаются в почках и печени. Эффект избирательного накопления (кумуляции) Кагоцела® в исследуемых тканях (почки, селезенка, головной мозг, семенники) отсутствует [24].

«Препарат Кагоцел® изучен не только клинически, но и на молекулярном уровне, – подчеркнул профессор

Шульженко. – У него отсутствует накопительный эффект. Препарат полностью выводится из организма. Результаты исследования на крысах показали отсутствие какой-либо аккумуляции в семенниках».

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Марина Сергеевна Савенкова, профессор кафедры клинической функциональной диагностики в педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, развенчала еще один запущенный в массы миф об отсутствии у Кагоцела® полноценных КИ. Она перечислила основные этапы разработки препарата начиная с его регистрации в 2003 г., которой предшествовало проведение всех фаз предрегистрационных исследований, в которых проводилась проверка токсикологических, фармакодинамических и фармакокинетических аспектов. В 2005 г. компания получила разрешение на безрецептурный отпуск Кагоцела®. Без проведения соответствующих исследований это было бы невозможно сделать, как и в дальнейшем провести регистрацию расширения показаний к применению препарата. Так, в 2008 г. состоялась регистрация новых показаний к применению Кагоцела® – лечение гриппа и ОРВИ у детей с 6-летнего возраста. В 2010 г. компания зарегистрировала расширение показаний к применению препарата для профилактики гриппа и ОРВИ у детей с 6 лет. Еще через год компания объявила о регистрации расширения показаний к применению Кагоцела® для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3 лет, а в 2012 г. – о регистрации расширения показаний к применению Кагоцела® для профилактики гриппа и ОРВИ у детей с 3 лет [2].

По словам профессора Савенковой, компанией было проведено более 20 пострегистрационных КИ по лечению и профилактике гриппа и ОРВИ у взрослых (включая пациентов с коморбидными заболеваниями – артериальной гипертензией и сахарным диабетом) и у детей. В них приняли участие более 22 000 пациентов в возрасте от 3 до 93 лет. «Пять из этих исследований были включены в Международный реестр clinicaltrials.gov, который является крупнейшей базой данных КИ в мире», – подчеркнула эксперт. По ее словам, в ходе проведенных КИ было доказано, что Кагоцел® эффективно снижает выраженность клинических симптомов и частоту заболеваний, хорошо сочетается с препаратами разных групп, включая противовирусные средства и антибиотики [2, 9–20, 22]. Согласно результатам КИ FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике», включение в состав терапии гриппа и других ОРВИ препарата Кагоцел® способствует:

- ускорению купирования основных симптомов вне зависимости от старта терапии: ринита – в 2,5 раза, кашля – в 1,8 раза, першения в горле – в 3,2 раза;
- более быстрой нормализации температуры (в 4,8 раза) и, как следствие, сокращению частоты назначения жаропонижающих средств на 50%;
- снижению количества пациентов с осложнениями, получавших системные антибактериальные препараты, на 51%;
- сокращению сроков лечения на 1 сут., главным образом у больных с тяжелым течением заболевания [9, 10].

В КИ FLU-EE, как и ряде других исследований, также изучалась возможность комбинированного применения Кагоцела® с другими препаратами у взрослых и детей. Было показано, что использование Кагоцела в сочетании с симптоматической терапией способствует снижению выражен-

ности клинических симптомов в обеих возрастных группах. Комбинированное применение Кагоцела® с антибиотиками обеспечивает снижение количества осложнений и назначений антибиотиков как у взрослых, так и у детей [9–10, 15–17, 19, 20].

Если говорить о применении Кагоцела® для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых, то было доказано, что данный препарат при старте его использования в первые 96 ч от начала заболевания (4 сут.!) оказывает выраженный терапевтический эффект вне зависимости от типа вируса: при неосложненном гриппе, вызванном вирусом A(H1N1), A(H3N2) и B, при гриппе, осложненном ангиной, а также при других ОРВИ (парагрипп, аденовирусное заболевание). В ходе КИ было отмечено, что нормализация температуры у больного наступает в первые 24–36 ч от начала терапии. Установлено, что препарат сокращает длительность заболевания и симптомы интоксикации, уменьшает количество осложнений ОРВИ в 2 раза [9, 10].

Профессор Савенкова отдельно остановилась на результатах проведения КИ Кагоцела® у детей, отметив, что данный препарат независимо от установленной этиологии респираторных вирусов достоверно сокращает длительность лихорадки, интоксикационного синдрома, катаральных явлений, а также сроки антибиотикотерапии и время пребывания ребенка в стационаре. Клинически доказано, что Кагоцел® способствует быстрому купированию синдрома крупы, повышению уровней альфа- и бета-интерферонов сыворотки крови у больных детей с исходно низким уровнем интерферонов. В ходе КИ отмечалась хорошая переносимость проводимой терапии и отсутствие побочных эффектов [15–20].

В ходе КИ была подтверждена возможность применения препарата для профилактики ОРВИ у детей с бронхиальной астмой, с кишечным синдромом, у юных спортсменов, а также для лечения гриппа и ОРВИ у часто болеющих детей [12–14]. По словам профессора Савенковой, «у часто болеющих детей наблюдалась сильная чувствительность к препарату Кагоцел®, что определяет его эффективность в данной когорте пациентов» [16].

Большой интерес представляют и результаты исследования, направленного на изучение сравнительной эффективности между препаратами Кагоцел® и умифеновиром в сопоставлении с группой сравнения, которая получала только симптоматическую терапию. Выяснилось, что в условиях амбулаторного лечения к 7–8-м сут. от начала терапии элиминация вирусов при лечении Кагоцелом® составила 50,7% в мазках из носа и 41,2% в мазках из зева у пациентов в возрасте от 3 до 15 лет. При использовании умифеновира показатели составили 44,2 и 41,5%, а симптоматической терапии – 24 и 19%. Что касается показателей динамики гипертермии, а также динамики ринита и кашля, то у детей, получавших Кагоцел®, они оказались лучше, чем в двух других группах [16].

В ФОКУСЕ – ОБУЧАЮЩИЕ МЕРОПРИЯТИЯ И НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лариса Анатольевна Зорина, к.м.н., клинический фармаколог, преподаватель кафедры терапии, гериатрии и анти-возрастной медицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА, в своем выступлении еще раз отметила эффективность и безопасность препарата Кагоцел®, которые были подтверждены в целом ряде вышеупомянутых исследований. Эксперт подчеркнула, что

по результатам токсикологических исследований активная фармацевтическая субстанция Кагоцел® отнесена к практически нетоксичным веществам, как и парацетамол (к V классу токсичности по классификации К.К. Сидорова).

Но помимо эффективности и безопасности большое значение имеет и качество препарата, обусловленное уровнем производственного процесса. По словам эксперта, за прошлый год в Российской Федерации из оборота было выведено значительное количество препаратов ввиду несоответствия технической документации. С препаратами компании «Биннофарм Групп» и «Ниармедик Фарма» (производителя Кагоцел®) за последние 5 лет такого не происходило.

Благодаря своим свойствам и высокому качеству Кагоцел® быстро завоевывал рынок, став бесспорным лидером по продажам среди всех безрецептурных ЛС в России.

По данным компании DSM-group, в течение 2014–2019 гг. Кагоцел® занимал первую строчку в рейтинге противовирусных препаратов. По версии Национального фармацевтического рейтинга, в период 2017–2019 гг. Кагоцел®

стал препаратом №1 на розничном рынке. Однако такое положение не устраивало тех, кто организовал массированную атаку на препарат, начатую во второй половине 2019 г.

Компания противостоит этим вызовам, доказав свою правоту в судебном порядке и запуская каскад обучающих мероприятий среди врачей, которые пройдут в целом ряде российских городов. Кроме того, в планах компании – проведение информационных мероприятий среди фармацевтов, поскольку в рамках ответственного самолечения почти 80% пациентов, заболевших ОРВИ, на 2–4-й день обращаются в аптеки.

И конечно, на повестке дня остается дальнейшее проведение КИ. Так, в 2023 г. на 200 клинических базах запланировано наблюдательное КИ с участием 10 000 пациентов с целью оценки качества жизни и приверженности лечению препаратом Кагоцел®. Подводя итог всему вышесказанному, эксперт еще раз подчеркнула, что Кагоцел® – оригинальный лекарственный препарат с универсальной эффективностью и возможностью старта терапии вплоть до 4 сут. от начала лечения, может применяться у взрослых и детей с 3 лет. 

Список литературы / References

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022. 340 с. Режим доступа: <https://www.rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5sarqff6xv-l5dss0l7vuuank/Gosudarstvennyy-doklad-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf>.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Кагоцел®. Пер. уд. Р N00207/01 от 24.02.2007. Режим доступа: <https://kagocel.ru/media/docs/instruction-kagocel.pdf>.
- Gadella I.C., Fonseca N.B., Oloris S.C., Melo M.M., Soto-Blanco B. Gossypol toxicity from cottonseed products. *Scientific World Journal*. 2014;2014:231635. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.4.419>.
- Боровская Т.Г. Безопасность отечественного противовирусного препарата Кагоцел. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):93–99. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891193-99>.
- Синицын А.П., Хотченков В.П., Рудой Б.А., Казаишвили Ю.Г. Оценка возможности высвобождения свободного госсипола из препарата «Кагоцел» под воздействием имитаторов пищеварительных соков человека. *Фармация*. 2017;66(5):41–47. Режим доступа: <https://pharmaciologyjournal.ru/25419218-2017-05-10>.
- Жанатаев А.К., Боровская Т.Г., Щербакова Б.С., Рудой Б.А., Вычужанина А.В., Григорьева В.А. и др. Оценка генотоксичности препарата Кагоцел. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;166(12):690–694. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2018/12/1263>.
- Боровская Т.Г., Машанова В.А. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на репродуктивную функцию при его введении профилактическими курсами в течение периода полового созревания. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(3–4):31–36. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/17>.
- Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с привлечением человека. Принята 18-й Генеральной Ассамблеей ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964. Режим доступа: <https://x7cpr.com/wp-content/uploads/2018/10/Declaration-of-Helsinki.pdf>.
- Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Можина Л.Н., Замяткина Л.Л. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Терапевтический архив*. 2016;88(11):68–75. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bolnyh-orvi-i-grippom-v-povsednevnoy-klinicheskoy-praktike-rezultaty-mnogotsentrovogo-mezhdunarodnogo-nablyudatel'nogo>.
- Ситников И.Г., Фазылов Ф.Х., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Малышев Н.А., Еганян Г.А. и др. Влияние сроков начала терапии острой респираторной вирусной инфекции и гриппа на динамику клинических симптомов и исход заболевания (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Клиническая медицина*. 2017;95(7):634–641. Режим доступа: https://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view_journal/en/2017/7.
- Еганян Г.А., Еганян Э.В., Арутюнян С.К., Григорян С.С., Хизанян Н.С., Сукиасян С.М. и др. Современный опыт лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в клинической практике врачей первичного звена здравоохранения. *Научно-медицинский журнал Ереван*. 2016;11(3):36–41.
- Маринич В.В., Мизерничий Ю.Л. Эффективность профилактики респираторных заболеваний у спортсменов-подростков. *Лечащий врач*. 2017;(9):20–25. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436805>.
- Шит С.М. Профилактика ОРВИ и гриппа индукторами интерферона у детей с аллергическими заболеваниями. *Conferința științifică "Centrul Medical «Galaxia» la 20 de ani"*. 2018;(2):24–28.
- Шит С.М. Применение иммуномодулирующей терапии для профилактики острых респираторных вирусных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями. *Цитокины и воспаление*. 2014;13(3):154–155. Режим доступа: <https://www.citokines.ru/russian/2014/3/Art51.php>.
- Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Беликова Т.Л. Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике. *Медицинский совет*. 2017;(1):94–99. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1684>.
- Савенкова М.С., Краштина О.В., Шабат М.Б., Красева Г.Н., Абрамова Н.А., Красева Т.Е. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2016;(2):45–51. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-45-51>.
- Елкина Н.Т., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке. *Лечащий врач*. 2014;(2):86–89. Режим доступа: <https://kagocel.ru/upload/iblock/93f/93f770d596c1125b-028d58a7119db1c8.pdf>.
- Чернова Т.М., Субботина М.Д., Рубцова С.К. Эффективность препарата Кагоцел при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей. *Медицинский совет*. 2015;(1):12–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-1-40-45>.
- Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Детские инфекции*. 2011;(1):36–41. Режим доступа: https://kagocel.ru/upload/34_36-41.pdf.
- Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Бевза С.Л., Ершов Ф.И., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. *Детские инфекции*. 2008;(4):28–35. Режим доступа: https://kagocel.ru/upload/Doc_18_817.pdf.
- Данные Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (на 01 февраля 2023 г.). Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru>.
- Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б., Исаева Е.И., Бурцева Е.И., Лукьянова Н.А. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной. *Клиническая фармакология и терапия*. 2002;11(5):21–23. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=84750>.
- Andreev-Andrievskiy A.A., Zinovkin R.A., Mashkin M.A., Frolova O.Y., Kazaishvili Y.G., Scherbakova V.S. et al. Gene Expression Pattern of Peyer's Patch Lymphocytes Exposed to Kagocel Suggests Pattern-Recognition Receptors Mediate Its Action. *Front Pharmacol*. 12:679511. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.679511>.
- Андреев-Андреевский А.А., Попова А.С., Лагерева Е.А., Машкин М.А., Рудой Б.А., Казаишвили Ю.Г., Щербакова В.С. Изучение фармакокинетики кагоцела с применением тритиевой метки. *Фармация*. 2019;69(8):44–51. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-08-08>.

Клинический случай успешного тромболизиса при тромбоэмболии легочной артерии на фоне беременности

А.В. Андреева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2941-9679>, Andreeva_Anna76@mail.ru

А.В. Данилов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1769-2472>, edan6281@mail.ru

Л.С. Девятова², <https://orcid.org/0000-0002-7865-3058>, ludmiladevyatova@mail.ru

К.А. Мосейчук^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4444-2439>, ka.moseychuk@gmail.com

Е.В. Филиппов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>, dr.philippov@gmail.com

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

² Областной клинический кардиологический диспансер; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96

Резюме

Риск венозных тромбоэмболических осложнений среди беременных и родильниц выше, чем в общей популяции, что обусловлено традиционными факторами риска, а также физиологическими и анатомическими изменениями, происходящими во время беременности. Симптомы и признаки венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности часто неспецифичны и могут совпадать с физиологическими изменениями, включая одышку, отеки нижних конечностей и тахикардию. Уровень D-димера может быть повышен при нормально протекающей беременности, что ограничивает его применение в качестве лабораторного маркера. Выявление источника тромбоэмболии в венах нижних конечностей может быть затруднено из-за преимущественной проксимальной локализации тромбозов у беременных, редкое выявление тромбов этой области связано с несжимаемостью вен из-за их внутритазового расположения, а также с измененной механикой кровотока. Основным методом лечения является использование низкомолекулярных гепаринов, однако при массивной тромбоэмболии, приводящей к нестабильности гемодинамики и высокому риску летальности, показано проведение тромболитической терапии, что сопряжено с повышенным риском геморрагических осложнений. Применение варфарина и прямых оральных антикоагулянтов при беременности противопоказано из-за возможности проникновения препаратов через плацентарный барьер. В статье представлен клинический случай успешного тромболизиса у пациентки с тромбоэмболией легочной артерии на позднем сроке беременности. Избранная тактика ведения соответствовала клиническим рекомендациям и позволила успешно провести лечение тромбоэмболии легочной артерии без осложнений для матери и плода. В качестве препаратов использовались лекарственные средства, не проникающие через плацентарный барьер и не оказывающие тератогенных эффектов.

Ключевые слова: антикоагулянты, тромболитическая терапия, оценка риска, низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин, легочная гипертензия, компьютерная томография

Для цитирования: Андреева А.В., Данилов А.В., Девятова Л.С., Мосейчук К.А., Филиппов Е.В. Клинический случай успешного тромболизиса при тромбоэмболии легочной артерии на фоне беременности. *Медицинский совет.* 2023;17(6):16–21. <https://doi.org/10.21518/ms2022-045>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of successful thrombolysis in pulmonary embolism during pregnancy

Anna V. Andreeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2941-9679>, Andreeva_Anna76@mail.ru

Alexander V. Danilov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1769-2472>, edan6281@mail.ru

Lyudmila S. Devyatova², <https://orcid.org/0000-0002-7865-3058>, ludmiladevyatova@mail.ru

Kseniia A. Moseichuk^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4444-2439>, ka.moseychuk@gmail.com

Evgenii V. Filippov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>, dr.philippov@gmail.com

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia

² Regional Clinical Cardiologic Hospital; 96, Stroykov St., Ryazan, 390026, Russia

Abstract

The risk of venous thromboembolic complications among pregnant women and puerperas is higher than in the general population, which is due to traditional risk factors, as well as physiological and anatomical changes that occur during pregnancy. Symptoms and signs of venous thromboembolic complications during pregnancy are often nonspecific and may coincide with the consequences of changes, including dyspnea, limb edema, and tachycardia. D-dimer levels may be elevated during ongoing pregnancy, limiting its use as a laboratory marker. Identification of the source of thromboembolism in the veins of the lower

extremities can be difficult due to the proximal localization of thrombosis in pregnant women, the rare detection of thrombi in this area is associated with incompressibility of the veins due to their intrapelvic location, as well as with altered blood flow mechanics. The main method of treatment is the use of low molecular weight heparins, however, in case of massive thromboembolism, leading to hemodynamic instability and a high risk of mortality, thrombolytic therapy is indicated. Thrombolytic therapy is associated with an increased risk of hemorrhagic complications. The use of warfarin and direct oral anticoagulants during pregnancy is contraindicated due to the possibility of penetration of drugs through the placental barrier. The article presents a clinical case of successful thrombolysis in a patient with pulmonary embolism in late pregnancy. The chosen tactics of management corresponded to the clinical guidelines and made it possible to successfully treat pulmonary embolism without complications for the mother and fetus. Drugs were used that do not penetrate the placental barrier and do not have teratogenic effects.

Keywords: anticoagulants, thrombolytic therapy, risk assessment, low molecular weight heparins, unfractionated heparin, pulmonary hypertension, computed tomography

For citation: Andreeva A.V., Danilov A.V., Devyatova L.S., Moseichuk K.A., Filippov E.V. A clinical case of successful thrombolysis in pulmonary embolism during pregnancy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-045>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), является одной из основных причин неакушерской материнской смертности [1]. Риск ВТЭ среди беременных и родильниц примерно в 6 раз выше (до 12,2 на 10 000) по сравнению с небеременными женщинами (2 на 10 000) [2]. Риск примерно в 2 раза выше в течение первого и второго триместров, увеличивается до 9 раз в течение третьего триместра, при этом риск является самым высоким в послеродовом периоде [3]. Повышенная вероятность ВТЭ обусловлена не только традиционными факторами риска, но и физиологическими и анатомическими изменениями, происходящими во время беременности. К таким изменениям относятся гиперкоагуляция, индуцированный прогестероном венозный застой, сдавление нижней полой вены и тазовых вен вследствие увеличения матки и снижение подвижности [4].

Клинические проявления

Симптомы и признаки ВТЭ часто неспецифичны и могут совпадать с физиологическими изменениями беременности, включая одышку, отеки нижних конечностей и тахикардию [5]. Несмотря на то что существует множество систем оценки для клинической оценки риска ВТЭ среди небеременных женщин, важно отметить, что исследования, подтверждающие эти системы оценки, не включали беременных и женщин в послеродовом периоде, поэтому их нельзя экстраполировать на эту популяцию [6]. ТЭЛА чаще всего проявляется одышкой. Важно отметить, что две трети беременных и родильниц имеют нормальную сатурацию кислорода при поступлении, поэтому отсутствие гипоксии не должно исключать ТЭЛА [7].

Трудности диагностики

Уровни D-димера повышены во время беременности по сравнению с небеременными пациентками и продолжают увеличиваться на протяжении всей беременности, что ограничивает диагностическую ценность при рассмо-

трении вероятности ВТЭ [8]. Тем не менее нормальные уровни D-димера могут быть простым, неинвазивным и недорогим способом исключения ВТЭ во время беременности, когда предтестовая клиническая вероятность находится на низком или среднем уровне, в то время как высокие уровни D-димера требуют дальнейшего изучения, как и у небеременных женщин [9]. Диагноз симптоматического ТГВ устанавливается с помощью дуплексной ультразвукографии (УСГ) вен нижних конечностей, которая широко доступна и не несет риска для плода. Обнаружение ТГВ при УСГ не только устанавливает диагноз ТГВ, но также позволяет избежать необходимости в дополнительной визуализации органов грудной клетки при клиническом подозрении на ТЭЛА, поскольку предварительное лечение будет таким же. Однако, если ТЭЛА клинически подозревается, а УСГ не подтверждает ТГВ, требуется дополнительное диагностическое тестирование для оценки ТЭЛА с помощью визуализации грудной клетки с использованием компьютерной томографии и/или вентилационно-перфузионной сцинтиграфии, что соответствует алгоритму обследования и лечения при подозрении на ВТЭ у беременных пациенток (рис. 1) [10].

По сравнению с общей популяцией, в которой 80% ТГВ локализируются в области голени, большинство ТГВ при беременности локализируются проксимально; 62% ТГВ поражают подвздошно-бедренные вены, за которыми следуют подвздошные вены (17%), и только в 6% встречаются тромбозы в венах голени [11]. Редкое выявление тромбоза в подвздошно-бедренных венах с помощью компрессионной УСГ связано с несжимаемостью вен из-за их внутритазового расположения, а также с измененной механикой кровотока и сжимаемости проксимальных вен во время беременности [12].

Тактика лечения

Основой лечения острой ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде является антикоагулянтная терапия. Антикоагулянтами выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ), хотя также можно использовать нефракционированный гепарин (НФГ), поскольку оба препарата не проникают через плацентарный барьер [13].

- **Рисунок 1.** Диагностическое обследование и лечение подозреваемой ТЭЛА во время беременности и в первые 6 нед. после родов
 ● **Figure 1.** Diagnostic testing and treatment of suspected PE during pregnancy and the first 6 weeks after giving birth



ЛЭ – легочная эмболия, НМГ – низкомолекулярные гепарины, ТГВ – тромбоз глубоких вен, КТ-АПГ – компьютерная томография-ангиопульмонография, КВУЗИ – компрессионное ультразвуковое исследование вен

Это отличает данные группы антикоагулянтов от производных кумарина, таких как варфарин, которые проникают через плаценту и обладают тератогенностью, могут вызывать невынашивание беременности, внутриутробное кровоизлияние и нарушения развития нервной системы плода [14]. Точно так же пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК) проникают через плаценту, и, поскольку их репродуктивные эффекты у человека неизвестны, их не рекомендуется применять во время беременности. Предпочтение НМГ по сравнению с НФГ основано на экстраполяции данных об эффективности исследований в небеременной популяции, где НМГ более эффективен, имеет более предсказуемую фармакокинетику и более благоприятный профиль риска, чем НФГ [15].

При острой ТЭЛА низкого риска, определяемой как гемодинамически стабильная с нормальной функцией правого желудочка и отсутствием поражения органов-мишеней, предпочтительным выбором является НМГ, а другим вариантом является НФГ. Острая ТЭЛА высокого риска, характеризующаяся гемодинамической нестабильностью с гипоперфузией органов-мишеней, редко встречается во время беременности, но потенциально опасна для жизни и требует госпитализации [9]. Сообщения о клинических случаях и серии исследований позволяют предположить, что передовые методы лечения, включая системный и катетерный тромболизис, а также хирургическую эмболектомию, могут быть выполнены у пациенток с ТЭЛА высокого риска во всех трех триместрах, а также в послеродовой период. Системный

обзор 83 беременных женщин, получавших тромболизис по поводу тяжелой ТЭЛА, включая примерно 80% случаев массивной ТЭЛА, показал, что 94,0% женщин выжили. Риск больших кровотечений составлял 17,5% во время беременности и 58,3% в послеродовом периоде, в основном из-за тяжелых послеродовых кровотечений [16].

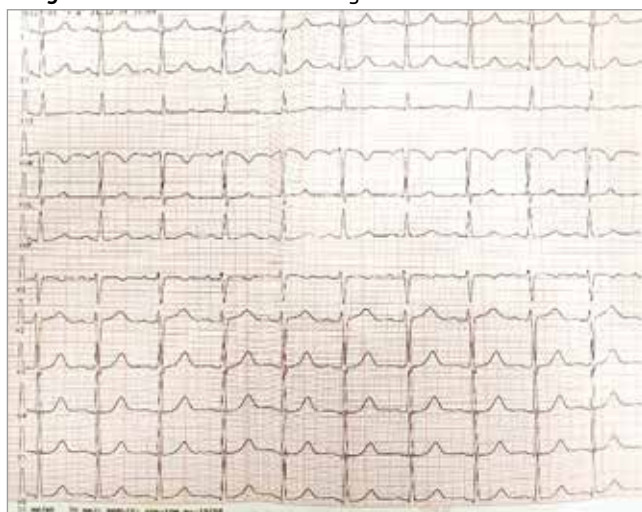
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 18 лет, поступила в реанимационное отделение 21.12.2021 г. с жалобами на одышку при физической нагрузке, общую слабость, эпизод потери сознания. Пациентка со второй беременностью сроком 36 нед. В течение последних 2 нед. стала беспокоить одышка при физической нагрузке. Во время плановой сдачи анализов 21.12.2021 г. в женской консультации потеряла сознание.

Акушерский анамнез: первая беременность в 2016 г. завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке 5–6 нед. Вторая беременность протекала без особенностей на фоне железодефицитной анемии, которая отмечается у пациентки с детства. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает.

При осмотре общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные. В легких аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 24 в минуту. SpO₂ 94%. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 130 уд/мин. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст. Отеков нет. Объем голени: D = S.

● **Рисунок 2.** Электрокардиограмма пациентки
● **Figure 2.** Patient's electrocardiogram



Акушерский статус: тонус матки в норме, положение плода продольное, первая позиция, головное предлежание. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 144 уд/мин.

ЭКГ: синусовая тахикардия. Нормальное положение электрической оси сердца (рис. 2).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена легочная гипертензия (систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ТК) 59 мм рт. ст.), отмечены дилатация полостей левого предсердия – 3,9 см (N до 3,6 см), правого предсердия – 3,9 × 4,8 см и правого желудочка (ПЖ) – 2,9 см (N до 2,6 см), трикуспидальная регургитация 2–3-й ст.

По результатам дуплексного сканирования вен нижних конечностей данных о тромбообразовании не выявлено, но визуализация подвздошного сегмента затруднена.

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием легочной артерии обнаружены массивные тромбы в зоне бифуркации правой и левой легочной артерий, с обеих сторон субтотальное нарушение проходимости нижнедолевых ветвей; участки тромбирования по протяжению 1–2-й сегментарных артерий, что соответствует двухсторонней ТЭЛА с объемом поражения 50–60% (рис. 3).

Уровень сердечного тропонина при поступлении не повышен – 0,019 нг/мл (N до 0,02 нг/мл).

Общий анализ крови: эритроциты – $3,59 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 76 г/л, гематокрит – 26%, лейкоциты – $6,86 \times 10^9/л$, тромбоциты – $256 \times 10^9/л$, СОЭ – 33 мм/ч.

Пациентке поставлен диагноз «Тромбоэмболия легочной артерии с объемом поражения 50–60%. Беременность 36 нед. Гипохромная анемия средней степени тяжести».

По индексу PESI пациентка отнесена к промежуточно-низкому риску 30-дневной смерти при ТЭЛА. Пациентке начата внутривенная инфузия нефракционированного гепарина со скоростью 1 000 ЕД/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В течение суток на фоне инфузии гепарина целевого повышения уровня АЧТВ достичь не удалось.

● **Рисунок 3.** Компьютерная томография органов грудной полости с контрастированием легочной артерии (фронтальная проекция). Стрелками обозначены тромбы в правой и левой легочных артериях

● **Figure 3.** Contrast-enhanced chest CT scan image of pulmonary artery (frontal view). Arrows indicate thrombi in the right and left pulmonary arteries



У пациентки был зарегистрирован эпизод кратковременного падения АД до 80/50 мм рт. ст. при повороте в кровати. При контрольной ЭхоКГ выявлено прогрессирующее увеличение полости ПЖ – до 3,52 см. В связи с этим было принято решение о проведении тромболитической терапии.

Начато лечение рекомбинантным тканевым активатором плазминогена Актилизе по схеме: болюсно в периферическую вену 10 мг в течение 2 мин, затем 90 мг струйно за 2 ч. В дальнейшем больная получала в течение суток инфузию нефракционированного гепарина 1 000 ЕД/ч под контролем АЧТВ. На следующие сутки больная переведена на терапию низкомолекулярным гепарином – эноксапарином в терапевтической дозе 0,8 мг/кг каждые 12 ч подкожно.

После проведенной тромболитической терапии отмечалось улучшение состояния – уменьшилась одышка. SpO₂ 98%. ЧДД 18 в минуту. ЧСС 90 уд/мин. АД 110/70 мм рт. ст. При контрольной ЭхоКГ отмечалось снижение систолического градиента на ТК до 22 мм рт. ст., уменьшение полости ПЖ до 2,9 см, уменьшение выраженности регургитации на ТК до 1-й степени. На третьи сутки пациентка была переведена в перинатальный центр для дальнейшего наблюдения.

Пациентка самостоятельно родила 12.01.2022 г. живого доношенного мальчика 3 390 г, 53 см, 8–9 баллов по Апгар. Кровопотеря в родах составила 250 мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возникновение ТЭЛА в данном случае, вероятно, было непосредственно связано с беременностью. Об этом можно судить по отсутствию в анамнезе женщины указаний на заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы и других факторов риска.

Тактика лечения пациентки строилась на основании определения тяжести ТЭЛА и риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смерти. По шкалам оценки пациентка имела промежуточно-низкий риск, что являлось показа-

нием для назначения антикоагулянтной терапии [10]. Также у пациентов из категории промежуточного риска рекомендуется тщательный мониторинг для своевременной диагностики декомпенсации гемодинамики с необходимостью применения спасительной реперфузионной терапии [17]. Отсутствие положительной динамики на фоне гепаринотерапии, а также ухудшение функции ПЖ по данным ЭхоКГ стали основанием для проведения тромболитической терапии в данном клиническом случае. При выборе препарата для тромболитиза учитывали, что тканевые активаторы плазминогена не проникают через плаценту и не имеют тератогенного эффекта [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, что проведенная тромболитическая терапия оказалась эффективной и безопасной для матери и плода, что подтверждает данные других исследований [16, 19]. Тромболитиз позволил благополучно завершить беременность, не приводя к развитию кровотечения в родах и послеродовом периоде.



Поступила / Received 20.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022

Принята в печать / Accepted 10.10.2022

Список литературы / References

1. Knight M., Nair M., Tuffnell D., Kenyon S., Shakespeare J., Brocklehurst P., Kurinczuk J.J. (eds.). *Saving Lives, Improving Mothers' Care – Surveillance of maternal deaths in the UK 2012-14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-14*. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2016. 120 p. Available at: <https://goo.su/swJFWa4>.
2. Parunov L.A., Soshitova N.P., Ovanesov M.V., Panteleev M.A., Serebriyskiy I.I. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105:167–184. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21105>.
3. Sultan A.A., West J., Tata L.J., Fleming K.M., Nelson-Piercy C., Grainge M.J. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):366–373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x>.
4. Greer I.A. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:203–207. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.203>.
5. Якушин С.С., Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Клинические проявления и диагностика тромбозов легочной артерии в рутинной клинической практике (данные Регионального сосудистого центра Рязанской области). *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2022;30(1):51–62. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ85405>.
6. Yakushin S.S., Nikulina N.N., Terkhovskaya Yu.V. Clinical Manifestations and Diagnosis of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice: Data from the Ryazan Regional Vascular Center. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;30(1):51–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ85405>.
7. Touhami O., Marzouk S.B., Bannasr L., Touaibia M., Souli I., Felfel M.A. et al. Are the Wells Score and the Revised Geneva Score valuable for the diagnosis of pulmonary embolism in pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;221:166–171. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.049>.
8. Elgendy I.Y., Fogerty A., Blanco-Molina A., Rosa V., Schellong S., Skride A. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Women Presenting with Venous Thromboembolism during Pregnancy and Postpartum Period: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2020;120:1454–1462. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714211>.
9. Murphy N., Broadhurst D.I., Khashan A.S., Gilligan O., Kenny L.C., O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG*. 2015;122:395–400. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12855>.
10. Righini M., Robert-Ebadi H., Elias A., Sanchez O., Moigne E.L., Schmidt J. et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy: A Multicenter Prospective Management Outcome Study. *Ann Intern Med*. 2018;169:766–773. <https://doi.org/10.7326/M18-1670>.
11. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54:1901647. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
12. MacDorman M.F., Declercq E., Cabral H., Morton C. Recent Increases in the U.S. Maternal Mortality Rate: Disentangling Trends From Measurement Issues. *Obstet Gynecol*. 2016;128:447–455. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001556>.
13. Chan W.S., Spencer F.A., Lee A.Y., Chunitil S., Douketis J.D., Rodger M., Ginsberg J.S. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. *CMAJ*. 2013;185:E194–E200. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120895>.
14. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M.A., James A.H. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3317–3359. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024802>.
15. Schaefer C., Hannemann D., Meister R., Eléfant E., Paulus W., Vial T. et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. *Thromb Haemost*. 2006;95(06):949–957. <https://doi.org/10.1160/TH06-02-0108>.
16. Quinlan D.J., McQuillan A., Eikelboom J.W. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2004;140(3):175–183. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00008>.
17. Martillotti G., Boehlen F., Robert-Ebadi H., Jastrow N., Righini M., Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1942–1950. <https://doi.org/10.1111/jth.13802>.
18. Meyer G., Vicaut E., Danays T., Agnelli G., Becattini C., Beyer-Westendorf J. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>.
19. Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H.H., Buerke M., Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):271–276. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-5709-z>.
20. Бочарова С.М., Анфалов Д.В. Положительный опыт ведения и родоразрешения беременной с посттромбофлебитическим синдромом и ТЭЛА во время беременности. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):400–404. Режим доступа: <http://naukamolod.rzgmu.ru/art/365>.
21. Bocharova S.M., Anfalov D.V. The positive experience of maternity and childbirth with postthrombotic syndrome and pulmonary embolism during pregnancy. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):400–404. (In Russ.) Available at: <http://naukamolod.rzgmu.ru/art/365>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Филиппов Е.В.

Написание текста – Мосейчук К.А.

Сбор и обработка материала – Андреева А.В.

Обзор литературы – Мосейчук К.А.

Перевод на английский язык – Мосейчук К.А.

Редактирование – Девятова Л.С., Данилов А.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Филиппов Е.В.

Contribution of the authors:*Concept of the article* – **Evgenii V. Filippov***Text development* – **Kseniia A. Moseichuk***Collection and processing of material* – **Anna V. Andreeva***Literature review* – **Kseniia A. Moseichuk***Statistical processing* – **Kseniia A. Moseichuk***Editing* – **Lyudmila S. Devyatova, Alexander V. Danilov***Approval of the final version of the article* – **Evgenii V. Filippov****Информация об авторах:**

Андреева Анна Викторовна, ассистент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; врач-кардиолог, Областной клинический кардиологический диспансер; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96; Andreeva_Anna76@mail.ru

Данилов Александр Васильевич, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; главный врач, Областной клинический кардиологический диспансер; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96; edan6281@mail.ru

Девятова Людмила Сергеевна, заместитель главного врача по лечебной работе, Областной клинический кардиологический диспансер; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96; ludmiladevyatova@mail.ru

Мосейчук Ксения Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; ka.moseychuk@gmail.com

Филиппов Евгений Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; dr.philippov@gmail.com

Information about the authors:

Anna V. Andreeva, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vosokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; Cardiologist, Regional Clinical Cardiologic Hospital; 96, Stroykov St., Ryazan, 39026, Russia; Andreeva_Anna76@mail.ru

Alexander V. Danilov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vosokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; Head Physician, Regional Clinical Cardiologic Hospital; 96, Stroykov St., Ryazan, 39026, Russia; edan6281@mail.ru

Lyudmila S. Devyatova, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Regional Clinical Cardiologic Hospital; 96, Stroykova St., Ryazan, 39026, Russia; ludmiladevyatova@mail.ru

Kseniia A. Moseichuk, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vosokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; ka.moseychuk@gmail.com

Evgenii V. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vosokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; dr.philippov@gmail.com

Опportunистический скрининг семейной гиперхолестеринемии на основании анализа данных наблюдательных регистров

О.В. Гайсёнок, <https://orcid.org/0000-0002-2379-0450>, ovgaisenok@fgu-obp.ru

Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6

Резюме

Введение. Своевременная диагностика семейной гиперхолестеринемии (СГХС) повсеместно остается на низком уровне. Это приводит к раннему формированию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и увеличивает риски развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц молодого и среднего возраста.

Цель. Выявить пациентов с СГХС на основании Dutch Lipid Clinic Network Criteria по данным анализа электронных баз данных двух наблюдательных регистров.

Материалы и методы. Из 10 606 участников регистра Дуплекс и Лабораторного регистра на основании наличия зарегистрированных в базах данных показателей ХС и ХС ЛПНП и критерия возраста до 60 лет включительно были отобраны 3 895 человек. В качестве критериев гетерозиготной СГХС использовались голландские критерии (DCLN): определенная СГХС при наличии >8 баллов, вероятная СГХС при наличии 6–8 баллов, возможная СГХС при наличии 3–5 баллов. Группы определенная и вероятная СГХС были объединены в группу потенциальная СГХС.

Результаты. Уровень ХС ЛПНП ≥ 5 ммоль/л и $\geq 6,5$ ммоль/л были выявлены соответственно у 8,7 и 0,7% участников исследования. Среди них было выявлено только 2 пациента, у которых критерий DCLN был >8 баллов. Наличие потенциальной СГХС констатировано у 13 пациентов. При пересчете на 100 тыс человек средняя распространенность потенциальной СГХС составила 334/100 000 человек (0,33%).

Выводы. Опportunистический скрининг – доступный эффективный инструмент в руках практикующих врачей для оптимизации выявления пациентов с СГХС. Оптимальными критериями для скрининга СГХС являются голландские критерии (DCLN). Хорошо зарекомендовавший себя метод анализа электронных баз данных на основе изучения электронных медицинских карт, применение модели потенциальной СГХС и автоматизированная интеграция полученных данных могут существенно облегчить поставленную задачу. Необходимо проведение исследований на более крупных когортах пациентов для улучшения выявляемости СГХС среди лиц молодого возраста.

Ключевые слова: атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, диагностика, Dutch Lipid Clinic Network Criteria, регистр Дуплекс, Лабораторный регистр, электронные базы данных

Для цитирования: Гайсёнок О.В. Опportunистический скрининг семейной гиперхолестеринемии на основании анализа данных наблюдательных регистров. *Медицинский совет.* 2023;17(6):22–27. <https://doi.org/10.21518/ms2022-043>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Opportunistic screening for familial hypercholesterolemia based on observational registries data analysis

Oleg V. Gaisenok, <https://orcid.org/0000-0002-2379-0450>, ovgaisenok@fgu-obp.ru

United Hospital with Outpatient Department Administrative Department of the President of the Russian Federation; 6, Michurinsky Ave., Moscow, 119285, Russia

Abstract

Introduction. Early diagnosis of FH is generally low. This leads to the early formation of atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD) and increases the risk of cardiovascular complications in young and middle-aged people.

Aim. Identification of HeFH patients using the Dutch Lipid Clinic Network Criteria based on the analysis of electronic databases of two observational registries.

Materials and methods. 3,895 persons were selected from 10,606 participants in the Duplex and Laboratory registries based on the presence of TC and LDL-C indicators registered in the databases and the criterion of age up to 60 years. Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DCLN) were used as criteria for HeFH: "definite" in the presence of >8 points, "probable" in the presence of 6–8 points, "possible" FH in the presence of 3–5 points. The "definite" and "probable" groups were combined into "potential" FH group.

Results. LDL-C levels ≥ 5 mmol/L and ≥ 6.5 mmol/L were detected in 8.7% and 0.7% of study participants, respectively. Among them, only 2 patients with DCLN criterion >8 points were identified. Potential FH was found in 13 patients. When recalculated per 100,000, the average prevalence of potential FH was 334/100,000 people (0.33%).

Conclusions. Opportunistic screening is an affordable and effective tool in the hands of clinicians to optimize the detection of FH patients. It is advisable to use DCLN criteria, which are optimal as FH criteria. A well-proven method for analyzing electronic

databases based on the study of electronic medical records, the use of a "potential" FH model and automated integration of the obtained data can significantly facilitate the task. Studies on larger cohorts of patients are needed to improve the detection of FH among young people.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular diseases, diagnostics, Dutch Lipid Clinic Network Criteria, Duplex Registry, Laboratory Registry, electronic databases

For citation: Gaisenk O.V. Opportunistic screening for familial hypercholesterolemia based on observational registries data analysis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-043>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперхолестеринемия является одним из хорошо изученных факторов риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), широко распространенным в популяции. При этом назначаемость патогенетически оправданной гиполипидемической терапии остается низкой среди имеющих ее людей, особенно у лиц молодого и среднего возраста [1]. Особого внимания требуют пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), которая способствует развитию АССЗ в более раннем возрасте. Известно, что СГХС приводит не только к раннему коронарному атеросклерозу и развитию инфаркта миокарда (ИМ) в молодом возрасте [2], но также и к значимому поражению сонных артерий и цереброваскулярным осложнениям [3]. Считается, что гетерозиготная форма заболевания (ГеСГХС) имеет распространенность в популяции в 1 : 200–1 : 500 и в среднем составляет 1 : 311 [4], или по другим данным 0,40% (95% ДИ от 0,29 до 0,54%) [5]. Ориентировочная распространенность ГеСГХС в России составляет 1 : 300 (0,33%) [6]. Предполагаемая частота выявления СГХС в Израиле оказалась сопоставимой с российской и составила 1:285. Такие данные были получены в крупном когортном исследовании, в которое были включены 12 494 человека. При этом у большинства из них уровень ХС ЛПНП не соответствовал целевым значениям и только четверть из них получали медикаментозное лечение [7].

Недостаточную эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с ГХС регистрируют во всех странах мира [8]. Использование высоких доз статинов в сочетании с эзетимибом, а при необходимости с ингибиторами PCSK9, остается крайне низким по ряду причин, вследствие этого большое количество пациентов с СГХС не достигает целевых показателей ХС ЛПНП в соответствии с существующими рекомендациями.

Своевременная диагностика ГеСГХС также остается на низком уровне [9]. В связи с этим создаются различные варианты и модели для оптимизации скрининга СГХС в популяции. Английскими авторами предложен метод, объединяющий каскадный скрининг (генетическое тестирование родственников человека с выявленной мутацией генов, лежащих в основе развития СГХС) и скрининга «ребенок–родитель» (исследование ХС и ХС ЛПНП у детей во время проведения ежегодной вакцинации, согласно календарю прививок, и родителей детей с СГХС). Этот метод позволит ускорить выявление всех потенци-

альных пациентов с СГХС в популяции. При использовании данной модели каскадного скрининга для России предположительное время выявления 50% случаев СГХС в российской популяции составит не менее 30 лет [10].

Одним из наиболее распространенных подходов является оппортунистический скрининг, который подразумевает выявление пациентов с СГХС среди пациентов, обращающихся в медицинские учреждения на основании анализа уровня ХС и ХС ЛПНП [11].

В большинстве случаев отсутствуют точные данные о распространенности данной патологии среди популяции конкретных стран. Имеющиеся данные основываются либо на анализе локальных регистров, либо на анализе электронных баз данных систем здравоохранения. Для скрининговой диагностики СГХС в европейских странах обычно используют голландские (Dutch Lipid Clinic Network Criteria – DLCNC) или английские (Simon Broome Register – SBR) критерии – это модели, основанные на анализе как липидных параметров, так и клинических симптомов [12, 13].

Не у всех пациентов клиническая постановка диагноза СГХС на основании критериев DLCNC как определенная подтверждается результатами генетического тестирования. У пациентов даже с более низким уровнем ХС ЛПНП выявляются мутации, типичные для СГХС при генетическом исследовании [2]. Приблизительно у 30% пациентов с определенным клиническим диагнозом СГХС он не подтверждается при генетическом исследовании. Возможным объяснением этому может быть наличие иных мутаций, отличных от наиболее частых и известных мутаций генов LDLR, PCSK9 и APOB100, входящих в стандартные панели генетического тестирования, и невозможность обнаружения новых неизвестных вариантов генов и их мутаций с помощью имеющихся в настоящее время методов исследования [14]. Более того, у представителей разных национальностей определяются свои новые уникальные мутации генов кроме стандартных известных [15, 16].

Многие развитые страны (в особенности такие как Дания, Нидерланды) давно уделяют активное внимание проблеме выявления СГХС путем проведения наблюдательных скрининговых исследований и создания регистров наблюдения данных пациентов [12, 17]. Так как известно, что решение отказаться от скрининга на семейную гиперхолестеринемия является ошибочным для политики национальных систем здравоохранения в отношении уменьшения бремени АССЗ в популяции [18, 19].

Отсутствие общей осведомленности о СГХС среди населения и медицинского сообщества привело к тому, что только не более 1% пациентов с СГХС были диагностированы и получили адекватное лечение [4].

Всемирная организация здравоохранения признала СГХС и АССЗ приоритетным направлением общественного здравоохранения в 1998 г. В 2018 г. Фонд семейной гиперхолестеринемии (Familial Hypercholesterolemia Foundation) и Всемирная федерация сердца (World Heart Federation) приняли 9 обновленных рекомендаций, касающихся государственной политики, осведомленности населения и медицинского сообщества, скрининга, тестирования и диагностики, подходов к лечению и созданию регистров. На основании данных рекомендаций многие государства получают возможность предотвратить АССЗ у своих граждан, страдающих тяжелой гиперхолестеринемией, и в том числе носителей генов, ассоциированных с СГХС [19].

Некоторые страны только в последнее время акцентировали внимание на этой проблеме и стали создавать регистры пациентов с СГХС в своей популяции (Вьетнам, Турция) [15, 20]. Это же касается и России [21].

Целью настоящего исследования являлось выявление пациентов с СГХС на основании Dutch Lipid Clinic Network Criteria по данным анализа электронных баз данных двух наблюдательных регистров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное исследование было выполнено с использованием электронных медицинских баз данных двух наблюдательных регистров: регистра Дуплекс (2013) и Лабораторного регистра (2016). Подробная методология их проведения была описана ранее в предыдущих публикациях [22–25]. Критериями включения в исследование был возраст до 60 лет включительно (что соответствует критериям ВОЗ для лиц молодого и среднего возраста), а также наличие зарегистрированных в базах данных показателей ХС ЛПНП.

В качестве критериев гетерозиготной СГХС использовались критерии голландской сети липидных клиник (DCLNC): определенная СГХС при наличии >8 баллов, вероятная СГХС при наличии 6–8 баллов, возможная СГХС при наличии 3–5 баллов [12]. Группы определенная и вероятная СГХС были дополнительно объединены в группу потенциальная СГХС. Окончательное распределение пациентов на группы было основано на подробном анализе характеристик пациентов: семейном или личном анамнезе АССЗ, ранних проявлениях ИБС, перенесенного ИМ и инсульта, операций ревазуляризации (ЧКВ, АКШ, каротидная эндартерэктомия), наличия заболевания периферических артерий (анализировались данные дуплексного сканирования сонных артерий и артерий нижних конечностей из электронной истории болезни).

Учитывая цели и задачи, поставленные в данном исследовании, применения сложных статистических инструментов не требовалось; применялись стандартные процедуры описательной статистики.

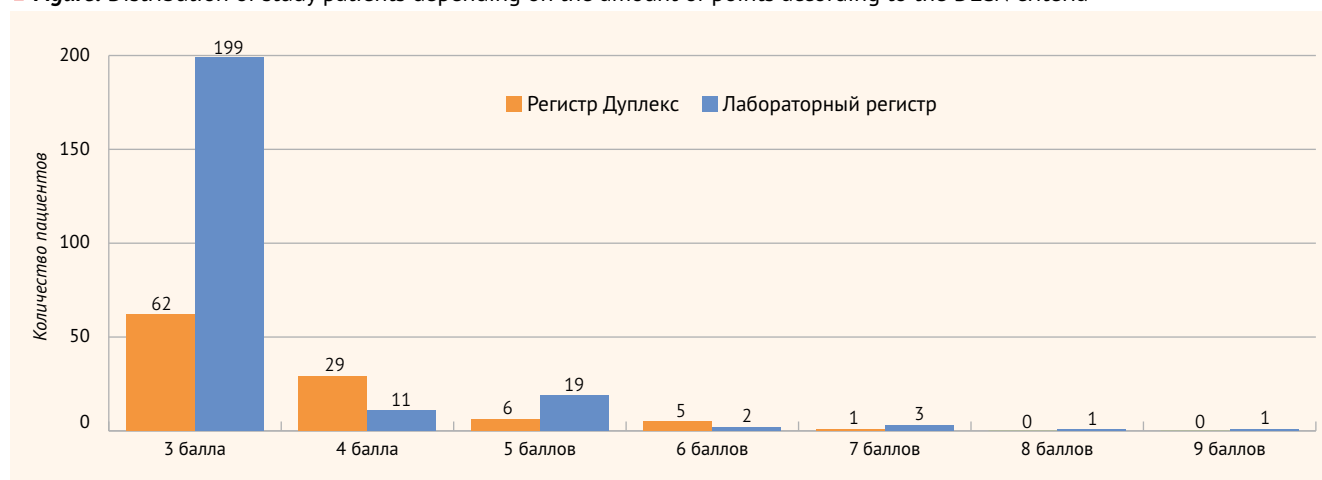
РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 10 606 участников данных двух регистров на основании критериев включения 3895 человек были отобраны для включения в настоящее исследование. Критериями исключения в соответствии с целью поставленной в данном исследовании были возраст, выходящий за пределы установленного диапазона на дату обследования (старше 60 лет), и отсутствие результатов анализа ХС ЛПНП в базе данных. Тяжелая гиперхолестеринемия не часто выявлялась в данной объединенной выборке: уровень ХС ЛПНП $\geq 6,5$ ммоль/л был обнаружен только у 0,7% участников исследования, а уровень ХС ЛПНП ≥ 5 ммоль/л был выявлен у 8,7%. Подробные данные о распределении пациентов в зависимости от уровня ХС ЛПНП и градации баллов по критерию DLCN представлены в *табл. 1* и на *рис.*

- **Таблица 1.** Распределение пациентов в зависимости от уровня ХС ЛПНП и градации баллов по критериям DLCN
- **Table 1.** Distribution of patients depending on the LDL-C level and the point's gradation according to the DLCN criteria

Критерии	Регистр Дуплекс, 2013 (n = 2550)		Лабораторный регистр, 2016 (n = 8056)	
Отобраны пациенты в возрасте до 60 лет включительно, с данными ОХС и ХС ЛПНП	n = 1179	Добавлены баллы, если есть семейный анамнез – 1 балл, собственный анамнез: преждевременное развитие ИБС – 2 балла, раннее развитие атеросклероза брахиоцефальных артерий и/или артерий н/к – 1 балл	n = 2716	Добавлены баллы, если есть семейный анамнез – 1 балл, собственный анамнез: преждевременное развитие ИБС – 2 балла, раннее развитие атеросклероза брахиоцефальных артерий и/или артерий н/к – 1 балл
ХС ЛПНП >8,5 ммоль/л (соответствует 8 баллам DLCNC)	0	0	0	0
ХС ЛПНП 6,5–8,4 ммоль/л (соответствует 5 баллам DLCNC)	6 чел.	+1 балл – 3 чел.	21 чел.	+4 балла – 1 чел. +3 балла – 1 чел. +2 балла – 3 чел. +1 балл – 2 чел.
ХС ЛПНП 5,0–6,4 ммоль/л (соответствует 3 баллам DLCNC)	97 чел.	+4 балла – 1 чел. +3 балла – 2 чел. +2 балла – 3 чел. +1 балл – 29 чел.	215 чел.	+2 балла – 5 чел. +1 балл – 11 чел.

- **Рисунок.** Распределение пациентов исследования в зависимости от суммы баллов по критериям DLCN
- **Figure.** Distribution of study patients depending on the amount of points according to the DLCN criteria



- **Таблица 2.** Распространенность возможной, вероятной и потенциальной СГХС

- **Table 2.** Prevalence of possible, probable and potential HeFH

Принадлежность к определенному типу СГХС на основании критериев DLCNC	Регистр Дуплекс, 2013 (скрининговая часть по СГХС, n = 1179)	Лабораторный регистр, 2016 (скрининговая часть по СГХС, n = 2716)
Потенциальная СГХС (комбинированная определенная и вероятная)	6 (0,5%)	7 (0,26%)
Возможная СГХС	97 (8,23%)	229 (8,43%)
Маловероятная СГХС	1076 (91,26%)	2480 (91,31%)

Среди всех 3 895 участников исследования было выявлено только 2 пациента, у которых критерий DLCN был >8 баллов. Наличие потенциальной СГХС (определенная и вероятная комбинированная СГХС, с оценкой критерия DLCN ≥ 6 баллов) было констатировано у 13 пациентов (табл. 2). При пересчете на 100 тыс человек средняя распространенность потенциальной СГХС составила 334/100 000 человек (0,33%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая недостаточную информацию по распространенности в популяции СГХС, любые крупные исследования в этом направлении играют важную роль для медицинского и научного сообщества, в том числе для анализа данных наблюдательных регистров клинической практики.

Анализ выявляемости ГХС в предыдущих российских исследованиях, как правило, не подразумевал строгого соблюдения параметров скрининга в соответствии с DLCNC, поэтому оценивалась выявляемость ГХС, а не возможной вероятной СГХС. Так, в исследовании ЭССЕ за критерии ГХС были приняты значения ОХС > 5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3 ммоль/л [26].

В Российском регистре ГХС (РосГХС), подразумевавшем скрининг именно на предмет семейной ГХС, критерии более соответствовали SBR критериям (ОХС $> 7,5$ ммоль/л, ХС ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л), нежели DLCN критериям [21].

В выборке пациентов регистра Рекваза (n = 1642) данные анализа ОХС имели 1271 человека, а данные по ХС ЛПНП только 7%. Уровень ОХС более 6,2 ммоль/л был зарегистрирован у 561 пациента. А отбор пациентов с предполагаемой СГХС осуществлялся на тех же критериях, что и в РосГХС (ОХС $> 7,5$ ммоль/л, ХС ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л), и их количество таким образом составило 155 человек (12%) [27].

Таким образом, во многих предыдущих российских исследованиях отбор пациентов был основан на выборе пограничных уровней ОХС и ХС ЛПНП, предложенных в SBR критериях [13]. Но их полноценное использование возможно лишь при сопоставлении с клиническим осмотром пациента, т. к. дополнительным основополагающим критерием для постановки диагноза СГХС является наличие ксантоматоза сухожилий. Кроме этого необходимо учитывать собственный и семейный сердечно-сосудистый анамнез, а также желательность проводить осмотр ближайших родственников пациента с СГХС. В противном случае несоблюдение всех указанных критериев приводит к существенной гипердиагностике СГХС.

Так, в исследовании Аверковой А.О и др. частота определенной / возможной СГХС по критериям голландских липидных клиник составила 1,9%, а по критериям Simone Broome Register доля больных с вероятной СГ составила 6,5% [28]. При этом стоит отметить, что данные результаты почти в 4 раза превышают предполагаемую распространенность в общей популяции при использовании тех же диагностических шкал [21].

Не последнюю роль при этом играет и объем изучаемой выборки пациентов, что подтвердили P. Hu et al. в выполненном ими систематическом обзоре и метаанализе данных. Исследования с ≤ 10 000 участников показали более высокую распространенность СГХС (1 : 200–289) по сравнению с более крупными когортами (1 : 365–407; $p < 0,001$) [4]. При этом суммарная распространенность данной патологии среди пациентов с АССЗ оказалась в 18 раз выше, чем в группе пациентов, обращавшихся за консультативной медицинской помощью к врачам общей практики.

Скрининг СГХС иногда осуществляется в избирательных когортах пациентов, таких как пациенты с ОКС и ИМ. Но полученные в таких исследованиях данные не могут быть сопоставимы с распространенностью данной патологии в общей популяции по понятным основаниям [2]. Особенно когда выявляются методические вопросы в отношении отбора пациентов с СГХС. Так, при выявлении пациентов с СГХС среди пациентов с ОКС в обобщенной базе регистров Оракул I и II диагноз СГХС устанавливался при наличии 4 и более баллов по критериям DLCNC, хотя последние валидируют диагноз вероятной СГХС при наличии 5 и более баллов, а определенной – 8 и более. Таким образом, распространенность СГХС в данном исследовании составила 4,3% (при этом был зарегистрирован средний уровень ОХС $6,9 \pm 1,6$ ммоль/л, ХС ЛПНП $5,0 \pm 1,3$ ммоль/л) [29].

Исследования по каскадному скринингу, включающему генетическое тестирование, выполненные в нашей стране, характеризуются исключительно малым количеством включенных пациентов, в силу организационных и финансовых сложностей в отношении их проведения [30]. В связи с этим реальной альтернативой стоит рассматривать применение оппортунистического скрининга [11] с использованием модели потенциальной СГХС [2, 31] и хорошо зарекомендовавшего себя метода анализа электронных баз данных [32], что и было реализовано в настоящем исследовании.

Стоит отметить ограничения по возрасту при отборе пациентов в данном исследовании, которые соответство-

вали критериям ВОЗ для лиц молодого и среднего возраста (до 60 лет), и были связаны с известным фактом, что выявляемость гиперлипидемии в популяции существенно увеличивается с возрастом: с 10% среди лиц в возрасте 30 лет до 80% среди лиц в возрасте старше 65 лет [33].

ВЫВОДЫ

Оппортунистический скрининг является доступным и эффективным инструментом в руках практикующих врачей для оптимизации выявления пациентов с СГХС. В качестве критериев СГХС целесообразно использовать критерии голландской сети липидных клиник (DCLNC), которые являются оптимальными. Хорошо зарекомендовавший себя метод анализа электронных баз данных на основе изучения электронных медицинских карт и историй болезней, применение модели потенциальной СГХС (объединяющей определенную и вероятную) и автоматизированная интеграция полученных данных могут существенно облегчить поставленную задачу. Необходимо дальнейшее проведение подобных исследований на более крупных когортах российских пациентов для улучшения выявляемости СГХС в популяции лиц молодого возраста для своевременного назначения патогенетически оправданной терапии с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Поступила / Received: 27.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised: 15.05.2022
Принята в печать / Accepted: 17.03.2023

Список литературы / References

1. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., Islam S., Li W., Liu L. et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med.* 2014;371(9):818–827. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311890>.
2. Bogsrud M.P., Øyri L.K.L., Halvorsen S., Atar D., Lerer T.P., Holven K.B. Prevalence of genetically verified familial hypercholesterolemia among young (<45 years) Norwegian patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Clin Lipidol.* 2020;14(3):339–345. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.002>.
3. Wang Z., Liu W., Jiang L., Wang L., Yu W. The use of high-resolution MRI to detect thrombosis and lipid-rich carotid artery plaques in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(1):31–35. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.1.31>.
4. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T., Sharabiani M.T.A., Jones R.S., Watts G.F. et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2020;141(22):1742–1759. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>.
5. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e016461. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016461>.
6. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гафаров В.В., Гуревич В.С. и др. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2015;(2):5–16. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/135>.
7. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гафаров В.В., Гуревич В.С. et al. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. Presidium of the Expert Council. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2015;(2):5–16. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/135>
8. Elis A., Leventer-Roberts M., Bachrach A., Lieberman N., Durst R., Knobler H., Balicer R. The characteristics of patients with possible familial hypercholesterolemia-screening a large payer/provider healthcare delivery system. *QJM.* 2020;113(6):411–417. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz327>.
9. Alonso R., Perez de Isla L., Muñoz-Grijalvo O., Mata P. Barriers to Early Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16(1):11–25. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S192401>.
10. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S. et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478–3490. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>.
11. Wald D.S., Bestwick J.P. Reaching detection targets in familial hypercholesterolemia: Comparison of identification strategies. *Atherosclerosis.* 2020;293:57–61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.028>.
12. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3):S1–S8. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.04.003>.
13. Umans-Eckenhausen M.A., Defesche J.C., Sijbrands E.J., Scheerder R.L., Kastelein J.J. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet.* 2001;357(9251):165–168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03587-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03587-X).
14. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis.* 1999;142(1):105–112. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9920511/>.
15. Corral P., Bañares V., Sáenz B., Zago V., Sarobe A., López G. et al. Phenotype of definite familial hypercholesterolemia with negative genetic study in Argentina. *Arch Cardiol Mex.* 2020;90(2):130–136. <https://doi.org/10.24875/ACME.M20000106>.

15. Truong T.H., Do D.L., Kim N.T., Nguyen M.T., Le T.T., Le H.A. Genetics, Screening, and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Experience Gained From the Implementation of the Vietnam Familial Hypercholesterolemia Registry. *Front Genet.* 2020;(11):914. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00914>.
16. Kellogg G., Thorsson B., Cai Y., Wisotzkey R., Pollock A., Akana M. et al. Molecular screening of familial hypercholesterolemia in Icelanders. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(6):508–514. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1795919>.
17. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956–3964. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1563>.
18. Wald D.S., Martin A.C. Decision to reject screening for familial hypercholesterolaemia is flawed. *Arch Dis Child.* 2021;106(6):525–526. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319168>.
19. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon K.A., Patel J., Aguilar-Salinas C., Ahmed C.D., Alkhinfsawi M., Almahmeed W. et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):217–229. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5173>.
20. Kose E., Kose M., Ozturk S.I., Ozcan E., Onay H., Ozkan B. Cascade screening and treatment of children with familial hypercholesterolemia in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(10):1251–1256. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0234>.
21. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И. и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;(2):5–15. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/197>
22. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И. et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2017;(2):5–15. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/197>.
23. Гайсёнок О.В., Курносов П.А., Леонов А.С., Затеишчиков Д.А. Скрининг семейной гиперхолестеринемии среди пациентов в возрасте до 40 лет, подвергнутых дуплексному сканированию сонных артерий, по данным локального регистра. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):37–41. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890937-41>.
24. Gaisienok O.V., Kurnosov P.A., Leonov A.S., Zateyshchikov D.A. Screening of familial hypercholesterolemia among patients in age under 40 years old exposed by duplex scanning of carotid arteries by the local registry data. *Терапевтический Архив.* 2018;90(9):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890937-41>.
25. Gaisienok O., Drapkina O. Gender differences in the detection of carotid atherosclerosis by DUPLEX registry cross-sectional study results. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022;92(4):2128. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2022.2128>.
26. Гайсёнок О.В., Леонова М.В. Индекс гетерогенности эритроцитов как биомаркер тяжести хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов. *Медицинский совет.* 2021;(14):134–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-134-140>.
27. Gaisienok O.V., Leonova M.V. Red blood cell distribution width as a bio-marker of chronic heart failure severity in elderly patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(14):134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-134-140>.
28. Гайсёнок О.В. Сравнительный анализ вариабельности индекса гетерогенности эритроцитов в зависимости от принадлежности к определенной нозологической группе болезней по классификации МКБ-10. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(8):487–491. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-487-491>.
29. Gaisienok O.V. Comparative analysis of RDW variability depending on belonging to a defined nosological group of diseases according to ICD-10 classification. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2020;65(8):487–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-487-491>.
30. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):15–23. <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
31. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A. et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2016;19(1):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
32. Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Марцевич С.Ю. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра Рекваза). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;10(6):612–616. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616>.
33. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Moseychuk K.A., Martsevich S.Yu. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the Recvasa registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):612–616. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616>.
34. Аверкова А.О., Бразжник В.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Иванцов Е.Н. и др. Распространенность семейной гиперлипидемии у больных с ранним развитием острого коронарного синдрома. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017;(1):103–108. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28991253>.
35. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Hasanov N.R., Ivantsov E.N. et al. The prevalence of familial hyperlipidemia in patients with the early onset of acute coronary syndrome. *Kremlin Medicine Journal.* 2017;(1):103–108. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28991253>.
36. Аверкова А.О., Бразжник В.А., Рогожина А.А., Евдокимова М.А., Королева О.С., Сизгунов Д.С. и др. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома. *Кардиология.* 2018;58(8):12–17. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10158>.
37. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Rogozhina A.A., Evdokimova M.A., Koroleva O.S., Sizgunov D.S. et al. Family History of Cardiovascular Disease in Patients With Early Development of Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya.* 2018;58(8):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10158>.
38. Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Гиполипидемическая терапия у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. *Кардиология.* 2019;59(3):27–35. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10238>.
39. Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Tihova G.P. Lipid Lowering Therapy with Statins in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Kardiologiya.* 2019;59(3):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10238>.
40. Pajak A., Szafrañec K., Polak M., Drygas W., Piotrowski W., Zdrojewski T., Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016;12(4):687–696. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59700>.
41. Safarova M.S., Liu H., Kullo I.J. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: the SEARCH study. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1230–1239. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.08.001>.
42. Davis J.W., Chung R., Juarez D.T. Prevalence of comorbid conditions with aging among patients with diabetes and cardiovascular disease. *Hawaii Med J.* 2011;70(10):209–213. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162595/>.

Информация об авторе:

Гайсёнок Олег Владимирович, к.м.н., заведующий терапевтическим отделением с кардиоревматологическими койками, главный специалист терапевтической службы, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6; ovgaisienok@fgu-obp.ru

Information about the author:

Oleg V. Gaisienok, Cand. Sci. (Med.), Head of the Therapeutic Department with Cardiorheumatological Beds, Chief Specialist of the Therapeutic Service, United Hospital with Outpatient Department Administrative Department of the President of the Russian Federation; 6, Michurinsky Ave., Moscow, 119285, Russia; ovgaisienok@fgu-obp.ru

Опыт лечения больных тромбоэмболией легочной артерии с использованием апиксабана и ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина

Н.Ю. Семиголовский^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>, semigolovski@yandex.ru

С.О. Мазуренко^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, dr_mazurenko@mail.ru

И.С. Симутис^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>, simutis@mail.ru

Л.Г. Ермолаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5040-6768>, larerm@mail.ru

С.Н. Семиголовский⁵, <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>, semigolovski@yandex.ru

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

² Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

³ Городская больница №3 Святого Великомученика Георгия; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный проспект, д. 1

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁵ Научно-исследовательский лечебный центр «Деома»; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, д. 49–51

Резюме

Введение. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одна из ведущих причин смерти даже у госпитализированных пациентов. Результаты ее стандартного лечения разочаровывают. Нами с 2004 г. апробирован новый способ лечения гемодинамически незначимой ТЭЛА (собственный патент РФ от 2002 г. RU 2224525 C1) путем применения нефракционированного гепарина (НФГ) в ультразвуковых ингаляциях (УЗИГ) небулайзером, с 2014 г. – в комбинации с приемом апиксабана.

Цель. Усовершенствовать методики лечения ТЭЛА.

Материалы и методы. Проанализирована госпитальная летальность 713 пациентов отделения кардиореанимации с гемодинамически незначимой ТЭЛА в период с 1 января 2002 по 31 декабря 2017 г. С 2004 г. пациенты получали УЗИГ в дозе 5000 ЕД НФГ 2 раза в сутки. С 2014 г. УЗИГ были дополнены оральным антикоагулянтом апиксабаном: 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и по 5 мг 2 раза в сутки в последующем.

Результаты и обсуждение. Отмечена отчетливая тенденция к снижению госпитальной летальности пациентов с ТЭЛА, совпадающая по времени с началом применения УЗИГ. Ни развития системных кровотечений, ни формирования гепарин-индуцированной тромбоцитопении не наблюдалось. Приводятся клинические наблюдения успешной редукции нарушения перфузии легких, подтвержденные повторным скинтиграфическим исследованием с интервалом 7 дней. Поскольку НФГ, в отличие от низкомолекулярных гепаринов, рекомендуется пациентам с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) и при выраженном ожирении, методика УЗИГ у таких пациентов имеет преимущества перед использованием низкомолекулярных гепаринов.

Заключение. УЗИГ – доступная, простая, безопасная и эффективная методика лечения пациентов с гемодинамически незначимой ТЭЛА, особенно если она дополнена использованием апиксабана. Отчетливое улучшение перфузии легких занимает 1 нед., что доказывается динамикой скинтиграфических изображений.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, парентеральные антикоагулянты, пероральные антикоагулянты, перфузионная скинтиграфия легких, небулайзер

Для цитирования: Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О., Симутис И.С., Ермолаева Л.Г., Семиголовский С.Н. Опыт лечения больных тромбоэмболией легочной артерии с использованием апиксабана и ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина. *Медицинский совет.* 2023;17(6):28–34. <https://doi.org/10.21518/ms2022-048>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in the treatment of patients with pulmonary embolism using apixaban and ultrasound inhalations of unfractionated heparin

Nikita Yu. Semigolovskii^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>, semigolovski@yandex.ru

Sergey O. Mazurenko^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, dr_mazurenko@mail.ru

Jonas S. Simutis^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>, simutis@mail.ru

Larisa G. Ermolaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5040-6768>, larerm@mail.ru

Savva N. Semigolovskii⁵, <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>, semigolovski@yandex.ru

¹ St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

³ City Hospital No. 3 named after St. George the Great Martyr; 1, Severny Ave., St Petersburg, 194354, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁵ Scientific Research Medical Center "Deoma"; 49–51, Bolshoy Ave., Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199178, Russia

Abstract

Introduction. Pulmonary embolism (PE) is one of the leading causes of death even in hospitalized patients. The standard treatment results are disappointing. Since 2004, we have tested a new method for the treatment of hemodynamically insignificant PE (own patent RU2224525C1) by using unfractionated heparin (UFH) in ultrasound inhalations with a nebulizer, since 2014 – in combination with apixaban.

Aim. To improve the treatment of PE.

Materials and methods. The hospital mortality rate of 713 patients of the cardiac intensive care unit with hemodynamically insignificant PE (from January 1, 2002 to December 31, 2017) was studied. Since 2004, patients have received ultrasound UFH (5000 units twice a day). Since 2014, nebulased UFH has been supplemented with the use of apixaban (10 mg twice a day for 7 days and 5 mg twice a day thereafter).

Results and discussion. There is a distinct tendency to the PE hospital mortality decrease, coinciding with the nebulased UFH use (illustrated by a diagram). Neither the systemic bleeding nor the heparin-induced thrombocytopenia were observed. Clinical cases show first reduction of perfusion disorders are seeing scintigraphically in 7 days. Unlike LMWH UFH is recommended in severe kidney damage and obesity, thus ultrasound technique has advantages in such patients.

Conclusions. Nebulased UFH is an available, simple, safe and effective in treatment of hemodynamically insignificant PE, especially with the use of apixaban. A real improvement in lung perfusion takes 1 week, as shown scintigraphically.

Keywords: pulmonary embolism, parenteral anticoagulants, oral anticoagulants, perfusion scintigraphy of the lungs, nebulized heparin

For citation: Semigolovskii N.Yu., Mazurenko S.O., Simutis I.S., Ermolaeva L.G., Semigolovskii S.N. Experience in the treatment of patients with pulmonary embolism using apixaban and ultrasound inhalations of unfractionated heparin. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(6):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-048>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из ведущих причин смерти среди сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта: 30-дневная летальность составляет 9–11%, 3-месячная – 8,6–17% [1]. При этом ТЭЛА называют самой частой из причин предотвратимой смерти госпитализированных пациентов. Актуальность проблемы лечения и профилактики ТЭЛА в мировой практике подтверждается большой частотой пересмотров клинических рекомендаций ведущими научными обществами и ассоциациями.

Между тем в странах Европы, Азии и США в последние годы наметилась тенденция к снижению случаев фатальной ТЭЛА, что связывают с более эффективной консервативной терапией, внедрением инвазивных вмешательств и следованием рекомендациям [2]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ТЭЛА (2019, 2020) приводятся графики ежегодного количества случаев ТЭЛА и летальности при этом заболевании за период 1997–2013 гг., где очевиден рост первых и снижение последней (рис. 1) [2].

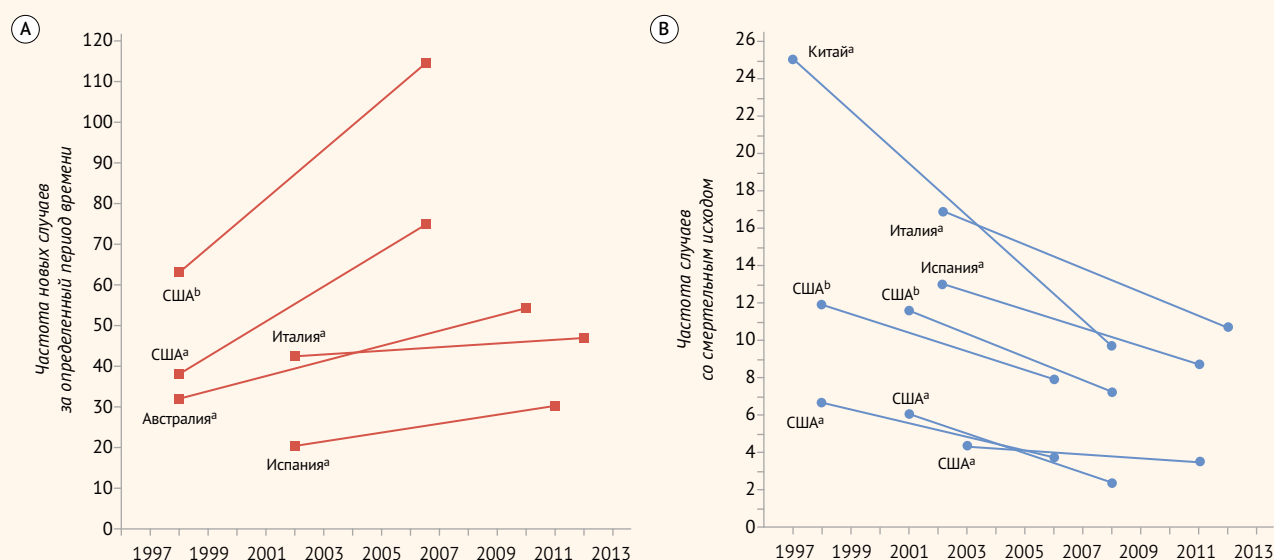
Как известно, у пациентов с ТЭЛА высокой или промежуточной вероятности терапию антикоагулянтами следует начинать незамедлительно. В соответствии с современными рекомендациями по лечению ТЭЛА антикоагулянтная терапия осуществляется путем подкожного введения

низкомолекулярного гепарина (НМГ) сообразно массе тела пациента или фондапаринукса или внутривенного введения нефракционированного гепарина (НФГ) [2, 3]. При стартовой антикоагулянтной терапии предпочтение отдается НМГ и фондапаринуксу, применение которых ассоциировано с более низким риском развития больших кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) по сравнению с НФГ. Применение тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов с немассивными ТЭЛА (со стабильной гемодинамикой) не дает каких-либо преимуществ в сравнении с гепаринотерапией ни по количеству смертей, ни по частоте рецидивов ТЭЛА [4].

В начале 1990-х гг. нами был разработан способ лечения гемодинамически незначимой ТЭЛА путем применения ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина (УЗИГ) [5], а в 2004 г. получен патент РФ на эту методику лечения [6]. Фактически с этого времени такой способ лечения был одобрен локальным этическим комитетом Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова и стал широко применяться в этой клинике [7].

Между тем в 2010-х гг. в практической медицине началось широкое использование новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), а с 2019 г. рекомендации Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом, называют НОАК препаратами первой линии для антикоагулянтной терапии ТЭЛА [2]. Полагают, что при ТЭЛА и тромбозе глу-

Рисунок 1. Частота выявления тромбоэмболии легочной артерии [2]
 Figure 1. Frequency of detection of pulmonary embolism [2]



А – диагностированные случаи ТЭЛА на 100 тыс. населения соответствующих стран, В – госпитальная летальность (случаи смерти на 100 диагнозов ТЭЛА).
 а – ТЭЛА внесена в список основных диагнозов; б – учитывался любой из перечисленных кодов для ТЭЛА.

боких вен предпочтительно применять НОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан), а не антагонисты витамина К (варфарин), причем предпочтительным препаратом является апиксабан [8]. Подчеркивается, что исходная парентеральная антикоагуляция требуется перед применением дабигатрана и эдоксабана, но не нужна при использовании апиксабана и ривароксабана.

Одним из НОАК, обладающим самым коротким насыщающим периодом (7 дней), является апиксабан, причем известный метаанализ убедительно показал определенные преимущества апиксабана над другими НОАК и варфарином [9]. Применение апиксабана при фибрилляции предсердий отличалось большей безопасностью по сравнению с ривароксабаном [8].

С 2014 г. ультразвуковое (небулайзерное) введение гепарина при ТЭЛА было дополнено использованием апиксабана в насыщающей дозе по общепринятой схеме.

Представляет интерес оценка эффективности УЗИГ, а также схем комбинированного использования УЗИГ и апиксабана в динамике у пациентов с ТЭЛА за период их применения.

Цель исследования – усовершенствование методик лечения ТЭЛА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй болезни 713 пациентов, поступавших в отделение кардиореанимации Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова с основным диагнозом гемодинамически незначимой ТЭЛА в период 2002–2017 гг., уточнена проводившаяся терапия, оценены исходы, включавшие госпитальную летальность.

Внедренный метод УЗИГ осуществлялся с помощью небулайзеров «Альбедро» (производства Россия – Италия), USI-50 (Германия) и других моделей.

В результате предварительных исследований было показано, что небулайзерный НФГ целесообразно использовать в дозе 5000 ЕД 1 или 2 раза в сутки (разведение определяется конструкцией небулайзера и, как правило, составляет суммарно 2–6 мл, соответственно дополненных физиологическим раствором хлорида натрия). Длительность ингаляции – 10 мин. Было показано, что это способствовало лабораторному увеличению времени свертывания в 1,5–2 раза [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

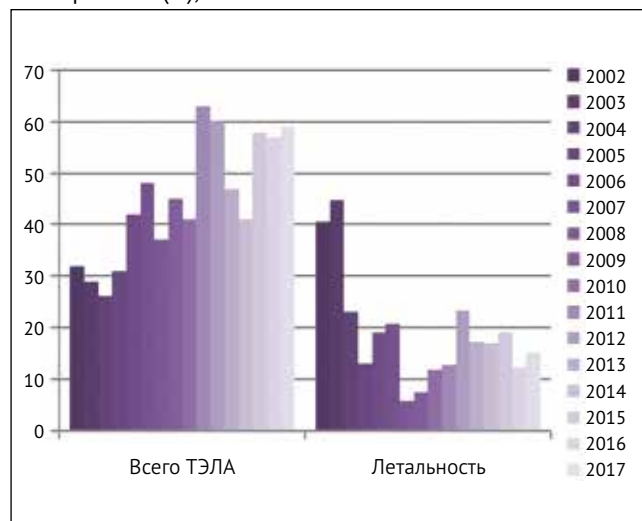
На рис. 2 представлены данные по ежегодному количеству пациентов с ТЭЛА, пролеченных в отделении кардиореанимации многофункционального стационара – Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова на 540 коек, и их летальность в 2002–2017 гг. Как видно, за анализируемый 16-летний период, также как и в общемировой практике, отмечалась неуклонная тенденция к росту числа таких пациентов, однако летальность, достигавшая в начале этого временного отрезка 40–45%, в динамике снизилась до 10–15%, что соответствует общемировым трендам.

Как видно на рис. 2 слева, в анализируемый период имело место нарастание количества госпитализированных в кардиореанимационное отделение пациентов с гемодинамически незначимой ТЭЛА, выступавшей как основной диагноз направления, что согласуется с общей динамикой этого заболевания в мире (рис. 1). Вместе с тем тенденцию к снижению имела в динамике их госпитальная летальность (на рис. 2 справа) начиная с 2004 г. – времени начала использования методики УЗИГ.

Примененный нами принцип небулайзерной доставки НФГ в зону поражения, где препарат накапливается в тучных клетках и альвеолярных макрофагах, представляет

● **Рисунок 2.** Количество пациентов с ТЭЛА, пролеченных в отделении кардиореанимации, и их госпитальная летальность (в %) в 2002–2017 гг.

● **Figure 2.** Number of patients with PE treated in the cardiovascular intensive care unit and hospital mortality among these patients (%), 2002–2017



собой достаточно физиологичный метод локальной антикоагуляции и нередко приносит быстрое и отчетливое улучшение самочувствия пациентов с быстрой субъективной редукцией симптомов ТЭЛА [5, 7]. Важно отметить, что из такого физиологического клеточного депо НФГ затем выделяется в соответствии с определенным циркадным ритмом, проявляя достаточно длительный антикоагулянтный эффект [10–13].

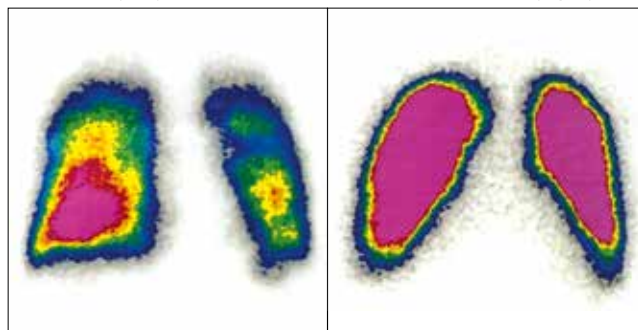
Поскольку НФГ, в отличие от НМГ, рекомендуется пациентам с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) или при выраженном ожирении, методика его ультразвукового введения, примененная нами в лечении больных ТЭЛА, имеет определенные преимущества перед парентеральным использованием гепаринов у таких пациентов.

Нам не доводилось наблюдать ГИТ при небулайзерном введении НФГ, а начать такую терапию можно практически сразу при верификации диагноза [5, 7, 10]. Кроме того, при использовании УЗИГ не образуется подкожных гематом, нет инфицирования подкожно-жировой клетчатки с развитием гнойных осложнений, изредка отмечаемых при подкожном введении гепаринов.

Не отмечалось у наших пациентов и системных кровотечений при ингаляционном введении НФГ в дозах до 10 тыс. ЕД/сут, что согласуется с данными других клинических исследований, в которых УЗИГ проводилась в дозах до 30 тыс. ЕД/сут [14–19]. В одном исследовании, в частности, было показано, что существует дозозависимый эффект УЗИГ на инактивацию фактора Ха с минимальными изменениями активированного частичного тромбопластинового времени в бронхоальвеолярной жидкости, обеспечивающими безопасность такого способа введения антикоагулянта в клинических или исследовательских целях без увеличения риска кровотечения [17].

● **Рисунок 3.** Сцинтиграммы пациента Т., 86 лет, до начала лечения (слева) и через неделю (справа)

● **Figure 3.** An 86-year-old patient T's scintigrams before treatment (left) and a week after start of treatment (right)



В современных стандартах ультразвуковой путь введения гепарина не упоминается. Вместе с тем эта методика в самые последние годы предложена как средство лечения критических состояний [20, 21], а также COVID-19 ввиду способности оказывать антикоагулянтное, противовоспалительное, муколитическое и даже противовирусное действие [22–24].

Авторами, в частности, приводится научное обоснование эффективности УЗИГ при COVID-19 и уже запланированы серьезные мультицентровые исследования: рандомизированное контролируемое исследование HOPE с участием специалистов таких стран, как Великобритания, Австралия, Ирландия и Испания, а также тройное слепое исследование в Бразилии [24].

Ниже мы приводим клинические наблюдения успешной сочетанной терапии больных ТЭЛА УЗИГ (5 тыс. ЕД 2 раза в сутки) и апиксабаном (10 мг 2 раза в сутки 7 дней с последующим переходом на прием 5 мг 2 раза в сутки), что подтверждается положительной динамикой сцинтиграфических изменений в легких (перфузионная сцинтиграфия легких с технецием – радиофармпрепарат ^{99m}Tc -макротех).

Клиническое наблюдение 1

Пациент Т., 86 лет, пролечен в кардиореанимационном отделении с диагнозом тромбоза глубоких вен (ТГВ) правой нижней конечности, осложненной двусторонней ТЭЛА. На *рис. 3* представлены сцинтиграммы легких этого пациента от 12.04.2019 г. (слева) и 19.04.2019 г. (справа) – в начале и конце насыщающей терапии апиксабаном (Эликвисом) в комбинации с УЗИГ. Недельный интервал, как видно по изображениям распределения изотопа в динамике, оказался достаточным для полного восстановления перфузии обоих легких.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Д., 27 лет, поступила с подозрением на пневмонию и ТГВ, осложнившиеся ТЭЛА. На *рис. 4* представлены сцинтиграммы легких с интервалом в 1 нед. (от 01.03.2018 г. и 07.03.2018 г.) в ходе комбинированного лечения апиксабаном и УЗИГ. Весьма очевиден несомненный прогресс в восстановлении перфузии правого легкого, что соответствовало субъективным ощущениям пациентки и клинической картине заболевания.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Л., 81 год, с внелегочной онкопатологией, осложнившейся ТЭЛА. На *рис. 5* сцинтиграммы легких от 12.04.2019 г. и 19.04.2019 г. на фоне комбинированного лечения УЗИГ и апиксабаном наглядно демонстрируют положительную динамику процесса в обоих легких. На сцинтиграмме по итогу лечения (справа) в динамике видна редукция обширных двусторонних перфузионных нарушений, отчетливо определяемых исходно (слева).

Клиническое наблюдение 4

Пациентка Б., 75 лет, с онкопатологией (рак молочной железы) перенесла ТГВ, что заставило провести перевязку поверхностной бедренной артерии (10.10.2019). Развившаяся затем стенокардия явилась показанием для проведения коронарографии (14.10.2019), выявившей, в свою очередь, показания к стентированию коронарных артерий. Однако 15.10.2019 у пациентки произошла ТЭЛА (обморочная форма), причем уровень D-димера достиг 40 884 нг/мл (при норме до 250 нг/мл).

При компьютерной ангиографии легких от 16.10.2019 у пациентки выявлены тромбы в просветах легочных артерий справа в главном стволе с распространением по току крови в верхнедолевую, среднедолевую артерию и базальную пирамиду, слева в главном стволе – с распространением по току крови в верхнедолевую артерию и базальную пирамиду. Таким образом, по заключению компьютерной томографии определялись признаки двусторонней ТЭЛА без признаков формирования фокусов инфаркт-пневмонии на момент сканирования. Была начата комбинированная терапия УЗИГ и Эликвисом.

Мы отдаем себе отчет в том, что компьютерная ангиография не эквивалентна методу перфузионной сцинтиграфии легких, однако динамика последней свидетельствует о редукции нарушений перфузии весьма доказательно.

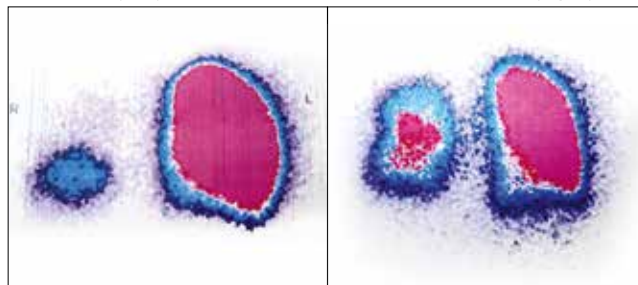
На *рис. 6* представлена сцинтиграмма легких от 25.10.2019, демонстрирующая положительную динамику процесса в легких – исчезновение признаков тромбоза, столь драматично описанных в заключении компьютерной ангиографии. Успешное стентирование коронарных артерий было осуществлено 28.10.2019, а 31.10.2019 пациентка была переведена в онкоотделение для проведения химиотерапии (на *рис. 6* – перед переводом из отделения кардиореанимации).

Таким образом, представленные клинические наблюдения убедительно демонстрируют эффективность методики лечения больных гемодинамически незначимой ТЭЛА путем применения апиксабана и УЗИГ. Недельный срок насыщающего лечения апиксабаном, как видно, оказывается достаточным для практически полной редукции нарушений перфузии легких. Целесообразны дальнейшие исследования описанной методики в крупном представительном исследовании.

Мы отдаем себе отчет в том, что приведенные наблюдения являются примером комбинированной терапии, использованной вне протоколов лечения (off-label), однако неизменно позитивные результаты вдохновляют и предполагают дальнейшее изучение предложенной методи-

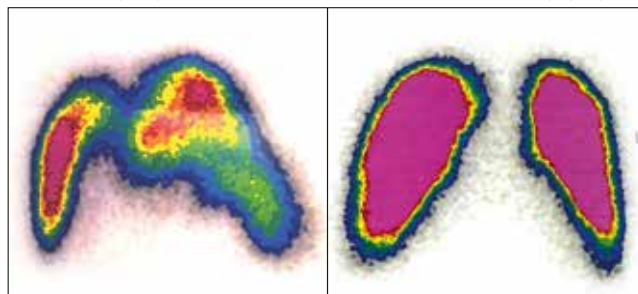
● **Рисунок 4.** Сцинтиграммы пациентки Д., 27 лет, до начала лечения (слева) и через неделю (справа)

● **Figure 4.** A 27-year-old patient D's scintigrams before treatment (left) and a week after start of treatment (right)



● **Рисунок 5.** Сцинтиграммы пациентки Л., 81 год, до начала лечения (слева) и через неделю (справа)

● **Figure 5.** An 81-year-old patient L's scintigrams before treatment (left) and a weeks after start of treatment (right)



● **Рисунок 6.** Сцинтиграмма легких пациентки Б., 75 лет, через 10 дней после комбинированной терапии ТЭЛА

● **Figure 6.** 75-year-old patient B's scintigram 10 days after PE combination treatment



ки. К тому же, учитывая мировой опыт применения препаратов off-label, при формировании нормативной правовой базы для внедрения клинических рекомендаций в организацию оказания медицинской помощи, Минздрав России предусмотрел возможность включения в клинические рекомендации применение препаратов off-label, имеющих доказанную эффективность¹.

¹ Применение препаратов off-label у взрослых возможно на основании решения врачебной комиссии. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primeneniye-preparatov-off-label-u-vzroslykh-vozmozhno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii>.

По разъяснению Минздрава России, off-label – это использование лекарственных средств по показаниям и иным параметрам, не упомянутым в инструкции по применению. К категории off-label относится и применение препаратов в дозах, отличных от инструкции, или когда предпочтителен иной способ введения лекарственного средства (например, препарат для внутривенного использования применяется ингаляционно, и наоборот)».

Необходимость применения препаратов вне инструкции по применению, как правило, возникает у пациентов с тяжелой, жизнеугрожающей патологией, примером которой, безусловно, является ТЭЛА. Однако следует помнить, что применение препаратов off-label у взрослых возможно лишь на основании решения врачебной комиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, простая, доступная и малозатратная методика лечения пациентов с гемодинамически незначимой ТЭЛА с помощью УЗИГ может быть рекомендована в дополнение к использованию НОАК. Она является быстрым и физиологически обоснованным способом доставки НФГ в депо скомпрометированного органа для улучшения местной перфузии, что проявляется как быстрой субъективной редукцией симптомов, так и доказанной скинтиграфически положительной динамикой перфузии без увеличения риска кровотечения, и применима даже у пациентов пожилого и старческого возраста.

Поступила / Received 09.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2023

Принята в печать / Accepted 17.03.2023

Список литературы / References

- Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie N. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033–3069. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Акчури Р.С., Аншелес А.А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):6–43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Akchurin R.S., Ansheles A.A. et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal.* 2021;(1):6–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>.
- Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110(6):744–749. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137826.09715.9C>.
- Семиголовский Н.Ю., Титков Ю.С., Гайдено Г.В. Новое в интенсивной терапии тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. В: *IV Съезд анестезиологов и реаниматологов России: тезисы докладов.* М.; 1994. С. 267. Semigolovskii N.Yu., Titkov Yu.S., Gaidenko G.V. New in intensive therapy of thromboembolism of small branches of the pulmonary artery. In: *4th Congress of Anesthesiologists and Resuscitators of Russia: theses of reports.* Moscow; 1994, p. 267. (In Russ.)
- Гайдено Г.В., Лосев Н.А., Семиголовский Н.Ю. *Способ лечения тромбоэмболии легочной артерии. Патент RU 2224525 C1, 27.02.2004.* Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2224525C1_20040227. Gaidenko G.V., Losev N.A., Semigolovskii N.Yu. *Method for the treatment of pulmonary embolism. Patent RU 2224525 C1, 27.02.2004.* (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2224525C1_20040227.
- Семиголовский Н.Ю., Гайдено Г.В., Малашенко А.В. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемиология, диагностика, перспективы профилактики и лечения. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* 2002;3(3):16–18. Semigolovskii N.Yu., Gaidenko G.V., Malashenko A.V. Pulmonary embolism: epidemiology, diagnosis, prospects for prevention and treatment. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2002;3(3):16–18. (In Russ.)
- Frailick M., Colacci M., Schneeweiss S., Huybrechts K.F., Lin K.J., Gagne J.J. Effectiveness and Safety of Apixaban Compared With Rivaroxaban for Patients With Atrial Fibrillation in Routine Practice: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(7):463–473. <https://doi.org/10.7326/M19-2522>.
- Cohen A.T., Hamilton M., Bird A., Mitchell S.A., Li S., Horblyuk R., Batson S. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(8):e0160064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160064>.
- Семиголовский Н.Ю., Гайдено Г.В. Ультразвуковые ингаляции гепарина при остром коронарном синдроме и тромбоэмболии легочной артерии. В: *Фундаментальная наука и клиническая медицина: сборник научных докладов конференции, Санкт-Петербург, 15–16 ноября 2007 г.* СПб.; 2007. С. 101–102. Semigolovskii N.Yu., Gaidenko G.V. Ultrasound inhalations of heparin in acute coronary syndrome and pulmonary embolism. In: *Fundamental science and clinical medicine: collection of scientific reports of the conference, St Petersburg, November 15–16, 2007.* St Petersburg; 2007, pp. 101–102. (In Russ.)
- Семиголовский Н.Ю., Азанов Б.А., Верцинский Е.К., Иванова Е.В., Гайдено Г.В. Преимущества ультразвуковых ингаляций гепарина. *Артериальная гипертензия.* 2008;14(1S-1):24. Semigolovskii N.Yu., Azanov B.A., Vertinsky E.K., Ivanova E.V., Gaidenko G.V. Advantages of ultrasonic heparin inhalations. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2008;14(1S-1):24. (In Russ.)
- Семиголовский Н.Ю., Гайдено Г.В., Козлов К.Л., Малашенко А.В. Ингаляции гепарина для профилактики тромбоэмболии легочной артерии в послеоперационном периоде. В: *Человек и лекарство: тезисы докладов IX Российского национального конгресса, Москва, 8–12 апреля 2002 г.* М.; 2002. С. 95. Semigolovskii N.Yu., Gaidenko G.V., Kozlov K.L., Malashenko A.V. Heparin inhalation for the prevention of pulmonary embolism in the postoperative period. In: *Man and Medicine: Abstracts of the 9th Russian National Congress, Moscow, April 8–12, 2002.* Moscow; 2002, p. 95. (In Russ.)
- Семиголовский Н.Ю., Азанов Б.А., Верцинский Е.К., Иванова Е.В., Гайдено Г.В. Ультразвуковые ингаляции гепарина как современный способ профилактики тромбоэмболических осложнений. В: *Материалы научной конференции с международным участием, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, 25–27 ноября 2010 г.* СПб.: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова; 2010. С. 364. Semigolovskii N.Yu., Azanov B.A., Vertinsky E.K., Ivanova E.V., Gaidenko G.V. Ultrasonic inhalation of heparin as a modern method of prevention of thromboembolic complications. In: *Proceedings of a scientific conference with international participation dedicated to the 200th anniversary of the birth of N.I. Pirogov, St Petersburg, November 25–27, 2010.* St Petersburg: Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 2010, p. 364. (In Russ.)
- Dixon B., Schultz M.J., Smith R., Fink J.B., Santamaria J.D., Campbell D.J. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(5):R180. <https://doi.org/10.1186/cc9286>.
- Bandeshe H., Boots R., Dulhunty J., Dunlop R., Holley A., Jarrett P. et al. Is inhaled prophylactic heparin useful for prevention and Management of Pneumonia in ventilated ICU patients? The IPHIVAP investigators of the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *J Crit Care.* 2016;34:95–102. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2016.04.005>.
- Dixon B., Smith R., Santamaria J.D., Orford N.R., Wakefield B.J., Ives K. et al. A trial of nebulised heparin to limit lung injury following cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44(1):28–33. <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400106>.
- Dixon B., Schultz M.J., Hofstra J.J., Campbell D.J., Santamaria J.D. Nebulized heparin reduces levels of pulmonary coagulation activation in acute lung injury. *Crit Care.* 2010;14(5):445. <https://doi.org/10.1186/cc9269>.
- Bendstrup K.E., Gram J., Jensen J.I. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur Respir J.* 2002;19(4):606–610. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00105202>.

19. Phelps M.K., Olson L.M., Patel M.A.V.B., Thompson M.J., Murphy C.V. Nebulized Heparin for Adult Patients With Smoke Inhalation Injury: A Review of the Literature. *J Pharm Technol.* 2020;36(4):130–140. <https://doi.org/10.1177/8755122520925774>.
20. Juschten J., Tuinman P.R., Juffermans N.P., Dixon B., Levi M., Schultz M.J. Nebulized anticoagulants in lung injury in critically ill patients—an updated systematic review of preclinical and clinical studies. *Ann Transl Med.* 2017;5(22):444. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.08.23>.
21. Yildiz-Pekoz A., Ozsoy Y. Inhaled Heparin: Therapeutic Efficacy and Recent Formulations. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(3):143–156. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1273>.
22. Van Haren F.M.P., Page C., Laffey J.G., Artigas A., Camprubi-Rimblas M., Nunes Q. et al. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: scientific rationale and a call for randomised evidence. *Crit Care.* 2020;24(1):454. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03148-2>.
23. Van Haren F.M.P., Laffey J.G., Artigas A., Page C., Schultz M.J., Cosgrave D. et al. Can nebulised Heparin Reduce mortality and time to Extubation in patients with COVID-19 Requiring invasive ventilation Meta-Trial (CHARTER-MT): Protocol and statistical analysis plan for an investigator-initiated international meta-trial of prospective randomised clinical studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3272–3287. <https://doi.org/10.1111/bcp.15253>.
24. Bertanha M., Rodrigues L.D.S., Mellucci Filho P.L., Moroz A., Pardini M.I.M.C., Sobreira M.L. et al. Nebulized enriched heparin to treat no critical patients with Sars-Cov-2: Triple-blind clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28288. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028288>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Семиголовский Н.Ю.
 Концепция и дизайн исследования – Семиголовский Н.Ю.
 Написание текста – Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н.
 Сбор и обработка материала – Семиголовский С.Н., Ермолаева Л.Г.
 Обзор литературы – Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н.
 Перевод на английский язык – Семиголовский С.Н.
 Анализ материала – Мазуренко С.О., Симутис И.С.
 Статистическая обработка – Семиголовский С.Н.
 Редактирование – Мазуренко С.О.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Семиголовский Н.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Nikita Yu. Semigolovskii
 Study concept and design – Nikita Yu. Semigolovskii
 Text development – Nikita Yu. Semigolovskii, Savva N. Semigolovskii
 Collection and processing of material – Savva N. Semigolovskii, Larisa G. Ermolaeva
 Literature review – Nikita Yu. Semigolovskii, Savva N. Semigolovskii
 Translation into English – Savva N. Semigolovskii
 Material analysis – Sergey O. Mazurenko, Ionas S. Simutis
 Statistical processing – Savva N. Semigolovskii
 Editing – Sergey O. Mazurenko
 Approval of the final version of the article – Nikita Yu. Semigolovskii

Информация об авторах:

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач отделения реанимации и интенсивной терапии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; semigolovski@yandex.ru

Мазуренко Сергей Олегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; главный терапевт, Городская больница №3 Святого Великомученика Георгия; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный проспект, д. 1; dr_mazurenko@mail.ru

Симутис Ионас Стасис, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, врач – анестезиолог-реаниматолог, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; simutis@mail.ru

Ермолаева Лариса Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; larerm@mail.ru

Семиголовский Савва Никитович, врач-хирург, сосудистый хирург Многопрофильной клиники имени Н.И. Пирогова, Научно-исследовательский лечебный центр «Деома»; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой пр., д. 49–51; semigolovski@yandex.ru

Information about authors:

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Doctor of the Department of Resuscitation and Intensive Care, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; semigolovski@yandex.ru

Sergey O. Mazurenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Therapist, City Hospital No. 3 named after St. George the Great Martyr; 1, Severynaya Ave., St Petersburg, 194354, Russia; dr_mazurenko@mail.ru

Ionas S. Simutis, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Anesthesiologist-Resuscitator, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V.L. Vanevsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; simutis@mail.ru

Larisa G. Ermolaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; larerm@mail.ru

Savva N. Semigolovskii, Surgeon, Vascular Surgeon, Multidisciplinary Clinic named after N.I. Pirogov, Scientific Research Medical Center “Deoma”; 49–51, Bolshoy Ave., Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199178, Russia; semigolovski@yandex.ru

Восстановительное лечение пациентов со стабильной стенокардией длительным комплексным применением методов физиотерапии

Э.В. Каспаров^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, org@impn.ru

А.Н. Разумов², <https://orcid.org/0000-0001-8549-0106>, a-razumov@mail.ru

С.В. Клеменков¹, <https://orcid.org/0000-0002-2706-0519>, klem55@mail.ru

А.С. Клеменков¹, <https://orcid.org/0000-0002-2085-798X>, klim111@inbox.ru

И.В. Кубушко¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5089>, ikubushko@mail.ru

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

² Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53

Резюме

Введение. Высокая заболеваемость и смертность от болезней сердца определяет актуальность совершенствования методов лечения и реабилитации при этой патологии. Однако многие вопросы длительного комплексного использования бальнеогидротерапии и преформированных физических факторов при этом заболевании изучены недостаточно.

Цель. Изучить возможность длительного комплексного применения общих пресных ванн (ПВ) и амплипульстерапии (АМТ) в восстановительном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией 2 функционального класса (ФК).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 107 человек: мужчины с ИБС со стабильной стенокардией 2-го ФК, длительность заболевания от 5 до 10 лет. Участники исследования распределены на 3 группы, сопоставимые по возрасту: 1) назначались ПВ и АМТ по общепринятой методике, физические факторы назначались через день, длительность лечения составляла 1 мес.; 2) назначались ПВ и АМТ по той же методике длительностью 3 мес.; 3) контрольная – назначались ПВ и лечебная гимнастика (ЛГ) длительностью 1 мес. Лечение проводилось на фоне лекарственной терапии. Оценка результатов осуществлялась функциональными методами: суточное (холтеровское) мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), спирометрия, проба с физической нагрузкой.

Результаты. Длительное комплексное применение ПВ и АМТ у больных ИБС вызывает более выраженный тренирующий эффект и повышение коронарного резерва сердца, чем месячный курс ПВ и АМТ или ПВ и ЛГ. Тренирующий эффект длительного комплексного применения ПВ и АМТ приводит к повышению уровня физической работоспособности, коронарного резерва сердца, уменьшению ишемии миокарда и среднего количества желудочковых (1–3-й класс по Б. Лауну) и наджелудочковых аритмий (экстрасистол) за сут. Суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ подтверждает это.

Выводы. Длительное комплексное применение ПВ и АМТ позволяет повысить эффективность восстановительного лечения у больных ИБС.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, ишемия миокарда, восстановительное лечение, пресные ванны, амплипульс-терапия, физическая работоспособность

Для цитирования: Каспаров Э.В., Разумов А.Н., Клеменков С.В., Клеменков А.С., Кубушко И.В. Восстановительное лечение пациентов со стабильной стенокардией длительным комплексным применением методов физиотерапии. *Медицинский совет.* 2023;17(6):35–43. <https://doi.org/10.21518/ms2022-036>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rehabilitation treatment of patients with stable angina with long-term complex use of physiotherapy methods

Edward V. Kasparov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, org@impn.ru

Aleksandr N. Razumov², <https://orcid.org/0000-0001-8549-0106>, a-razumov@mail.ru

Sergey V. Klemenkov¹, <https://orcid.org/0000-0002-2706-0519>, klem55@mail.ru

Alexandr S. Klemenkov¹, <https://orcid.org/0000-0002-2085-798X>, klim111@inbox.ru

Irina V. Kubushko¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5089>, ikubushko@mail.ru

¹ 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 Zheleznayak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Moscow Research Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Health Department; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia

Abstract

Introduction. The high morbidity and mortality from heart disease determines the relevance of improving the methods of treatment and rehabilitation for this pathology. However, many issues of long-term complex use of balneohydrotherapy and preformed physical factors in this disease have not been studied enough.

Aim. To study the possibilities of long-term complex use of general fresh baths and amplipulse therapy in the rehabilitation treatment of patients with coronary heart disease with stable angina. functional class II.

Materials and methods. A prospective single-center controlled randomized study was carried out. 107 people were under observation: male patients with CHD with stable angina pectoris FC II, disease duration from 5 to 10 years. The study participants were divided into three age-matched groups (mean age 50 ± 2 years): 1) were prescribed fresh baths and amplipulse therapy (effect on the heart area) according to the generally accepted method, while physical factors were prescribed every other day, and the duration of treatment was 1 month; 2) were prescribed fresh baths and amplipulse therapy according to the same method for a duration of treatment of 3 months; 3) control – fresh baths and therapeutic exercises were prescribed for 1 month. Rehabilitation was carried out against the background of drug therapy. The evaluation of the results was carried out by functional methods: 24-hour Holter ECG monitoring, spiroergometry, exercise test.

Results. Analysis of the results of the exercise test (bicycle ergometry, spiroergometry) showed that long-term complex use of fresh baths and amplipulse therapy in CHD patients provided a more pronounced training effect and an increase in the coronary heart reserve than a monthly course of fresh baths and amplipulse therapy or fresh baths and therapeutic exercises. The training effect of long-term complex use of fresh baths and amplipulse therapy leads to an increase in the level of physical performance, coronary reserve of the heart, a decrease in myocardial ischemia and an average number of ventricular (1-3 class according to B. Lown) and supraventricular arrhythmias (extrasystoles) per day. 24-hour Holter ECG monitoring confirms these data.

Conclusion. Long-term complex use of fresh baths and amplipulse therapy allows to increase the efficiency of rehabilitation treatment in CHD patients.

Keywords: cardiac arrhythmia, vascular ischemia, rehabilitation treatment, insipid attacks, amplipulse therapy, functioning

For citation: Kasparov E.V., Razumov A.N., Klemenkov S.V., Klemenkov A.S., Kubushko I.V. Rehabilitation treatment of patients with stable angina with long-term complex use of physiotherapy methods. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(6):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-036>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Высокая заболеваемость и смертность от болезней сердца определяют актуальность совершенствования методов лечения и реабилитации при этой патологии [1–6]. В последние десятилетия достигнуты существенные результаты в восстановительном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе ишемической болезнью сердца (ИБС) [7–12]. Методы физической терапии: физические тренировки, бальнеотерапия, гидротерапия, преформированные физические факторы, пожалуй, занимают важное место среди методов восстановительной терапии при ИБС [13–19]. Это определяется их широкой доступностью для проведения реабилитационных мероприятий [20–26]. Физиотерапевтические методы как в отдельности, так и при комплексном и комбинированном применении оказывают влияние на широкий спектр нарушений кровоснабжения и метаболизм миокарда при ИБС. В ряде исследований показано, что комплексное и комбинированное применение физических факторов при ИБС является более эффективным [27–30]. Работами Д.М. Аронова и других исследователей доказана эффективность физических тренировок в реабилитации больных с ИБС [30]. Исследований же по оценке возможностей длительного

комплексного использования бальнеогидротерапии и преформированных методов физиотерапии в восстановительном лечении больных ИБС недостаточно [31], что определяет актуальность таких работ.

Цель – изучение возможностей длительного комплексного применения общих пресных ванн (ПВ) и амплипульстерапии (АМТ) в восстановительном лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одноцентровое контролируемое рандомизированное исследование. Наблюдали 107 человек: мужчины больные ИБС со стабильной стенокардией 2-го функционального класса (ФК), длительность заболевания от 5 до 10 лет, без сопутствующих заболеваний. Участники исследования составили 3 группы:

- 1-я группа – 38 человек, назначались ПВ и АМТ (воздействие на область сердца) по общепринятой методике, при этом физические факторы назначались в первую половину дня через день, а длительность лечения составляла 1 мес.;
- 2-я группа – 37 человек, назначались ПВ и АМТ по той же методике длительностью лечения 3 мес.;

■ 3-я группа (контрольная) – 32 человека, назначались ПВ и лечебная гимнастика (ЛГ) длительностью 1 мес.

За месяц лечения больные ИБС 1-й и 2-й групп получили 10 ПВ и 10 АМТ, в 3-й группе – 10 ПВ и ЛГ. Во 2-й группе после каждого месяца проводился перерыв 10–12 дней. Общее количество процедур за 3 мес. реабилитации составило 30 ПВ и 30 АМТ.

По возрасту, давности заболевания, величине индекса массы тела, факторам риска ИБС (курение) группы не имели статистических различий ($p > 0,05$, табл. 1).

Восстановительное лечение во всех группах проводилось на фоне медикаментозной терапии, назначенной врачом-кардиологом. При этом использовались нитраты, статины, β -блокаторы, антагонисты кальция, и-АПФ, БРА-II, дезагреганты, и принимались больными не менее 2 мес. до начала исследования. Группы пациентов были сопоставимы по частоте применения кардиоваскулярных препаратов и их дозам.

Критерии включения:

■ пациенты с ИБС со стабильной стенокардией 2-го ФК.

Перед началом реабилитационных мероприятий пациенты подписывали согласие на участие в исследовании (информированное согласие).

Критерии невключения:

■ больные ИБС со стабильной стенокардией 1-го, 3-го и 4-го ФК;

■ наличие у пациентов:

- тяжелых нарушений сердечного ритма (желудочковая аритмия 4а–4б класса по Б. Лауну);
- частой или персистирующей формы фибрилляции предсердий;
- пароксизмальной тахикардии (чаще 2 раз в мес.);
- атриовентрикулярной блокады выше 1-й степени;
- полной блокады левой ножки пучка Гиса;
- недостаточности кровообращения выше IIA стадии;

■ наличие противопоказаний к водолечению (гидротерапии) и АМТ.

Исследование проводилось в санатории «Лесной» г. Красноярск. До начала восстановительного лечения пациенты были обследованы в поликлиниках по месту жительства. Результаты обследования явились допуском к исследованию. Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Эффективность лечебного воздействия оценивалась по клиническим и инструментальным параметрам. **Клинические параметры:** сбор анамнеза; физикальное обследование, определение роста, массы тела, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Пациенты вели дневник, в котором отмечали приступы стенокардии и количество таблеток принимаемого нитроглицерина в неделю для купирования приступов стенокардии. **Инструментальные методы:** электрокардиограмма (ЭКГ) покоя; проба с физической нагрузкой на велоэргометре (велоэргометрия) с определением мощности пороговой нагрузки ($W_{пор.}$, Вт) и величины двойного произведения (ДП – произведение систолического АД на частоту сердечных сокращений, отн. ед.); суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ с подсчетом среднего

● **Таблица 1.** Исходные клинико-демографические показатели в группах пациентов стабильной стенокардией ($M \pm SD$)

● **Table 1.** Baseline clinical and demographic characteristics of the groups of patients with stable angina ($M \pm SD$)

№	Показатели	Группа пациентов	$M \pm SD$	p
1	Средний возраст (лет)	1	$50,5 \pm 2,2$	$p_{1,2} > 0,05$
		2	$51,2 \pm 3,1$	$p_{1,3} > 0,05$
		3	$49,3 \pm 3,4$	$p_{2,3} > 0,05$
2	Давность болезни (лет)	1	$7,3 \pm 2,1$	$p_{1,2} > 0,05$
		2	$7,6 \pm 2,5$	$p_{1,3} > 0,05$
		3	$7,8 \pm 2,4$	$p_{2,3} > 0,05$
3	Индекс массы тела (kg/m^2)	1	$26,4 \pm 1,2$	$p_{1,2} > 0,05$
		2	$25,8 \pm 1,5$	$p_{1,3} > 0,05$
		3	$26,3 \pm 1,7$	$p_{2,3} > 0,05$
4	Курение (человек, %)	1	6 (16%)	$p_{1,2} > 0,05$
		2	7 (19%)	$p_{1,3} > 0,05$
		3	5 (16%)	$p_{2,3} > 0,05$

количества желудочковых (1–3 класс по Б. Лауну) и наджелудочковых аритмий за сут., среднего общего количества эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда за сут., с вычислением длительности одного эпизода болевой, безболевой ишемии миокарда (мин) и общей продолжительности болевой и безболевой ишемии миокарда за сут. (мин); спироэргометрия с определением потребления кислорода на 1 кг массы тела (Vo_2 мл/мин/кг) и коэффициент восстановления (EQ , ед).

Общая оценка результатов реабилитации производилась по классификации ФК больных ИБС по результатам пробы с физической нагрузкой (Д.М. Аронов и соавт., 1980). Определяли процент прироста величины мощности пороговой нагрузки, двойного произведения, а также частного отдыха на пороговой физической нагрузке, в группах после курса реабилитации по сравнению с исходными данными (до начала реабилитации).

Все обследования были выполнены дважды в каждой группе – до и после курса восстановительного лечения. Статистическая обработка результатов осуществлена с применением программ «Microsoft Excel 9,0», «Statistica 6,0», «Statsoft Inc» на персональном компьютере. При выборе метода сравнения данных учитывали нормальность распределения признака в группах. Если распределение признака было нормальным, учитывали среднее значение и стандартное отклонение. При сравнении групп нулевая гипотеза отклонялась при уровне значимости менее 0,05. Для сравнения полученных результатов между группами высчитывали среднеарифметическое значение, стандартное отклонение от генеральной совокупности. Если данные не подчинялись нормальному закону распределения, использовали U-test Mann – Whitney. С помощью коэффициента корреляции Спирмена (r) оценивали статистические взаимосвязи признаков. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала восстановительного лечения при нагрузках больные ИБС отмечали боль в левой половине грудной клетки, учащенное сердцебиение. При проведении вело-спироэргометрии не было отмечено достоверных различий в показателях физической работоспособности (мощность пороговой нагрузки, произведение пульс $\times$ давление, частное отдыха, потребление кислорода на 1 кг)

между группами ($p > 0,05$, табл. 2). Это свидетельствует об одинаковом уровне физического состояния участников в начале исследования. Анализ суточного (холтеровского) мониторирования ЭКГ показал, что в группах обследованных больных показатели болевой и безболевой ишемии миокарда, среднего количества желудочковых (1–3 класс по Б. Лауну) и наджелудочковых аритмий не имели достоверных отличий ($p > 0,05$, табл. 3, 4).

● **Таблица 2.** Изменение показателей физической работоспособности у пациентов со стабильной стенокардией до и после курса восстановительного лечения общими пресными ваннами и амплипульстерапией на пороговой нагрузке ($M \pm SD$)

● **Table 2.** Changes in physical working capacity results in patients with stable angina before and after a course of rehabilitation treatment with general fresh baths and amplipulse therapy at a threshold load ($M \pm SD$)

№	Показатели ФРС	Группа пациентов	До восстановительного лечения	После восстановительного лечения	p	p	
						до восстановительного лечения	после восстановительного лечения
1	Wпор (вт)	1	102,1 $\pm$ 1,2	124,6 $\pm$ 0,2	<0,01	$p_{1-2} > 0,05$	<0,01
		2	103,3 $\pm$ 0,3	127,3 $\pm$ 0,3	<0,01	$p_{1-3} > 0,05$	<0,01
		3	101,3 $\pm$ 1,3	113,6 $\pm$ 1,3	<0,01	$p_{2-3} > 0,05$	<0,01
2	ДП (ед)	1	203,4 $\pm$ 0,2	250,3 $\pm$ 0,2	<0,01	$p_{1-2} > 0,05$	<0,01
		2	204,5 $\pm$ 1,4	255,4 $\pm$ 0,3	<0,01	$p_{1-3} > 0,05$	<0,01
		3	204,4 $\pm$ 3,3	242,3 $\pm$ 2,1	<0,01	$p_{2-3} > 0,05$	<0,01
3	EQ (ед)	1	2,05 $\pm$ 0,02	2,14 $\pm$ 0,01	<0,01	$p_{1-2} > 0,05$	<0,01
		2	2,02 $\pm$ 0,01	2,29 $\pm$ 0,01	<0,01	$p_{1-3} > 0,05$	<0,01
		3	2,09 $\pm$ 0,03	2,23 $\pm$ 0,02	<0,01	$p_{2-3} > 0,05$	<0,01
4	V _{o2} (мл/мин/кг)	1	19,12 $\pm$ 0,14	20,14 $\pm$ 0,03	<0,01	$p_{1-2} > 0,05$	<0,01
		2	18,94 $\pm$ 0,12	20,66 $\pm$ 0,12	<0,01	$p_{1-3} > 0,05$	<0,05
		3	18,83 $\pm$ 0,17	19,60 $\pm$ 0,22	<0,01	$p_{2-3} > 0,05$	<0,01

● **Таблица 3.** Изменение показателей болевой и безболевой ишемии миокарда при суточном (холтеровском) мониторировании ЭКГ у пациентов со стабильной стенокардией до и после восстановительного лечения общими пресными ваннами и амплипульстерапией ($M \pm SD$)

● **Table 3.** Changes in indicators of painful and silent myocardial ischemia during 24-hour Holter ECG monitoring in patients with stable angina before and after rehabilitation treatment with general fresh baths and amplipulse therapy ($M \pm SD$)

Группа пациентов	До и после восстановительного лечения	Среднее общее количество эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда за сут.	Длительность 1 эпизода болевой ишемии миокарда, мин	Длительность 1 эпизода безболевой ишемии миокарда, мин	Общая продолжительность болевой и безболевой ишемии миокарда в мин (за сут.)
1	До	10,9 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,2	34,9 $\pm$ 1,2
	После	8,9 $\pm$ 0,1	3,3 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,01	25,2 $\pm$ 0,2
		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
2	До	11,0 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,2	35,0 $\pm$ 1,1
	После	8,0 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1	22,2 $\pm$ 0,1
		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
3	До	11,2 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,3	35,6 $\pm$ 1,6
	После	10,3 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,2	33,6 $\pm$ 1,4
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
p ₁₋₂	До	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	После	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
p ₁₋₃	До	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	После	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01

● **Таблица 4.** Изменение среднего количества желудочковых (1–3 класс по Б. Лауну) и наджелудочковых аритмий (экстрасистол) у пациентов со стабильной стенокардией до и после восстановительного лечения общими пресными ваннами и амплипульс-терапией ($M \pm SD$)

● **Table 4.** Changes in the average number of ventricular (Low grades 1–3) and supraventricular arrhythmias (extrasystoles) in patients with stable angina before and after rehabilitation treatment with general fresh baths and amplipulse therapy ($M \pm SD$)

Группы пациентов	До и после восстановительного лечения	Среднее количество желудочковых аритмий за сут.	Среднее количество наджелудочковых аритмий за сут.
1	До	1395 $\pm$ 12, n = 32	144 $\pm$ 6, n = 24
	После	902 $\pm$ 14, n = 22	96 $\pm$ 2, n = 13
		p < 0,01	p < 0,01
2	До	1383 $\pm$ 18, n = 30	142 $\pm$ 5, n = 22
	После	783 $\pm$ 10, n = 21	85 $\pm$ 2, n = 12
		p < 0,01	p < 0,01
3	До	1364 $\pm$ 78, n = 26	141 $\pm$ 6, n = 19
	После	1188 $\pm$ 65, n = 23	132 $\pm$ 5, n = 10
		p > 0,05	p > 0,05
P ₁₋₂	До	p > 0,05	p > 0,05
	После	p < 0,01	p < 0,01
P ₁₋₃	До	p > 0,05	p > 0,05
	После	p < 0,01	p < 0,01
P ₂₋₃	До	p > 0,05	p > 0,05
	После	p < 0,01	p < 0,01

Примечание: n – количество пациентов, у которых выявлялось данное нарушение ритма сердца.

После курса восстановительного лечения у больных всех 3 групп при нагрузках отмечено уменьшение жалоб на боли в левой половине грудной клетки и учащенное сердцебиение. При анализе дневников пациентов во всех группах зафиксировано уменьшение частоты приступов стенокардии и количества таблеток нитроглицерина, принимаемого для купирования приступов. После курса реабилитации в 1-й группе пациентов частота приступов стенокардии в неделю уменьшилась на 13,5% ($p < 0,01$), во 2-й группе – на 18,1% ($p < 0,01$), в 3-й группе – на 10,1% ($p < 0,01$); количество таблеток принимаемого нитроглицерина в неделю в 1-й группе уменьшилось на 14,1% ($p < 0,01$), во 2-й – на 18,2% ($p < 0,01$), в 3-й – на 11,0% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными, причем уменьшение этих показателей во 2-й группе больных с ИБС было большим, чем в 1-й и 3-й группе. Величина офисного систолического АД в 1-й группе пациентов уменьшалась на 3,3%, во 2-й группе – на 4,8%, в 3-й группе – на 3,5%; также отмечено снижение величины офисного диастолического АД в 1-й группе на 5,5%, во 2-й группе – на 5,7%, в 3-й группе – на 3,7% (табл. 5).

При велоспирироэргометрии показатели, характеризующие физическую работоспособность (мощность поро-

вой нагрузки, произведение пульс $\times$ давление, частное отдыха, потребление кислорода на 1 кг), во всех группах возрастали. Следует отметить, что у пациентов 2-й группы динамика роста была больше, чем в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$, табл. 2). При суточном (холтеровском) мониторинге ЭКГ у больных ИБС общее количество эпизодов ишемии миокарда (болевого и безболевого) за сут. уменьшалось с 10,9 $\pm$ 0,3 до 8,9 $\pm$ 0,1 в 1-й группе, $p < 0,01$; с 11,0 $\pm$ 0,2 до 8,0 $\pm$ 0,2 во 2-й группе, $p < 0,01$; с 11,2 $\pm$ 0,4 до 10,3 $\pm$ 0,3 в 3-й группе, $p > 0,05$ (табл. 3). Сократилась длительность одного эпизода *болевого*: с 4,2 $\pm$ 0,2 до 3,3 $\pm$ 0,1 мин в 1-й группе, $p < 0,01$; с 4,2 $\pm$ 0,1 до 2,6 $\pm$ 0,1 мин во 2-й группе, $p < 0,01$; с 4,3 $\pm$ 0,4 до 3,8 $\pm$ 0,2 мин в 3-й группе, $p > 0,05$. Уменьшалась длительность одного эпизода *безболевого*: с 3,9 $\pm$ 0,2 до 2,5 $\pm$ 0,01 мин в 1-й группе, $p < 0,01$; с 4,0 $\pm$ 0,2 до 2,2 $\pm$ 0,1 мин во 2-й группе, $p < 0,01$; с 4,2 $\pm$ 0,3 до 3,7 $\pm$ 0,2 мин в 3-й группе, $p > 0,05$. Сократилась общая продолжительность болевой и безболевого ишемии миокарда: с 34,9 $\pm$ 1,2 до 25,2 $\pm$ 0,2 мин в 1-й группе, $p < 0,01$; с 35,0 $\pm$ 1,1 до 22,2 $\pm$ 0,1 мин во 2-й группе, $p < 0,01$; с 35,6 $\pm$ 1,6 до 33,6 $\pm$ 1,4 мин в 3-й группе, $p > 0,05$, причем во 2-й группе больше, чем в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$, табл. 3). Среднее количество эпизодов болевой и безболевого ишемии миокарда за сут. у пациентов в 1-й группе уменьшалось на 18,3%, $p < 0,05$; у пациентов 2-й группы – на 27,3%, $p < 0,05$; в 3-й группе на 8,0%, $p > 0,05$, причем во 2-й группе больше, чем в 1-й и 3-й группах, $p < 0,05$ (рис. 1).

При суточном (холтеровском) мониторинге ЭКГ выявлено снижение среднего количества желудочковых аритмий на 35,3% в 1-й группе больных ИБС, $p < 0,05$; на 43,4% во 2-й группе, $p < 0,05$; на 12,9% в 3-й группе, $p > 0,05$, а также уменьшение среднего количества наджелудочковых аритмий (экстрасистол) на 33,3% в 1-й группе, $p < 0,05$; на 40,1% во 2-й группе, $p < 0,05$; на 6,4% в 3-й группе, $p > 0,05$, причем во 2-й группе больше, чем в 1-й и 3-й группах, $p < 0,05$ (рис. 2). У пациентов 1-й и 2-й групп определяли корреляционные связи (r) между средним количеством желудочковых аритмий и средним общим количеством эпизодов ишемии миокарда (болевого и безболевого) за сутки: в 1-й группе он составил +0,67, во 2-й группе – +0,65.

Общий эффект курса восстановительного лечения по результатам пробы с физической нагрузкой 3-месячным применением ПВ и АМТ составил 65,5%; при месячном курсе ПВ и АМТ – 41,8%; при применении ПВ и ЛГ (контрольная группа) – 30,3%. Анализ результатов спiroвелоэргометрии показал, что наибольшее увеличение показателей, отражающих уровень физического состояния, произошло под влиянием комплексного применения ПВ и АМТ в течение 3 мес. по сравнению с 1-й и 3-й группами больных ИБС. Это означает, что длительное комплексное применение ПВ и АМТ у больных ИБС дает более выраженный тренирующий эффект и повышение коронарного резерва сердца, чем месячный курс ПВ и АМТ или ПВ и ЛГ. Это также подтверждается и данными суточного мониторинга ЭКГ, при кото-

● **Таблица 5.** Клинические показатели у пациентов со стабильной стенокардией в процессе восстановительного лечения ($M \pm SD$)
 ● **Table 5.** Clinical characteristics of patients with stable angina in the course of rehabilitation treatment ($M \pm SD$)

№	Показатели	Группа	До восстано- вительного лечения	После восстано- вительного лечения	р	р	
						до восстано- вительного лечения	после восстано- вительного лечения
1	Частота приступов стенокардии в нед.	1	4,52 $\pm$ 0,01	3,91 $\pm$ 0,03 13,5%*	<0,01	$p_{1,2} > 0,05$	<0,01
		2	4,54 $\pm$ 0,02	3,72 $\pm$ 0,02 18,1%*	<0,01	$p_{1,3} > 0,05$	<0,01
		3	4,59 $\pm$ 0,03	4,13 $\pm$ 0,02 10,1%	<0,01	$p_{2,3} > 0,05$	<0,01
2	Количество табле- ток принимаемо- го нитроглицери- на в нед.	1	3,63 $\pm$ 0,02	3,12 $\pm$ 0,03 14,1%*	<0,01	$p_{1,2} > 0,05$	<0,05
		2	3,68 $\pm$ 0,02	3,01 $\pm$ 0,03 18,2%*	<0,01	$p_{1,3} > 0,05$	<0,01
		3	3,64 $\pm$ 0,03	3,24 $\pm$ 0,02 11,0%*	<0,01	$p_{2,3} > 0,05$	<0,01
3	ЧСС покоя (уд/мин)	1	71,3 $\pm$ 0,5	66,3 $\pm$ 1,3	<0,01	$p_{1,2} > 0,05$	>0,05
		2	70,3 $\pm$ 0,6	65,2 $\pm$ 1,2	<0,01	$p_{1,3} > 0,05$	>0,05
		3	71,2 $\pm$ 0,5	66,3 $\pm$ 1,5	<0,01	$p_{2,3} > 0,05$	>0,05
4	Офисное систолическое АД (САД) (мм рт. ст.)	1	125,1 $\pm$ 1,3	121,2 $\pm$ 1,2 3,3%*	<0,05	$p_{1,2} > 0,05$	>0,05
		2	126,5 $\pm$ 1,0	120,4 $\pm$ 2,5 4,8%*	<0,01	$p_{1,3} > 0,05$	>0,05
		3	126,3 $\pm$ 1,1	121,8 $\pm$ 1,5 3,5%*	<0,05	$p_{2,3} > 0,05$	>0,05
5	Офисное диастолическое АД (ДАД) (мм рт. ст.)	1	88,3 $\pm$ 1,2	83,4 $\pm$ 1,2 5,5%*	<0,01	$p_{1,2} > 0,05$	>0,05
		2	87,4 $\pm$ 1,0	82,4 $\pm$ 1,3 5,7%*	<0,01	$p_{1,3} > 0,05$	>0,05
		3	89,5 $\pm$ 1,1	86,2 $\pm$ 1,8 3,7%*	<0,05	$p_{2,3} > 0,05$	>0,05
6	Общий холестерин (ммоль/л)	1	6,15 $\pm$ 0,11	5,31 $\pm$ 0,14 13,7%*	<0,01	$p_{1,2} > 0,05$	>0,05
		2	6,16 $\pm$ 0,12	5,12 $\pm$ 0,23 16,9%*	<0,01	$p_{1,3} > 0,05$	>0,05
		3	6,24 $\pm$ 0,15	5,33 $\pm$ 0,26 11,4%*	<0,05	$p_{2,3} > 0,05$	>0,05

Примечание. % – % уменьшения.

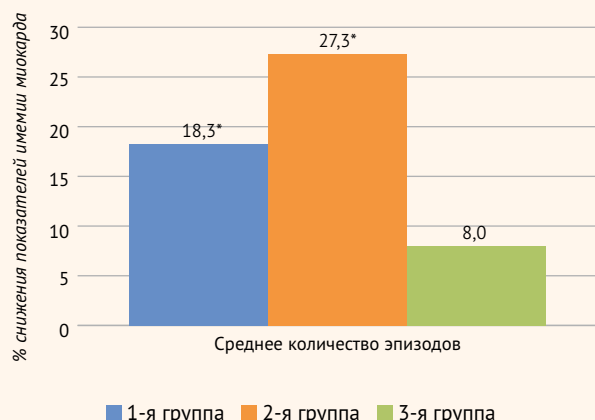
ром выявлено достоверно большее снижение показателей болевой и безболевой ишемии миокарда при длительном комплексном применении ПВ и АМТ у больных ИБС. Тренирующий эффект длительного комплексного применения ПВ и АМТ приводит к повышению коронарного резерва сердца, уменьшению ишемии миокарда и в результате к уменьшению среднего количества желудочковых и наджелудочковых аритмий у больных ИБС. Механизмом уменьшения количества желудочковых и наджелудочковых аритмий при применении комплекса из ПВ и АМТ у больных ИБС можно считать уменьшение ишемии миокарда. Результаты корреляционного анализа

между суточным средним общим количеством эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда и средним суточным количеством желудочковых аритмий подтверждают это. Увеличение длительности применения физических факторов (общих пресных ванн и амплипульстерапии) приводит к улучшению кислородного обеспечения физических нагрузок у больных ИБС, что проявляется повышением уровня физического состояния, уменьшением ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма. В работе Э.В. Каспарова, С.В. Клеменкова [32] показано, что ПВ как в чистом виде, так и в сочетании с ЛГ у больных с ИБС оказывают тренирующий эффект, но не оказывают влияния на ишемию миокарда и нарушения сердечного ритма. В то же время исследованные методы бальнеотерапии: общие углекислые, радоновые, хлоридно-натриевые, йодобромные, азотные, кислородные, хвойно-жемчужные ванны в отличие от пресных ванн оказывают при курсовом применении у больных с ИБС тренирующий эффект, а также уменьшают проявления ишемии миокарда и нарушения ритма сердца. Авторами было доказано, что гидротерапия (пресные ванны) как и методы бальнеотерапии у больных с ИБС дают тренирующий эффект за счет увеличения преднагрузки и уменьшения постнагрузки на сердце посредством изменения центральной и периферической гемодинамики, а также вегетативных влияний на сердце. Влияние же на ишемию миокарда и нарушения ритма сердца, видимо, обусловлены в большей степе-

ни минеральной составляющей (углекислота, радон и т.д.) бальнеотерапевтических методов. В своих исследованиях они также показали [33], что методы электротерапии (низкочастотное переменное магнитное поле, электромагнитные волны сверхвысокой частоты, амплипульстерапия) у больных с ИБС оказывают тренирующий эффект, а также уменьшают проявления ишемии миокарда и количество сердечных аритмий при курсовом применении. Поэтому и возник интерес, можно ли повысить эффективность реабилитации с помощью комбинированного применения гидротерапии (ПВ) с другими физическими факторами, в частности с электротерапией (АМТ), которая в отли-

● **Рисунок 1.** Изменение среднего количества эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца после курса восстановительного лечения общими пресными ваннами и амплипульс-терапией

● **Figure 1.** Changes in the average number of episodes of painful and silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease after a course of rehabilitation treatment with general fresh baths and amplipulse therapy

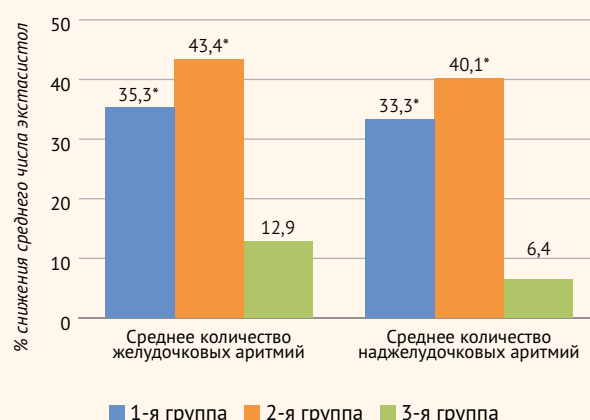


* $p < 0,05$

чие от пресной ванны обладает и антиишемическим, и антиаритмическим воздействием. Нами было установлено, что длительное комплексное применение ПВ и АМТ у больных ИБС дает более выраженный тренирующий эффект и повышение коронарного резерва сердца, чем месячный курс ПВ и АМТ или ПВ и ЛГ. Это также подтверждается и данными суточного мониторинга ЭКГ, при котором выявлено достоверно большее снижение показателей болевой и безболевой ишемии миокарда при длительном комплексном применении ПВ и АМТ у больных ИБС. Тренирующий эффект длительного комплексного применения ПВ и АМТ приводит к повышению коронарного резерва сердца, уменьшению ишемии миокарда и в результате к уменьшению среднего количества желудочковых и наджелудочковых аритмий у больных ИБС. Было также установлено, что комплексное применение ПВ и АМТ (месячный курс) у больных с ИБС в отличие от комплексного применения ПВ и ЛГ оказывает и тренирующий эффект и уменьшает проявления ишемии миокарда и нарушения ритма сердца.

● **Рисунок 2.** Изменение среднего количества желудочковых (1–3 класс по Б. Лауну) и наджелудочковых аритмий (экстрасистол) у пациентов со стабильной стенокардией после восстановительного лечения общими пресными ваннами и амплипульс-терапией

● **Figure 2.** Changes in the average number of ventricular (Lown grades 1–3) and supraventricular arrhythmias (extrasystoles) in patients with stable angina after rehabilitation treatment with general fresh baths and amplipulse therapy



* $p < 0,05$

ВЫВОДЫ

1. Реабилитационный комплекс, который включает ПВ и АМТ, приводит к повышению уровня физического состояния больных ИБС.
2. Увеличение длительности реабилитации больных ИБС комплексным применением ПВ и АМТ приводит к нарастанию тренирующего действия такого комплекса, повышению уровня физического состояния и увеличению коронарного резерва сердца.
3. Реабилитационный комплекс, включающий ПВ и АМТ, у больных ИБС оказывает более выраженный тренирующий эффект, чем комплекс состоящий из ПВ и ЛГ.
4. Использование в качестве лечебного комплекса гидротерапевтического фактора (общих пресных ванн) и амплипульс-терапии расширяет возможности восстановительного лечения у больных ИБС.

Поступила / Received 13.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.10.2022

Принята в печать / Accepted 19.01.2023

Список литературы / References

1. Разумов А.Н., Пономаренко Г.Н., Сокуров А.В., Смирнова Л.М., Серебряк Т.В., Ермоленко Т.В. и др. Медицинская реабилитация: отечественный научный публикационный поток. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2020;97(4):5–10. <https://doi.org/10.17116/kurort2020970415>.
2. Razumov A.N., Ponomarenko G.N., Sokurov A.V., Smirnova L.M., Serebryak T.V., Ermolenko T.V. et al. Medical rehabilitation: domestic scientific publication stream. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2020;97(4):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort2020970415>.
3. Фесюн А.Д., Яковлев М.Ю., Литвинюк Я.А. Перспективы развития санаторно-курортной отрасли Российской Федерации. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2020;97(4):52–57. <https://doi.org/10.17116/kurort20209704152>.
4. Fesyun A.D., Yakovlev M.Yu., Litvinuk Y.A. Prospects for the development of the sanatorium-and-spa industry of the Russian Federation. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2020;97(4):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort20209704152>.
5. Князева Т.А., Бадтиева В.А., Никифорова Т.И. Комплексирование физических тренировок с физиотерапевтическими методами восстановления метаболизма миокарда в реабилитации пациентов, перенесших острый коронарный синдром и кардиохирургическую реваскуляризацию миокарда. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2020;97(5):5–12. <https://doi.org/10.17116/kurort2020970515>.
6. Knyazeva T.A., Badtieva V.A., Nikiforova T.I. Physical training integration with physiotherapeutic methods of myocardial metabolism recovery in the rehabilitation of patients after acute coronary syndrome and car-

- diosurgical myocardial revascularization. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2020;97(5):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort2020970515>.
4. Стажкина Е.М., Бадтиева В.А., Отто М.П., Тумель Н.И. Лечебная гимнастика в бассейне с включением интервальных физических тренировок у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2012;10(106):45–50. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17969691_42840554.pdf. Styagkina E.M., Badtieva V.A., Otto M.P., Tumel N.I. Swimming pool therapeutic exercises combined with interval physical trainings and the treatment of cardiovascular diseases. *Lechebnaya Fizkultura i Sportivnaya Meditsina*. 2012;10(106):45–50. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17969691_42840554.pdf.
 5. Кобельков С.Н. Применение рефлексотерапии и физических тренировок для восстановительной коррекции функционального состояния лиц с пароксизмальными нарушениями ритма сердца. *Физиотерапевт*. 2010;(1):55–57. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21092284>. Kobelkov S.N. Application of reflexotherapy and physical training for restorative correction of functional status of patients with paroxysmal heart rhythm disturbances. *Fizioterapevt*. 2010;(1):55–57. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21092284>.
 6. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Пути оптимизации лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Медицинский совет*. 2022;16(6):273–279. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>. Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. How to optimize treatment in patients with different forms of coronary artery disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(6):273–279. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>.
 7. Дробышева С.А., Глазкова Е.И. Эффективность применения средств двигательной реабилитации в процессе занятий с мужчинами пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(3-2):72–73. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kultury/2022/3-2/>. Drobysheva S.A., Glazkova E.I. The effectiveness of the use of means of motor rehabilitation in the process of training with elderly men with coronary heart disease. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2022;99(3-2):72–73. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kultury/2022/3-2/>.
 8. Лебедева О.Д., Гришечкина И.А. Возможности физических методов лечения у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(55):23. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_48215008_65808846.pdf. Lebedeva O.D., Grishechkina I.A. Possibilities of physical methods of treatment in patients with ischemic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(55):23. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_48215008_65808846.pdf.
 9. Dibben G., Faulkner J., Oldridge N., Rees K., Thompson D.R., Zwisler A.D., Taylor R.S. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(1):CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub4>.
 10. Vilela E.M., Ladeiras-Lopes R., Joao A., Braga J., Torres S., Viamonte S. et al. Current role and future perspectives of cardiac rehabilitation in coronary heart disease. *World J Cardiol*. 2021;13(12):695–709. <https://doi.org/10.4330/wjc.v13.i12.695>.
 11. Epstein E., Maisel S., Mayse K., Taub P.R. Cardiac rehabilitation for coronary artery disease: latest updates. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(5):556–564. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000895>.
 12. Li J., Li Y., Gong F., Huang R., Zhang Q., Liu Z. et al. Effect of cardiac rehabilitation training on patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(11):11901–11909. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3136>.
 13. Taylor R.S., Dalal H.M., McDonagh S.T.J. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(3):180–194. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00611-7>.
 14. Manresa-Rocamora A., Ribeiro F., Casanova-Lizón A., Flatt A.A., Sarabia J.M., Moya-Ramón M. Cardiac Rehabilitation Improves Endothelial Function in Coronary Artery Disease Patients. *Int J Sports Med*. 2022;43(11):905–920. <https://doi.org/10.1055/a-1717-1798>.
 15. Fan Y., Yu M., Li J., Zhang H., Liu Q., Zhao L. et al. Efficacy and Safety of Resistance Training for Coronary Heart Disease Rehabilitation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*. 2021;(8):754794. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.754794>.
 16. Sinnadurai S., Sowa P., Jankowski P., Gąsior Z., Kosior D.A., Haberka M. et al. Effects of cardiac rehabilitation on risk factor management and quality of life in patients with ischemic heart disease: a multicenter cross-sectional study. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(7-8):617–625. <https://doi.org/10.20452/pamw.16019>.
 17. Świątkiewicz I., Di Somma S., De Fazio L., Mazzilli V., Taub P.R. Effectiveness of Intensive Cardiac Rehabilitation in High-Risk Patients with Cardiovascular Disease in Real-World Practice. *Nutrients*. 2021;13(11):3883. <https://doi.org/10.3390/nu13113883>.
 18. Yamamoto S., Yamaga T., Sakai Y., Ishida T., Nakasone S., Ohira M. et al. Association between physical performance and cardiovascular events in patients with coronary artery disease: protocol for a meta-analysis. *Syst Rev*. 2016;5:32. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0206-8>.
 19. Nichols S., McGregor G., Breckon J., Ingle L. Current Insights into Exercise-based Cardiac Rehabilitation in Patients with Coronary Heart Disease and Chronic Heart Failure. *Int J Sports Med*. 2021;42(1):19–26. <https://doi.org/10.1055/a-1198-5573>.
 20. Xia T.L., Huang F.Y., Peng Y., Huang B.T., Pu X.B., Yang Y. et al. Efficacy of Different Types of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation on Coronary Heart Disease: a Network Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2018;33(12):2201–2209. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4636-y>.
 21. McGregor G., Powell R., Kimani P., Underwood M. Does contemporary exercise-based cardiac rehabilitation improve quality of life for people with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e036089. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036089>.
 22. Пономаренко Г.Н. (ред.) *Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 688 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436066.html>. Ponomarenko G.N. (eds). *Physical and rehabilitation medicine: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 688 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436066.html>.
 23. Поддубная О.А. Низкоинтенсивная лазеротерапия в клинической практике (часть №1). *Вестник восстановительной медицины*. 2020;100(6):92–99. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-92-99>. Poddubnaya O.A. Low-Intensity Laser Therapy in Clinical Practice (Part 1). *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;6(100):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-92-99>.
 24. Поддубная О.А. Синусоидальные модулированные токи в клинической физиотерапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2017;16(1):39–47. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-1-39-47>. Poddubnaya O.A. The application of sinusoidal modulated currents in clinical physiotherapy. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2017;16(1):39–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-1-39-47>.
 25. Князюк О.О., Власова И.А., Абрамович С.Г. Мониторинг эффективности реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца на санаторном этапе. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2021;27(2):79–80. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-effektivnosti-reabilitatsii-patsientov-s-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-na-sanatornom-etape>. Knyazuk O.O., Vlasova I.A., Abramovich S.G. Monitoring of the effectiveness of sanatorium rehabilitation of patients with coronary heart disease. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy*. 2021;27(2):79–80. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-effektivnosti-reabilitatsii-patsientov-s-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-na-sanatornom-etape>.
 26. Ксенофонтова И.В., Лямина Н.П., Уянаева А.И., Тупицына Ю.Ю., Львова Н.В. Возможности немедикаментозных методов профилактики и коррекции проявлений метеопатологии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(3-2):114. Режим доступа: https://rumed.ru/wp-content/uploads/2022/05/Kurort_2022_032_Zdravnitsa.pdf. Ksenofontova I.V., Lyamina N.P., Uyanaeva A.I., Tupitsyna Yu.Yu., Lvova N.V. Non-pharmacological options for the prevention and management of meteoropathology manifestations in patients with coronary heart disease. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2022;99(3-2):114. (In Russ.) Available at: https://rumed.ru/wp-content/uploads/2022/05/Kurort_2022_032_Zdravnitsa.pdf.
 27. Князева Т.А., Бадтиева В.А., Никифорова Т.И. Комплексование физических тренировок с физиотерапевтическими методами восстановления метаболизма миокарда в реабилитации пациентов, перенесших острый коронарный синдром и кардиохирургическую реваскуляризацию миокарда. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(5):5–12. <https://doi.org/10.17116/kurort2020970515>. Knyazeva T.A., Badtieva V.A., Nikiforova T.I. Physical training integration with physiotherapeutic methods of myocardial metabolism recovery in the rehabilitation of patients after acute coronary syndrome and cardiosurgical myocardial revascularization. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2020;97(5):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort2020970515>.
 28. Лебедева О.Д., Ачилов А.А. Магнитолазеротерапия и радоновые ванны в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Лазерная медицина*. 2021;25(53):61. Режим доступа: <https://goslasmed.elpub.ru/jour/article/view/674/0>. Lebedeva O.D., Achilov A.A. Magnetolaser therapy and radon baths in the treatment of patients with coronary heart disease. *Laser Medicine*. 2021;25(53):61. (In Russ.) Available at: <https://goslasmed.elpub.ru/jour/article/view/674/0>.
 29. Орехова Э.М., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В., Лукьянова Т.В., Солодовникова Т.С., Гушина Н.В., Кубалова М.Н. Роль сочетанной физиотерапии в оздоровительных и профилактических программах. *Физиотерапевт*. 2015;(6):63–71. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25203148>. Orekhova E.M., Kulchickaya D.B., Konchugova T.V., Lukyanova T.V., Solodovnikova T.S., Gushchina N.V., Kubalova M.N. The role of combined physical therapy in wellness and prevention programs. *Fizioterapevt*. 2015;(6):63–71. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25203148>.

30. Аронов Д.М., Иоселиани Д.Г., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б., Гринштейн Ю.И., Гуляева С.Ф. и др. Результаты российского рандомизированного контролируемого клинического исследования по оценке клинической эффективности комплексной годичной программы реабилитации с включением физических тренировок у трудоспособных больных, перенесших острый инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;5(81):2–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30499457&ysclid=lde7wyvjan518221694>.
- Aronov D.M., Ioseliani D.G., Bubnova M.G., Krasnitsky V.B., Grinshtein Y.I., Gulyaeva S.F. et al. Results of a Russian randomized controlled clinical trial evaluating the clinical effectiveness of a comprehensive annual rehabilitation program with the inclusion of physical training in able-bodied patients who underwent acute myocardial infarction in the presence of arterial hypertension. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017;5(81):2–11. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30499457&ysclid=lde7wyvjan518221694>.
31. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Серебряков В.Г., Каспаров Э.В., Явиса А.М., Клеменков А.С., Кубушко И.В. Длительное применение хлоридных натриевых ванн в реабилитации больных стабильной стенокардией. *Российский кардиологический журнал*. 2005;10(3):72–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10134097>.
- Klemenkov S.V., Razumov A.N., Serebryakov V.G., Kasparov E.V., Yavisya M.V., Klemenkov A.S., Kubushko I.V. Long-term course of sodium chloride baths in the rehabilitation of stable angina patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;10(3):72–75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10134097>.
32. Каспаров Э.В., Клеменков С.В. *Медицинская реабилитация населения Восточной Сибири и севера с ишемической болезнью сердца с аритмиями с помощью бальнеотерапии*. Красноярск: Версона; 2019. Том 1, 214 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37111838>.
- Kasparov E.V., Klemenkov S.V. *Medical rehabilitation of the Eastern Siberia and the North population with coronary heart disease with arrhythmias using balneotherapy*. Krasnoyarsk: Versona; 2019. Vol. 1, 214 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37111838>.
33. Каспаров Э.В., Клеменков С.В. *Медицинская реабилитация населения Восточной Сибири и севера с ишемической болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости с помощью физических факторов*. Красноярск: Версона; 2019. Том 2, 151 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37119270>.
- Kasparov E.V., Klemenkov S.V. *Medical rehabilitation of the Eastern Siberia and North population with coronary heart disease with arrhythmias using balneotherapy*. Krasnoyarsk: Versona; 2019. Vol. 2, 151 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37119270>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Каспаров Э.В., Разумов А.Н., Клеменков С.В., Клеменков А.С.

Написание текста – Каспаров Э.В., Клеменков С.В., Клеменков А.С.

Сбор и обработка материала – Клеменков А.С., Кубушко И.В.

Обзор литературы – Каспаров Э.В., Разумов А.Н., Клеменков С.В.

Перевод на английский язык – Кубушко И.В.

Анализ материала – Каспаров Э.В., Клеменков С.В., Клеменков А.С., Кубушко И.В.

Статистическая обработка – Клеменков А.С.

Редактирование – Каспаров Э.В., Клеменков С.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Eduard V. Kasparov, Aleksandr N. Razumov, Sergey V. Klemenkov, Alexandr S. Klemenkov

Text development – Eduard V. Kasparov, Sergey V. Klemenkov, Alexandr S. Klemenkov

Collection and processing of material – Alexandr S. Klemenkov, Irina V. Kubushko

Literature review – Eduard V. Kasparov, Aleksandr N. Razumov, Sergey V. Klemenkov

Translation into English – Irina V. Kubushko

Material analysis – Eduard V. Kasparov, Sergey V. Klemenkov, Alexandr S. Klemenkov, Irina V. Kubushko

Statistical processing – Alexandr S. Klemenkov

Editing – Eduard V. Kasparov, Sergey V. Klemenkov

Информация об авторах:

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, директор, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; org@impn.ru

Разумов Александр Николаевич, д.м.н., академик РАН; Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; a-razumov@mail.ru

Клеменков Сергей Вениаминович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; klem55@mail.ru

Клеменков Александр Сергеевич, старший научный сотрудник, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; klim111@inbox.ru

Кубушко Ирина Владимировна, д.м.н., старший научный сотрудник, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; ikubushko@mail.ru

Information about authors:

Eduard V. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research, 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; org@impn.ru

Aleksandr N. Razumov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow Research Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; a-razumov@mail.ru

Sergey V. Klemenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research, 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; klem55@mail.ru

Alexandr S. Klemenkov, Senior Research Associate, 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; klim111@inbox.ru

Irina V. Kubushko, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, 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; ikubushko@mail.ru

Сравнительное изучение поражения миокарда при хантавирусной и новой коронавирусной инфекции

Г.А. Галиева[✉], gmukhetdinova@yandex.ru, Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Э.Р. Камаева, О.Л. Андриянова, Д.И. Масалимова, А.Х. Исламгулов, В.В. Никулина, А.Р. Имаева

Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Введение. Изучение поражения миокарда при COVID-19 и геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) является актуальным, особенно для эндемичных по ГЛПС регионов.

Цель. Изучить и сравнить клинические и электрокардиографические (ЭКГ) признаки поражения миокарда при ГЛПС и COVID-19. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный сравнительный анализ клинических данных, ЭКГ и тропонинового теста у пациентов с ГЛПС (n = 62) и пациентов с COVID-19 (n = 30) со среднетяжелой и тяжелой формой.

Результаты. Частота сердечных сокращений в группе больных ГЛПС меньше, чем в группе больных COVID-19 ($p < 0,05$). Среднее значение систолического артериального давления в обеих группах относится к нормотензии, в группе пациентов с ГЛПС достоверно ниже аналогичного показателя в группе пациентов с COVID-19. По результатам ЭКГ-исследования пациентов с COVID-19 (n = 30) синусовый ритм наблюдался у 30 (100%), синусовая тахикардия – у 2 (6,6%), синусовая брадикардия – у 6 (20%), при этом различия в частоте синусовой брадикардии в сравнении с больными ГЛПС статистически значимы. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени наблюдается при обоих заболеваниях, в группе ГЛПС с более высокой частотой, но различия недостоверны. Удлинение интервала QT констатировано у пациентов в обеих группах, при коронавирусной инфекции чаще (13,3%), чем при хантавирусной (3%), различия статистически незначимы. На ЭКГ у больных ГЛПС с поражением легких выявляются признаки перегрузки правого предсердия, в отличие от больных COVID-19. Тропонин был положительным у двух пациентов в каждой группе: у двух пациентов ГЛПС диагностирован миокардит, у одного пациента с COVID-19 – острый коронарный синдром.

Заключение. Поражение миокарда при обеих инфекциях, хантавирусной и новой коронавирусной, имеет как общие черты, обусловленные системной воспалительной реакцией и электролитными нарушениями, так и существенные различия.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, COVID-19, ЭКГ, интервал QT, миокардит, тропонин

Для цитирования: Галиева Г.А., Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камаева Э.Р., Андриянова О.Л., Масалимова Д.И., Исламгулов А.Х., Никулина В.В., Имаева А.Р. Сравнительное изучение поражения миокарда при хантавирусной и новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет.* 2023;17(6):44–50. <https://doi.org/10.21518/ms2023-055>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative study of myocardial damage in hantavirus and new coronavirus infection

Guzel A. Galieva[✉], gmukhetdinova@yandex.ru, Gulchagra Kh. Mirsaeva, Raysa M. Fazlyeva, Elvira R. Kamaeva, Olga L. Andrianova, Daniya I. Masalimova, Almaz Kh. Islamgulov, Valeria V. Nikulina, Alina R. Imaeva

Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Introduction. The study of myocardial damage in COVID-19 and hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is relevant, especially for HFRS-endemic regions.

Aim. Comparative study of clinical and electrocardiographic signs of myocardial damage in HFRS and COVID-19.

Materials and methods. A retrospective comparative analysis of clinical data, ECG and troponin test was performed in patients with HFRS (n = 62) and patients with COVID-19 (n = 30) of moderate and severe forms.

Results. The heart rate (HR) in the group of patients with HFRS is less than in the COVID-19 group ($p < 0.05$). The average value of systolic blood pressure in both groups refers to normotension, in the group of patients with HFRS is significantly lower than the same indicator in the group of COVID-19 patients. According to the results of an ECG study of patients with COVID-19 (n = 30), sinus rhythm was observed in 30 (100%), sinus tachycardia – in 2 (6.6%), sinus bradycardia – in 6 (20%), while differences in the frequency of sinus bradycardia in comparison with patients with HFRS are statistically significant. AV blockade of the 1st degree is observed in both diseases, in the group of HFRS with a higher frequency, but the differences are unreliable. Prolongation of the QT interval was found in patients in both groups, with coronavirus infection (13.3%) more often than with hantavirus infection (3%), the differences are statistically insignificant. ECG in patients with HFRS with lung damage shows signs of overload of the right atrium, unlike in patients with COVID-19. Troponin was positive in two patients in each group: two patients with HFRS had myocarditis, one patient with COVID-19 had acute coronary syndrome.

Conclusion. Myocardial damage in both hantavirus and new coronavirus infections has common features due to a systemic inflammatory reaction, electrolyte disorders, and significant differences.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, COVID-19, ECG, QT interval, myocarditis, troponin

For citation: Galieva G.A., Mirsaeva G.Kh., Fazlyeva R.M., Kamaeva E.R., Andrianova O.L., Masalimova D.I., Islamgulov A.Kh., Nikulina V.V., Imaeva A.R. Comparative study of myocardial damage in hantavirus and new coronavirus infection. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-055>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хантавирусная инфекция широко распространена во всем мире и по современным представлениям протекает в двух клинических вариантах: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) и хантавирусный легочный (сердечно-легочный) синдром. В Российской Федерации регистрируется только ГЛПС, которая выявляется на территориях 52 субъектов [1]. Эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в России показал, что 97,7% всех случаев ГЛПС этиологически обусловлены вирусом Пуумала [2]. Сосудистая эндотелиальная дисфункция является основным патогенетическим звеном, которое ведет к резкому увеличению проницаемости сосудов по типу синдрома капиллярной утечки [3]. Основными клиническими синдромами ГЛПС являются почечный и геморрагический, однако, как было показано в ряде исследований, возможно поражение легких и сердца [4–6]. В работах дальневосточного патоморфолога А.Н. Евсеева описано, что при наступлении смерти от ГЛПС в ранние сроки болезни отмечались дряблость миокарда, признаки перегрузки правого желудочка, некоронарогенные микроинфаркты в межжелудочковой перегородке, микроскопически агрегация эритроцитов в капиллярах, интерстициальный отек, очаговые лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты в строме, фрагментация и сегментарный распад мышечных волокон. У умерших от ГЛПС в более поздние сроки отмечались множественные кровоизлияния под эпикардом, в левом и правом желудочке, правом предсердии, гистологически отек соединительной ткани, кровоизлияния в различных отделах, чаще в правом предсердии. Автор делает вывод, что дистрофия и некрозы кардиомиоцитов обусловлены нарушением микроциркуляции при хантавирусной инфекции [7].

В начале пандемии COVID-19 в основном регистрировались респираторные клинические симптомы. По мере накопления клинических наблюдений и научных публикаций было показано наличие внелегочных поражений, особенно сердца и сосудов. При этом госпитализированные пациенты с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют сложный прогноз с более высокой удельной частотой смертности, в том числе от тромбоэмболических событий [8]. Анализ клинических данных показал, что результатом поражения SARS-CoV-2 является развитие острого повреждения сердца, миокардита, стрессовой кардиомиопатии (синдрома такоцубо), инфаркта миокарда и нарушений сердечного ритма [9]. Механизмы сердечно-сосудистых повреждений не совсем понятны, а гипотезы основаны на том, что SARS-CoV-2 похож на другие коронавирусы [10]. Предполагаемые механизмы:

- прямое повреждение кардиомиоцитов;
- повреждение эндотелиальных клеток и эндотелиит;
- ишемическое повреждение миокарда из-за состояния гиперкоагуляции;
- не прямое повреждение цитокиновым штормом, электролитный дисбаланс, вызывающий аритмии.

При коронавирусной инфекции в миокарде параллельно с интерстициальными дезорганизационными и воспалительными изменениями отмечается очаговый некроз кардиомиоцитов. В зоне некроза кардиомиоцитов в интерстиции наблюдается скопление лимфоцитов. Некроз кардиомиоцитов проявляется гомогенизацией цитоплазмы и кариолизисом ядра [11].

Ранее нами проводились исследования сердечно-сосудистой системы у больных ГЛПС [12], однако в связи с изложенным и проведением рядом авторов клинко-лабораторных параллелей между COVID-19 и ГЛПС [13] представляет интерес изучение поражения миокарда в сравнительном аспекте.

Целью нашего исследования было провести сравнительное изучение основных клинических и электрокардиографических (ЭКГ) признаков поражения миокарда при ГЛПС и COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный сравнительный анализ клинических, ЭКГ-данных и тропонинового теста у пациентов с ГЛПС и COVID-19 со среднетяжелой и тяжелой формой.

Критерий включения – подтвержденный лабораторными исследованиями диагноз у пациентов с ГЛПС (A98.5 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)) и у пациентов с COVID-19 (U07.1 по МКБ-10 (COVID-19, вирус идентифицирован)).

В группу больных ГЛПС включены 62 пациента (50 со среднетяжелой и 12 с тяжелой формой): 53 (86%) мужчины, 9 (14%) женщин, средний возраст $35,02 \pm 14,38$ года. У 30 пациентов имелись клинко-рентгенологические признаки поражения легких при поступлении. Диагноз устанавливался на основании клинко-лабораторных данных в соответствии с клиническими рекомендациями 2016 г.

В группу больных COVID-19 включены 30 пациентов (26 со среднетяжелой и 4 с тяжелой формой): 13 (43%) мужчин, 17 (57%) женщин, средний возраст $60,73 \pm 15,47$ года. При проведении компьютерной томографии у всех диагностирована вирусная пневмония. Диагноз установлен в соответствии с временными методическими рекомендациями версии 8.1 от 01.10.2020 г.

Проводилась сравнительная оценка следующих клинических показателей:

- систолическое артериальное давление ($AD_{\text{сисст}}$);
- частота сердечных сокращений (ЧСС);
- частота дыхания;
- сатурация кислорода методом пульсоксиметрии (SpO_2);
- ЭКГ-данные: анализ сердечного ритма и проводимости, предсердного зубца Р и желудочкового комплекса QRS-T, в том числе определение продолжительности интервала QT;
- тропониновый тест с использованием набора реагентов «Тропонин I – ИФА – БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет прикладных программ STATISTICA 10.0. Производился расчет параметров описательной статистики: среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (σ). При сравнении качественных признаков в независимых группах использовали критерий χ^2 , в случае малых значений в группе (менее 5) применяли поправку Йейтса. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возрастной и половой состав исследуемых групп (табл. 1) подчеркивает принципиальные эпидемиологические различия: ГЛПС болеют преимущественно молодые лица мужского пола, в то время как COVID-19 поражает лиц обоего пола и все возрастные группы, при этом пожилой возраст является фактором риска неблагоприятного течения заболевания.

В начальном периоде ГЛПС характерна склонность к гипотензии и тахикардии, однако в период олигурии у ряда пациентов наблюдается тенденция к повышению АД, а характерным признаком данного заболевания является синусовая брадикардия. Показатели $AD_{\text{сисст}}$ и ЧСС в исследуемых группах имели статистически значимые различия. Средние значения $AD_{\text{сисст}}$ в обеих группах относятся к нормотензии, однако $AD_{\text{сисст}}$ в группе пациентов с ГЛПС достоверно ниже аналогичного показателя в группе пациентов COVID-19. ЧСС также выше у пациентов при коронавирусной инфекции. Несмотря на то что в исследуемой группе больных ГЛПС у 48% имелись признаки поражения легких, у больных COVID-19 частота дыхания была статистически значимо выше, а SpO_2 – достоверно ниже ($p < 0,001$). SpO_2 у пациентов с коронавирусной инфекцией при поступлении варьировал от 64 до 97% и в среднем составил $90,13 \pm 7,89\%$.

По результатам ЭКГ-исследования пациентов с COVID-19 ($n = 30$) синусовый ритм наблюдался у 30 (100%), синусовая тахикардия – у 2 (6,6%), синусовая брадикардия – у 6 (20%), при этом различия в частоте синусовой брадикардии в сравнении с больными ГЛПС статистически значимы (табл. 2).

Нарушения проведения: неполная блокада правой ножки пучка Гиса несколько чаще отмечена в группе больных ГЛПС, различия недостоверны, полная блокада правой ножки пучка Гиса наблюдалась у одного пациента с COVID-19; Атриовентрикулярная (АВ) блокада 1-й степени наблюдалась при обоих заболеваниях, в группе

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика клинических симптомов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и COVID-19, $M \pm \sigma$

● **Table 1.** Comparative characteristics of clinical symptoms in patients with HFRS and COVID-19, $M \pm \sigma$

Показатель	ГЛПС (n = 62)	COVID-19 (n = 30)	p
Возраст, лет	$35,02 \pm 14,38$	$60,73 \pm 15,47$	<0,001
Мужчины/женщины, n (%)	53 (86%) / 9 (14%)	13 (43%) / 17 (57%)	<0,001
Частота дыхания, в мин	$19,22 \pm 1,63$	$21,07 \pm 3,45$	<0,001
ЧСС, в мин	$65,84 \pm 9,59$	$87,07 \pm 13,26$	<0,001
$AD_{\text{сисст}}$, мм рт. ст.	$122,32 \pm 12,47$	$129,2 \pm 13,7$	0,018
SpO_2 , %	$97,35 \pm 0,64$	$90,13 \pm 7,89$	<0,001

Примечание. $AD_{\text{сисст}}$ – систолическое артериальное давление; ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO_2 – сатурация кислорода методом пульсоксиметрии.

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика электрокардиографических симптомов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (олигурический период) и COVID-19, n (%)

● **Table 2.** Comparative characteristics of ECG symptoms in patients with HFRS (oliguric period) and COVID-19, n (%)

Показатель	ГЛПС (n = 62)	COVID-19 (n = 30)	p
Синусовая брадикардия	30 (48%)	2 (7%),	<0,001
Синусовая тахикардия	3 (5%)	6 (20%)	0,055
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	11 (18%)	2 (7%)	0,267
Атриовентрикулярная блокада I степени	10 (16%)	1 (3%)	0,152
Нарушение процессов реполяризации	17 (27%)	9 (30%)	0,796
Удлинение интервала QT	2 (3%)	4 (13,3%)	0,165

Примечание. ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

ГЛПС с более высокой частотой, но различия недостоверны. Изменения зубца Р в динамике, характерные для перегрузки правого предсердия, мы наблюдали у 20% больных ГЛПС с вовлечением легких в патологический процесс. Нами не зафиксированы изменения зубца Р у пациентов с COVID-19.

У 27% пациентов при среднетяжелой и тяжелой форме ГЛПС наблюдались изменения конечной части желудочкового комплекса (нарушения реполяризации): депрессия сегмента ST, снижение амплитуды или формирование отрицательного/двухфазного зубца Т. Подобные ЭКГ-признаки могут быть связаны как с воспалительными, метаболическими поражениями миокарда, так и с электролитными нарушениями. При сопоставлении данных изменений ЭКГ с результатами исследования калия в сыворотке крови выявлено, что они чаще регистрировались у пациентов с гипокалиемией ($p = 0,038$). У одного пациента со среднетяжелой и двух пациентов с тяжелой формой ГЛПС в олигурическом периоде при нормальном содержании сывороточного калия наблюдались глубокие отрицательные (коронарные) зубцы Т в двух и более грудных

отведениях, которые стали положительными только к концу полиурического периода. При COVID-19 у 9 (30%) пациентов наблюдались неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса, острый коронарный синдром (инфаркт миокарда) с подъемом сегмента ST у одного пациента. Удлинение интервала QT констатируется у пациентов в обеих группах, при коронавирусной инфекции чаще (13,3%), чем при хантавирусной (3%), но различия статистически незначимы. У пациентов с ГЛПС данный феномен был преходящим и наблюдался только у двух лиц с тяжелым течением ГЛПС в олигурическом периоде.

Тропониновый тест был положительным у 4 пациентов, по два в каждой группе; различия между группами статистически незначимы, но подробнее опишем клинические ситуации. У одного пациента со среднетяжелой (мужчина, 39 лет) и одного пациента с тяжелой (мужчина, 31 год) формой ГЛПС тропонин оказался положительным. Лабораторные данные сопровождались регистрацией на ЭКГ отрицательных зубцов Т в двух и более грудных отведениях при отсутствии типичного ангинозного болевого синдрома. У обоих пациентов сохранялась склонность к тахикардии, что нетипично для олигурического периода ГЛПС. В обеих клинических ситуациях проводилась дифференциальная диагностика между развитием инфаркта миокарда без зубца Q и миокардита на фоне основного заболевания (вирусный, уремический). Отсутствие типичного ангинозного синдрома, зон нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), положительная динамика ЭКГ на фоне общей динамики заболевания позволила считать, что изменения уровня тропонина I обусловлены развитием миокардита. В группе пациентов с коронавирусной инфекцией в одном случае (мужчина, 72 года, ишемическая болезнь сердца в анамнезе) положительный тропониновый тест имел место при отсутствии клинических и ЭКГ-признаков повреждения миокарда, но у данного пациента при поступлении SpO₂ был 64% без оксигенотерапии (самый низкий показатель в группе). Состояние этого пациента на фоне лечения стабилизировалось, и он был благополучно выписан из стационара, тропониновый тест в динамике отрицательный. Во втором случае (мужчина, 71 год, ишемическая болезнь сердца в анамнезе) положительный тропониновый тест был лабораторным подтверждением клинических и ЭКГ-признаков острого коронарного синдрома, в связи с чем данный пациент был переведен в специализированное отделение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные данные и сравнивая исследуемые группы в возрастном аспекте, следует отметить, что возраст является независимым фактором сердечно-сосудистого риска, и поэтому логично предположить более тяжелое течение сердечной патологии у пациентов с COVID-19. Как в нашем исследовании, так и по данным литературы определено, что для больных ГЛПС не характерно развитие острого коронарного синдрома в период заболевания. В то же время и наши клинические наблю-

дения, и ряда зарубежных исследователей демонстрируют повышенный риск развития инфаркта миокарда в раннем реконвалесцентном периоде ГЛПС [14]. Острый коронарный синдром (инфаркт миокарда) при новой коронавирусной инфекции описан во многих публикациях, в том числе и у молодых пациентов [15–17]. Авторы привели наблюдение острого инфаркта миокарда у 43-летнего мужчины при рентгенологически интактной интиме венечных артерий и предположили возможность развития коронарного тромбоза как исхода ковид-ассоциированной коагулопатии [17]. Важным фактором повреждения миокарда выступает гипоксемия, обусловленная дыхательной недостаточностью, приводящая к снижению сократительной способности кардиомиоцитов, их повреждению, развитию фиброза и нарушений сердечного ритма [18].

Особое внимание хочется уделить изучению правых отделов сердца при вирусных заболеваниях. При ГЛПС поражение правого предсердия было описано в научной литературе даже раньше, чем поражение легких. В дальнейшем в наших исследованиях была показана взаимосвязь данных изменений с наличием респираторного синдрома у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС [19]. На ЭКГ нами не было зафиксировано признаков легочного сердца у больных COVID-19. Теоретически пациенты с поражением легких тяжелой степени при COVID-19 имеют высокую вероятность развития острого легочного сердца, однако данные литературы противоречивы. Несколько авторов описали изменения зубца Р в контексте предсердного инфаркта [20]. В ряде публикаций отмечено, что синдром легочного сердца является ранним осложнением при ковиде, но редко диагностируется из-за «неинформативности ЭКГ-исследования... Ведущую роль в оценке легочного сердца играет ЭхоКГ» [21]. В исследовании F. Bursi et al. проводился ретроспективный анализ ЭхоКГ-параметров правых отделов сердца у выживших (n = 33) и умерших пациентов (n = 16). Уровень систолического давления в легочной артерии в группе умерших пациентов соответствовал умеренной легочной гипертензии, однако данный показатель достоверно не отличался от значений в группе выживших. Ряд исследований демонстрируют, что у пациентов со стабильным, но тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии не было выявлено ЭхоКГ-признаков дисфункции правых отделов сердца [22, 23]. Этот момент несоответствия между тяжелой гипоксемией и ожидаемой ответной реакцией правых отделов сердца побуждает к проведению дальнейших исследований.

Нарушения проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса, на наш взгляд, носят неспецифический характер и не имеют диагностической и прогностической ценности. В нашем исследовании у одного пациента с коронавирусной пневмонией была зарегистрирована полная блокада правой ножки пучка Гиса. По данным литературы, нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде блокады правой ножки пучка Гиса у больных COVID-19 чаще, чем блокада левой ножки пучка Гиса связана с высокой смертностью [24]. АВ-блокада 1-й степени наблюдалась в обеих группах и, вероятно,

была обусловлена нарушениями электролитного баланса и, по аналогии с кардитом при ревматической лихорадке, воспалительными изменениями в миокарде.

Удлинение интервала QT – один из синдромов, к которому было пристальное внимание исследователей новой коронавирусной инфекции с самого начала пандемии. В нашем исследовании данный синдром у пациентов с COVID-19 регистрировался чаще, чем у больных ГЛПС, но различия статистически незначимы. Возможно, определенный вклад в частоту данного синдрома при COVID-19 вносит токсическое воздействие препаратов, применяемых в лечении. В исследовании E. Chorin et al. у пациентов с COVID-19 (n = 84) наблюдали удлинение QT на 3–5-й день терапии гидроксихлорохином и азитромицином. У 11% пациентов на фоне лечения было зарегистрировано удлинение QT до более 500 мс [25]. Частота возникновения пируэтной тахикардии (*torsade de pointes*) значительно сократилась по мере отказа от применения противовирусных препаратов, способствующих удлинению интервала QT [26]. При ГЛПС имеются единичные работы о развитии желудочковой тахикардии типа пируэт на фоне удлинения интервала QT [27].

Различные нарушения ритма часто встречаются при COVID-19 и описаны в литературе. Наиболее распространенным типом аритмий у больных COVID-19 являются фибрилляция и трепетание предсердий. Установлено, что данный вид нарушений ритма сердца возникает в виде рецидивов у 23–33% пациентов на фоне тяжелого течения COVID-19, сопровождающегося развитием сепсиса или острого респираторного дистресс-синдрома, у 10% пациентов регистрируется впервые, ухудшая прогноз течения данной инфекции [26]. Однако в нашем исследовании на стандартной ЭКГ не зафиксированы нарушения ритма у пациентов ни с ГЛПС, ни с COVID-19.

Первым высокоспецифичным маркером цитолиза кардиомиоцитов, обратившим на себя внимание у больных COVID-19, оказался тропонин (I и T), увеличение содержания которого в крови стали рассматривать как результат некроза кардиомиоцитов, обусловленного не только развитием у них инфаркта миокарда.

Повышение уровня кардиоспецифичных маркеров цитолиза у больных COVID-19 позволяет лишь заподозрить повреждение миокарда. Как и в описанных нами случаях, дифференциальная диагностика между различными вариантами поражения сердца, как правило, представляется большими сложностями.

Следует отметить еще один важный момент взаимодействия новой коронавирусной инфекции и сердечно-сосудистой системы. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, который является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Возможно, данный научный факт повлиял на появившиеся в начале пандемии опасения по применению у пациентов с COVID-19 лекарственных препаратов – ингибиторов РААС, широко используемых в терапевтической практике. Однако в последующем клинические наблюдения не подтвердили данных опасений, а научные публикации единичны и неопределенны [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поражение миокарда при обеих инфекциях, хантавирусной и новой коронавирусной, имеет как общие черты, обусловленные системной воспалительной реакцией и электролитными нарушениями, так и важные различия. Среди них – развитие острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда), который существенно влияет на прогноз у пациентов с COVID-19. Очевидно, что важным аспектом тромбоза коронарных артерий является ковид-ассоциированная коагулопатия, механизмы которой остаются недостаточно изученными. Неопределенным остается вопрос влияния лекарственных средств – ингибиторов РААС на течение коронавирусной инфекции. Эти вопросы требуют проведения дальнейших исследований.



Поступила / Received 10.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2023

Принята в печать / Accepted 09.03.2023

Список литературы / References

- Малеев В.В., Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М., Голуб В.П., Половинкина Н.А., Харламова Т.В. и др. Хантавирусная инфекция. Успехи и проблемы. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):110–118. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-110-118>.
- Малеев В.В., Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М., Голуб В.П., Половинкина Н.А., Харламова Т.В. et al. Hantavirus infection. Achievements and challenges. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-110-118>.
- Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Медицинский совет*. 2017;5(5):156–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-156-161>. Morozov V.G., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. Clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;5(5):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-156-161>.
- Hukić M., Tulumović D., Čalkić L. The renal failure and capillary leak during the acute stage of (Dobrava) DOB and PUU (Puumala) infection. *Med Arh*. 2005;59(4):227–230. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16018388/>.
- Фазлыева Р.М., Мухетдинова Г.А. Патология легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Казанский медицинский журнал*. 2011;92(2):237–240. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16219780>.
- Fazlyeva R.M., Mukhetdinova G.A. Pathology of the lungs in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2011;92(2):237–240. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16219780>.
- Riquelme R. Hantavirus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(6):822–827. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733803>.
- Манахов К.М., Багаутдинова Л.И., Малинин О.В., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Иванов В.Г. и др. Динамика сывороточной концентрации n-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021;16(2):5–11. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/729>. Manakhov K.M., Bagautdinova L.I., Malinin O.V., Dudarev M.V., Sarksyen D.S., Ivanov V.G. et al. Dynamics of n-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor serum concentration in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021;16(2):5–11. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/729>.

7. Евсеев А.Н. Морфологические изменения в сердце при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2002;(1):58–60. Evseev A.N. Morphological changes in the heart in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2002;(1):58–60. (In Russ.)
8. Килин Д.А., Дударев М.В., Малинин О.В., Сарксян Д.С., Аникаев В.П. Структурно-функциональные особенности острого повреждения миокарда при поражении новой коронавирусной инфекцией. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021;16(3):80–85. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/765>. Kilin D.A., Dudarev M.V., Malinin O.V., Sarksyen D.C., Anikaev V.P. Structural and functional features of acute myocardial injury in new coronavirus infection. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021;16(3):80–85. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/765>.
9. Omar T., Karakayali M., Perincek G. Assessment of COVID-19 deaths from cardiologic perspective. *Acta Cardiol*. 2022;77(3):231–238. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1903704>.
10. Izquierdo-Marquisá A., Cubero-Gallego H., Aparisi Á., Vaquerizo B., Ribas-Barquet N. Myocardial Injury in COVID-19 and Its Implications in Short- and Long-Term Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:901245. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.901245>.
11. Исраилов Р., Эргашева З. Морфологические проявления поражения миокарда при COVID-19. *Международный журнал научной педиатрии*. 2022;(1):46–52. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2022-1-46-52>. Israilov R., Ergasheva Z. Morphological manifestations of myocardial lesion in COVID-19. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2022;(1):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2022-1-46-52>.
12. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Ибрагимова Л.А., Мирсаева Г.Х., Тутьянов А.В., Степанов О.Г., Хасанова Г.М. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Инфекционные болезни*. 2018;16(4):48–54. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-4-48-54>. Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Ibragimova L.A., Mirsaeva G.Kh., Tutulyan A.V., Stepanov O.G., Khasanova G.M. Cardiovascular characteristics of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Infectious Diseases*. 2018;16(4):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-4-48-54>.
13. Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Галимов Р.Р., Галиева А.Т., Галиева Р.А., Шайхуллина Л.Р. и др. Клинико-лабораторные параллели при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(3):86–90. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/545>. Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Galimov R.R., Galieva A.T., Galieva R.A., Shaikhullina L.R. et al. Clinical and laboratory parallels in case of new coronavirus infection COVID-19 and hemorrhagic fever with renal syndrome. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(3):86–90. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/545>.
14. Connolly-Andersen A.M., Hammargren E., Whitaker H., Eliasson M., Holmgren L., Klingström J., Ahlén C. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study. *Circulation*. 2014;129(12):1295–1302. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001870>.
15. Журавлева Н.В., Бабокин В.Е., Барсукова Е.В., Карзакова Л.М., Фомина Р.В., Комелягина Н.А. и др. Влияние COVID-19 на повреждение миокарда: клинический случай. *Acta medica Eurasica*. 2022;(2):31–39. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2022-2-31-39>. Zhuravleva N.V., Babokin V.E., Barsukova E.V., Karzakova L.M., Fomina R.V., Komelyagina N.A. et al. The effect of COVID-19 on myocardial damage: a clinical case. *Acta Medica Eurasica*. 2022;(2):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2022-2-31-39>.
16. Del Prete A., Conway F., Della Rocca D.G., Biondi-Zoccai G., De Felice F., Musto C. et al. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14(1):29–39. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.004>.
17. Давыдова Л.А., Остапченко Д.А., Царенко С.В., Гутников А.И., Арболишвили Г.Н., Ковзель В.А. Острый инфаркт миокарда как осложнение коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2022;18(5):18–23. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-18-23>. Davydova L.A., Ostapchenko D.A., Tsarenko S.V., Gutnikov A.I., Arbolishvili G.N., Kovzel V.A. Acute Myocardial Infarction Complicating Coronavirus Infection (Case Report). *General Reanimatology*. 2022;18(5):18–23. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-18-23>.
18. Romero J., Gabr M., Diaz J.C., Purkayastha S., Gamero M.T., Reynbakh O. et al. Electrocardiographic Features of Patients with COVID-19: An Updated Review. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14(1):63–70. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.006>.
19. Павлов В.Н., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Мухетдинова Г.А., Мавзютова Г.А., Измайлов А.А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Актуальные вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 160 с. Pavlov V.N., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., Mukhetdinova G.A., Mavzyutova G.A., Izmaylov A.A. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Actual questions of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 160 p. (In Russ.)
20. Duca Ş.T., Chetran A., Miftode R.Ş., Mitu O., Costache A.D., Nicolae A. et al. Myocardial Ischemia in Patients with COVID-19 Infection: Between Pathophysiological Mechanisms and Electrocardiographic Findings. *Life (Basel)*. 2022;12(7):1015. <https://doi.org/10.3390/life12071015>.
21. Сукмарова З.Н., Демьяненко А.В., Гудантов Р.Б. Актуальность «синдрома легочного сердца» на фоне пандемии COVID-19. *Военно-медицинский журнал*. 2021;342(7):34–40. https://doi.org/10.52424/00269050_2021_342_7_34. Sukmarova Z.N., Demyanenko A.V., Gudantov R.B. Topicality of pulmonary heart disease against under conditions of the COVID-19 pandemic. *Military Medical Journal*. 2021;342(7):34–40. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2021_342_7_34.
22. Потешкина Н.Г., Крылова Н.С., Карасев А.А., Никитина Т.А., Сванадзе А.М., Белоглазова И.П. и др. Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4733. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4733>. Poteschkina N.G., Krylova N.S., Karasev A.A., Nikitina T.A., Svanadze A.M., Beloglazova I.P. et al. Right heart condition in patients with COVID-19 pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4733. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4733>.
23. Bursi F., Santangelo G., Sansalone D., Valli F., Vella A.M., Toriello F. et al. Prognostic utility of quantitative offline 2D-echocardiography in hospitalized patients with COVID-19 disease. *Echocardiography*. 2020;37(12):2029–2039. <https://doi.org/10.1111/echo.14869>.
24. Kaeley N., Mahala P., Walia R. Electrocardiographic Abnormalities predicting mortality in COVID-19 pneumonia patients. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(5):2014–2018. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1764_21.
25. Chorin E., Dai M., Shulman E., Wadhvani L., Bar-Cohen R., Barbhahi A. C. et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. 2020;26(6):808–809. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>.
26. Березовская Г.А., Петрищев Н.Н., Волкова Е.В., Карпенко М.А., Халимов Ю.Ш. Поражение сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(4):37–47. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2022-10-4-37-47>. Berезovskaya G.A., Petrishchev N.N., Volkova E.V., Karpenko M.A., Khalimov Yu.Sh. Defeat of the cardiovascular system in the new coronavirus infection COVID-19. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2022;10(4):37–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2022-10-4-37-47>.
27. Kim N.H., Cho J.G., Ahn Y.K., Lee S.U., Kim K.H., Cho J.H. et al. A case of torsade de pointes associated with hypopituitarism due to hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Korean Med Sci*. 2001;16(3):355–359. <https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.3.355>.
28. Shukla A.K., Banerjee M. Angiotensin-Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(2):129–139. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00439-9>.
29. Khashkhusha T.R., Chan J.S.K., Harky A. ACE inhibitors and COVID-19: We don't know yet. *J Card Surg*. 2020;35(6):1172–1173. <https://doi.org/10.1111/jocs.14582>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Галиева Г.А., Мирсаева Г.Х.

Написание текста – Галиева Г.А.

Сбор и обработка материала – Галиева Г.А., Камаева Э.Р., Андрианова О.Л., Исламгулов А.Х., Никулина В.В., Имаева А.Р.

Обзор литературы – Галиева Г.А., Масалимова Д.И.

Редактирование – Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М.

Contribution of authors:

Study concept and design – **Guzel A. Galieva, Gulchagra Kh. Mirsaeva**

Text development – **Guzel A. Galieva**

Collection and processing of material – **Guzel A. Galieva, Elvira R. Kamaeva, Olga L. Andrianova, Almaz Kh. Islamgulov, Valeria V. Nikulina, Alina R. Imaeva**

Literature review – **Guzel A. Galieva, Daniya I. Masalimova**

Editing – **Gulchagra Kh. Mirsaeva, Raysa M. Fazlyeva**

Информация об авторах:

Галиева (Мухетдинова) Гузель Ахметовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6685-8603>; gmukhetdinova@yandex.ru

Мирсаева Гульчэгра Ханифовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4204-6763>; mirsaeva@inbox.ru

Фазлыева Раиса Мугатасимовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0126-5110>; fazlyeva.raisa.37@mail.ru

Камаева Эльвира Ревовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0718-686X>; revail35@mail.ru

Анрианова Ольга Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0342-7061>; aolrld7@yandex.ru

Масалимова Дания Ильгамовна, студентка лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0002-2040-8567>; daniamasalimova@yandex.ru

Исламгулов Алмаз Ханифович, студент педиатрического факультета, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0567-7515>; aslmaz2000@gmail.com

Никulina Валерия Вячеславовна, студентка педиатрического факультета, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0008-2212-9995>; nikulinavaleria74@gmail.com

Имаева Алина Ришатовна, студентка педиатрического факультета, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0005-6395-9651>; imaeva1910@mail.ru

Information about the authors:

Guzel A. Galieva (Mukhetdinova), Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6685-8603>; gmukhetdinova@yandex.ru

Gulchagra Kh. Mirsaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4204-6763>; mirsaeva@inbox.ru

Raysa M. Fazlyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0126-5110>; fazlyeva.raisa.37@mail.ru

Elvira R. Kamaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0718-686X>; revail35@mail.ru

Olga L. Andrianova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0342-7061>; aolrld7@yandex.ru

Daniya I. Masalimova, Student of the Faculty of Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-2040-8567>; daniamasalimova@yandex.ru

Almaz Kh. Islamgulov, Student of the Faculty of Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0567-7515>; aslmaz2000@gmail.com

Valeria V. Nikulina, Student of the Faculty of Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-2212-9995>; nikulinavaleria74@gmail.com

Alina R. Imaeva, Student of the Faculty of Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-6395-9651>; imaeva1910@mail.ru

Применение глюкокортикоидов в комплексной терапии COVID-19

В.В. Скворцов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

А.В. Тумаренко¹, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>, al.volga2017@yandex.ru

Э.А. Малякина², <https://orcid.org/0000-0002-6433-9068>, golieva133@yandex.ru

Г.И. Малякин³, <https://orcid.org/0000-0002-1128-2678>, manuljke@gmail.com

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

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

С первых месяцев пандемии SARS-CoV-2 понимание того факта, что тяжелые формы COVID-19 связаны с системным воспалением, побудило медицинское сообщество к большим усилиям по оценке эффекта многочисленных противовоспалительных и иммуномодулирующих методов лечения. Кортикостероиды обладают широким и неспецифическим противовоспалительным действием, они могут влиять на транскрипцию мРНК воспалительных цитокинов, снижая выработку медиаторов воспаления. Следовательно, использование глюкокортикоидов уменьшит осложнения, вызванные цитокиновым штормом. С другой стороны, иммуносупрессия в респираторном эпителии может задерживать элиминацию вируса и predispose к вторичным инфекциям и клиническому ухудшению. Поэтому ВОЗ в настоящее время не рекомендует рутинное использование кортикостероидов при лечении пациентов с COVID-19. Исследование RECOVERY показало снижение смертности при применении дексаметазона у пациентов с гипоксемией COVID-19, а также увеличение числа дней без ИВЛ среди пациентов в критическом состоянии. Комитет REMAP-CAP пришел к выводу, что среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 7-дневный курс лечения гидрокортизоном с фиксированной или шокотриверимой дозировкой по сравнению с его отсутствием привел к вероятности достижения шансов на исчезновение необходимости в поддержке органов дыхания и сердца в течение 21 дня соответственно 93 и 80%. Результаты исследований показывают, что в группе высоких доз нет статистических различий между применением стероидов и смертностью пациентов с COVID-19, в то время как в группе средних доз статистические различия есть. Группа менее 5 дней показала тесную связь между снижением смертности пациентов с COVID-19 и использованием стероидов, в то время как в группах 5–7 и более 7 дней статистически значимых ассоциаций нет. Учитывая эффективность и логичность применения кортикостероидов, стоит обратить внимание на использование их ингаляционных форм.

Ключевые слова: цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром, дексаметазон, преднизолон, будесонид, пульс-терапия

Для цитирования: Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Малякина Э.А., Малякин Г.И. Применение глюкокортикоидов в комплексной терапии COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(6):52–56. <https://doi.org/10.21518/ms2022-049>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glucocorticoids in the combination therapy of COVID-19

Vsevolod V. Skvortsov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Aleksander V. Tumarenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>, al.volga2017@yandex.ru

Ellina A. Malyakina², <https://orcid.org/0000-0002-6433-9068>, golieva133@yandex.ru

Georgiy I. Maljakin³, <https://orcid.org/0000-0002-1128-2678>, manuljke@gmail.com

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

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Since the early months of the SARS-CoV-2 pandemic, the understanding that severe forms of COVID-19 are associated with systemic inflammation has spurred the medical community to greater efforts to evaluate the effect of numerous anti-inflammatory and immunomodulatory therapies. Corticosteroids have a broad and non-specific anti-inflammatory action; they can interfere with mRNA transcription of inflammatory cytokines, reducing the production of inflammatory mediators. Therefore, the use of glucocorticoids will reduce the complications caused by the cytokine storm. On the other hand, immunosuppression in the respiratory epithelium may delay viral clearance and predispose to secondary infections and clinical deterioration. Therefore, WHO does not currently recommend the routine use of corticosteroids in the treatment of patients with COVID-19. The RECOVERY study showed a reduction in mortality with dexamethasone in patients with COVID-19 hypoxemia, as well as an increase in the number of days without mechanical ventilation among critically ill patients. The REMAP-CAP Committee concluded that among patients with severe COVID-19, treatment with a 7-day course of various hydrocortisone dose versus no hydrocortisone resulted in 93 and 80%

chances of eliminating the need for respiratory and cardiac support for 21 days. The results of studies conducted show that there was no statistical difference between steroid use and mortality in patients with COVID-19 in the high dose group, while there was statistical difference in the medium dose group. The less 5 days group showed a strong association between reduced mortality in patients with COVID-19 and steroid use, while there were no statistically significant associations in the 5–7 days group and the more than 7 days group. Inhaled forms of corticosteroids deserve attention given their effectiveness and logical use.

Keywords: cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, dexamethasone, prednisolone, budesonide, pulse therapy

For citation: Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Malyakina E.A., Maljakin G.I. Glucocorticoids in the combination therapy of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-049>.

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

ВВЕДЕНИЕ

31 декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала появление нового вируса семейства коронавирусов – SARS-CoV-2. С тех пор вспышка заболевания, вызванного этим вирусом (COVID-19), превратилась в глобальную пандемию, вызвав к маю 2022 г. более 519 млн случаев заболевания и 6,26 млн смертей.

С первых месяцев пандемии SARS-CoV-2 понимание того факта, что тяжелые формы COVID-19 связаны с системным воспалением, побудили медицинское сообщество к большим усилиям по оценке эффекта многочисленных противовоспалительных и иммуномодулирующих методов лечения [1]. Во многих исследованиях оценивался и выраженный противовоспалительный эффект стероидов при COVID-19 [2]. ВОЗ опубликовала руководство, рекомендуемое системные кортикостероиды для лечения пациентов с тяжелой или критической формой COVID-19 и отсутствие кортикостероидов для пациентов с нетяжелой формой COVID-19 [3].

По некоторым данным, благодаря противовоспалительному действию глюкокортикоиды могут быстро уменьшать повреждение легких, улучшать оксигенацию и тем самым снижать смертность, что благоприятно влияет на прогноз вирусной пневмонии [4].

Возникновение цитокинового шторма приводит к развитию синдрома системной воспалительной реакции, острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и даже полиорганной недостаточности.

Терапия глюкокортикоидами при ОРДС приводит к снижению периода использования у пациентов систем искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и количества летальных исходов, что демонстрируют результаты опубликованного в 2020 г. рандомизированного клинического исследования и метаанализа [5–7].

Кортикостероиды обладают широким и неспецифическим противовоспалительным действием, они могут влиять на транскрипцию матричной РНК воспалительных цитокинов и таким образом снижать выработку медиаторов воспаления [8].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

В настоящее время ВОЗ не рекомендует рутинное использование кортикостероидов при лечении пациентов с COVID-19. Их можно применять, если они показаны при рефрактерном септическом шоке или тяжелом ОРДС. Эта рекомендация основана на крупнейшем исследова-

нии RECOVERY. Но А. Parasher рекомендует использовать стероиды в течение короткого периода времени, т. е. 3–5 дней у пациентов с прогрессирующим ухудшением насыщения кислородом, повышенной активацией провоспалительного ответа и быстрым ухудшением характеристик при визуализации органов грудной клетки [9, 10].

Исследование RECOVERY показало снижение смертности при применении дексаметазона у пациентов с гипоксемией COVID-19 [10]. Применение дексаметазона в этом исследовании также было связано с увеличением числа дней без ИВЛ среди пациентов в критическом состоянии [8]. Метаанализ, который включал RECOVERY и шесть других клинических исследований, позволил сделать вывод о том, что введение системных кортикостероидов оказалось связано с более низкой 28-дневной смертностью [10, 11]. Обновленные руководства рекомендуют использовать дексаметазон у пациентов с гипоксемией и COVID-19. Внедрение дексаметазона в качестве стандарта лечения представляет собой веху в быстро развивающихся терапевтических стратегиях для COVID-19.

Комитет REMAP-CAP (Randomized Embedded Multi-factorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) пришел к выводу, что среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 7-дневный курс лечения гидрокортизоном с фиксированной или шокозависимой дозировкой по сравнению с его отсутствием привел к вероятности достижения шансов на исчезновение необходимости в поддержке органов дыхания и сердца в течение 21 дня соответственно 93 и 80%. Поддержка органов дыхания определялась как инвазивная или неинвазивная механическая вентиляция или высокопоточная носовая канюля, если скорость потока составляла 30 л/мин или выше, а доля вдыхаемого кислорода – 0,4 или выше. Поддержка сердечно-сосудистых органов определялась как внутривенная инфузия любого вазопрессора или инотропа [12].

Лечение кортикостероидами было связано со снижением внутрибольничной смертности среди пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19, в том числе получающих ИВЛ. Лечение кортикостероидами является единственным доказанным вмешательством для снижения смертности, связанной с COVID-19 [12, 13].

Среди зарубежных исследований использовались разные виды стероидов и дозировки. E. Zhou et al. в своем исследовании предложили сделать классификацию по определению дозы вводимых глюкокортикоидов. Результаты проведенных исследований показывают, что в группе высоких доз (преднизолон более 1,0 мг/кг/сут) нет

статистических различий между применением стероидов и смертностью пациентов с COVID-19, в то время как в группе средних доз статистические различия есть (преднизолон от 0,5 до 1,0 мг/кг/сут). Последняя группа, в свою очередь, была разделена на подгруппы в зависимости от времени использования глюкокортикоидов. Подгруппа менее 5 дней показала тесную связь между снижением смертности пациентов с COVID-19 и использованием стероидов, в то время как в подгруппах 5–7 и более 7 дней статистически значимых ассоциаций нет. В этом исследовании была подтверждена положительная корреляция между смертностью пациентов с COVID-19 и использованием стероидов и их средней дозой. Использование именно этого алгоритма работы с большей вероятностью приводит к снижению смертности. Этот результат является убедительным и объективным, основанным на лечении 10 954 пациентов, участвовавших в этих исследованиях [14].

Таким образом, у пациентов с прогрессирующим ухудшением показателей оксигенации, быстрой отрицательной динамикой и чрезмерной активацией воспалительной реакции организма глюкокортикоиды следует применять в течение короткого периода времени (3–5 дней), а рекомендуемая доза не должна превышать эквивалента 1–2 мг/кг/сут метилпреднизолона.

Использование средней дозы глюкокортикоидов в течение короткого времени с большей вероятностью снизит смертность. В то же время применение средней дозы стероидов в течение короткого времени имеет небольшой риск побочных эффектов для пациентов с COVID-19 [14].

Исследование RECOVERY предоставляет доказательство того, что лечение дексаметазоном в дозе 6 мг один раз в день в течение 10 дней снижает 28-дневную смертность у пациентов с COVID-19, получающих респираторную поддержку. Из этих пациентов 6425 были рандомизированы для получения либо дексаметазона (2104 пациента), либо только обычного ухода (4321 пациент) [12].

В настоящее время COVID-19 по-прежнему является пандемией с растущей смертностью и отсутствием специфической противовирусной лекарственной терапии. Лечение пациентов с COVID-19 в основном носит поддерживающий характер. REACT придерживается мнения, что эффект стероидов заключается в подавлении воспаления, быстром улучшении повреждения легких, оксигенации и таким образом снижении смертности [11].

Учитывая эффективность и логичность применения кортикостероидов, стоит обратить внимание на использование ингаляционных форм кортикостероидов. Ингаляционное введение кортикостероидов быстро создает высокую концентрацию лекарственного средства непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных проявлений.

Ингаляционные кортикостероиды также могут быть полезны при лечении COVID-19, поскольку они снижают экспрессию ключевых белков, которые участвуют в проникновении вируса в клетки-хозяева [12,15]. Проведенные исследования показали, что ингаляционные кортикостероиды вызывают подавление генов COVID-19 [16].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БУДЕСониДА

Использование ингаляционного препарата будесонид у пациентов с COVID-19 показало снижение потребности в неотложной медицинской помощи и уменьшение смертности, связанной с COVID-19 [17, 18].

PRINCIPLE – это многоцентровое открытое многогрупповое рандомизированное контролируемое исследование с адаптивной платформой, проводимое удаленно из центрального исследовательского центра и в центрах первичной медико-санитарной помощи в Великобритании. 4700 участников были рандомизированы в группы с использованием будесонида ($n = 1073$), только обычной терапии ($n = 1988$) или других видов лечения ($n = 1639$). Модель первичного анализа включала 2530 участников с положительным результатом на SARS-CoV-2, из которых 787 находились в группе лечения будесонидом, 1069 – в группе обычного ухода и 974 – в группе, получавшей другое лечение. В группе будесонида по сравнению с группой, получавшей обычное лечение, наблюдалось более быстрое выздоровление (11,8 против 14,7 дня). Расчетная частота госпитализации или летального исхода составила 6,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,1–10,2) в группе будесонида по сравнению с 8,8% (95% ДИ 5,5–12,7) в группе обычного лечения.

Ингаляционный будесонид улучшает время до выздоровления, а также может помочь снизить вероятность госпитализации или смертности людей с COVID-19 [19]. Раннее введение ингаляционного будесонида снижало вероятность потребности в неотложной медицинской помощи и сокращало время до выздоровления после раннего COVID-19 [17]. Результаты проведенного исследования показали, что добавление ингаляционного будесонида к обычному уходу за пациентами, госпитализированными по поводу пневмонии, вызванной COVID-19, безопасно и демонстрирует обнадеживающую тенденцию к снижению прогрессирования заболевания [20]. Проводятся исследования и с другими ингаляционными кортикостероидами.

ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛЕСониДА

Среди доступных ингаляционных кортикостероидов циклесонид стал потенциальным вариантом лечения COVID-19. *In vitro* было показано, что циклесонид обладает противовирусными свойствами против COVID-19 и блокирует репликацию вируса COVID-19 [21]. Циклесонид обладает противовоспалительными свойствами в тканях легких и бронхов с минимальными системными эффектами [22]. Препарат снижает экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), а также ингибирует фермент РАК1 в клетках, связанный с АПФ2. Ингибируя РАК1, циклесонид снижает иммунную супрессию и уменьшает воспаление легких. Кроме того, установлено, что циклесонид воздействует на неструктурные белки вируса COVID-19 [16, 23, 24].

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 400 пациентов с симптомами COVID-19

циклесонид не сокращал время до облегчения всех симптомов, связанных с COVID-19. Однако пациенты, получавшие лечение циклесонидом, реже обращались в отделения неотложной помощи или госпитализировались по причинам, связанным с COVID-19 [25].

ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ

В настоящее время изучается применение и эффективность пульс-терапии глюкокортикоидами при лечении COVID-19. Результаты ретроспективных наблюдательных и рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что применение метилпреднизолона (в дозировке 125–500 мг/сут внутривенно в течение 2–3 дней) при тяжелом течении коронавирусной инфекции приводит к снижению проявлений системного воспалительного ответа и нарушению системы свертывания, а также поддерживает восстановление газообмена в легких [26]. При сравнении с рутинной терапией без использования кортикостероидов доказано снижение летальных исходов и потребность в интубации пациентов [27, 28]. Проведенные исследования демонстрируют быстрое противовоспалительное действие глюкокортикоидов в высо-

ких дозировках. Однако замечено увеличение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, а также количества D-димера. Прогнозируя изменения в этих лабораторных показателях, необходимо профилактировать возникновение тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря противовоспалительному действию глюкокортикоидные препараты могут быстро уменьшать повреждение легких, улучшать оксигенацию и тем самым снижать смертность, что благоприятно влияет на прогноз вирусной пневмонии. Таким образом, их использование уменьшит осложнения, вызванные цитокиновым штормом. С другой стороны, иммуносупрессия в нежном респираторном эпителии может задержать элиминацию вируса и предрасполагать ко вторичным инфекциям и клиническому ухудшению. Учитывая эффективность и логичность применения кортикостероидов, стоит обратить внимание на использование их ингаляционных форм.



Поступила / Received 19.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2022

Принята в печать / Accepted 03.11.2022

Список литературы / References

- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- Martínez-Guerra B.A., González-Lara M.F., Roman-Montes C.M., Tamez-Torres K.M., Dardón-Fierro F.E., Rajme-Lopez S. et al. Outcomes of patients with severe and critical COVID-19 treated with dexamethasone: a prospective cohort study. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):50–59. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.2011619>.
- Shuto H., Komiya K., Yamasue M., Uchida S., Ogura T., Mukae H. et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2020;10(1):20935. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78054-2>.
- Shang L., Zhao J., Hu Y., Du R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683–684. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5).
- Meduri G.U., Bridges L., Shih M.C., Marik P.E., Siemieniuk R.A.C., Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):829–840. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4095-4>.
- Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.A. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267–276. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
- Mammen M.J., Aryal A., Alhazzani W., Alexander P.E. Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):276–286. <https://doi.org/10.20452/pamw.15239>.
- Melo Silva Júnior M.L., Souza L.M.A., Dutra R.E.M.C., Valente R.G.M., Melo T.S. Review on therapeutic targets for COVID-19: insights from cytokine storm. *Postgrad Med J.* 2021;97(1148):391–398. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138791>.
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
- Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C. et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330–1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
- Angus D.C., Derde L., Al-Beidh F., Annane D., Arabi Y., Beane A. et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317–1329. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>.
- Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., Berwanger O., Rosa R.G., Veiga V.C. et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
- Zhou E., Li Y., Hu D., Dai Y., Wang T., Yang C. Meta-analysis and systematic review: The administration of glucocorticoids, as a line of treatment for COVID-19 patients, could result in lowering mortality. *Cogent Public Health.* 2022;9(1):2059129. <https://doi.org/10.1080/27707571.2022.2059129>.
- Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T. et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83–90. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>.
- Milne S., Li X., Yang C.X., Leitao Filho F.S., Hernández Cordero A.I., Yang C.W.T. et al. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2021;58(1):2100130. <https://doi.org/10.1183/13993003.00130-2021>.
- Ramakrishnan S., Nicolau D.V.Jr, Langford B., Mahdi M., Jeffers H., Mwasuku C. et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
- Yu L.M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B.R., Gbinigie O. et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv.* 2021.04.10.21254672. <https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21254672>.
- Yu L.M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B.R., Gbinigie O. et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;398(10303):843–855. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X).
- Agustí A., De Stefano G., Levi A., Muñoz X., Romero-Mesones C., Sibila O. et al. Add-on inhaled budesonide in the treatment of hospitalised patients with COVID-19: a randomised clinical trial. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2103036. <https://doi.org/10.1183/13993003.03036-2021>.
- Kimura H., Kurusu H., Sada M., Kurai D., Murakami K., Kamitani W. et al. Molecular pharmacology of ciclesonide against SARS-CoV-2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):330–331. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.029>.

22. Eedara B.B., Alabsi W., Encinas-Basurto D., Polt R., Ledford J.G., Mansour H.M. Inhalation Delivery for the Treatment and Prevention of COVID-19 Infection. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1077. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071077>.
23. Maruta H., He H. PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19. *Med Drug Discov*. 2020;6:100039. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100039>.
24. Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K., Ujiike M., Kamitani W. et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. *J Virol*. 2020;95(1):e01648-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01648-20>.
25. Clemency B.M., Varughese R., Gonzalez-Rojas Y., Morse C.G., Phipatanakul W., Koster D.J., Blais M.S. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):42–49. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6759>.
26. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В. и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):88–91. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.88-91>. Zaitsev A.A., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L., Chernov S.A., Rybka M.M., Kryukov E.V. et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.88-91>.
27. Ruiz-Irastorza G., Pijoan J.I., Bereciartua E., Dunder S., Dominguez J., Garcia-Escudero P. et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239401>.
28. Edalatfar M., Akhtari M., Salehi M., Naderi Z., Jamshidi A., Mostafaei S. et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002808. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>.
29. Макарова Е.В., Тюрикова Л.В., Любавина Н.А. Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиций международных и российских рекомендаций). *Медицинский альманах*. 2021;(1):74–82. Режим доступа: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2021/ve6%201-66-2021.pdf>. Makarova E.V., Tyurikova L.V., Lyubavina N.A. The use of systemic corticosteroids in new coronavirus infection (from the standpoint of international and Russian recommendations). *Medical Almanac*. 2021;(1):74–82. (In Russ.) Available at: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2021/ve6%201-66-2021.pdf>.
30. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сковцов В.В.
 Концепция и дизайн исследования – Сковцов В.В.
 Написание текста – Малякин Г.И., Тумаренко А.В.
 Сбор и обработка материала – Малякин Г.И.
 Обзор литературы – Тумаренко А.В., Малякина Э.А.
 Перевод на английский язык – Сковцов В.В., Малякин Г.И.
 Анализ материала – Сковцов В.В.
 Статистическая обработка – Тумаренко А.В.
 Редактирование – Малякина Э.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Сковцов В.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vsevolod V. Skvortsov
 Study concept and design – Vsevolod V. Skvortsov
 Text development – Georgiy I. Maljakin, Aleksander V. Tumarenko
 Collection and processing of material – Georgiy I. Maljakin
 Literature review – Aleksander V. Tumarenko, Ellina A. Malyakina
 Translation into English – Vsevolod V. Skvortsov, Georgiy I. Maljakin
 Material analysis – Vsevolod V. Skvortsov
 Statistical processing – Aleksander V. Tumarenko
 Editing – Ellina A. Malyakina
 Approval of the final version of the article – Vsevolod V. Skvortsov

Информация об авторах:

Сковцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; vskvortsov1@ya.ru
Тумаренко Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; al.volga2017@yandex.ru
Малякина Элина Альбертовна, клинический ординатор, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; golieva133@yandex.ru
Малякин Георгий Ильич, клинический ординатор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; manuljke@gmail.com

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru
Aleksander V. Tumarenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; al.volga2017@yandex.ru
Ellina A. Malyakina, Clinical Resident, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; golieva133@yandex.ru
Georgiy I. Maljakin, Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; manuljke@gmail.com

Возможности персонализированной фармакотерапии и медицинской реабилитации пациентов с long COVID с позиции клинической метаболомики

И.В. Кукус^{1✉}, ilyakukes@gmail.com, В.Г. Лим², К.А. Иванцов², Э.Ю. Соловьева³, Л.П. Соколова³, И.Р. Гильмутдинова⁴, П.Б. Глаговский⁵, М.С. Птицын⁵

¹ Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11, корп. 10

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

⁵ ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2

Резюме

Введение. В работе представлены результаты исследования эффективности применения препарата этилметилгидроксипиридина малат у пациентов с long COVID с основой на динамике клинических проявлений и метаболомных показателей, ответственных за уровень оксидативного стресса.

Цель. Оценить эффективность и выявить нежелательные реакции при применении препарата этилметилгидроксипиридина малат для снижения уровня окислительного стресса и уменьшения симптомов астении и когнитивных нарушений у пациентов с long COVID.

Материалы и методы. В нерандомизированное контролируемое проспективное исследование включены 24 пациента с диагнозом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» по МКБ-10. Пациенты были разделены на две группы по 12 чел. Экспериментальная группа получала этилметилгидроксипиридина малат таблетки жевательные 100 мг в дозировке 400 мг/сут. Клиническая оценка по шкалам (шкала одышки mMRC, тест 6-минутной ходьбы (6MWT), субъективная шкала оценки астении MFI-20, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), шкала оценки базовой функциональной активности Бартел) и определение метаболомных показателей проводились на 1-й и 14–18-й день исследования.

Результаты. Применение препарата этилметилгидроксипиридина малат у пациентов с long COVID привело к снижению уровня оксидативного стресса и нормализации функции митохондрий, а также более выраженным улучшениям клинической картины. По шкале оценки астении (MFI-20) в группе пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина малат, отмечается улучшение на 21%, в группе контроля – на 13%. По шкале оценки когнитивных нарушений (MoCA) в группе препарата показатели улучшаются на 20%, в группе контроля – на 12,5%.

Заключение. Препарат этилметилгидроксипиридина малат таблетки жевательные 100 мг в дозировке 400 мг/сут демонстрирует клиническую эффективность, характеризующуюся в том числе снижением уровня оксидативного стресса, а также клиническую безопасность ввиду отсутствия развития нежелательных реакций у пациентов с long COVID.

Ключевые слова: постковидный синдром, астения, когнитивные нарушения, метаболомные нарушения, этилметилгидроксипиридина малат, персонализированная фармакотерапия

Для цитирования: Кукус И.В., Лим В.Г., Иванцов К.А., Соловьева Э.Ю., Соколова Л.П., Гильмутдинова И.Р., Глаговский П.Б., Птицын М.С. Возможности персонализированной фармакотерапии и медицинской реабилитации пациентов с long COVID с позиции клинической метаболомики. *Медицинский совет.* 2023;17(6):57–64. <https://doi.org/10.21518/ms2023-111>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of personalized pharmacotherapy and medical rehabilitation of patients with long COVID from the perspective of clinical metabolomics

Ilya V. Kukes^{1✉}, ilyakukes@gmail.com, Vladimir G. Lim², Konstantin A. Ivantsov², Ella Yu. Solovyeva³, Lyubov P. Sokolova³, Ilimira R. Gilmutdinova⁴, Pavel B. Glagovskiy⁵, Maksim S. Ptitsyn⁵

¹ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 11, Bldg. 10, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 9, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

⁵ ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy Proezd, Moscow, 117246, Russia

Abstract

Introduction. The material presents the results of the study of the effectiveness of the drug Ethylmethylhydroxypyridine malate in patients with long COVID, based on the dynamics of clinical manifestations and metabolomic parameters responsible for the level of oxidative stress.

Aim. Evaluation of efficacy and registration of adverse reactions of ethylmethylhydroxypyridine malate administration to decrease oxidative stress level and reduce symptoms of asthenia and cognitive disorders in patients with long COVID.

Materials and methods. 24 patients diagnosed with U09.9 "Condition after COVID-19 unspecified" were included in a non-randomized controlled prospective study. Patients were divided into 2 groups of 12 each. The experimental group received Ethylmethylhydroxypyridine malate tablets chewable 100 mg in a dosage of 400 mg/day. Clinical assessment by scales (mMRC dyspnea scale; 6-minute walk test (6MWT); MFI-20 subjective asthenia assessment scale; Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA); Barthel Baseline Functional Activity Rating Scale), and determination of metabolomic parameters were performed on days 1 and 14–18 of the study.

Results. Use of the drug ethylmethylhydroxypyridine malate in patients with long COVID, led to a decrease in the level of oxidative stress, and normalization of mitochondrial function, as well as more pronounced improvements of the clinical picture. According to the scale of evaluation of asthenia (MFI-20) in the group of patients who received ethylmethylhydroxypyridine malate improvement of 21% was noted, in the control group improvement of 13% was noted. According to cognitive impairment assessment scale (MoCA), the drug group showed 20% improvement, while the control group showed 12,5% improvement.

Conclusion. The drug ethylmethylhydroxypyridine malate tablets chewable 100 mg in a dosage of 400 mg/day demonstrates clinical efficacy characterized by, among other things, a decrease in oxidative stress, as well as clinical safety due to the absence of development of adverse reactions in patients with long COVID.

Keywords: post-COVID syndrome, asthenia, cognitive impairment, metabolomic disorders, ethylmethylhydroxypyridine malate, personalized pharmacotherapy

For citation: Kukes I.V., Lim V.G., Ivantsov K.A., Solovyeva E.Yu., Sokolova L.P., Gilmutdinova I.R., Glagovskiy P.B., Ptitsyn M.S. Possibilities of personalized pharmacotherapy and medical rehabilitation of patients with long COVID from the perspective of clinical metabolomics. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):57–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-111>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения является long COVID [1]. Данное состояние определяется как признаки и симптомы, которые развиваются во время и (или) после заражения COVID-19 и сохраняются более 4 нед. и не могут быть объяснены каким-либо другим диагнозом [2]. Наиболее распространенными симптомами являются усталость, когнитивные нарушения и мозговой туман (brain fog) [3]. Огромное количество пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, и высокая распространенность отсроченных симптомов диктуют необходимость создания эффективных концепций управления long COVID [4, 5]. Ситуация осложняется отсутствием понимания патофизиологических механизмов, участвующих в формировании данного состояния.

Несомненно, окислительный стресс является одним из ключевых моментов в патогенезе COVID-19 и, вероятно, long COVID. Воспаление и окислительный стресс взаимно усиливают друг друга, способствуя тем самым хроническому провоспалительному состоянию [6]. В таких условиях антиоксидантные системы находятся в состоянии перманентно повышенной нагрузки, что в конечном счете приводит к их истощению [7, 8]. Открытым остается вопрос рациональных методов лабораторной диагностики, способных оптимально оценить ресурсы и функциональное состояние естественных механизмов, направ-

ленных на снижение уровня окислительного стресса. Одним из перспективных способов является прицельный метаболомный скрининг с определением концентрации показателей, косвенно или прямо указывающих на статус систем антиоксидантной защиты [9, 10]. Вместе с тем применение препаратов из группы антиоксидантов может способствовать восстановлению ресурсов организма, снижению окислительного стресса и сопутствующего провоспалительного фона и впоследствии приводить к регрессу симптомов long COVID.

Этилметилгидроксипиридина малат является антиоксидантным лекарственным средством, действие которого направлено на снижение свободнорадикальных процессов в организме, улучшение метаболических процессов в центральной нервной системе (ЦНС), повышение резистентности организма к гипоксии и ишемии [11–13]. В данной статье приведены результаты исследования, посвященного изучению эффективности применения препарата этилметилгидроксипиридина малат у пациентов с long COVID с основой на данных клинической картины и уровня окислительного стресса, оцениваемого по метаболомным показателям.

Цель исследования – оценка эффективности и регистрация нежелательных реакций (явлений – НЯ) применения препарата этилметилгидроксипиридина малат (таблетки жевательные 100 мг) с целью снижения уровня окислительного стресса и уменьшения симптомов астении и когнитивных нарушений у пациентов с long COVID.

Задачи исследования:

- 1) определение ключевых метаболомных изменений, ассоциированных с повышенным уровнем оксидативного стресса у пациентов с long COVID;
- 2) оценка эффективности терапии препаратом этилметилгидроксипиридина малат (таблетки жевательные 100 мг) в терапии long COVID на основании клинических проявлений (оценки по шкалам) и изменений метаболомного профиля в динамике;
- 3) регистрация НЯ при применении препарата этилметилгидроксипиридина малат (таблетки жевательные 100 мг) в терапии long COVID.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нерандомизированное контролируемое проспективное исследование были включены 24 пациента, которые были разделены на две группы по 12 чел. в соотношении между мужчинами и женщинами 1 : 1. Пациенты включались в исследование с диагнозом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в период от 1 до 3 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Критерии включения:

- 1) наличие документально подтвержденной перенесенной инфекции COVID-19;
- 2) с момента начала заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (положительного ПЦР-теста (полимеразная цепная реакция) SARS-CoV-2) прошло не менее 4 и не более 12 нед.;
- 3) возраст 18–69 лет;
- 4) симптомы, связанные с астенией, нарушением когнитивной сферы (концентрации внимания и памяти), повышенной физической утомляемостью, одышкой, тяжелым психологическим состоянием.

Критерии исключения:

- 1) возраст младше 18 и старше 69 лет;
- 2) беременность, кормление грудью;
- 3) наличие сопутствующей патологии:
 - онкологические заболевания;
 - системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная склеродермия и др.);
 - системные васкулиты (тромбогеморрагический васкулит, тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Вегенера, синдром Гудпасчера и др.);
 - любые иные неинфекционные хронические заболевания в стадии декомпенсации, требующие дополнительной терапии.
- 4) противопоказания к применению препарата этилметилгидроксипиридина малат таблетки жевательные 100 мг и аллергическая реакция на препарат.

Программа комплексной реабилитации пациентов включала:

- 1) у пациентов контрольной группы (группа 1):
 - физическую активность (умеренные аэробные нагрузки в течение 30 мин в день 3 дня в неделю);

- отсутствие приема лекарственных препаратов, биологически активных добавок (БАД), витаминов, способных повлиять на метаболический профиль;
- 2) у пациентов, которым назначался этилметилгидроксипиридина малат (группа 2):
 - прием этилметилгидроксипиридина малата таблеток жевательных 100 мг по 1 таблетке 4 раза в сутки (утром 100 мг, днем в 12:00–13:00 100 мг и в 16:00–17:00 100 мг, вечером 100 мг, всего 400 мг/сут), курс лечения не менее 14 дней;
 - физическую активность (умеренные аэробные нагрузки в течение 30 мин в день 3 дня в неделю);
 - отсутствие приема других лекарственных препаратов, БАД, витаминов, способных повлиять на метаболический профиль.

Методы клинической оценки состояния пациентов и их интерпретация:

■ Шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council) применяется в течение многих лет для оценки влияния одышки на повседневную активность. Она проста в использовании и позволяет определить, в какой степени одышка ограничивает активность пациента. Пациент отмечает уровень одышки по 4-балльной шкале, где 0 соответствует отсутствию одышки за исключением интенсивной физической нагрузки, 4 – выраженной одышке при минимальных физических усилиях, делающей невозможным выход пациента из дома.

■ Определение сатурации кислорода (SaPO_2) – показатель насыщения крови кислородом с целью исключения сохраняющихся повреждений легких.

■ Тест 6-минутной ходьбы (6MWT – 6 Minutes Walking Test) – наиболее распространенный нагрузочный тест, используемый для определения функционального статуса пациентов с патологией органов дыхания, в процессе которого фиксируется дистанция, пройденная пациентом (без вынужденных остановок) за 6 мин.

■ Шкала оценки базовой функциональной активности Бартел (индекс Бартел, Barthel Activities of daily living Index – ADL Barthel Index) используется для определения изначального уровня активности пациента, а также для проведения мониторинга с целью определения самостоятельности пациента. Суммарный балл – 100. Показатели от 0 до 20 баллов соответствуют полной зависимости от посторонней помощи, от 21 до 60 баллов – выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов – умеренной, от 91 до 99 баллов – легкой зависимости в повседневной жизни.

■ Субъективная шкала оценки астении (MFI-20 – Multidimensional Fatigue Inventory) предназначена для экспресс-диагностики астенического состояния. Если суммарный балл превышает 20–30, результат соответствует астеническому состоянию.

■ Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA – The Montreal Cognitive Assessment) разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. Она оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное

мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи MoCA занимает приблизительно 10 мин. Максимальное количество баллов – 30.

■ Регистрация НЯ по форме учета нежелательных реакций.

Методы лабораторной диагностики для определения уровня окислительного стресса для всех пациентов вне зависимости от распределения группы:

■ органические кислоты в моче – выявление функциональных метаболических изменений (60 показателей):

- маркеры уровня окислительного стресса;
- маркеры метаболизма в цикле трикарбоновых кислот (в цикле Кребса), энергообеспечения клеток, митохондриальной дисфункции;
- маркеры кетогенеза, дисрегуляции обмена углеводов и бета-окисления жирных кислот;
- маркеры метаболизма разветвленных аминокислот;
- маркеры метаболизма триптофана;
- маркеры метаболизма щавелевой кислоты (оксалатов);
- маркеры достаточности витаминов;
- маркеры кофакторного метилирования;
- маркеры детоксикации и эндогенной интоксикации;
- маркеры интоксикации производными бензола;

■ коэнзим Q_{10} общий (убихинон) в крови.

Для интерпретации значения уровней органических и аминокислот использовалась электронная база данных Healthmatters¹.

Статистический анализ

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 24 пациента с диагнозом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» по МКБ-10 в период от 1 до 3 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В среднем пациенты включались в исследование на $58\text{-й} \pm 6$ дней после отрицательного ПЦР-результата на COVID-19 в группе контроля и на $56\text{-й} \pm 5$ дней в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат.

Группа 1 – контроль (пациенты без терапии препаратом этилметилгидроксипиридина малат) – 12 чел., из них 7 мужчин (58%), 5 женщин (42%). Ме возраста составила 62 года (Q_1 – Q_3 – 54–67 лет).

Группа 2 – группа пациентов на терапии препаратом этилметилгидроксипиридина малат – включала 12 чел.: 6 мужчин (50%), 6 женщин (50%). Ме возраста составила 56 лет (Q_1 – Q_3 – 46–60 лет).

Был выполнен анализ показателя «возраст» в зависимости от показателя «группа». При сравнении показателя «возраст» в зависимости от показателя «группа» не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,580$) (используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса).

Продолжительность наблюдения в исследовании составляла 18 дней, за которые у пациентов контролировались клинические и метаболические показатели в двух точках – на 1-й день включения в исследование (до терапии этилметилгидроксипиридина малатом) и повторно на Ме 16-й (Q_1 – Q_3 – 15–17-й) день в группе контроля и на Ме 16-й (Q_1 – Q_3 – 14–17-й) день в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат.

Релевантные метаболические параметры

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция

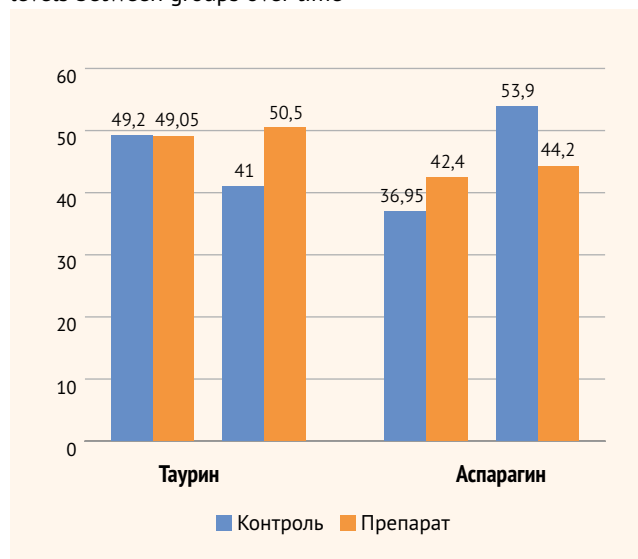
Показатель «таурин» снижается в группе контроля от значений Ме 49,20 (Q_1 – Q_3 – 33,95–59,25) до Ме 41,00 (Q_1 – Q_3 – 37,77–57,88). В группе препарата показатель существенно не меняется, визуализируется тенденция к повышению от Ме 49,05 (Q_1 – Q_3 – 43,25–53,67) до Ме 50,50 (Q_1 – Q_3 – 48,00–61,77) во второй точке (рис. 1).

Аспарагин демонстрирует повышение в группе контроля от показателя Ме 36,95 в первой точке до Ме 53,90 во второй точке ($p = 0,042$, используемый метод – критерий Уилкоксона). В группе препарата отмечается незначительный рост от уровня Ме 42,40 (Q_1 – Q_3 – 36,02–46,68) до Ме 44,20 (Q_1 – Q_3 – 36,28–47,62) (рис. 1).

Коэнзим Q_{10} в группе контроля не демонстрирует значительных изменений: в первой точке Ме 1117 (Q_1 – Q_3 – 727–1409), во второй точке Ме 1134 (Q_1 – Q_3 – 635–1252).

● **Рисунок 1.** Сравнение показателей таурин и аспарагин между группами в динамике

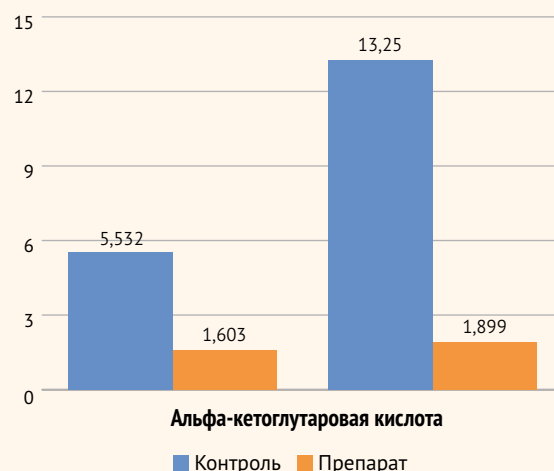
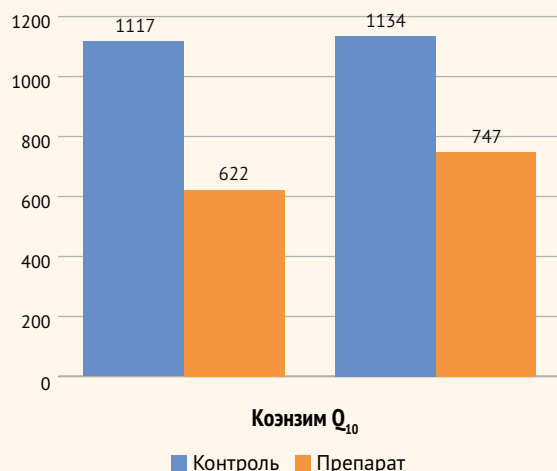
● **Figure 1.** Comparison of changes in taurine and asparagine levels between groups over time



Референсные значения: таурин – 35,9–227,9 мкмоль/л, аспарагин – 27,9–67,6 мкмоль/л.

¹ Healthmatters. Available at: <https://www.healthmatters.io/>.

- **Рисунок 2.** Сравнение показателей коэнзим Q_{10} и альфа-кетоглутаровая кислота между группами в динамике
- **Figure 2.** Comparison of changes in coenzyme Q_{10} and alpha-ketoglutaric acid levels between groups over time



Референсные значения: коэнзим Q_{10} – 400–1900 мкг/л, этилметилгидроксипиридина малат – 0,153–1,721 ммоль/моль креатинина, альфа-кетоглутаровая – 0,681–4,493 ммоль/моль креатинина.

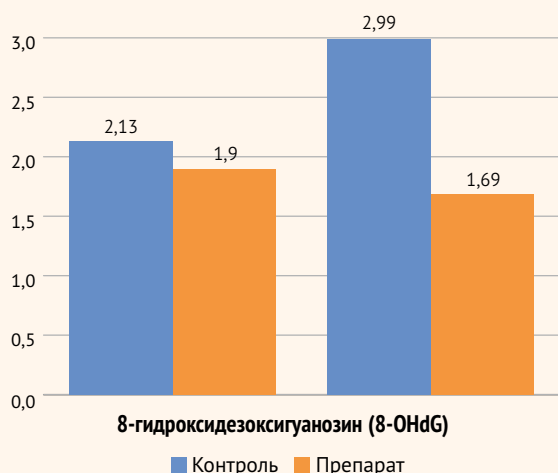
В группе препарата отмечается рост показателя от уровня Ме 622 до уровня Ме 747 ($p = 0,005$) (используемый метод – критерий Уилкоксона) (рис. 2).

Альфа-кетоглутаровая кислота демонстрирует рост в группе контроля от Ме 5,532 (Q_1-Q_3 – 3,829–9,950) до Ме 13,250 (Q_1-Q_3 – 3,836–28,950). В группе препарата значительного роста не наблюдается: в первой точке Ме 1,603 (Q_1-Q_3 – 0,977–3,601), во второй точке Ме 1,899 (Q_1-Q_3 – 1,666–3,705) (рис. 2).

Побочные продукты окислительного повреждения ДНК

В группе контроля происходит рост показателя 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG) от Ме 2,13 ± 1,04 (95% ДИ 1,47–2,79) до Ме 2,99 ± 1,83 (95% ДИ 1,82–4,15) за период наблюдения. В группе препарата обратная тенденция: значения снижаются от Ме 1,90 ± 0,77 (95% ДИ 1,40–2,39) до Ме 1,69 ± 0,72 (95% ДИ 1,23–2,14) (рис. 3).

- **Рисунок 3.** Сравнение показателя 8-гидроксидезоксигуанозин между группами в динамике
- **Figure 3.** Comparison of changes in 8-hydroxydeoxyguanosine level between groups over time



Референсные значения: 8-гидроксидезоксигуанозин 0,85–3,6 нмоль/ммоль креатинина.

Результаты оценки по шкалам

Шкала одышки mMRC

По шкале одышки mMRC в начальной точке в обеих группах Ме составляла 2 балла. Во второй точке в группе контроля показатель был равен Ме 1 балл ($p < 0,001$, используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса), в группе препарата во второй точке Ме 0 баллов ($p < 0,001$, используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса) (таблица).

Тест 6-минутной ходьбы

Показатели 6MWT в группе контроля в первой точке $M \pm SD$ – 378 ± 29 (95% ДИ 360–397), во второй точке $M \pm SD$ – 402 ± 19 (95% ДИ 390–414). В группе этилметилгидроксипиридина малата в первой точке $M \pm SD$ – 372 ± 34 (95% ДИ 350–393), во второй $M \pm SD$ – 404 ± 18 (95% ДИ 393–416) (таблица).

Субъективная шкала оценки астении MFI-20

Общий балл по шкале астении MFI-20 в первой точке в группе контроля составил $M \pm SD$ – 75 ± 6 (95% ДИ 71–79), во второй точке $M \pm SD$ – 67 ± 7 (95% ДИ 63–72). В группе препарата в первой точке $M \pm SD$ – 77 ± 7 (95% ДИ 73–82), во второй точке $M \pm SD$ – 61 ± 8 (95% ДИ 56–66) (таблица).

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

При оценке когнитивных функций по шкале MoCA на начальном этапе не было выявлено статистически значимых изменений: Ме в группе контроля 24 (Q_1-Q_3 – 24–24), Ме в группе препарата 24 (Q_1-Q_3 – 24–24). Во второй точке Ме в группе контроля составила 27 (Q_1-Q_3 – 24–24), в группе препарата баллы были выше и составили Ме 29 (Q_1-Q_3 – 28–29) (таблица).

Шкала оценки базовой функциональной активности Бартел

При оценке по шкале Бартел в группе контроля в первой точке Ме 86 (Q_1-Q_3 – 84–88), во второй точке Ме 88 (Q_1-Q_3 – 85–92). В группе препарата в первой точке Ме 88 (Q_1-Q_3 – 86–90), во второй точке Ме 94 (Q_1-Q_3 – 92–96) (таблица).

- **Таблица.** Сравнение показателей различных шкал между группами в динамике
 ● **Table.** Comparison of changes in different scale scores between groups over time

Шкала	Группа	1-я точка (1-й день исследования)	2-я точка (14–18-й день исследования)
Шкала одышки mMRC, Me (Q_1 – Q_3), баллы	Контроля	2 (1–2)	1 (1–2)*
	Этилметилгидроксипиридина малат	2 (1–2)	0 (0–1)*
Тест 6-минутной ходьбы, M $\pm$ SD, метры	Контроля	378 $\pm$ 29	402 $\pm$ 19**
	Этилметилгидроксипиридина малат	372 $\pm$ 34	404 $\pm$ 18**
Субъективная шкала оценки астении MFI-20, M $\pm$ SD, баллы	Контроля	75 $\pm$ 6	67 $\pm$ 7**
	Этилметилгидроксипиридина малат	77 $\pm$ 7	61 $\pm$ 8**
Монреальская шкала оценки когнитивных функций, Me (Q_1 – Q_3), баллы	Контроля	24 (24–24)	27 (27–27)**.#
	Этилметилгидроксипиридина малат	24 (23–24)	29 (28–29)**.#
Шкала оценки базовой функциональной активности Бартел, Me (Q_1 – Q_3), баллы	Контроля	86 (84–88)	88 (85–92)*
	Этилметилгидроксипиридина малат	88 (86–90)	94 (92–96)*

Примечание. Отличия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем.

* $p < 0,05$, используемый метод – критерий Уилкоксона.

** $p < 0,001$, используемый метод – парный t-критерий Стьюдента.

Отличия статистически значимы во 2-й точке (14–18-й день) между группой контроля и группой терапии этилметилгидроксипиридина малатом.

$p < 0,001$, используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таурин в разных изоформах действует как антиоксидант, стабилизатор мембран и нейротрансмиттер, по распространенности участия в регуляции и цитопротекции в ЦНС уступает только глутамату (глутаминовой кислоте). Снижение показателя в группе контроля свидетельствует о повышенном уровне окислительного стресса и общего воспалительного фона. Это сопряжено с цитотоксичным состоянием для тканей ЦНС. В группе препарата этилметилгидроксипиридина малат за период наблюдения не отмечается снижение таурина – наоборот, определяется динамика роста данного показателя, что говорит о снижении уровня окислительного стресса и общего воспалительного фона [14].

Аминокислота *аспарагин* помогает поддерживать баланс в ЦНС, а также является барьером для формирования состояния хронической усталости. При необходимости аспарагин может быть преобразован в аспарат (активный участник цикла Кребса) с целью выработки дополнительной энергии. Однако повышение данного показателя и приближение его к верхним границам нормы в группе контроля могут говорить о токсическом поражении клеток АФК (активными формами кислорода) на фоне воспаления, повышенной активации апоптоза, а значит, нарастании дисфункции тканей. В группе препарата отмечается незначительный рост, что свидетельствует о снижении воспалительного фона и токсического повреждения (АФК) клеток [15].

Коэнзим Q_{10} в группе контроля не демонстрирует выраженных изменений, в то время как в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат происходит значительный рост. Он синтезируется почти во всех клетках и мембранах, играет активную роль при переносе электронов в митохондриальной дыхательной цепи и синтезе АТФ. Статистически значимый рост в группе этилметилги-

дроксипиридина малата свидетельствует о снижении энергетического кризиса и нормализации митохондриальной функции.

Альфа-кетоглутаровая кислота – это органическая кислота, которая важна для правильного метаболизма всех незаменимых аминокислот. Кроме того, это важный участник нейротрансмиттерной сети, с которой связаны когнитивные функции человека. Он образуется в процессе обмена энергии в цикле Кребса. Выраженное повышение показателя в группе контроля отражает нарастающие нарушения окислительного фосфорилирования и митохондриальную дисфункцию. В группе препарата значительного роста не наблюдается, что говорит о нормализации митохондриальной функции в группе этилметилгидроксипиридина малата [16].

8-гидроксидезоксигуанозин, уровень которого растет в группе контроля, является еще одним маркером окислительного стресса, в том числе окислительного повреждения ДНК. Имеющийся ускоренный процесс апоптоза затем требует образования новых клеток вместо погибших, таким образом, нарушения данного этапа метаболизма могут говорить о проблемах не только с процессом апоптоза, но и образования новых клеток. Снижение уровня данного показателя в группе препарата говорит о снижении уровня окислительного стресса, нормализации процесса образования новых клеток на фоне приема этилметилгидроксипиридина малата.

В группе препарата отмечается более выраженное улучшение по шкале оценки одышки mMRC, однако дистанция ходьбы улучшалась в обеих группах. Вероятно, вследствие выполнения рекомендаций по физической активности толерантность к физическим нагрузкам возрастает в обеих группах. Тем не менее субъективно пациенты в группе этилметилгидроксипиридина малата лучше переносили физические нагрузки (согласно шкале одышки mMRC).

Проведенный анализ субшкал и общего балла шкалы оценки астении MFI-20 позволил выявить статистически значимое снижение баллов по всем показателям в группе препарата. В группе контроля происходит снижение показателей астении, но менее значимое, чем в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат. Положительная динамика в группе контроля составила 13%, в группе препарата показатели улучшились на 21%.

При оценке по шкале когнитивных нарушений MoCa группа этилметилгидроксипиридина малата демонстрирует динамику роста Me на 5 баллов (20,1%), что свидетельствует о достоверном улучшении когнитивных функций, в отличие от группы контроля, в которой улучшение Me показателей произошло на 3 балла (12,5%).

По шкале Бартел также отмечаются более выраженные улучшения в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат, что отражает более выраженное улучшение функциональной повседневной активности, а также повышение качества жизни, однако статистически значимой разницы между группами во второй точке не наблюдается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были выявлены основные метаболические нарушения, говорящие о повышенном оксидативном стрессе, в том числе с увеличением оксидативного повреждения ДНК у пациентов с long COVID, проявляющимся выраженной астенией и снижением когнитивных функций. Применение препарата этилметилгидроксипиридина малат у пациентов с long COVID, проявляющимся выраженной астенией и снижением ко-

гнитивных функций, привело к снижению уровня оксидативного стресса и нормализации функции митохондрий (согласно показателям таурина, аспарагина, коэнзима Q₁₀, альфа-кетоглутаровой кислоты, 8-гидроксидезоксигуанозина). Результаты клинической оценки по шкалам демонстрируют более выраженное улучшение в группе пациентов, принимавших этилметилгидроксипиридина малат наряду с улучшением метаболических параметров. По шкале оценки астении (MFI-20) в группе пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина малат, отмечается улучшение на 21%, в то время как в группе контроля происходит улучшение на 13%. По шкале оценки когнитивных нарушений (MoCA) в группе препарата показатели улучшаются на 20,1%, в группе контроля прирост составил 12,5%. Таким образом, использование метаболического скрининга у пациентов с long COVID не только помогает определить задействованные патогенетические механизмы, но также служит методом оценки эффективности специфической патогенетической терапии. По результатам проведенного нами исследования препарат этилметилгидроксипиридина малат таблетки жевательные 100 мг в дозировке 400 мг/сут (по 1 таблетке 4 р/сут) при добавлении в программу комплексной реабилитации пациентов с long COVID показал клиническую эффективность, характеризующуюся в том числе улучшением показателей, ответственных за уровень оксидативного стресса, а также клиническую безопасность ввиду отсутствия развития НЯ.

Поступила / Received 02.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023
Принята в печать / Accepted 10.03.2023



Список литературы / References

- Han Q., Zheng B., Daines L., Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022;11(2):269. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>.
- Lechner-Scott J., Levy M., Hawkes C., Yeh A., Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103268. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268>.
- Fugazzaro S., Contri A., Esseroukh O., Kaleci S., Croci S., Massari M. et al. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5185. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095185>.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., 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/10.1038/s41598-021-95565-8>.
- Xu E., Xie Y., Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(11):2406–2415. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02001-z>.
- Vollbracht C., Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol*. 2022;13:899198. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.899198>.
- Черняк Б.В., Попова Е.Н., Приходько А.С., Гребенчиков О.А., Зиновкина Л.А., Зиновкин Р.А. COVID-19 и окислительный стресс. *Биохимия*. 2020;85(12):1816–1828. <https://doi.org/10.31857/S0320972520120064>.
- Chernyak B.V., Popova E.N., Prikhodko A.S., Grebenchikov O.A., Zinovkina L.A., Zinovkin R.A. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(12):1543–1553. <https://doi.org/10.1134/S0006297920120068>.
- Montiel V., Lobysheva I., Gérard L., Vermeersch M., Perez-Morga D., Castelein T. et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2022;77:103893. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103893>.
- Wu J., Zhao M., Li C., Zhang Y., Wang D.W. The SARS-CoV-2 induced targeted amino acid profiling in patients at hospitalized and convalescent stage. *Biosci Rep*. 2021;41(3):BSR20204201. <https://doi.org/10.1042/BSR20204201>.
- Pan Y., Cheng J.H., Sun D.W. Metabolomic analyses on microbial primary and secondary oxidative stress responses. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2021;20(6):5675–5697. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12835>.
- Арчаков А.И., Кукес В.Г., Дмитриев Д.А. (ред.). *Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения – этоксидола*. М.: МАКФИФ; 2014. 90 с.
- Archakov A.I., Kukes V.G., Dmitriev D.A. (eds.). *The results of the study of the domestic drug, the 2nd generation antioxidant – etoxidol*. Moscow: MAKFI; 2014. 90 p. (In Russ.)
- Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(4):244–247. <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>.
- Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Olefir Yu.V., Gazdanova A.A. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020;26(4):244–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>.
- Горошко О.А., Новиков К.Н., Кукес В.Г., Воейков В.Л., Архипов В.В., Буравлева Е.В. и др. Коррекция окислительного стресса у больных хронической ишемией головного мозга. *Клиническая медицина*. 2016;94(7):549–553. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-549-553>.
- Goroshko O.A., Novikov K.N., Kukes V.G., Voeikov V.L., Arkhipov V.V., Buravleva E.V. et al. Correction of oxidative stress in patients with chronic cerebral ischemia. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(7):549–553. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-549-553>.
- 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):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.002>.
- Garg U., Smith L.D. *Biomarkers Inborn Errors of Metabolism: Clinical Aspects and Laboratory Determination*. Elsevier; 2017. 476 p. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-03841-5>.
- Wu N., Yang M., Gaur U., Xu H., Yao Y., Li D. Alpha-Ketoglutarate: Physiological Functions and Applications. *Biomol Ther (Seoul)*. 2016;24(1):1–8. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.078>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Иванцов К.А., Кукес И.В.**

Концепция и дизайн исследования – **Кукес И.В., Лим В.Г., Иванцов К.А., Соловьева Э.Ю., Соколова Л.П., Гильмутдинова И.Р., Глаговский П.Б., Птицын М.С.**

Написание текста – **Иванцов К.А., Кукес И.В.**

Сбор и обработка материала – **Иванцов К.А., Кукес И.В., Соловьева Э.Ю., Соколова Л.П., Гильмутдинова И.Р.**

Обзор литературы – **Кукес И.В., Лим В.Г., Иванцов К.А.**

Перевод на английский язык – **Глаговский П.Б., Птицын М.С.**

Анализ материала – **Кукес И.В., Иванцов К.А.**

Статистическая обработка – **Иванцов К.А., Кукес И.В.**

Редактирование – **Кукес И.В., Соловьева Э.Ю., Соколова Л.П., Лим В.Г.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Кукес И.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Konstantin A. Ivantsov, Ilya V. Kukes**

Study concept and design – **Ilya V. Kukes, Vladimir G. Lim, Konstantin A. Ivantsov, Ella Yu. Solovyeva, Lyubov P. Sokolova, Ilmira R. Gilmutdinova, Pavel B. Glagovskiy, Maksim S. Ptitsyn**

Text development – **Konstantin A. Ivantsov, Ilya V. Kukes**

Collection and processing of material – **Konstantin A. Ivantsov, Ilya V. Kukes, Ella Yu. Solovyeva, Lyubov P. Sokolova, Ilmira R. Gilmutdinova**

Literature review – **Ilya V. Kukes, Vladimir G. Lim, Konstantin A. Ivantsov**

Translation into English – **Pavel B. Glagovskiy, Maksim S. Ptitsyn**

Material analysis – **Ilya V. Kukes, Konstantin A. Ivantsov**

Statistical processing – **Konstantin A. Ivantsov, Ilya V. Kukes**

Editing – **Ilya V. Kukes, Ella Yu. Solovyeva, Lyubov P. Sokolova, Vladimir G. Lim**

Approval of the final version of the article – **Ilya V. Kukes**

Информация об авторах:

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., лауреат гранта Президента РФ, врач – клинический фармаколог, врач-иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11, корп. 10; <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>; ilyakukes@gmail.com

Лим Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9; <https://orcid.org/0000-0001-7134-5370>; lim_vg@yahoo.com

Иванцов Константин Андреевич, врач-невролог, аспирант кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9; <https://orcid.org/0000-0001-9968-258X>; drkonst95@gmail.com

Соловьева Элла Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>; ellasolovieva@ya.ru

Соколова Любовь Петровна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>; isokolova@yandex.ru

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, к.м.н., врач-трансфузиолог, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>; orenttransf@mail.ru

Глаговский Павел Борисович, генеральный директор, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8622-7008>; glagovsky@chromolab.ru

Птицын Максим Сергеевич, директор по развитию, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9446-5332>; m.ptitsyn@chromolab.ru

Information about the authors:

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), Laureate of the Grant of the President of the Russian Federation, Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 11, Bldg. 10, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>; ilyakukes@gmail.com

Vladimir G. Lim, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 9, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7134-5370>; lim_vg@yahoo.com

Konstantin A. Ivantsov, Neurologist, Postgraduate Student of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 9, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9968-258X>; drkonst95@gmail.com

Ella Yu. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>; ellasolovieva@ya.ru

Lyubov P. Sokolova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>; isokolova@yandex.ru

Ilmira R. Gilmutdinova, Cand. Sci. (Med.), Transfusiologist, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>; orenttransf@mail.ru

Pavel B. Glagovskiy, General Director, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy Proezd, Moscow, 117246, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8622-7008>; glagovsky@chromolab.ru

Maksim S. Ptitsyn, Development Director, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy Proezd, Moscow, 117246, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9446-5332>; m.ptitsyn@chromolab.ru

Возможности использования нимесулида в клинической практике, особенности применения при дорсопатии

Е.В. Яковлев^{1,2,3,✉}, vmeda-ev@mail.ru, Е.Н. Гневашев^{3,4}, Е.Е. Ачкасов⁵, Д.Ю. Бутко¹, А.Т. Давыдов^{1,6}, А.А. Смирнов⁷, И.С. Фигурин⁸

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Медицинский Центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126

³ Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3

⁴ Третий Военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁶ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

⁷ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

⁸ Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой структурно разнообразную группу препаратов с общим механизмом действия (обратимое ингибирование циклооксигеназы). Они широко применяются благодаря своим обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствам; доступны как в виде отпускаемых по рецепту, так и без рецепта лекарств; доступны в виде отдельных фармацевтических препаратов, составных обезболивающих средств. Методы лечения острой и хронической боли различны. При острой боли обычно используются анальгетики, такие как нестероидные противовоспалительные препараты и опиаты, иногда в сочетании с региональной анестезией, такой как блокада периферических нервов или перидуральная местная анестезия. Проведен систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности нимесулида, опубликованных в источниках MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library и China National Knowledge Infrastructure. Показана эффективность и безопасность применения нимесулида в клинической практике. В частности, при лечении острой скелетно-мышечной боли (дорсопатии шейно-грудной и поясничной области), а также мигрени, что обусловлено снижением высвобождения кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP) и простагландина E₂ (PGE₂) из тройничных ганглиев, в то время как другие НПВП показали отсутствие эффективности. Несоблюдение международных руководящих принципов, нерациональное применение НПВП среди всех групп лекарств является одной из ведущих причин госпитализаций, связанных с побочными эффектами, что увеличивает затраты на здравоохранение. В статье представлен обзор безопасности и эффективности лекарственных средств, содержащих нимесулид, а также рекомендации для пациентов и лиц, назначающих этот лекарственный препарат.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, лечение острой боли, скелетно-мышечная боль, боль в спине, мигрень

Для цитирования: Яковлев Е.В., Гневашев Е.Н., Ачкасов Е.Е., Бутко Д.Ю., Давыдов А.Т., Смирнов А.А., Фигурин И.С. Возможности использования нимесулида в клинической практике, особенности применения при дорсопатии. *Медицинский совет*. 2023;17(6):65–74. <https://doi.org/10.21518/ms2023-097>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using nimesulide in clinical practice, features of use in dorsopathy

Evgeny V. Yakovlev^{1,2,3,✉}, vmeda-ev@mail.ru, Evgeniy N. Gnevyshev^{3,4}, Evgeny E. Achkasov⁵, Dmitry Y. Butko¹, Alexei T. Davydov^{1,6}, Alexander A. Smirnov⁷, Igor S. Figurin⁸

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

² Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia

³ Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerny Proezd, St Petersburg, 199226, Russia

⁴ 3rd Military Hospital of the National Guard of the Russian Federation; 13, Tsybalin St., St Petersburg, 192171, Russia

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁶ St Petersburg State Chemical Pharmaceutical University; 14A, Prof. Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

⁷ St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

⁸ St Petersburg Medical and Social Institute; 72A, Kondratyevsky Ave., St Petersburg, 195271, Russia

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a structurally diverse group of drugs with a common mechanism of action (reversible inhibition of cyclooxygenase). They are widely used due to their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties; available both as prescription and over-the-counter medications; available as individual pharmaceuticals, compound painkillers. The methods of treatment of acute and chronic pain are different. For acute pain, analgesics such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opiates are commonly used, sometimes in combination with regional anesthesia such as peripheral nerve blockade or peridural local anesthesia. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of nimesulide published in the sources MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library and China National Knowledge Infrastructure. The efficacy and safety of the use of nimesulide in clinical practice is shown. In particular, in the treatment of acute musculoskeletal pain (dorsopathy of the cervical-thoracic and lumbar region), as well as migraines, due to a decrease in the release of calcitonin-gene related peptide (CGRP) and prostaglandin E2 (PGE2) from the trigeminal ganglia, while other NSAIDs have shown a lack of efficacy. Non-compliance with international guidelines, irrational use of NSAIDs among all groups of drugs is one of the leading causes of hospitalizations associated with side effects, which increases health care costs. The article presents an overview of the safety and efficacy of medicines containing nimesulide, as well as recommendations for patients and prescribers of this drug.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, treatment of acute pain, musculoskeletal pain, backache, migraine

For citation: Yakovlev E.V., Gnevyshev E.N., Achkasov E.E., Butko D.Y., Davydov A.T., Smirnov A.A., Figurin I.S. Possibilities of using nimesulide in clinical practice, features of use in dorsopathy. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(6):65–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-097>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болевой синдром является одним из основных и наиболее ранних клинических проявлений различных заболеваний, а также причиной существенного ухудшения качества жизни пациента. В настоящее время основным элементом медикаментозной терапии при лечении болевого синдрома различного генеза у взрослых и детей являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), для которых характерны обезболивающий, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты. Болевой синдром, связанный с дорсопатиями шейно-грудного отдела, является наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата (по данным Европейской федерации боли – European Pain Federation EFIC, 2021). Острая боль в шее достоверно чаще встречается у женщин, при этом распространенность отмечается у обоих полов, достигая максимума в возрасте около 50 лет (у женщин в 50–54, мужчин – 45–49) и снижаясь в дальнейшем [1]. Дегенеративно-дистрофическое поражение шейного отдела позвоночника является наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью с болью в шее. Несмотря на то что боль в области шеи часто приписывают дегенеративным изменениям, это утверждение далеко не всегда верное [2]. Довольно часто лечение болевого синдрома сопровождается нерациональной медикаментозной нагрузкой на организм пациента, что обусловлено нарушением рекомендаций по назначению лекарственных препаратов и закономерно приводит к повышению частоты развития побочных эффектов. Именно поэтому выбор безопасного и эффективного НПВП для лечения острой боли, в том числе в неврологической практике, является важным компонентом медикаментозного лечения [3–8].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НИМЕСУЛИДА

Нимесулид (N-(4-нитро-2-феноксифенил) метансульфонамид) – относительно новая молекула из класса НПВС. Он является селективным ингибитором циклооксигеназы второго типа (ЦОГ-2). Был впервые синтезирован в 1971 г., а первое разрешение на продажу было одобрено в Италии в 1985 г. Лекарственные препараты, содержащие нимесулид, разрешены в ряде стран Европейского Союза. В странах Европейского Союза они доступны только по рецепту врача. Системные препараты нимесулида доступны в следующих государствах: Болгария, Чешская Республика, Венгрия, Греция, Кипр, Италия, Латвия, Литва, Мальта, Польша, Португалия, Румыния, Словакия, Словения, Франция. Препараты, содержащие нимесулид, разрешены, но не продаются в Австрии и Ирландии.

Существует много свидетельств того, что фармакологический профиль нимесулида весьма специфичен и не схож с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2, что позволяет предположить, что препарат задействует другие молекулярные механизмы, помимо ингибирования простагландинов, синтез которых катализирует ЦОГ-2. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что щадящее воздействие нимесулида на желудочно-кишечный тракт невозможно объяснить только лишь низкой степенью блокировки ЦОГ-1. В отношении влияния на ход воспалительного процесса, эффективность нимесулида зависит от широкого спектра фармакологических воздействий, обусловленных сочетанием изменения функционального состояния как иммунокомпетентных, так и соматических клеток. Предыдущие исследования продемонстрировали центральную роль циклического-3,5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) в противовоспалительном

действию нимесулида, однако совсем недавно было доказано участие экто-5'-нуклеотидазы, а также рецептора аденозина A2A. Кроме способности непосредственно снижать уровень синтеза провоспалительных цитокинов, нимесулид способен угнетать или замедлять поступление в ткани многих других медиаторов воспаления, не связанных структурно с арахидоновой кислотой. Так, было показано, что нимесулид способен угнетать синтез урокиназы и ряда металлопротеиназ, а также эффективно подавляет высвобождение фактора некроза опухоли α . Указанные свойства объясняют отсутствие повреждающего действия препарата на протеогликаны и коллаген хрящевой ткани даже при длительном применении препарата. Наблюдающаяся при этом интактность хрящевой ткани выгодно отличает нимесулид от значительного числа других препаратов из класса НПВП. Имеются данные о том, что нимесулид способен не только угнетать выработку медиаторов воспаления непосредственно в очаге поражения, но также обратимо ингибирует образование простагландина E2 в афферентных трактах спинного мозга. Благодаря описанным фармакологическим эффектам, нимесулид способен угнетать образование и проведение болевой импульсации на разных уровнях ноцицептивной системы, не только купируя острый болевой синдром, но и предупреждая формирование хронического болевого синдрома. Эти данные явно свидетельствуют о том, что нимесулид является многофакторным средством для контроля воспаления и боли. Профиль побочных реакций нимесулида в целом такой же, как и у других НПВС. Однако он демонстрирует относительно низкую частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что связано с его низкой склонностью ингибировать физиологически значимый ЦОГ-1 в слизистой оболочке ЖКТ и важными физико-химическими свойствами (высокий рКа 6,5 и липофильность), а также ингибированием гистамина и кислоты, производимых тучными клетками. Кроме того, в то время как селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, нимесулид не оказывает значительной кардиотоксичности. Несмотря на значимый прогресс в изучении механизмов воздействия нимесулида, на сегодняшний день не определены окончательно молекулярные механизмы фармакологического воздействия, придающие уникальность этой молекуле [8–11].

Нимесулид является единственным НПВС, относящимся к классу арилсульфонамидов. Несмотря на преобладающее действие на ЦОГ-2, он оказывает сбалансированное действие на обе циклооксигеназы. Всасывание в желудочно-кишечном тракте происходит быстро и полностью, что объясняет быстрое начало действия препарата. Нимесулид быстро распределяется в синовиальной жидкости, где он сохраняется дольше, чем в крови, что способствует эффективности препарата в борьбе с суставной болью при артритах и артрозах. С точки зрения безопасности, нимесулид относится к НПВС с меньшим риском кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта благодаря его преимущественной активности в отношении ЦОГ-2. Что касается риска осложнений со стороны печени, то Европейское агент-

ство лекарственных средств (European Medicines Agency) рассматривало соотношение пользы и риска применения нимесулида аналогично другим НПВС. Основываясь на имеющихся доказательствах, специалисты пришли к выводу, что нимесулид остается эффективным и безопасным терапевтическим средством для лечения различных воспалительных состояний, сопровождающихся выраженным болевым синдромом, для него характерно быстрое проявление анальгетической активности и общее положительное соотношение пользы и риска. Соблюдая международные рекомендации, применение нимесулида для обезболивания, как и других НПВС, следует рассматривать в качестве альтернативной терапии, когда парацетамол неэффективен или когда боль вызвана или поддерживается длительным воспалительным процессом. Было установлено, что нимесулид хорошо переносится и эффективен в качестве жаропонижающего средства для лечения острой лихорадки у взрослых при кратковременном применении в реальной клинической практике [12–14].

Важным свойством, определяющим биодоступность молекулы, является ее растворимость в воде, которая у нимесулида довольно низкая ($<0,02$ мг/мл). Именно поэтому важным направлением многих современных исследований в настоящее время является изучение возможности улучшения растворимости и биодоступности нимесулида путем комплексообразования с полисахаридом арабиногалактаном, динатриевой солью глицирризиновой кислоты (Na_2GA), гидроксипропил- β -циклодекстрином (HP- β -CD) и MgCO_3 [15].

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Весьма актуальным для неврологической практики является вопрос эффективности применения нимесулида у пациентов с дорсопатией. Целью одной из работ, имевшей дизайн двойного слепого проспективного рандомизированного исследования, явилась оценка эффективности применения нимесулида у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Пациенты из основной группы ($n = 104$) принимали нимесулид по 100 мг 2 раза в сут. в течение 10 дней, в то время как участники группы сравнения принимали ибупрофен – 600 мг 3 раза в сут. В обеих группах по окончании курса лечения был выявлен значимый положительный эффект в виде полного устранения или значительного снижения интенсивности болевого синдрома. При этом прием нимесулида характеризовался достоверно более частым купированием болевого синдрома, которое происходило в более короткие сроки. Уменьшение выраженности болевого синдрома сопровождалось расширением объема активных движений в позвоночнике и нормализацией осанки. Побочные эффекты, в первую очередь гастроинтестинальные, чаще наблюдались в группе сравнения (21%), тогда как среди пациентов, принимавших нимесулид, они были выявлены только в 13% [8, 16]. Проведенные в последующем исследования, посвящен-

ные возможности применения нимесулида у пациентов с люмбагией, однозначно подтвердили его эффективность и хорошую переносимость.

Кроме того, была проведена оценка эффективности нимесулида у пациентов с сочетанием остеоартроза коленного сустава и люмбагией. Данное исследование носило характер двойного слепого проспективного контролируемого, нимесулид назначали по 100 мг 2 раза в сут. В результате авторы достоверно подтвердили уменьшение выраженности болевого синдрома, увеличение объема активных движений в пораженных суставах, снижение мышечного тонуса, а также уменьшение выраженности корешкового синдрома. Прием нимесулида, как и в 2 приведенных выше исследованиях, отличался хорошей переносимостью у пациентов [17].

В литературе описан также отечественный опыт применения нимесулида у пациентов с дорсопатией с болевым корешковым синдромом. В ходе открытого несравнительного исследования 54 пациента с дорсопатией на протяжении 10 сут. принимали нимесулид в дозировке 200 мг/сут. Было выявлено, что на фоне проводимой терапии было достигнуто достоверное уменьшение болевого синдрома (уровень боли оценивался по визуальной аналоговой шкале), возникающего как в покое, так и при физических нагрузках, а также был отмечен регресс болевого корешкового синдрома. Наступление положительного эффекта происходило уже на 5-е сут. терапии. В ходе лечения только у 1 из пациентов возникло повышение в крови активности печеночных трансаминаз, еще у 2 больных отмечались диспептические расстройства. Применение препарата не оказывало влияния на гемодинамические параметры [8, 18].

Относительно недавно была доказана эффективность местного применения нимесулида при лечении мигрени. Известно, что у пациентов с мигренью с шейными миофасциальными триггерными точками, целевые зоны которых совпадают с участками мигрени, инъекция анестетика в данные триггерные точки уменьшает симптомы мигрени, однако эта процедура довольно часто вызывает дискомфорт. Исследование, проведенное G. Affaitati et al. в 2018 г., достоверно доказало эффективность нимесулида при лечении мигрени. В исследование были включены 3 группы по 25 пациентов в каждой, все они получали препараты для профилактики мигрени (флунаризин 5 мг/сут) в течение 3 мес. и симптоматическое лечение по требованию. Группа 1 не получала лечения в виде инъекций в триггерные точки, группа 2 получала инъекции в триггерные точки (бупивакаин 5 мг/мл на 1, 3, 10, 30 и 60-й день), группа 3 получала ежедневное местное лечение в виде нанесения в проекции триггерных точек 1,5 г 3% геля нимесулида в течение 15 дней подряд, после чего делали перерыв на 15 дней, затем – повторно 15 дней подряд. В результате исследования было установлено, что у пациентов с мигренью местное назначение 3% геля нимесулида в проекции шейных миофасциальных триггерных точек, целевые зоны которых совпадают с участками мигрени, оказывается столь же эффективным, как инъекция местного анестетика в проекции

триггерных точек, но в то же время является более приемлемым для пациентов, т. к. вызывает меньший дискомфорт. Это лечение может эффективно сочетаться со стандартной профилактикой мигрени для улучшения терапевтических результатов [19].

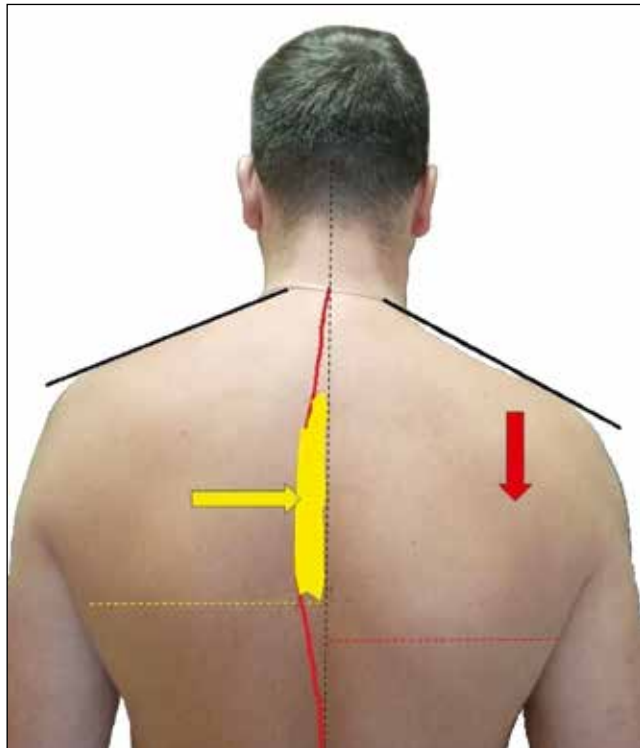
Важным клиническим и социально значимым вопросом современной медицины является купирование болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. В ходе открытого проспективного сравнительного исследования, выполненного B. Omololu et al., проводилась оценка эффективности нимесулида у пациентов с болевым синдромом, вызванным остеоартрозом коленного сустава. Больные группы сравнения получали диклофенак, а в качестве одного из критериев эффективности использовалась оценка необходимости дополнительного приема противоболевых препаратов (ацетаминофен). Оказалось, что у больных, получавших нимесулид, имело место достоверно более раннее и более полное устранение болевого синдрома, эти пациенты реже нуждались в дополнительном приеме анальгетика. Таким образом, было доказано, что нимесулид более эффективен в облегчении боли при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов и имеет меньше побочных эффектов, чем диклофенак [20].

СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИМЕСУЛИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДОРСОПАТИИ

Приводим в качестве примера собственное клиническое наблюдение. Пациент Н., 28 лет, должность – мастер участка, обратился на амбулаторный прием с жалобами на острую выраженную боль и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, усиливающуюся при минимальных движениях в шейном отделе позвоночника, распространяющуюся в правую верхнюю конечность и область правой лопатки. Из анамнеза заболевания известно, что острую боль в шейном отделе позвоночника отмечает в течение нескольких часов, связывает с физической нагрузкой (дисторсией шейного отдела). Прием анальгетиков отрицает. Выраженность болевого синдрома на момент осмотра 9 баллов по визуально-аналоговой шкале. При осмотре положение головы с незначительным поворотом и наклоном в левую сторону, шейный лордоз сглажен, ось позвоночника в грудном отделе незначительно искривлена. Паравerteбральные мышцы в шейном и грудном отделах напряжены (рис. 1). Пальпация остистых отростков и паравerteбральных зон болезненная на уровне C4–Th1. Объем движений в шейном отделе ограничен: наклоны головы и шеи вперед и назад 20°; наклон влево 30°, наклон вправо 20°; ротация влево 40°, вправо 20°. Расстояние между остистым отростком седьмого шейного позвонка и затылочным бугром при наклоне головы вперед увеличивается на 2 см и уменьшается при запрокидывании головы назад на 4 см по сравнению с обычной осанкой. Неврологический статус: сознание не нарушено; черепно-мозговые нервы без патологии; глубокие рефлексы

живые, равные; тонус и сила мышц конечностей не изменены; нарушений чувствительности не предъявляет; координаторные пробы выполняет; менингеальных знаков нет; тазовые функции не нарушены. Положительные био-

- **Рисунок 1.** Статико-динамические нарушения у пациента с дорсопатией. Симптом «распорки» (желтая стрелка); низкое стояние нижнего угла правой лопатки (красная пунктирная линия); «убегание» правого надплечья (красная стрелка)
- **Figure 1.** Static-dynamic disorders in a patient with dorsopathy. The symptom of “spacers” (yellow arrow); low standing of the lower corner of the right shoulder blade (red dotted line); “running away” of the right upper arm (red arrow)



- **Рисунок 2.** Ядерная магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника у пациента 28 лет с дорсопатией шейно-грудной локализации без статических расстройств и смещений дискового материала

- **Figure 2.** Nuclear magnetic resonance imaging of the cervical spine in a 28-year-old patient with dorsopathy of cervical-thoracic localization without static disorders and dislocations of the disc material



механические тесты: ротационных движений, тест Сото – Холла, перкуссионный тест, тест О’Донахью, тест максимальной компрессии шейного отдела Спурлинга.

На основании жалоб и данных неврологического осмотра был установлен предварительный диагноз «Цервикобрахиалгия справа». Наряду с клинико-неврологическим обследованием пациента в рамках клинических рекомендаций была выполнена рентгенография шейного отдела позвоночника. Выявлены дегенеративно-дистрофические изменения по типу межпозвонкового остеохондроза и артроза межпозвонковых суставов на уровне C4–C7.

Учитывая характер болевого синдрома, с целью исключения дискомиелорадикулярного конфликта выполнено магнитно-резонансное томографическое исследование шейного отдела позвоночника. Выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений на уровне C4–C7 позвонков в виде незначительного спондилоартроза и снижения интенсивности МР-сигнала от межпозвонковых дисков. Дорзальных грыж дисков, стеноза межпозвонковых отверстий, компрессии спинного мозга и нервных корешков не выявлено (рис. 2).

По результатам исследования установлен окончательный диагноз «Дорсопатия шейной области. Цервикобрахиалгия справа с рефлекторным мышечно-тоническим синдромом, статико-динамическими нарушениями».

В условиях дневного стационара проводилась консервативная медикаментозная и немедикаментозная терапия: комплекс витаминов группы В (тиамина гидрохлорид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 1 мг, лидокаина гидрохлорид 20 мг), 5 внутримышечных инъекций 1 р/сут, тизанидин 2 мг 2 р/сут в течение 5 дней. В качестве обезболивающей и противовоспалительной терапии применяли нимесулид 100 мг внутрь 2 р/сут в течение 10 дней, 5 процедур магнитотерапии, 5 сеансов иглорефлексотерапии, ношение воротника Шанца не более 2 ч в сут. с равномерным распределением времени ношения в течение дня на протяжении 5 дней. Уменьшение болевого синдрома до 4–5 баллов по ВАШ наступило на 3-и сут. от начала лечения, до 2–3 баллов по ВАШ на 5-е сут., полный регресс болевого синдрома и восстановление статико-динамической функции в шейном отделе на 10-е сут. По результатам лабораторных исследований изменения формулы клинического анализа крови и повышения показателей печеночных ферментов выше референсных значений отмечено не было. Отмечался высокий показатель удовлетворенности проводимым лечением со стороны пациента.

Тщательный сбор жалоб, анамнеза, детальная оценка объективного и неврологического статуса с применением биомеханических тестов, рентгенологическое исследование позволили установить точный диагноз при неосложненной дорсопатии шейно-

грудной локализации, сопровождающейся острым болевым и рефлекторным мышечно-тоническим синдромами. Клинический пример продемонстрировал терапевтическую эффективность и безопасность применения нимесулида в дозировке 200 мг в сут. коротким курсом в течение 10 дней, что коррелирует с результатами других исследователей [6, 15–16].

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА В ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Важным свойством нимесулида является его способность снимать болевой синдром при такой распространенной и социально значимой патологии, как дисменорея. При этом нимесулид не влияет на активное внутриматочное давление или на направление и скорость распространения маточной активности, но, тем не менее, значительно облегчает боль уже через 30 мин. после приема внутрь. Препарат изменяет болезненное состояние контрактуры матки, вызывая безболезненные циклические сокращения. При однократном приеме внутрь в дозе 100 мг нимесулид равномерно распределяется в тканях женских половых органов (дно и шейка матки, маточные трубы и яичники), достигая пиковых концентраций и максимального соотношения плазма / ткани (0,5) уже через 3 ч после приема. Концентрации в тканях колеблются от 0,3 до 1,8 мкг/г. Двукратный прием внутрь нимесулида в дозировке 100 мг женщинами с дисменореей в двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании снизил уровень простагландина $F_{2\alpha}$ в менструальной крови с 382 до 94 мкг/л. Двойные слепые плацебоконтролируемые исследования также подтвердили, что нимесулид эффективно устраняет интенсивную боль при дисменорее [21].

В другой статье кратко излагаются итоги международной встречи по достижению консенсуса, которая состоялась в Вене 4 ноября 2014 г. Целью встречи было ознакомление с последними достижениями в области патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на применение нимесулида для купирования острой боли при первичной дисменорее. Помимо данных о механизмах острой воспалительной боли и об эффективности и безопасности нимесулида у пациентов, страдающих различными формами острой боли, был обсужден клинический опыт экспертов на основе клинических наблюдений. Члены консенсусной группы признали, что нимесулид является высокоэффективным НПВС при лечении ряда болезненных состояний с острым воспалительным компонентом, включая первичную дисменорею. Несмотря на то что в последние годы возникали опасения по поводу безопасности применения нимесулида, как новые надежные эпидемиологические данные, так и клинический опыт подтверждают положительный профиль пользы / риска нимесулида при лечении нескольких форм острой боли. Члены международной консенсусной группы пришли к выводу, что нимесулид при надлежащем применении остается особенно ценным и безопасным средством для лечения ряда состояний,

характеризующихся наличием острой воспалительной боли, что объясняется быстрым началом обезболивающего действия и положительного, основанного на фактических данных, соотношения уровней пользы и риска [22].

Показана высокая эффективность применения нимесулида в сравнении с другими НПВС для купирования болевого синдрома в стоматологической практике, в том числе в качестве превентивного средства уменьшения послеоперационной боли и отека, а также в качестве средства для лечения острой боли после оперативных вмешательств в челюстно-лицевой области.

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование, выполненное B.F.E. Santos et al., было направлено на оценку эффективности ацетаминофена, ибупрофена, кетопрофена, нимесулида, дексаметазона при купировании острой послеоперационной боли и отека после двустороннего хирургического удаления коренных зубов. В настоящем исследовании приняли участие 100 человек – 40 мужчин и 60 женщин, средний возраст $22,4 \pm 2,9$ года (17–30 лет), перенесших 200 хирургических вмешательств по удалению нижних третьих коренных зубов. Общая продолжительность операции составила $18,8 \pm 4,8$ (7–30) мин., а общее количество картриджей с анестетиком, использованных во время процедур, составило $2,3 \pm 0,46$ (1,5–4) единицы. Пациентам случайным образом давали тестируемый препарат. Послеоперационная боль и отек оценивались в различные промежутки времени после оперативного вмешательства. Настоящее исследование продемонстрировало более высокий и сходный общий упреждающий эффект ибупрофена и нимесулида в борьбе с послеоперационной болью, а также более высокий и сходный общий упреждающий эффект ибупрофена, кетопрофена, нимесулида и дексаметазона в борьбе с послеоперационными отеками. Эффективность превентивного введения ибупрофена или нимесулида показала лучшие общие результаты в послеоперационном обезболивании, а также в снижении потребности в экстренном приеме лекарств. Также наблюдался общий преимущественный эффект ибупрофена, кетопрофена, нимесулида и дексаметазона в борьбе с послеоперационными отеками [23].

Данные о превентивной анальгезии при операциях на пародонте скудны и очень противоречивы. Целью исследования, проведенного в 2022 г. этой же группой авторов, была оценка и сравнение обезболивающих эффектов, достигаемых путем превентивного введения ибупрофена и нимесулида при операциях на пародонте с открытым лоскутом. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 40 человек, разделенных на 2 группы ($n = 20$), в соответствии с тестируемым препаратом (ибупрофен и нимесулид), который вводили за 1 час до операции. Все участники исследования перенесли двусторонние операции на пародонте в 2 этапа, им случайным образом давали тестируемый препарат или плацебо. Послеоперационная боль и прием дополнительных медикаментов оценивались в разное время. При межгрупповых сравнениях в отношении контроля боли ибупрофен показал лучший

эффект, чем плацебо, только в первый час после оперативного вмешательства, тогда как нимесулид показал лучшие эффекты, чем плацебо, через 1, 6, 24 и 48 ч после операции. При межгрупповых сравнениях нимесулид показал лучшие эффекты, чем ибупрофен, через 24, 48 и 72 ч после операции, продемонстрировав более высокий общий превентивный эффект. Не наблюдалось никаких различий в отношении количества принятых вспомогательных препаратов. Таким образом, превентивное введение нимесулида продемонстрировало лучший общий эффект в отношении контроля послеоперационной боли по сравнению с ибупрофеном [24].

Похожие результаты были получены и другими авторами. Целью исследования M.B. Kasapoglu et al. в 2022 г. была оценка лечения острой послеоперационной боли и тризма у 35 пациентов, перенесших удаление 2 третьих моляров нижней челюсти в мезоангулярном положении, выполненное в 2 этапа. Пациенты принимали комбинации препаратов нимесулид + тиоколичкозид или только нимесулид. В результате исследования было показано, что комбинация нимесулид (100 мг) + тиоколичкозид (8 мг) обладает более высокой эффективностью и выраженным обезболивающим эффектом [25].

Целью другого аналогичного исследования было сравнение влияния нимесулида и кетопрофена на параметры воспаления, связанные с хирургическим удалением третьих моляров. Было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое исследование у пациентов, перенесших удаление 4 третьих коренных зубов. Восемнадцать подходящих пациентов были распределены в одну из двух групп с целью оценки результатов лечения либо кетопрофеном в дозе 100 мг (2 раза в день), либо нимесулидом в дозировке 100 мг в течение 3 дней. Прием вспомогательных препаратов (количество) и интенсивность боли оценивали через 6, 12, 24 и 48 ч, а также через 7 дней после операции. Отек и максимальное открывание рта оценивали через 24, 72 ч и 7 дней после операции. Максимальный показатель боли наблюдался через 6 ч после операции в группе нимесулида и через 12 ч в группе кетопрофена. Статистически значимой разницы между группами не было, хотя облегчение боли наблюдалось через 48 ч в группе нимесулида и через 7 дней в группе кетопрофена. Для каждой группы наблюдалась статистически значимая разница в показателях боли между исследуемыми периодами ($p < 0,0001$). Ни один из пациентов не нуждался во вспомогательных препаратах. Имелась статистически значимая разница в величине максимального открывания рта между предоперационным и послеоперационным периодами ($p < 0,0001$). Таким образом, кетопрофен и нимесулид показали свою эффективность в борьбе с болью, отеком и тризмом после хирургического удаления третьих коренных зубов [26].

Еще в одном исследовании сравнивался эффект фотобиомодуляции с низкоуровневой лазерной терапией (НЛТ) и приема нимесулида на параметры воспаления, биомаркеры окислительного стресса и воспаления, а также качество жизни после операции на нижнем третьем моляре. Авторами было проведено рандомизированное двухфак-

торное тройное слепое контролируемое клиническое исследование с участием 40 добровольцев, которым потребовалось двустороннее удаление нижних третьих моляров. Пациенты были распределены по группам в зависимости от факта приема 100 мг нимесулида за 1 ч до операции, а также от применения или неприменения низкоуровневой лазерной терапии в предоперационном периоде. Пики боли наблюдались через 6 ч (группа нимесулид–плацебо) и 8 ч (группа нимесулида). Группа нимесулид–плацебо + НЛТ отмечалась значимо более низким средним показателем боли, чем в подгруппе без НЛТ через 4 ч ($p = 0,009$) и 6 ч ($p = 0,048$). Что касается отека, то в группе нимесулид–плацебо + НЛТ наблюдалось уменьшение расстояния между углом нижней челюсти и наружным углом глазной щели через 7 дней ($p = 0,037$) и меньший кумулятивный эффект ($p = 0,036$). Была обнаружена прямая зависимость между НЛТ ($p = 0,047$) и снижением средних показателей общей неудовлетворенности качеством жизни. Таким образом, превентивное применение нимесулида в данном исследовании было способно эффективно отсрочить пик боли. В то же время низкоуровневая лазерная терапия уменьшила отек, тризм и способствовала лучшему восприятию качества жизни. Польза от сочетания обеих стратегий не превосходила значительно преимущества использования только НЛТ [27].

Окклюзионные приспособления, такие как каппы или шины для стабилизации прикуса, по-прежнему широко используются при лечении орофациальной боли в стоматологии, самостоятельно или в составе мультимодальной терапии. Однако некоторые из этих методов не были до сих пор подвергнуты тщательной рандомизированной оценке, в связи с чем в литературе имеются лишь противоречивые данные. Предполагается, что болевой синдром может быстрее купироваться благодаря применению комбинированной терапии. Кроме того, известно, что применение нимесулида также никогда не изучалось в этом аспекте. Целью исследования, выполненного B. Dalewski et al. в 2019 г., было сравнение ранней эффективности рутинных методов вмешательства у пациентов с миофасциальной болью. Оценивались 3 метода: окклюзионный аппарат (ОА) с терапией нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (нимесулид), окклюзионный аппарат с сухим иглоукалыванием (СИ) и окклюзионный аппарат (КГ – контрольная группа). Было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором 90 пациентов с миофасциальной болью, которые соответствовали критериям включения, были случайным образом распределены в одну из трех групп лечения. Для оценки каждый пациент дважды заполнял визуально-аналоговую шкалу и опросник активности сна и боли (SPAQ): в начале исследования и через 3 нед. (0–3). Сравнение результатов теста после лечения выявило значительные различия между контрольной группой и группами, получавшими НПВП + окклюзионные приспособления. Также сообщалось о различиях между контрольной группой и группами окклюзионных приспособлений, дополненных иглоукалыванием, но эти различия, однако, не были статистиче-

ски значимыми. Таким образом, применение окклюзионных приспособлений в сочетании с нимесулидом продемонстрировало лучшее купирование орофациальной боли после 3 нед. терапии по сравнению с использованием окклюзионных приспособлений отдельно или в сочетании с сухим иглоукалыванием [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2012 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (The European Medicines Agency – EMA) завершило обзор безопасности и эффективности системных лекарственных средств, содержащих нимесулид (капсулы, таблетки, суппозитории, порошок и гранулы для пероральной суспензии). Комитет агентства по лекарственным средствам для использования человеком (The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) пришел к выводу, что преимущества нимесулида, применяемого системно, по-прежнему перевешивают его риски, но его применение следует ограничить лечением острой боли и первичной дисменореи. Комитет рекомендовал ограничить продолжительность лечения максимум 15 днями (упаковки также были ограничены 2-недельным запасом).

По результатам имеющихся постмаркетинговых данных из спонтанных сообщений о побочных эффектах,

отчетов об отдельных исследованиях и эпидемиологических (популяционных) исследованиях, включая опубликованные клинические исследования, обзоры, а также комбинированный анализ результатов различных исследований (объединенные анализы и метаанализы), комитет отметил, что исследования, посвященные изучению эффективности нимесулида при остром обезболивании, показали, что он так же эффективен, как и другие обезболивающие НПВС, такие как диклофенак, ибупрофен и напроксен. С точки зрения безопасности комитет отметил, что нимесулид имеет такой же риск возникновения проблем с желудком и кишечником, как и другие НПВС¹.

В настоящее время проводятся исследования по модификации базовой структуры молекулы нимесулида с целью разработки новых более мощных и селективных ингибиторов ЦОГ-2, а также потенциальных противоопухолевых средств. Препарат может применяться коротким курсом в качестве лекарственного средства для лечения острой боли при дорсопатиях и мигрени при отсутствии противопоказаний и соблюдении требований

Поступила / Received 02.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 16.03.2023

Принята в печать / Accepted 16.03.2023

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nimesulide-1>.

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>.
- Farrell S.F., Smith A.D., Hancock M.J., Webb A.L., Sterling M. Cervical spine findings on MRI in people with neck pain compared with pain-free controls: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(6):1638–1654. <https://doi.org/10.1002/jmri.26567>.
- Ribeiro H., Rodrigues I., Napoleão L., Lira L., Marques D., Verissimo M., Andrade J.P., Dourado M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:112958. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112958>.
- Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD012087. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012087>.
- Eccleston C., Cooper T.E., Fisher E., Anderson B., Wilkinson N.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD012537. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012537>.
- Ziesenitz V.C., Welzel T., van Dyk M., Saur P., Gorenflo M., van den Anker J.N. Efficacy and Safety of NSAIDs in Infants: A Comprehensive Review of the Literature of the Past 20 Years. *Paediatr Drugs*. 2022;24(6):603–655. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00514-1>.
- Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневашев Е.Н., Ветрова Т.В. Общая характеристика и особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении дорсопатий в клинической практике (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2022;16(23):68–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-68-77>.
- Yakovlev E.V., Zhivolupov S.A., Gnevashov E.N., Vetrova T.V. General characteristics and features of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsopathies in clinical practice (literature review). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):68–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-68-77>.
- Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., Чугунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):116–121. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94663>
- Kamchatnov P.R., Kazakov A.Yu., Chugunov A.V. Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsopathy. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):116–121. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94663>
- Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol*. 2019;848:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044>.
- Rainsford K.D., Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1161–1170. <https://doi.org/10.1185/030079906X104849>.
- Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*. 2008;15(3):278–283. <https://doi.org/10.2174/092986708783497247>.
- Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med*. 2010;101(4):285–293. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030939/>.
- Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacol.* 2006;14(3–4):120–137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
- Arulraj S., Tiwaskar M., Sabharwal M., Saikia R., Majid S., Rathod R. et al. Effectiveness of Nimesulide in Acute Fever Management in Adults: Retrospective Electronic Medical Records Database Study Outcome in Outpatient Department. *J Assoc Physicians India*. 2021;69(7):11–12. Available at: https://japi.org/article/files/Effectiveness_of_Nimesulide_in_Acute_Fever_Management_in_1.pdf
- Wei W., Evseenko V.I., Khvostov M.V., Borisov S.A., Tolstikova T.G., Polyakov N.E. et al. Solubility, Permeability, Anti-Inflammatory Action and In Vivo Pharmacokinetic Properties of Several Mechanochemically Obtained Pharmaceutical Solid Dispersions of Nimesulide. *Molecules*. 2021;26(6):1513. <https://doi.org/10.3390/molecules26061513>.
- Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000;25(12):1579–1585. <https://doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
- Ilic K., Sefik-Bukilica M., Jankovic S., Vujasinovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. *Reumatismo*. 2009;61(1):27–33. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2009.27>.

18. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида в терапии острой боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):28–32. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2016/5/561997-72982015055>.
Shikhkerimov R.K. The use of nimesulide in patients with lumbar pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):28–32. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2016/5/561997-72982015055>.
19. Affaitati G., Costantini R., Tana C., Lapenna D., Schiavone C., Cipollone F., Giamberardino M.A. Effects of topical vs injection treatment of cervical myofascial trigger points on headache symptoms in migraine patients: a retrospective analysis. *J Headache Pain*. 2018;19(1):104. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0934-3>.
20. Omololu B., Alonge T., Ogunlade S., Aduroja O. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr J Med*. 2005;24(2):128–133. <https://doi.org/10.4314/wajm.v24i2.28182>.
21. Pulkkinen M. Nimesulide in dysmenorrhoea. *Drugs*. 1993;46(1 Suppl):129–133. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00028>.
22. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., Berghea F., Castellsague J., Codreanu C. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23–36. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1100986>.
23. Santos B.F.E., Costa F.O., Pinto Júnior A.A.C., Araújo A.V.A., Cyrino R.M., Cota L.O.M. Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of impacted third molars: A triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2021;49(8):694–704. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2021.01.002>.
24. Santos B.F.E., Costa F.O., Vasconcelos A.M.A., Cyrino R.M., Cota L.O.M. Preemptive effects of ibuprofen and nimesulide on postoperative pain control after open flap periodontal surgeries: A randomized placebo-controlled split-mouth clinical trial. *J Periodontol*. 2022;93(2):298–307. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0887>.
25. Kasapoglu M.B., Cebi A.T. Randomized split-mouth study for evaluating the efficacy of nimesulide and nimesulide + Thiocolchicoside combination following impacted mandibular third molar surgery. *Niger J Clin Pract*. 2022;25(5):641–646. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_1623_21.
26. Pouchain E.C., Costa F.W., Bezerra T.P., Soares E.C. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(7):876–884. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.10.026>.
27. Cetira Filho E.L., Silva P.G.B., Wong D.V.T., Choquenaira-Quispe C., Cesário F.R.A.S., de Sousa Nogueira G. et al. Effect of preemptive photobiomodulation associated with nimesulide on the postsurgical outcomes, oxidative stress, and quality of life after third molar surgery: a randomized, split-mouth, controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2022;26(12):6941–6960. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04649-w>.
28. Dalewski B., Kamińska A., Szydlowski M., Kozak M., Sobolewska E. Comparison of Early Effectiveness of Three Different Intervention Methods in Patients with Chronic Orofacial Pain: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2019;2019:7954291. <https://doi.org/10.1155/2019/7954291>.

Вклад авторов:

Концепция статьи и дизайн исследования – Яковлев Е.В., Ачкасов Е.Е., Гневывшев Е.Н., Бутко Д.Ю., Давыдов А.Т., Смирнов А.А.

Написание текста – Яковлев Е.В., Гневывшев Е.Н., Давыдов А.Т.

Сбор и обработка материала – Яковлев Е.В., Смирнов А.А., Гневывшев Е.Н.

Обзор литературы – Яковлев Е.В., Бутко Д.Ю., Давыдов А.Т., Гневывшев Е.Н.

Перевод на английский язык – Яковлев Е.В., Смирнов А.А., Фигурин И.С.

Анализ материала – Смирнов А.А., Яковлев Е.В., Гневывшев Е.Н.

Редактирование – Яковлев Е.В., Ачкасов Е.Е., Давыдов А.Т., Фигурин И.С.

Утверждение окончательного варианта статьи – Яковлев Е.В.

Contribution of authors:

Concept of the article and design – Evgeny V. Yakovlev, Dmitry Y. Butko, Alexey T. Davydov, Evgeniy N. Gnevyshev, Aleksandr A. Smirnov

Text development – Evgeny V. Yakovlev, Alexey T. Davydov, Evgeniy N. Gnevyshev

Collection and processing of material – Evgeny V. Yakovlev, Aleksandr A. Smirnov, Evgeniy N. Gnevyshev

Literature review – Evgeny V. Yakovlev, Dmitry Y. Butko, Alexey T. Davydov, Evgeniy N. Gnevyshev

Translation into English – Evgeny V. Yakovlev, Aleksandr A. Smirnov

Material analysis – Aleksandr A. Smirnov, Evgeny V. Yakovlev, Evgeniy N. Gnevyshev

Editing – Evgeny V. Yakovlev, Evgeny E. Achkasov, Alexey T. Davydov, Igor S. Figurin

Approval of the final version of the article – Evgeny V. Yakovlev

Информация об авторах:

Яковлев Евгений Васильевич, к.м.н., доцент, заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением №2, врач невролог высшей категории, Медицинский Центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; заведующий кафедрой психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; vmeda-ev@mail.ru

Гневывшев Евгений Николаевич, к.м.н., начальник неврологического отделения, Третий Военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13; доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>; evg-gnevyshev@yandex.ru

Ачкасов Евгений Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>; 2215.g23@rambler.ru

Бутко Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>; prof.butko@mail.ru

Давыдов Алексей Трофимович, д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; доцент, профессор кафедры физиологии и патологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; <https://orcid.org/0000-0003-1732-2041>; alexdoctor@inbox.ru

Смирнов Александр Александрович, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией биомеханического анализа, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>; savmeda@yandex.ru

Фигурин Игорь Стефанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской организации здравоохранения и профилактической медицины, Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; <https://orcid.org/0000-0001-8107-2062>; fis-54@mail.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Outpatient Department No. 2, Neurologist of the Highest Category, Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia; Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerny Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; vmeda-ev@mail.ru

Evgeniy N. Gnevyshev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, 3rd Military Hospital of the National Guard of the Russian Federation; 13, Tsybalin St., St Petersburg, 192171, Russia; Associate Professor of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerny Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>; evg-gnevyshev@yandex.ru

Evgeny E. Achkasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>; 2215.g23@rambler.ru

Dmitry Y. Butko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>; prof.butko@mail.ru

Alexey T. Davydov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Associate Professor, Professor of the Department of Physiology and Pathology, St Petersburg State Chemical Pharmaceutical University; 14A, Prof. Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1732-2041>; alexdoctor@inbox.ru

Alexander A. Smirnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Biomechanical analysis, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>; savmeda@yandex.ru

Igor S. Figurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Organization of Healthcare and Preventive Medicine, St Petersburg Medical and Social Institute; 72A, Kondratyevsky Ave., St Petersburg, 195271, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8107-2062>; fis-54@mail.ru

Стратегия ведения и профилактики психоэмоциональных нарушений в практике терапевта

В.Н. Шишкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

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

Резюме

Психоэмоциональные нарушения, такие как тревожные расстройства, острый и хронический стресс, являются значимыми факторами риска развития и осложненного течения как основных сердечно-сосудистых, так и других распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Психоэмоциональные нарушения существенно снижают мотивацию и приверженность больных к изменению образа жизни и медикаментозной терапии, значимо ухудшают качество жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы системы здравоохранения. Актуальность вопросов диагностики и коррекции психоэмоциональных нарушений в практике врачей-терапевтов обусловлена, с одной стороны, высокой частотой встречаемости данных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и другими хроническими заболеваниями, ухудшением качества жизни и увеличением числа неблагоприятных исходов, а с другой – недостаточным уровнем осведомленности о рисках, связанных со сферой психоэмоционального состояния пациентов. Коррекция психоэмоциональных нарушений включает как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Препаратами первой линии в терапии большинства обсуждаемых расстройств являются антидепрессанты из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина либо серотонина и норадреналина. Однако при их назначении необходимо учитывать широкий спектр возможных побочных эффектов у пациентов с хроническими, в т. ч. сердечно-сосудистыми заболеваниями. В реальной клинической практике чаще применяются препараты с быстронаступающим успокаивающим и противотревожным действием, т. е. транквилизаторы. Наиболее перспективным в терапевтической и кардиологической практике из данной группы препаратов является тофизопам. Эффективность и безопасность тофизопам изучены в многочисленных исследованиях у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и широким спектром тревожных расстройств, в т. ч. при длительном применении препарата.

Ключевые слова: острый стресс, хронический стресс, тревога, тревожные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, тофизопам

Для цитирования: Шишкова В.Н. Стратегия ведения и профилактики психоэмоциональных нарушений в практике терапевта. *Медицинский совет.* 2023;17(6):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Strategy for the management and prevention of psycho-emotional disorders in the GP's practice

Veronika N. Shishkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

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

Abstract

Psycho-emotional disorders, such as anxiety disorders, acute and chronic stress, are significant risk factors for the development and complicated course of both major cardiovascular and other common chronic non-communicable diseases. The psycho-emotional disorders significantly reduce patients' motivation and adherence to lifestyle changes and drug therapy, significantly worse quality of life, increase the risk of disability and healthcare system expenditures. The topicality of the issues of diagnosis and management of psycho-emotional disorders in the general practitioner's practice is caused, on the one hand, by high rates of these disorders in patients with cardiovascular and other chronic diseases, deterioration in quality of life and an increase in adverse outcomes, and on the other hand, inadequate awareness of the risks associated with the sphere of psycho-emotional status in patients. The management of psycho-emotional disorders includes both pharmacological and non-pharmacological treatments. Antidepressants that fall into the class of selective serotonin or serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors are the first-line drugs used for the treatment of most of the disorders discussed. However, prescription of these drugs requires to take into account a wide range of possible side effects in patients with chronic diseases, including CVDs. Drugs that have fast onsets of sedative and anti-anxiety action, also known as tranquilizers, are more widely used in real-world clinical practice. Tofisopam is the most promising from this group of drugs in therapeutic and cardiological practice. The efficacy and safety of tofisopam have been studied in numerous studies in patients with chronic non-communicable diseases and a wide range of anxiety disorders, including the long-term use of the drug.

Keywords: acute stress, chronic stress, anxiety, anxiety disorders, cardiovascular diseases, tofizopam

For citation: Shishkova V.N. Strategy for the management and prevention of psycho-emotional disorders in the GP's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире отмечается значимое возрастание распространенности нарушений в психоэмоциональной сфере здоровья населения многих стран, что неразрывно связано с увеличением развития сердечно-сосудистых (ССЗ) и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). В свою очередь, наличие ССЗ увеличивает риск формирования психоэмоциональных нарушений почти в 3 раза по сравнению со здоровыми лицами, что приводит к значительному ухудшению прогноза как вследствие сердечно-сосудистых осложнений, так и других причин смерти, включая реализованные попытки суицида [1]. К очевидным последствиям пандемии новой коронавирусной инфекции также относится значительный рост числа нарушений в психоэмоциональной сфере у большинства переболевших, что оказывает серьезное влияние как на прогноз основного заболевания, так и на качество жизни пациентов [2]. В то же время в ежедневной клинической практике подобные взаимосвязи врачами-интернистами часто оставлены без должного внимания, вероятнее всего, ввиду недостаточной осведомленности о рисках, связанных со сферой психоэмоциональных нарушений у пациентов.

Таким образом, психоэмоциональные факторы риска (ПЭМ ФР) представляют собой нарушения в эмоциональной сфере или изменения настроения человека, которые могут быть вызваны внешними причинами, такими как ХНИЗ, интоксикации, травмы, социально-экономические события и др. [3]. Необходимо подчеркнуть, что ПЭМ ФР значимо снижают качество жизни, ухудшают течение ХНИЗ, негативно влияют на мотивацию к изменению образа жизни и сводят к минимуму состояние приверженности к проведению любой терапии.

Среди основных ПЭМ ФР, увеличивающих риск возникновения и развития ССЗ и других ХНИЗ, выделяют: 1) острый и хронический стресс (или острое и хроническое психоэмоциональное напряжение), 2) тревожные состояния, 3) депрессивные состояния, 4) жизненное истощение, 5) враждебность и гнев [3]. Однако наиболее часто встречающимися ПЭМ ФР в практике врачей-терапевтов являются тревожные расстройства, а также последствия острого и хронического стресса у пациентов любого возраста вне зависимости от основного заболевания.

СТРЕСС И ТРЕВОГА – ВАЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЛЯ ТЕРАПЕВТА

В медицинском и физиологическом значении под стрессом понимается неспецифическая реакция организма на физическое или психологическое воздействие, нарушающая его гомеостаз. Известно, что последствия стрессов

оказывают негативное влияние на состояние здоровья, качество жизни и трудоспособность населения [4]. Лица, испытывающие хронический стресс, часто не склонны придерживаться здорового образа жизни, скорее, им присущ обратный поведенческий стереотип, проявляющийся в тенденциях к гиподинамии, избыточному и нерациональному стилю в питании, курению и злоупотреблению алкоголем, что в совокупности оказывает неблагоприятное влияние на состояние здоровья и качество жизни в целом. Следует подчеркнуть, что острые стрессы, особенно связанные с серьезными физическими и психическими травмами (угроза смерти, смерть близких, стихийные бедствия, военные и другие катастрофические события), сочетающиеся с последующими многократными переживаниями травмирующих событий, также являются важными факторами риска развития ССЗ и других ХНИЗ (сахарного диабета, ожирения, заболеваний желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы), а также способны провоцировать осложнения и увеличивать смертность [1].

Наиболее частыми психоэмоциональными последствиями острых и хронических стрессов являются тревога и тревожные расстройства. Распространенность тревоги в нашей стране по данным эпидемиологических исследований составляет в общей популяции около 18%, а среди обращающихся за первичной медицинской помощью в учреждения здравоохранения – около 50% среди всех пациентов с ССЗ [5–8]. Полученные данные о негативном влиянии тревоги на развитие и прогрессирование ХНИЗ, в т. ч. наиболее распространенных ССЗ (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и других нарушениях сердечного ритма и др.), свидетельствуют о необходимости раннего скрининга, коррекции и профилактики данных состояний с целью улучшения не только качества жизни пациентов, но и прогноза ССЗ [9].

Тревожные расстройства представляют собой группу психоэмоциональных нарушений, основным проявлением которых является чувство тревоги, возникающее по причинам, не представляющим реальную опасность. Тревожные расстройства (ТР) характеризуются появлением негативных эмоций, таких как тревога или страх, соматовегетативных реакций и поведенческих симптомов [10]. Наиболее частым вариантом среди всех ТР является генерализованное тревожное расстройство (ГТР), которое более распространено у женщин, чем у мужчин (примерное соотношение 3:1). ГТР характеризуется устойчивой тревогой и напряжением, не вызванными какими-либо особыми внешними обстоятельствами и приводящими к выраженной дезадаптации и повышенному суицидальному риску [11]. Следует подчеркнуть, что тревога и напряжение в рамках ГТР не поддаются созна-

тельному контролю, т. е. таким пациентам невозможно справиться с тревогой усилием воли или рациональными убеждениями. Также необходимо отметить для понимания, что интенсивность тревожных переживаний пациента несоизмерима его актуальной жизненной ситуации.

Следующими по частоте развития являются тревожно-фобические расстройства (ТФР), в клинической картине которых преобладает предметная тревога, страх определенных ситуаций или объектов, которые не представляют реальной опасности [12]. Клиническими вариантами ТФР могут быть агорафобия (боязнь открытых пространств); клаустрофобия (боязнь замкнутых пространств); социальная фобия (страх взаимодействия с другими людьми); изолированная фобия (боязнь полетов на самолете (аэрофобия) или высоты (акрофобия) и т. д.). ТФР встречаются с частотой 5–12%, чаще у женщин, кроме социальных фобий.

Паническое расстройство (ПР) (или эпизодическая пароксизмальная тревога) – также одно из наиболее распространенных ТР, которое проявляется повторными приступами паники, возникающими спонтанно, непредсказуемо для пациента, без связи со специфическими ситуациями, конкретными объектами, физическим напряжением или опасными для жизни ситуациями [10]. Ключевым отличием ПР является формирование страха ожидания нового приступа и, как следствие, появление охранительного поведения, т. е. избегания мест и ситуаций, в которых уже возникала паника, например общественного транспорта или мест большого скопления людей и т. п. ПР наиболее часто встречается в возрасте от 25 до 64 лет, в основном у женщин.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) развивается вследствие мощного психотравмирующего воздействия, часто катастрофического характера, сопровождающееся экстремальным стрессом [10]. Основными клиническими проявлениями ПТСР являются повторные переживания элементов страшного события в форме ярких флешбэков, повторяющихся кошмарных сновидений, что сопровождается сильной тревогой и паникой, но возможно также гневом, злостью, чувством вины или безнадежности. Симптомы возникают обычно в течение шести месяцев от стрессового воздействия.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Учитывая столь тесную связь между развитием тревожных и постстрессорных расстройств с высоким риском ССЗ и других ХНИЗ, а также с ухудшением прогноза, международными и отечественными экспертами было предложено проводить скрининг ПЭМ ФР с частотой от 2 до 4 раз в течение года наблюдения за пациентом [3, 12]. Для скрининга состояний тревоги и депрессии врачам-терапевтам и кардиологам можно применять шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), что может помочь с дальнейшим планированием терапевтической стратегии в отношении пациента [1]. Необходимо также принять во внимание, что в некоторых ситуациях пациентам, обратившимся к терапевту или другому специалисту, может потребоваться

консультация врача-психиатра. Главными аргументами для такого решения будут являться выявленные у пациента суицидальные мысли, намерения или действия, в т. ч. и в анамнезе, а также наличие продуктивной психотической симптоматики (бред и/или галлюцинации), психические заболевания в анамнезе или набранные более 11 баллов в скрининге по шкале HADS [3]. Важно подчеркнуть, что выявление суицидального поведения относится к компетенциям врача любой специальности, не только врача-психиатра, поскольку возрастание угрозы суицида у пациентов с ТР является клиническим фактом.

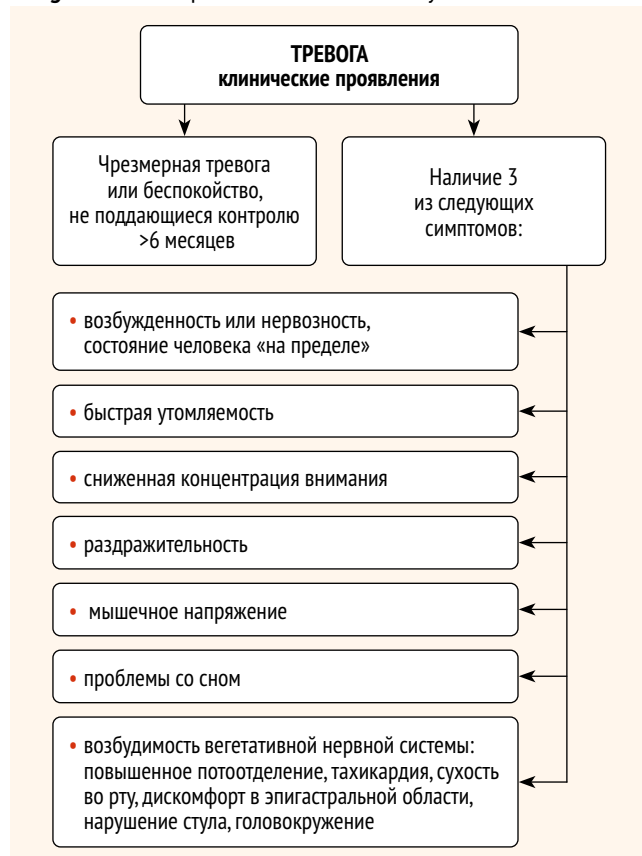
Также важно принять во внимание, что в рутинной практике врач-терапевт часто видит, что пациент, не осознавая свою тревогу и не сообщая о своих переживаниях, начинает предъявлять жалобы на симптомы, возникновение которых обусловлено тревогой (учащение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления, головная боль, одышка, головокружение, повышенная потливость и т. д.). В таких случаях, как правило, назначается терапия в соответствии с характером соматических симптомов, что зачастую не может являться эффективной стратегией. Для врачей-терапевтов дополнительным ориентиром в клинических проявлениях ТР могут служить следующие симптомы (*рис.*). Следует подчеркнуть, что ТР устанавливаются после исключения соматической патологии, при которой могут наблюдаться схожие с тревогой клинические проявления, однако присутствие перечисленных симптомов является поводом заподозрить у пациента ТР. Следующим шагом может стать определение выраженности проявлений тревоги, с этой целью применяется опросник GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7), поскольку он был разработан для выявления и оценки степени тяжести большинства ТР в практике врача-терапевта [13]. Исходя из полученных результатов, тем пациентам, которые набрали более 10 баллов (т. е. выраженная тревога), должна быть также рекомендована консультация врача-психиатра с целью дообследования. Всем пациентам, набравшим менее 10 баллов по опроснику GAD-7 (т. е. с умеренной тревогой), возможно назначение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [10, 11].

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

Стратегия ведения пациентов с тревогой включает одномоментное применение как немедикаментозных методов терапии и профилактики, так и назначение лекарственной терапии. Основные немедикаментозные методы профилактики и коррекции ТР и состояний, связанных со стрессом, представлены в *таблице*. В качестве главного метода профилактики можно назвать обучение техникам управления стрессом и навыкам стрессоустойчивости, что может способствовать эффективному и безопасному выходу из различных стрессовых ситуаций, а также влиять на риски, связанные с психоэмоциональными нарушениями [3]. Формирование с помощью тренингов ощущения

психологического благополучия дает значимую эмоциональную устойчивость и способствует накоплению ресурсов для эффективного управления психоэмоциональным состоянием [10–12]. В исследованиях у пациентов с ХНИЗ,

- **Рисунок.** Клинические проявления тревожных расстройств
● **Figure.** Clinical presentations of anxiety disorders



в т. ч. с ССЗ, было показано что обучение техникам управления стрессом и навыкам стрессоустойчивости, расширение ежедневной физической активности, применение релаксационных техник и когнитивно-поведенческой терапии способствуют улучшению прогноза.

Наиболее эффективная в коррекции ТР психотерапевтическая методика – это когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [10]. Сочетая в себе когнитивный и поведенческий подходы, она способствует постепенным изменениям в моделях мышления и, включая обучение пациентов глубокому расслаблению, помогает снизить чувствительность к триггерам тревоги [13]. В КПТ могут использоваться прикладные техники расслабления, дыхательные практики, когнитивное восстановление и обучение. Необходимо отметить, что для достижения значимого эффекта психотерапия должна осуществляться еженедельно, на протяжении как минимум 8 нед., а с целью более эффективного и стойкого снижения тревоги пациентам можно рекомендовать сочетать психотерапию с назначением лекарственных средств. Применение различных техник релаксации (на основе музыки, дыхания, визуализации, различных видов медитаций) также способствует восстановлению сил, стабилизирует эмоциональное состояние и снижает уровень тревожности. Выполнение методик прогрессивной мышечной релаксации через последовательное расслабление в мышцах позволяет значимо уменьшить возбуждение и снизить тревожное состояние.

Следует помнить, что существует доступный метод снижения тревоги для применения в практике врача-терапевта – это использование элементов рациональной психотерапии. Рациональная психотерапия представляет собой коррекцию искаженных представлений о заболевании, сформированных под влиянием личностных особенно-

- **Таблица.** Рекомендации по немедикаментозной профилактике и коррекции психоэмоциональных факторов
● **Table.** Recommendations for non-pharmacological prevention and management of psycho-emotional factors

Психоэмоциональные факторы риска	Профилактика и коррекция
Тревога	• Коррекция образа жизни (организация режима труда и отдыха, коррекция питания, наличие хобби) • Контролируемая физическая активность • Регулярные занятия спортом • Водные процедуры и виды физической активности (баня, плавание, аквааэробика и др.) • Техники управления стрессом • Техники релаксации (прогрессивная мышечная релаксация, ароматерапия) • Медитативные практики (дыхательные техники, йога, тренинг внимательности, «медитация осознанности») • Групповые тренинги (управление стрессом, аутогенные тренировки, психотерапевтические) • Когнитивно-поведенческая терапия • Пет-терапия (зоотерапия, или анималотерапия) • Консультация психолога • Психотерапия (индивидуальная, групповая)
Острый и хронический стресс (острое и хроническое психоэмоциональное напряжение)	• Коррекция образа жизни (организация режима труда и отдыха, коррекция питания, наличие хобби) • Контролируемая физическая активность • Регулярные занятия спортом • Техники управления стрессом • Техники релаксации (дыхательные, музыкотерапия, визуализации, ароматерапия) • Медитативные практики (дыхательные техники, йога, тренинг внимательности, «медитация осознанности») • Аутогенная тренировка • Освоение навыков позитивного мышления • Когнитивно-поведенческая терапия • Пет-терапия (зоотерапия, или анималотерапия) • Консультации психолога • Консультация психотерапевта

стей пациента и его гипертрофированных переживаний, а также недостаточной информированности о болезни [14]. Применение элементов рациональной психотерапии требует от врача не только знаний в различных областях медицины, но и умения аргументированного убеждения пациента, а также знаний и активного применения законов логики для коррекции мышления пациента.

Медикаментозная терапия ТР первой линии, согласно клиническим рекомендациям, включает назначение препаратов из класса антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или серотонина и норадреналина (СИОЗСН) [9–11]. Антидепрессанты назначаются пациенту с целью снижения выраженности тревожных переживаний и для продолжительной стабилизации настроения. Назначение СИОЗС и СИОЗСН осуществляют с минимальных доз и постепенно увеличивают до терапевтических с учетом клинических эффектов и переносимости. Анксиолитический эффект развивается в среднем в течение от 2 до 8 нед., а рекомендованная длительность применения антидепрессантов СИОЗС или СИОЗСН составляет от 6 до 12 мес. В клинических рекомендациях подчеркивается необходимость индивидуального подбора доз препаратов из класса СИОЗС и СИОЗСН, учитывая не только их психотропное действие, но также и вероятные побочные эффекты, особенно у пациентов с ССЗ и другими ХНИЗ. Было показано, что вследствие множественных межлекарственных взаимодействий большинство представителей СИОЗС не рекомендуется назначать пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты и антиагреганты, поскольку данная комбинация может приводить к увеличению риска неконтролируемых кровотечений. Помимо риска кровотечения, связанного с межлекарственным взаимодействием, СИОЗС и СИОЗСН также обладают собственным геморрагическим потенциалом, обусловленным эффектами тромбоцитарного серотонина, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при их назначении пациентам с язвенными или эрозивными поражениями желудочно-кишечного тракта, циррозе печени и варикозно-расширенными венами пищевода. Также у пациентов с ССЗ, получающих дигоксин, часто назначаемые представители СИОЗС, такие как флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, могут увеличивать риск дигиталисной интоксикации в результате ингибирования в гепатоцитах ферментов цитохрома Р450. Таким образом, следует отметить, что применение СИОЗС и СИОЗСН у пациентов с ХНИЗ связано с повышенным риском осложнений [1, 2, 9].

В реальной клинической практике с целью купирования тревоги и вегетативных симптомов чаще назначают коротким курсом, до 3 нед., бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, клоназепам, феназепам и т. д.) [9–11]. Главным преимуществом данной группы является быстрое снижение интенсивности тревожной симптоматики, но есть и другие, не менее важные клинические эффекты: противотревожный, успокаивающий, снотворный, антифобический, миорелаксирующий, вегетостабилизирующий, противосудорожный [15]. Однако известно, что большинство представителей данной группы могут вызвать зависимость

и при резком прекращении приема – синдром отмены, который проявляется ухудшением состояния и усилением тревоги. Также применение бензодиазепиновых транквилизаторов может ограничиваться нежелательными эффектами: выраженной седацией, головокружением, нарушением координации, снижением концентрации внимания и памяти [9–11]. Следует отметить, что в данной группе есть одно исключение – это тофизопам (Грандаксин). Тофизопам – производное бензодиазепина, но имеет иное расположение нитрогенной группы, что определяет ряд его специфических характеристик: к нему не развивается физическая зависимость; отсутствуют седативный и миорелаксирующий эффекты; он не нарушает интеллектуальную деятельность, ослабляет угнетающее действие алкоголя на перцепцию, но при этом обладает легким стимулирующим эффектом. Достаточно часто, особенно в амбулаторной практике, необходимо купировать состояние тревоги, не вызвав при этом значительной седации, с этой целью назначают дневные транквилизаторы, которые не вызывают сонливости и нарушения когнитивного функционирования. Тофизопам – дневной транквилизатор, поэтому может применяться у пациентов, продолжающих выполнять свои профессиональные обязанности [15]. Также тофизопам обладает мощным вегетостабилизирующим эффектом, в связи с чем широко применяется для лечения психовегетативного синдрома [16]. Взрослым обычно назначают по 50–100 мг (1–2 таблетки) 1–3 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 300 мг, длительность терапии составляет от 4 до 12 нед., т. е. в отличие от обычных транквилизаторов возможно длительное применение.

Следует подчеркнуть, что эффективность и безопасность тофизопамы изучены на протяжении нескольких десятилетий у пациентов с различными ХНИЗ, в т. ч. с ССЗ, в сочетании с широким спектром тревожных и постстрессорных расстройств [15–27]. Отдельного внимания заслуживают исследования, проведенные у пациентов с тяжелыми ССЗ, которые часто сочетаются с ТР: ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), перенесенный острый коронарный синдром (ОКС) [17–20].

Так, М.Е. Стаценко и соавт. изучали клиническую эффективность тофизопамы у больных с ХСН I–IV функционального класса, перенесших ОКС и имеющих клинические признаки тревожности и депрессии [17]. Группу наблюдения составили 88 пациентов (48% мужчин и 52% женщин; средний возраст $57 \pm 8,5$ года), поступившие на стационарный этап реабилитации после ОКС. Пациенты были рандомизированы в группы базисной терапии и базисной терапии + тофизопам в суточной дозе 100 мг курсом на 3 мес. В группе пациентов, получавших тофизопам, в ходе 6-месячного наблюдения была отмечена значимая редукция тревожно-депрессивной симптоматики, что сопровождалось уменьшением выраженности клинических симптомов ХСН и коронарной недостаточности, а также ростом фракции сердечного выброса, что положительно отразилось также и на когнитивных функциях. За время наблюдения не было отмечено развития нежелательных эффектов или межлекарственного взаимодействия тофизопамы с применяемыми в лечении ХСН

и ОКС препаратами (нитраты, В-блокаторы, антиаритмики, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, диуретики). В ходе данного исследования было также установлено, что тофизопам опосредованно влияет на электрическую стабильность миокарда за счет нормализации баланса между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы. Резюмируя все результаты исследования, авторы пришли к выводу, что применение тофизопам значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН, перенесших ОКС, и сокращает сроки реабилитационного периода.

В рандомизированном исследовании К.Ю. Скворцов и соавт. изучали влияние депрессии на течение ИБС и возможности коррекции психовисцеральных взаимоотношений с помощью тофизопам [18]. В исследование были включены 213 пациентов с ИБС, клинически проявлявшейся стабильной стенокардией напряжения II–IV функциональных классов, и имевших выраженные тревожно-депрессивные симптомы. После рандомизации в одной группе пациенты продолжали получать базовую противоишемическую терапию (нитраты, β-адреноблокаторы и/или антагонисты кальция), а пациентам второй группы к традиционной терапии добавили тофизопам в дозе 100 мг/сут. До начала лечения и через 1 мес. после всем включенным в исследование пациентам проводили суточное мониторирование ЭКГ. Была показана связь между клинически проявляющейся депрессией и продолжительностью ишемии миокарда ($r = 0,79$), в т. ч. безболевой формы ($r = 0,76$). Противоишемическое лечение в комбинации с тофизопамом привело к значительному уменьшению симптомов депрессии и более выраженному, чем у больных, получавших только антиангинальные средства, уменьшению общей длительности ишемии миокарда (на 84,7% по сравнению с исходной; $p < 0,01$). Таким образом, терапия тофизопамом, наряду со значительным снижением уровня депрессии, привела к умень-

шению продолжительности ишемии миокарда за сутки, существенно более значимому, нежели на фоне традиционной противоишемической терапии, что подтверждает целесообразность использования препаратов этого ряда для комплексного лечения ИБС, протекающей на фоне психологической депрессии.

Обзор других опубликованных исследований также свидетельствует об успешном применении тофизопам в терапии ТР, в т. ч. у больных ИБС, особенно при наличии атипичных болей в области сердца, пациентов с нарушениями ритма сердца и с соматовегетативной симптоматикой [19, 20]. Из других распространенных ХНИЗ можно отметить благоприятный эффект тофизопам у пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и бронхиальной астмой [21–24]. Во всех наблюдениях была отмечена положительная динамика не только в нормализации психоэмоционального состояния, но и значимая редукция основных вегетативных проявлений тревоги и стресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тревога и стрессы оказывают негативное влияние на физическое, психическое и эмоциональное здоровье человека, поэтому актуальность как профилактических мероприятий, так и патогенетической коррекции не подвергается сомнению. Активное выявление и своевременная терапия ТР в повседневной клинической практике терапевта и кардиолога может стать важным залогом хорошего прогноза у пациента с ХНИЗ. Применение надежных лекарственных средств для коррекции ТР, таких как тофизопам, представляет собой ключевой элемент современной эффективной стратегии ведения пациента.

Поступила / Received 21.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023
Принята в печать / Accepted 14.03.2023

Список литературы / References

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;(4):32–35. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
2. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M., et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;(4):32–35 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
3. Shishkova V.N., Imamgayazova K.E., Kapustina L.A. Correction of Psychoemotional Disorders and Short-Term Prognosis in Patients with COVID-19. *Neurosci Behav Physiol*. 2022;52(9):1373–1378. <https://doi.org/10.1007/s11055-023-01369-w>.
4. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;(10):34–38. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
5. Drapkina O.M., Shishkova V.N., Kotova M.B., Psychoemotional risk factors of non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;(10):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
6. Шишкова В.Н. Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса *Медицинский совет*. 2023;(3):45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
7. Shishkova V.N. Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(3):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
8. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;(2):52–59. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861253-60>.
9. Shal'nova S.A., Evstifeeva S.E., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;(2):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861253-60>.
10. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Вейн А.М., Аробижев М.Ю., Шальнова С.А. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;(1):48–54. Режим доступа: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/study/compas.pdf?ysclid=lewxo957lp647371647>.
11. Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B., Vane A.M., Arobizhev M.Yu., Shalnova C.A. et al. Depressions and disorders of depressive spectrum in general medical practice. Results of the compas program. *Kardiologiya*. 2005;(1):48–54. (In Russ.) Available at: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/study/compas.pdf?ysclid=lewxo957lp647371647>.
12. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Н.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Щуров Д.В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2005;(11):4–11.
13. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova N.V., Shalnova S.A., Romasenko L.V., Shchurov D.V. Clinico-epidemiological program of the study of depression

- in cardiological practice in patients with hypertension and ischemic heart disease (COORDINATA): first results of multicenter study. *Kardiologiya*. 2005;(11):4–11. (In Russ.)
8. Порогова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М., Курсаков А.А., Аушева А.К., Арутюнов А.А. и др. Психосоциальные факторы риска у больных АГ/ИБС: первые результаты российского многоцентрового исследования КОМЕТА. *Кардиология*. 2018;(8):54–63. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n469>. Pogosova N.V., Sokolova O.Yu., Yufereva Yu.M., Kursakov A.A., Ausheva A.K., Arutyunov A.A. et al. Psychosocial risk factors in patients with most common cardiovascular diseases such as hypertension and coronary artery disease (based on results from the russian multicenter COMET study). *Kardiologiya*. 2018;(8):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n469>.
 9. Шишкова В.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: перспективы выявления и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;(3):87–93. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>. Shishkova V.N. Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;(3):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>.
 10. Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. (ред.). *Психиатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 1008 с. Alexandrovsky Yu.A., Neznakov N.G. (eds.). *Psychiatry*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 1008 p. (In Russ.)
 11. Васильева А.В., Зинченко Ю.П., Исаева Е.Р., Караваева Е.Р., Конорева А.Е., Мизина Е.Б. и др. Генерализованное тревожное расстройство: клинические рекомендации. М.: 2021. 101 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/457_2. Vasilyeva A.V., Zinchenko Yu.P., Isaeva E.R., Karavaeva E.R., Konoreva A.E., Mizinova E.B. et al. *Generalized anxiety disorder: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 101 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/457_2.
 12. Караваева Т.А., Васильева А.В., Зинченко Ю.П., Исаева Е.Р., Мизина Е.Б., Полторац С.В., Ляшкова С.В. Тревожно-фобические расстройства: клинические рекомендации. М.: 2021. 103 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/455_2. Karavaeva T.A., Vasilyeva A.V., Zinchenko Yu.P., Isaeva E.R., Mizinova E.B., Poltorak S.V., Lyashkovskaya S.V. *Anxiety-phobic disorders: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 103 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/455_2.
 13. Kim J.M., Stewart R., Kang H.J., Kim S.Y., Kim J.W., Lee H.J. et al. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPAACS study. *Psychol Med*. 2021;51(6):964–974. <https://doi.org/10.1017/S003329171900388X>.
 14. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B.W., Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch Intern Med*. 2006;166:1092–1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>.
 15. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(9):44–48. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1975>. Dyukova G.M., Saksonova E.V., Golubev V.L. Grandaxin in neurological practice (multicenter study). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;(9):44–48. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1975>.
 16. Вейн А.М., Артемченко А.Р., Онкин В.Ю., Поморцева И.В. Эффективность грандаксина в коррекции психовегетативных расстройств. *Лечение нервных болезней*. 2001;(1):9–20. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5693>. Wein A.M., Artemchenko A.R., Onkin V.Yu., Pomortseva I.V. The effectiveness of grandaxin in the correction of psychovegetative disorders. *Lechenie Nervnykh Bolezney*. 2001;(1):9–20. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5693>.
 17. Стаценко М.Е., Говоруха О.А. Влияние грандаксина на показатели качества жизни и темп реабилитации больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Южно-Российский медицинский журнал*. 2003;(5–6):13–21. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10031>. Statsenko M.E., Govorukha O.A. The effect of grandaxin on the quality of life and the rate of rehabilitation of patients with heart failure who have suffered a myocardial infarction. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2003;(5–6):13–21. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10031>.
 18. Скворцов К.Ю., Головачева Т.В. Эффективность тофизопама (грандаксина) в лечении ИБС: клинично-инструментальное подтверждение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(12):53–55. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1371>. Skvortsov K.Yu., Golovacheva T.V. Effectiveness of tofizopam (grandaxin) in the treatment of coronary heart disease: clinical and instrumental confirmation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;(12):53–55. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1371>.
 19. Арушанян Э.Б., Байда О.А., Мастягин С.С., Попов А.В. Хронобиологические особенности влияния тофизопама на вариабельность сердечного ритма у человека. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005;(4):36–39. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146>. Arushanyan E.B., Bayda O.A., Mastayagin S.S., Popov A.V. Chronobiological peculiarities of tofizopam action on human heart rate variability. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2005;(4):36–39. (In Russ.) Available at: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146>.
 20. Кулешова Э.В. Применение тофизопама (грандаксина) для лечения больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;(5):53–55. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8089>. Kuleshova E.V. The use of tofizopam (grandaxin) for the treatment of patients with coronary heart disease. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2000;(5):53–55. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8089>.
 21. Ефремова Л.И. Комплексное лечение язвенной болезни с включением грандаксина. *Врач*. 2009;(3):50–54. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1079>. Efremova L.I. Complex treatment of peptic ulcer disease with the inclusion of grandaxin. *Vrach*. 2009;(3):50–54. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1079>.
 22. Вахрушев Я.М., Белова Е.В., Ефремова Л.И. Опыт применения грандаксина в лечении больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004;(4):21–24. Режим доступа: <https://medi.ru/info/9068>. Vakhrushev Ya.M., Belova E.V., Efremova L.I. Experience of using grandaxin in the treatment of patients with erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2004;(4):21–24. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9068>.
 23. Осипенко М.Ф., Храмов Ю.Л., Макарова Т.А., Вдовенко Е.Г. Роль грандаксина в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Терапевтический архив*. 2000;(10):23–27. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4890>. Osipenko M.F., Khramov Y.L., Makarova T.A., Vdovenko E.G. The role of grandaxin in the treatment of functional diseases of the gastrointestinal tract. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2000;(10):23–27. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4890>.
 24. Гольдин Б.Г., Савицкая И.В. Грандаксин в лечении тревожных расстройств у больных бронхиальной астмой. *В мире лекарств: клиническая фармакология и фармакотерапия*. 1999;(3–4):82–84. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1582>. Goldin B.G., Savitskaya I.V. Grandaxin in the treatment of anxiety disorders in patients with bronchial asthma. *V Mire Lekarstv: Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoterapiya*. 1999;(3–4):82–84. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1582>.
 25. Геревич И., Болла К., Тот К., Шебё Ю. Исследование действия грандаксина на водителях грузовых машин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(12):53–55. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4647>. Gerevich I., Bolla K., Toth K., Shebyo Yu. Investigation of the effect of grandaxin on truck drivers. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;(12):53–55. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4647>.
 26. Ярыгин Н.В., Никулин В.В., Ликутина А.И. Опыт применения грандаксина в коррекции предэкзаменационного стресса у студентов высших учебных заведений. *Фарматека*. 2005;(13):139–142. Режим доступа: <https://medi.ru/info/6263>. Yarygin N.V., Nikulin V.V., Likutina A.I. The experience of using grandaxin in the correction of pre-examination stress in students of higher educational institutions. *Farmateka*. 2005;108(13):139–42. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6263>.
 27. Дюкова Г.М. Грандаксин в клинической практике. *Лечение нервных болезней*. 2005;(2):25–29. Режим доступа: <https://medi.ru/info/3098>. Dyukova G.M. Grandaxin in clinical practice. *Lechenie Nervnykh Bolezney*. 2005;(2):25–29. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/3098>.

Информация об авторе:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петровверигский пер., д. 10; доцент кафедры терапии и профилактической медицины лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; veronika-1306@mail.ru

Information about the author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; Associate Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; veronika-1306@mail.ru

Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств

А.А. Смирнова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>, aaa.smirnova@gmail.com

С.А. Живолупов²✉, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

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

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

В статье изложены современные представления о патогенезе когнитивных расстройств при цереброваскулярной патологии на клеточном уровне. Дисфункция нейроваскулярных единиц ассоциирована с нарушением микрогемодикуляции, гипоксией, дефицитом энергетических ресурсов, развитием нейровоспаления, увеличением синтеза оксида азота и оксидативным стрессом, глутаматной эксайтотоксичностью, внутриклеточным накоплением кальция, эндотелиальной дисфункцией, нарушением ликвороциркуляции, венозного оттока из полости черепа и утилизации продуктов метаболизма головного мозга, в том числе неправильно сконформированных белков. Вышеперечисленное определяет возможность сочетанного развития цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, прежде всего болезни Альцгеймера. В настоящее время в качестве основной причины когнитивных расстройств рассматривается смешанное (сосудисто-нейродегенеративное) повреждение головного мозга, что подтверждено данными патологоанатомических исследований. Патогенетическая терапия деменции ингибиторами холинэстеразы и мемантином не позволяет устранить когнитивный дефект, а лишь замедляет сроки его прогрессии. Невозможность восстановления преморбидного уровня повседневной активности пациента при терапии когнитивных нарушений на стадии деменции диктует необходимость применения адъювантных ноотропных и нейропротекторных средств до срыва функционального резерва, т. е. на стадии умеренных когнитивных расстройств. Никотиноил гамма-аминомасляная кислота обладает ноотропным, транквилизирующим, психостимулирующим и антиоксидантным свойством. Исследования последнего десятилетия доказали способность никотиноил гамма-аминомасляной кислоты подавлять нейровоспаление и апоптоз клеток центральной нервной системы, повышать экспрессию ангиогенных и цитоскелетных белков, нормализовать проницаемость гематоэнцефалического барьера, что может быть использовано для улучшения функции нейроваскулярных единиц и коррекции сосудисто-нейродегенеративных когнитивных нарушений. Малое количество лекарственных взаимодействий никотиноил гамма-аминомасляной кислоты позволяет включать ее в комплексную терапию коморбидных пациентов.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, цереброваскулярные заболевания, болезнь Альцгеймера, терапия когнитивных нарушений, никотиноил гамма-аминомасляная кислота

Для цитирования: Смирнова А.А., Живолупов С.А. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии и перспективы их коррекции с помощью ноотропных и нейропротекторных средств. *Медицинский совет.* 2023;17(6):85–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents

Anastasia A. Smirnova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>, aaa.smirnova@gmail.com

Sergey A. Zhivolupov²✉, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

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

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The article presents modern ideas about the pathogenesis of cognitive disorders in cerebrovascular pathology at the cellular level. Dysfunction of neurovascular units is associated with impaired microcirculation, hypoxia, deficiency of energy resources, development of neuroinflammation, increased nitric oxide synthesis and oxidative stress, glutamate excitotoxicity, intracellular calcium accumulation, endothelial dysfunction, impaired circulation of cerebrovascular fluid, venous outflow from the cranial cavity and utilization of brain metabolic products, including misshaped proteins. The above determines the possibility of the com-

bined development of cerebrovascular and neurodegenerative diseases, primarily Alzheimer's disease. Currently, mixed (vascular-neurodegenerative) brain damage is considered as the main cause of cognitive disorders, which is confirmed by the data of post-mortem studies. Pathogenetic therapy of dementia with cholinesterase inhibitors and memantine does not eliminate the cognitive defect, but only slows down its progression. The impossibility of restoring the premorbid level of daily activity of the patient in the treatment of cognitive impairment at the stage of dementia dictates the need for the use of adjuvant nootropic and neuroprotective agents until the breakdown of the functional reserve, that is, at the stage of moderate cognitive impairment. Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid has nootropic, tranquilizing, psychostimulant and antioxidant properties. Studies of the last decade have proven the ability of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid to suppress neuroinflammation and apoptosis of cells of the central nervous system, increase the expression of angiogenic and cytoskeletal proteins, normalize the permeability of the blood-brain barrier, which can be used to improve the function of neurovascular units and correct vascular-neurodegenerative cognitive impairment. A small number of drug interactions with nicotinoyl gamma-aminobutyric acid allows it to be included in the complex therapy of comorbid patients.

Keywords: vascular cognitive impairment, cerebrovascular disease, Alzheimer's disease, cognitive impairment therapy, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid

For citation: Smirnova A.A., Zhivolupov S.A. Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular pathology and prospects for their correction using nootropic and neuroprotective agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):85–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-099>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возраст-зависимые когнитивные расстройства являются одной из основных проблем общественного здравоохранения нашего времени. В 2018 г. количество лиц с когнитивными нарушениями (КН) по всему миру оценивалось в 50 млн чел. [1]; к 2050 г. их число предположительно возрастет в 3 раза с оценкой общего экономического бремени данной медико-социальной проблемы в 4 трлн долл. [1]. По механизму развития выделяют первичные КН, возникшие вследствие нейродегенеративной патологии, и вторичные КН как следствие цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), травм, дефицитарных состояний, приема медикаментов, алкоголя, соматической патологии и т. д. [2]. Отсутствие унифицированных подходов к нейропсихологической диагностике КН умеренного уровня затрудняет их верификацию, сбор сведений об их распространенности и этиопатогенезе [3]. По разным источникам, от 3 до 24% лиц старше 60 лет страдают умеренными КН (УКН) [3]. Риск развития деменции у пациентов с синдромом УКН составляет от 3 до 26% [4–8]; а в 20–40% всех случаев деменция является следствием ЦВЗ [9].

ПАТОГЕНЕЗ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИХ СВЯЗЬ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Термин «сосудистые КН» (СКН) объединяет весь спектр когнитивных расстройств – от легкого уровня до сосудистой деменции, вызванных либо только воздействием сосудистых факторов риска, либо их комбинацией с нейродегенеративным процессом [10]. При этом КН входят в состав клинической картины болезни малых сосудов (подкорковый вариант СКН), атеросклеротического поражения крупных артерий, кровоизлияний в головной мозг, ишемических, кардиоэмболических и более редких вариантов инсульта, мультиинфарктного поражения головного мозга или комбинации вышеописанных патогенетических форм [11–13].

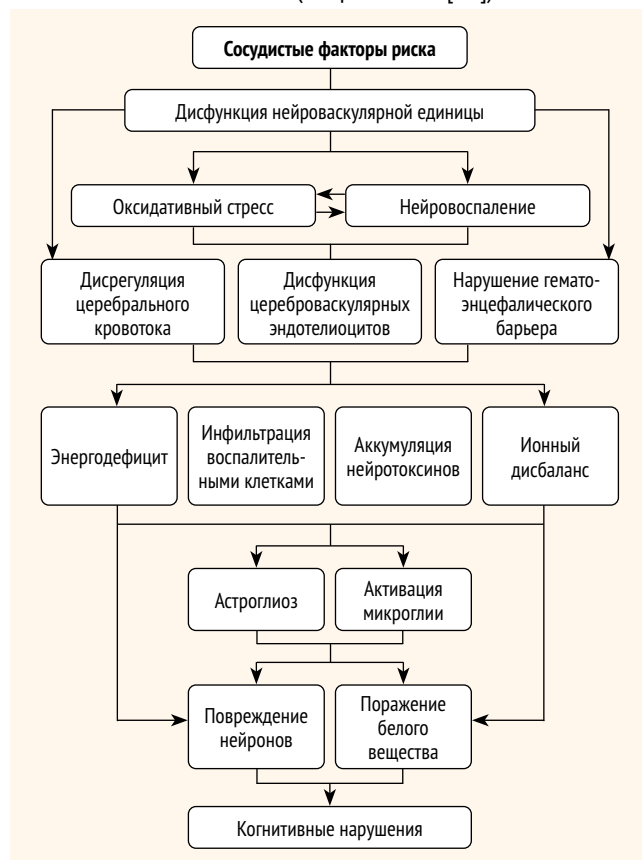
Однако существуют большие индивидуальные различия в формировании когнитивного дефицита в ответ на различные цереброваскулярные события; не установлены точные пороговые размеры ишемически-гипоксического или геморрагического поражения вещества головного мозга, лежащие в основе когнитивного снижения [9]. Наибольшая связь между локализацией очаговых изменений вещества головного мозга и последующим развитием КН наблюдается в случае инфарктов в так называемых стратегических зонах, расположенных в таламусе, угловой извилине и базальных ганглиях [14, 15]. При данной патологии происходит разобщение корково-подкорковых нейрональных сетей, по-видимому, играющих ключевую роль в поддержании адекватного когнитивного функционирования [16]. КН при хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) также описывают как результат дезорганизации связей лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен разобщения) вследствие диффузного повреждения подкоркового белого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) и базальных ганглиев [17, 18].

Точный механизм развития когнитивных расстройств при ЦВЗ требует уточнения. Тем не менее известно, что нарушение микрогемодикуляции, гипоксия, дефицит энергетических ресурсов, глутаматная эксайтотоксичность, внутриклеточное накопление кальция, лактатацидоз, увеличение синтеза оксида азота и окислительный стресс, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение ликвороциркуляции и венозного оттока из полости черепа составляют патогенетическую основу гибели нейронов (некроз, апоптоз) и феномена дезинтеграции нейрональных сетей (рис. 1) [9, 19, 20].

В настоящее время в качестве основной причины когнитивных расстройств рассматривается смешанное (сосудисто-нейродегенеративное) повреждение головного мозга. По данным патоморфологического исследования Р.А. Boyle et al. [21], только у 9% пациентов деменция была обусловлена изолированной болезнью Альцгеймера (БА), 40% пациентов имели сочетание БА с выраженной сосудистой патологией

● **Рисунок 1.** Патогенетические механизмы когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях (адаптировано из [20])

● **Figure 1.** Pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in cerebrovascular diseases (adapted from [20])



(макроскопические инфаркты, церебральная амилоидная ангиопатия, атеросклероз или артериосклероз), а 44% пациентов имели сочетание БА, ЦВЗ и другой нейродегенеративной патологии.

Таким образом, когнитивный резерв индивидуума обеспечивается сохранностью функционирования церебрального кровотока и нейрональных связей, позволяющей приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды за счет адаптивной нейропластичности.

Тесная анатомическая и функциональная связь между нейронами и церебральными кровеносными сосудами отражена в понятии нейроваскулярной единицы (НВЕ). НВЕ представлена совокупностью специализированных эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), окруженных базальной мембраной и контактирующими с ней нейронами, астроцитами, микроглией, перицитами и внеклеточным матриксом (рис. 2) [9].

В настоящее время доказано, что дисфункция НВЕ способствует развитию как ЦВЗ и СКН, так и нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) [22, 23]. НДЗ представляют собой протеинопатии, характеризующиеся накоплением патологических конформаций белков, нарушающих межнейрональное взаимодействие и приводящих к прогрессирующей гибели нервных клеток. В частности, при БА наблюдается аккумуляция вне клеток нейротоксиче-

ского β -амилоида – продукта частичного протеолитического процессинга белка – предшественника амилоида (Amyloid Precursor Protein – APP), и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, составленных из гиперфосфорилированного τ -протеина [24].

Экспериментальным путем показано, что гипоксия, являющаяся неотъемлемой чертой ЦВЗ, модулирует амилоидогенный путь метаболизма APP, что было задокументировано на уровне как мРНК (матричной) [25], так и белка [26].

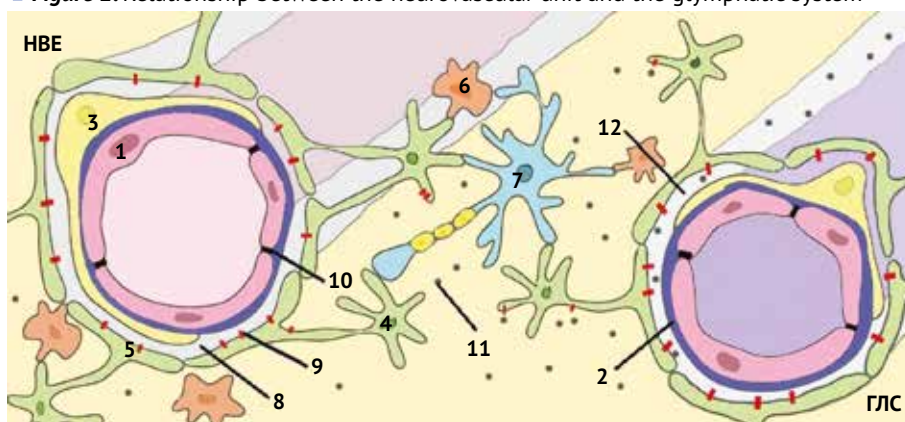
Удаление внеклеточного β -амилоида возможно посредством фагоцитоза клетками микроглии и астроцитами [27]; расщепления протеолитическими ферментами нейронов и астроцитов [28]; транспорта β -амилоида из интерстициальной жидкости в головном мозге и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на периферию [29]. Из интерстициальной жидкости β -амилоид может быть перенесен в кровь через ГЭБ или в шейные лимфатические узлы посредством периваскулярного дренажа [30] за счет функционирования так называемой глимфатической системы. Благодаря открытию в 2012 г. глимфатической системы амилоидная гипотеза БА получила развитие: протеинопатия в головном мозге может являться следствием не только интенсификации патологического метаболизма APP (что зачастую отмечается при семейной форме БА), но и дефекта элиминации β -амилоида.

Важными структурными компонентами глимфатической системы, помимо вышеописанных структур НВЕ, являются периваскулярные артериальные и венозные пространства (Вирхова – Робена), заполненные ЦСЖ (рис. 2). Благодаря взаимодействию артериальной пульсации, дыхания, градиента давления ЦСЖ глимфатическая система обеспечивает конвективный приток ЦСЖ, ее дальнейшее продвижение, интерстициальной жидкости и метаболитов в четком направлении: из периваскулярных артериальных пространств через глиальные элементы по отросткам астроцитов (посредством щелевых контактов, образованных аквапорином-4) в периваскулярные венозные пространства [31].

Глимфатический клиренс β -амилоида из центральной нервной системы (ЦНС) в ночное и дневное время имеет соотношение 10 : 1, что обусловлено наименьшими значениями диастолического давления ночью [32]. Пациенты с БА, имеющие нормальные значения АД в течение дневного цикла измерений, демонстрировали либо полное отсутствие снижения АД в ночное время (профиль reverse dipper) в 16,2% случаев, либо отсутствие достаточного снижения АД ночью (профиль non dipper) в 60% случаев [31]. Таким образом, нарушение церебральной гемодинамики может привести не только к развитию ишемически-гипоксических событий, но и протеинопатии.

Важным связующим элементом между хронической церебральной ишемией и БА является развитие нейровоспаления, характеризующегося активацией резидентной микроглии, периваскулярных макрофагов, клеток моноцитарно-макрофагального ряда, повышенной секрецией цитокинов, хемокинов, дисфункцией ГЭБ, повышенной инфильтрацией ЦНС циркулирующими иммунными клетками, что в итоге приводит к гибели нейронов по типу апоптоза [33, 34].

- **Рисунок 2.** Взаимосвязь нейроваскулярной единицы и глимфатической системы
 ● **Figure 2.** Relationship between the neurovascular unit and the glymphatic system



HBE – нейроваскулярная единица; ГЛС – глимфатическая система; 1 – эндотелиоцит; 2 – базальная мембрана; 3 – пероцит; 4 – астроцит; 5 – ножка астроцита; 6 – микроглия; 7 – нейрон; 8 – периваскулярное артериальное пространство; 9 – аквапорин-4; 10 – плотные контакты; 11 – агрегаты во внеклеточном матриксе; 12 – периваскулярное венозное пространство.

Все вышеописанные компоненты нейровоспаления выявлены в условиях эксперимента и в патоморфологических исследованиях как при ЦВЗ, так и при БА [35–38]. Инициация нейровоспаления происходит через активацию микроглии посредством воздействия различных патологических триггеров, к числу которых относят белковые агрегаты, например, β -амилоид, и другие патогенные факторы, такие как гипоксия и гипергликемия, на специфические рецепторы [39]. Данное лиганд-рецепторное взаимодействие индуцирует работу внутриклеточных сигнальных каскадов, важнейшим из которых является NF- κ B (nuclear factor kappa light-chain-enhancer of activated B cells – ядерный фактор каппа В). NF- κ B представляет собой семейство индуцируемых факторов транскрипции и регулирует экспрессию многих генов, участвующих в процессах иммунного и воспалительного ответа, включая цитокины (фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor alpha – TNF- α), интерлейкин (IL) 1, IL-2, IL-6), хемокины, молекулы адгезии, регуляторы апоптоза, индуцируемые эффекторные ферменты (индуцибельная синтаза оксида азота (inducible nitric oxide synthase – iNOS), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [40].

Содружественно с микроглиальными клетками астроциты и эндотелиальные клетки HBE реагируют на изменение микроокружения в нервной ткани, также продуцируя ряд провоспалительных факторов [41]. Активированные эндотелиальные клетки имеют повышенную экспрессию молекул адгезии и хемоаттрактантов, что облегчает проникновение иммунных клеток из периферической крови в паренхиму головного мозга через ГЭБ [42]. Провоспалительные факторы (TNF- α , свободные радикалы и др.) и лейкоциты, мигрировавшие в ЦНС, способны повреждать нейроны и глиальные клетки, пополняя пул патологических триггеров, поддерживающих нейровоспаление [34]. Активация глиальных клеток приводит к нарушению их гомеостатической функции в ЦНС, дефекту утилизации ими продуктов метаболизма, в том числе неправильно сконформированных белков.

Снижение элиминации β -амилоида из головного мозга по вышеописанным путям приводит к его агрегации в церебральной паренхиме в виде амилоидных бляшек с нару-

шением межнейрональной нейромедиаторной передачи, а также его отложению на стенках артерий разного калибра с формированием фибриноидного некроза, гиалиновой дегенерации стенок, облитерацией просвета сосуда – церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) [43]. Изолированная ЦАА клинически отличается от БА (наиболее характерная черта – спонтанные внутримозговые кровоизлияния); однако очень часто выявляется сочетание ЦАА и БА. Отложение β -амилоида в стенках мелких артериол и капилляров мягкой и паутинной мозговой оболочки, коры головного мозга вызывает цереброваскулярные и нейродегенеративные процессы стареющего мозга [44].

Таким образом, адекватное функционирование HBE не ограничивается обеспечением нейронов кислородом и нутриентами через сосудистое русло, но и регулирует поддержание целостности ГЭБ, утилизацию продуктов метаболизма головного мозга. Сложность анатомо-функциональной организации структур, ответственных за реализацию когнитивных функций, определяет вероятность частого сочетания нескольких механизмов развития когнитивных расстройств.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДОДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Общность ряда патогенетических звеньев ЦВЗ и НДЗ, данные патологоанатомических исследований определяют возможность их сосуществования с ускорением развития и утяжелением когнитивного дефицита. В клинической практике это вызывает сложности дифференциации генеза когнитивных расстройств на начальных стадиях заболевания. Широкая возраст-зависимая распространенность сосудистых факторов риска, наличие нейровизуализационной картины ЦВЗ у пациентов с КН часто приводит к ошибочному отнесению когнитивного дефицита к проявлениям ХНМК. Кроме того, позитронно-эмиссионная томография с лигандами к β -амилоиду и ликворологическая диагностика протеинопатии не доступны в рутинной практике, что приводит к гиподиагностике НДЗ на ранних стадиях.

Неоднократно была показана низкая чувствительность в диагностике УКН наиболее широко используемой скрининговой нейропсихологической шкалы – краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) [45, 46]. Профиль нарушенных когнитивных доменов (моно- или полифункциональный амнестические варианты УКН с дефектом первичного запоминания), выявляемый при нейропсихологическом обследовании пациента, помогает уточнить риск возможной трансформации УКН в деменцию альцгеймеровского

типа. Более чувствительные методики для верификации УКН и БА (например, тест свободного и ассоциированного селективного распознавания [47]) требуют осведомленности о них специалиста, затрачивают большое количество времени и в связи с этим имеют ограничения для применения в амбулаторной практике.

В настоящий момент тактика ведения пациентов с СКН базируется на: коррекции модифицируемых сосудистых факторов риска (артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, нарушений углеводного обмена, ожирения, курения и злоупотребления алкоголем); ревизии медикаментов, принимаемых пациентом, и по возможности отмене тех лекарственных средств антихолинэргической направленности, которые могут вызывать КН; симптоматическом лечении на стадии деменции [8].

Патогенетическая терапия деменции ингибиторами холинэстеразы и мемантином не позволяет устранить когнитивный дефект, а лишь замедляет сроки его прогрессии. Интересен тот факт, что так называемая «болезнь-модифицирующая терапия» (элиминация β -амилоида из головного мозга лиц с БА при помощи моноклональных антител, прежде всего адуканумаба) показала противоречивые результаты в двух исследованиях с одинаковым дизайном [48]. Ранее сообщалось, что адуканумаб значительно снижает содержание амилоида- β и τ -протеина в головном мозге и замедляет скорость ухудшения когнитивных функций в различных клинических испытаниях [49, 50]. Однако в настоящий момент нет достаточной научно подтвержденной корреляции между уменьшением амилоидных бляшек в мозге и клиническим улучшением БА [48]. Вышесказанное подчеркивает важность коррекции функциональных нарушений в системе НВЕ до срыва когнитивного резерва.

С учетом масштабного экономического бремени, которое накладывает на общество заболеваемость деменцией, невозможности восстановления преморбидного уровня повседневной активности пациента при терапии КН на стадии деменции представляется перспективным использование адъювантных ноотропных средств в лечении пациентов на стадии УКН. В настоящий момент FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) не одобрено ни одно из лекарственных средств для лечения УКН, однако в комплексной терапии ЦВЗ с УКН часто применяются антиоксиданты, антигипоксанты, ангиопротекторы, ноотропные препараты, модуляторы холинэргической и глутаматэргической систем, а также препараты, обладающие нейропротективным и нейротрофическим эффектами [17, 51].

ПРИМЕНЕНИЕ НООТРОПОВ И НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДОДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Действующие клинические рекомендации по диагностике и лечению когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста приводят ряд ноотропных и нейропротекторных препаратов в качестве возможной адъю-

вантной терапии при БА и СКН [13]. Ноотропными свойствами обладают различные по химической структуре лекарственные средства: производные соединений аминокислот, растительные экстракты, нейропептиды, белки [52]. Ноотропные препараты сочетают в себе два ключевых механизма действия: 1) энергетической и метаболической поддержки нейрональных сетей, 2) нормализации нейромедиаторных (ГАМК-эргической (гамма-аминомасляная кислота), холин-, глутамат-, дофамин-, глицинергической) систем головного мозга, что приводит к улучшению работы церебральных структур, ответственных за обучение, память, внимание и иные когнитивные функции, повышению устойчивости мозга к любому агрессивному воздействию.

Общепринятой классификации ноотропов в настоящее время не существует [52]. Прежде всего выделяют: 1) ноотропы с преимущественно мнестическим эффектом, или истинные ноотропы (рацетамы, производные диметиламиноэтанола, препараты нейромедиаторов (ГАМК и ее производные, гопантеновая кислота, глицин, глутаминовая кислота), производные пиридоксина, холинэргические вещества, препараты гинкго билоба и др.) и 2) препараты с широким спектром эффектов, нейропротекторным действием, которые опосредованно улучшают когнитивные функции (препараты, усиливающие мозговое кровообращение, микроциркуляцию и метаболизм: винпоцетин, винкамин, винконат, ницерголин, циннаризин, флунаризин, нимодипин, ксантиновые производные пентоксифиллина, карнитин, фосфатидилсерин, натрия оксидат; витамины и их производные: пантотеновая кислота, фолиевая кислота, витамин Е; промежуточные продукты метаболизма клетки: оротовая и янтарная кислоты) [52].

Хотя на настоящий момент не существует протокольных рекомендаций по совместному применению различных ноотропных средств, понимание этиологии и патогенеза развития когнитивных расстройств помогает в выборе рациональной комбинированной терапии с применением ноотропов мультимодальной направленности [53].

Одним из представителей ноотропов с доминирующим нейромедиаторным воздействием на ГАМК-эргическую систему является никотиноил гамма-аминомасляная кислота (препарат Пикамилон). ГАМК в структуре Пикамилона действует аналогично естественному тормозному нейромедиатору ЦНС, повышая дыхательную активность тканей и увеличивая утилизацию мозгом глюкозы [54]. Также ГАМК играет важную роль в механизме формирования долговременной памяти и улучшает состояние церебрального кровотока за счет нормализации тонуса и увеличения функциональной устойчивости сосудов мозга к повышению артериального давления [55, 56]. Никотиновая кислота в структуре Пикамилона оказывает эндотелиопротективный эффект, антиагрегантное и прямое миорелаксирующее действие на стенку сосудов [57]. Синергичное действие активных компонентов определяет позиционирование Пикамилона в клинической практике как ноотропного препарата с выраженным вазоактивным механизмом действия. Ноотропное действие никотиноил гамма-аминомасляной кислоты проявляется в улучшении концентрации внимания

и памяти, повышении умственной и физической работоспособности, устойчивости мозга к различным повреждающим факторам и активизации процессов восстановления неврологического дефицита. Пикамилон также обладает транквилизирующим, психостимулирующим и антиоксидантным свойством, что позволяет нормализовать психоэмоциональное состояние и оказывать вегетокорректирующий эффект [55]. Таким образом, никотиноил гамма-аминомасляная кислота выгодно объединяет в себе ноотропные и нейропротекторные свойства.

Следует отметить, что в условиях сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца Пикамилон вызывает увеличение как церебрального, так и коронарного кровотока, что подтверждено в экспериментальных условиях [58].

Недавнее исследование Т. Tykhonenko et al. уточнило механизмы нейропротективной активности никотинамида и его производных, отметив их способность подавлять нейровоспаление и апоптоз [59]. В экспериментальной модели крыс с сахарным диабетом как для никотинамида, так и для никотиноил гамма-аминомасляной кислоты было показано уменьшение уровней NF-κB, активация которого, как было указано ранее, повышает экспрессию генов – регуляторов продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, увеличивает продукцию оксида азота (II), перекиси водорода, простагландина E2 [60] (рис. 3) и белка BAX (BAX protein) – одного из индукторов апоптоза – в мозге крыс [59]. Кроме того, в исследованиях других ГАМК-эргических препаратов показано, что активация ГАМК_B-рецептора может ингибировать выработку провоспалительного IL-1β путем подавления активации сигнального пути NF-κB [61].

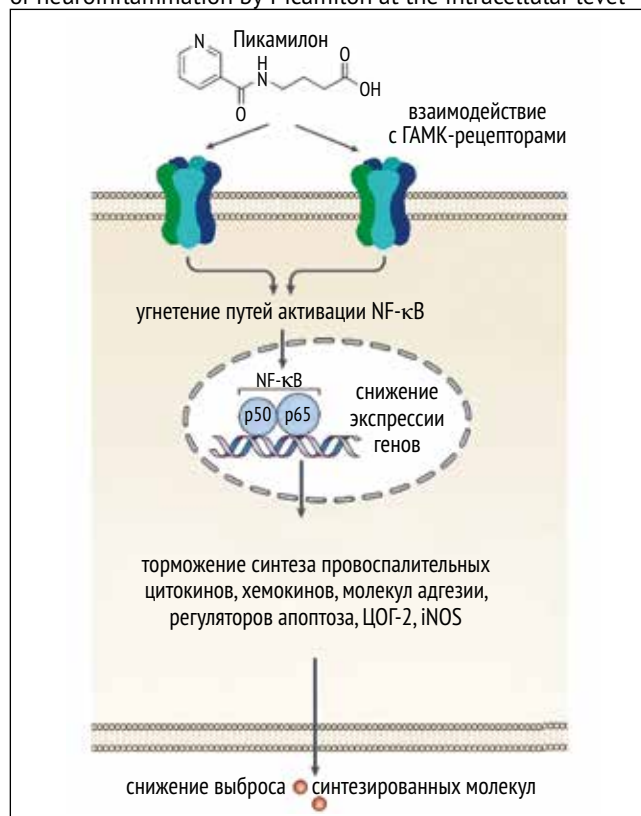
Тестируемые Т. Tykhonenko et al. соединения улучшили нарушенную гипергликемией экспрессию ангиогенных и цитоскелетных белков, в частности, VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста) и nNOS (neuronal nitric oxide synthase – нейрональная синтаза оксида азота) [59]. Следует отметить, что оксид азота (II), полученный посредством стимуляции nNOS, является нейротрансмиттером и способен регулировать церебральный кровоток, участвует в синаптической интеграции взрослых нейронов и формировании памяти, передаче болевых сигналов [62].

Кроме этого, никотинамид и никотиноил гамма-аминомасляная кислота нормализуют проницаемость ГЭБ, что показано путем измерения содержания GFAP (glial fibrillary acidic protein – глиальный фибриллярный кислый белок) и Nf-L (neurofilament light chain – легкие цепи нейрофиламентов) – индикаторов реактивного астроглиоза, возникающего при развитии нейровоспаления в головном мозге и сыворотке крови до и после лечения [59].

При ХНМК и СКН рекомендуется ступенчатая схема терапии Пикамилоном: старт лечения с парентерального введения (внутривенного или внутримышечного) в суточной дозе 100–200 мг препарата в зависимости от выраженности симптоматики в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 50 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 6–8 нед. В открытом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании по применению Пикамила на у пациентов с хрониче-

● **Рисунок 3.** Механизм подавления нейровоспаления Пикамилоном на внутриклеточном уровне

● **Figure 3.** The mechanism of suppression of neuroinflammation by Picamilon at the intracellular level



ской ишемией мозга было показано достоверное повышение работоспособности, снижение утомляемости по коэффициенту Бурдона, а также достоверное снижение выраженности когнитивного дефицита по данным нейропсихологического тестирования в сравнении с контрольной группой [63]. Добавление к базовой терапии постинсультных пациентов с эмоциональными КН и УКН только таблетированной формы препарата Пикамилон в суточной дозировке 150 мг в течение 2 мес. позволило достоверно улучшить ряд показателей нейропсихологических тестов и снизить уровни депрессии и тревожности в сравнении с пациентами, получавшими только базовую терапию [64].

Важным качеством никотиноил гамма-аминомасляной кислоты является малое количество лекарственных взаимодействий, что позволяет использовать ее у коморбидных пациентов. При этом включение Пикамила в комплексную терапию КН с другими ноотропными и нейропротекторными средствами дает возможность усиления общего прокогнитивного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КН при ЦВЗ возникают в результате взаимодействия различных патогенетических механизмов, включающих нейровоспаление и оксидативный стресс. Зачастую это ассоциировано с развитием нейродегенеративного процесса, что подтверждено в экспери-

ментальных и патоморфологических исследованиях. Ограниченная эффективность противодементных препаратов, не способных вернуть пациентов к преморбидному уровню когнитивного функционирования, диктует необходимость терапии КН до срыва функционального резерва. Для коррекции КН наиболее перспективными представляются нейропротективные препараты с мультимодальным действием, одним из представителей которых является никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон). В настоящее время существует острая необходи-

мость в продолжении исследований для расширения доказательной базы применения нейропротективных препаратов для лечения СКН на додементном уровне с уточнением применяемых дозировок, схем курсового приема, кратности повторения курса в течение года, длительности сохранения положительного ответа на терапию, а также лекарственного взаимодействия.

Поступила / Received 01.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2023

Принята в печать / Accepted 16.03.2023

Список литературы / References

- Patterson C. *World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers*. London: Alzheimer's Disease International; 2018. 48 p. Available at: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf>.
- Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. *Когнитивные нарушения*. М.; 2019. 416 с.
- Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Vorobiev S.V. *Cognitive impairment*. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)
- Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тер-Ованесова Н.Э., Тараповская А.В. Клинический спектр недемментных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):83–91. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-83-91>.
- Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Ter-Ovanesova N.E., Tarapovskaya A.V. The clinical spectrum of non-dementia cognitive impairment: Subjective mild-to-moderate disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-83-91>.
- Fischer P., Jungwirth S., Zehetmayer S., Weissgram S., Hoenigschnabl S., Gelpi E. et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*. 2007;68(4):288–291. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d>.
- Farias S.T., Mungas D., Reed B.R., Harvey D., DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1151–1157. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.106>.
- Solfrizzi V., Panza F., Colacicco A.M., D'Introno A., Capurso C., Torres F. et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004;63(10):1882–1891. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000144281.38555.e3>.
- Tschanz J.T., Welsh-Bohmer K.A., Lyketsos C.G., Corcoran C., Green R.C., Hayden K. et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. *Neurology*. 2006;67(2):229–234. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224748.48011.84>.
- Ravaglia G., Forti P., Montesi F., Lucicesare A., Pisacane N., Rietti E. et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(1):51–58. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x>.
- Rundek T., Tolea M., Arikio T., Fagerli E.A., Camargo C.J. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):68–88. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>.
- Zhang X., Su J., Gao C., Ni W., Gao X., Li Y. et al. Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and Treatment. *Cell Transplant*. 2019;28(1):18–25. <https://doi.org/10.1177/0963689718815820>.
- Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426>.
- Caruso P., Signori R., Moretti R. Small vessel disease to subcortical dementia: a dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:259–281. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S190470>.
- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., Гусев Е.И., Дудченко Н.Г., Емелин А.Ю. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6–137. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>.
- Bogolepova A.N., Vasenina E.E., Gomzyakova N.A., Gusev E.I., Dudchenko N.G., Emelin A.Yu. et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-3):6–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>.
- Tatemichi T.K., Desmond D.W., Prohovnik I. Strategic infarcts in vascular dementia. A clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(3A):371–385. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7763329/>.
- Biesbroek J.M., Kuijff H.J., van der Graaf Y., Vincken K.L., Postma A., Mali W.P. et al. Association between subcortical vascular lesion location and cognition: a voxel-based and tract-based lesion-symptom mapping study. The SMART-MR study. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060541>.
- Duering M., Gesierich B., Seiler S., Pirpamer L., Gonik M., Hofer E. et al. Strategic white matter tracts for processing speed deficits in age-related small vessel disease. *Neurology*. 2014;82(22):1946–1950. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000475>.
- Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(4):11–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>.
- Emelin A.Yu. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>.
- Jellinger K.A. Morphologic diagnosis of "vascular dementia" – a critical update. *J Neurol Sci*. 2008;270(1-2):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.03.006>.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001. 328 с.
- Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Cerebral ischemia*. Moscow: Meditsina; 2001. 328 p. (In Russ.)
- Wang F., Cao Y., Ma L., Pei H., Rausch W.D., Li H. Dysfunction of Cerebrovascular Endothelial Cells: Prelude to Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:376. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00376>.
- Boyle P.A., Yu L., Wilson R.S., Leurgans S.E., Schneider J.A., Bennett D.A. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol*. 2018;83(1):74–83. <https://doi.org/10.1002/ana.25123>.
- Lo E.H., Rosenberg G.A. The neurovascular unit in health and disease: introduction. *Stroke*. 2009;40(Suppl. 3):S2–3. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534404>.
- Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*. 2010;120(3):287–296. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0718-6>.
- Shabab T., Khanabadi R., Moghadamtousi S.Z., Kadir H.A., Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci*. 2017;127(7):624–633. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>.
- Shi J., Yang S.H., Stubble L., Day A.L., Simpkins J.W. Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain Res*. 2000;853(1):1–4. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02113-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02113-7).
- Hall E.D., Oostveen J.A., Dunn E., Carter D.B. Increased amyloid protein precursor and apolipoprotein E immunoreactivity in the selectively vulnerable hippocampus following transient forebrain ischemia in gerbils. *Exp Neurol*. 1995;135(1):17–27. <https://doi.org/10.1006/exnr.1995.1062>.
- Sokolowski J.D., Mandell J.W. Phagocytic clearance in neurodegeneration. *Am J Pathol*. 2011;178(4):1416–1428. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.051>.
- Mukherjee A., Herish L.B. Regulation of amyloid beta-peptide levels by enzymatic degradation. *J Alzheimers Dis*. 2002;4(5):341–348. <https://doi.org/10.3233/jad-2002-4501>.
- Bell R.D., Sagare A.P., Friedman A.E., Bedi G.S., Holtzman D.M., Deane R., Zlokovic B.V. Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(5):909–918. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600419>.
- Hladky S.B., Barrand M.A. Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*. 2018;15(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12987-018-0113-6>.
- Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(2):22–28. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28>.
- Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu. A novel view on Alzheimer's disease pathogenesis: modern concept of amyloid clearance. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry And Medical Psychology*. 2018;(2):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-22-28>.
- Sterniczuk R., Theou O., Rusak B., Rockwood K. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(7):767–775. <https://doi.org/10.2174/15672050113109990134>.
- Jevtic S., Sengar A.S., Salter M.W., McLaurin J. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment. *Ageing Res Rev*. 2017;40:84–94. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.08.005>.

34. Frank-Cannon T.C., Alto L.T., McAlpine F.E., Tansey M.G. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Mol Neurodegener.* 2009;4:47. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-4-47>.
35. Nordengen K., Kirsebom B.E., Henjum K., Selnes P., Gisladóttir B., Wettergreen M. et al. Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1399-2>.
36. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol.* 2010;87(5):779–789. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>.
37. Swardfager W., Lancôt K., Rothenburg L., Wong A., Cappell J., Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2010;68(10):930–941. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.012>.
38. Nucera A., Hachinski V. Cerebrovascular and Alzheimer disease: fellow travelers or partners in crime? *J Neurochem.* 2018;144(5):513–516. <https://doi.org/10.1111/jnc.14283>.
39. Lall R., Mohammed R., Ojha U. What are the links between hypoxia and Alzheimer's disease? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1343–1354. <https://doi.org/10.2147/NDT.S203103>.
40. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17023. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>.
41. Моргун А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Кувачева Н.В., Панина Ю.А. и др. Структурная и функциональная гетерогенность астроцитов головного мозга: роль в нейродегенерации и нейровоспалении. *Бюллетень сибирской медицины.* 2014;13(5):138–148. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-5-138-148>.
42. Morgun A.V., Malinovskaya N.A., Komleva Yu.K., Lopatina O.L., Kuvacheva N.V., Panina Yu.A. et al. Structural and functional heterogeneity of astrocytes in the brain: role in neurodegeneration and neuroinflammation. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2014;13(5):138–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-5-138-148>.
43. Zenaro E., Piacentini G., Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2017;107:41–56. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.007>.
44. Van Broeck B., Van Broeckhoven C., Kumar-Singh S. Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches. *Neurodegener Dis.* 2007;4(5):349–365. <https://doi.org/10.1159/000105156>.
45. Charidimou A., Boulouis G., Gurol M.E., Ayata C., Bacskai B.J., Froese M.P. et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain.* 2017;140(7):1829–1850. <https://doi.org/10.1093/brain/awx047>.
46. Гуторова Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016;116(6-2):35–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161166235-40>.
47. Gutorova D.A., Vasenina E.E., Levin O.S. Screening of cognitive impairment in the old and old-old population with the 3-CT scale. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(6-2):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161166235-40>.
48. Смирнова А.А., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Селиверстова Н.А., Резникова Т.Н., Катаева Г.В., Магонов Е.П. Нейропсихологические и морфометрические биомаркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. *Российский неврологический журнал.* 2021;26(6):4–15. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-6-4-15>.
49. Smirnova A.A., Prakhova L.N., Ilves A.G., Seliverstova N.A., Reznikova T.N., Kataeva G.V., Magonov E.P. Neuropsychological and morphometric biomarkers of poor prognosis in patients with mild cognitive impairment. *Russian Neurological Journal.* 2021;26(6):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-6-4-15>.
50. Grober E., Qi Q., Kuo L., Hassenstab J., Perrin R.J., Lipton R.B. The Free and Cued Selective Reminding Test Predicts Braak Stage. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(1):175–183. <https://doi.org/10.3233/JAD-200980>.
51. Vaz M., Silva V., Monteiro C., Silvestre S. Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. *Clin Interv Aging.* 2022;17:797–810. <https://doi.org/10.2147/CIA.S325026>.
52. Budd Haeberlein S., Aisen P.S., Barkhof F., Chalkias S., Chen T., Cohen S. et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):197–210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>.
53. Sevigny J., Chiao P., Bussière T., Weinreb P.H., Williams L., Maier M. et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50–56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>.
54. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci.* 2007;257(1-2):264–269. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.043>.
55. Котова О.В. Ноотропные препараты в современной медицине. *РМЖ.* 2011;(29):1816–1819. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Nootropnye_preparaty_v_sovremennoy_medicine/.
56. Kotova O.V. Nootropic drugs in modern medicine. *RMJ.* 2011;(29):1816–1819. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Nootropnye_preparaty_v_sovremennoy_medicine/.
57. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(11):58–63. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161161158-63>.
58. Putilina M.V. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(11):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161161158-63>.
59. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;(6):22–30. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122>.
60. Mitrokhin K.V., Baranishin A.A. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2018;(6):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122>.
61. Перфилова В.Н., Бородин Л.Е. Участие гамма-аминомаслянокислотной эргической системы в регуляции мозгового кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014;(1):203–211. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/203-211.pdf>.
62. Perfilova V.N., Borodkina L.E. Participation of gamma-amino-butyric-ergic system in the regulation of cerebral blood flow. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2014;(1):203–211. (In Russ.) Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/203-211.pdf>.
63. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Исупов И.Б., Мандриков В.В. Влияние пикамила на параметры церебрального кровотока дизадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(1):150–153. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2011/1181.pdf>.
64. Likhodeeva V.A., Spasov A.A., Isupov I.B., Mandrikov V.B. The influence of picamilon parameters of cerebral microcirculation of disadapted swimmers in the types systemic hemodynamics. *Journal of New Medical Technologies.* 2011;18(1):150–153. (In Russ.) Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2011/1181.pdf>.
65. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамила и вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009;(3):50–53. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12994365>.
66. Ershov I.N., Luchkina E.V., Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G. The research of endothelial- and cardioprotective effects of lamotrigine, Picamilon and valproates in experimental endothelial dysfunction. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2009;(3):50–53. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12994365>.
67. Ганьшина Т.С., Маслеников Д.В., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Гнездилова А.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. Эффективность пикамила при сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022;85(1):3–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6>.
68. Ganshina T.S., Maslennikov D.V., Kurdyumov I.N., Kurza E.V., Gnezdilova A.V., Turilova A.I., Mirzoyan R.S. The effectiveness of picamilon in combined vascular pathology of the brain and heart. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2022;85(1):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6>.
69. Tykhonenko T., Guzyk M., Tykhomyrov A., Kors V., Yanitska L., Kuchmerovska T. Modulatory effects of vitamin B3 and its derivative on the levels of apoptotic and vascular regulators and cytoskeletal proteins in diabetic rat brain as signs of neuroprotection. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2022;1866(11):130207. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2022.130207>.
70. Glass C.K., Saijo K., Winner B., Marchetto M.C., Gage F.H. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell.* 2010;140(6):918–934. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>.
71. Liu F., Zhang Y.Y., Song N., Lin J., Liu M.K., Huang C.L. et al. GABAB receptor activation attenuates inflammatory orofacial pain by modulating interleukin-1 β in satellite glial cells: Role of NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Brain Res Bull.* 2019;149:240–250. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.04.018>.
72. Kourosh-Arami M., Hosseini N., Mohsenzadegan M., Komaki A., Joghataei M.T. Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase. *Rev Neurosci.* 2020;31(6):617–636. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0111>.
73. Латышева В.Я., Галиновская Н.В., Шапорова О.В., Усова Н.Н., Котова О.А. Лечение больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Рецепт.* 2008;(3):69–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19687582>.
74. Latysheva V.Yu., Galinovskaya N.V., Shapорова O.V., Usova N.N., Kotova O.A. Treatment of patients with discirculatory encephalopathy. *Recipe.* 2008;(3):69–75. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19687582>.
75. Сахаров В.Ю., Скрипник Ю.В. Применение пикамила в восстановительном лечении у постинсультных пациентов с эмоционально-когнитивными нарушениями. В: Лобзин С.В. (ред.) *Давиденковские чтения: материалы XXIII конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 23–24 сентября 2021 г. СПб., 2021. С. 309–310.* Режим доступа: https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2021/davidenkov21/tezis.
76. Sakharov V.Yu., Skripnik Yu.V. The use of picamilon in the rehabilitation treatment of post-stroke patients with emotional and cognitive impairments. In: Lobzin S.V. (ed.) *Davidenkov Readings: Proceedings of the 23rd Congress with International Participation, St Petersburg, September 23–24, 2021. St Petersburg: 2021, pp. 309–310.* (In Russ.) Available at: https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2021/davidenkov21/tezis.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Смирнова А.А., Живолупов С.А.

Написание текста – Смирнова А.А., Живолупов С.А.

Обзор литературы – Смирнова А.А., Живолупов С.А.

Перевод на английский язык – Смирнова А.А.

Редактирование – Смирнова А.А., Живолупов С.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Живолупов С.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Anastasia A. Smirnova, Sergey A. Zhivolupov

Text development – Anastasia A. Smirnova, Sergey A. Zhivolupov

Literature review – Anastasia A. Smirnova, Sergey A. Zhivolupov

Translation into English – Anastasia A. Smirnova

Editing – Anastasia A. Smirnova, Sergey A. Zhivolupov

Approval of the final version of the article – Sergey A. Zhivolupov

Информация об авторах:

Смирнова Анастасия Андреевна, врач-невролог, Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; aaa.smirnova@gmail.com

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

Information about the authors:

Anastasia A. Smirnova, Neurologist, Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121; aaa.smirnova@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

Тревожные расстройства в общеклинической практике

Ф.И. Девликамова, <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>, fdevlikamova@mail.ru

Д.Х. Хайбуллина , <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Ю.Н. Максимов, <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

Л.Р. Кадырова, <https://orcid.org/0000-0002-9306-2715>, lidakad@gmail.com

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Тревожные расстройства широко распространены в общемедицинской практике, являясь причиной обращения за медицинской помощью к врачам различной специализации. Определенные сложности при постановке диагноза и выработке тактики ведения пациентов вызываются многообразием клинических проявлений тревожных расстройств. Нередко они ассоциируются с соматическими проявлениями. Для лечения подобных состояний традиционно используются бензодиазепины, антидепрессанты, антиконвульсанты, антипсихотические средства, антигистаминные препараты, бета-блокаторы. Ограничением к их применению являются нежелательные явления, риск развития которых возрастает у лиц пожилого возраста. Современная фармакология уделяет особое внимание безопасности лекарственной терапии, что делает выбор препарата ответственным шагом. При субклиническом тревожном расстройстве с соматическими проявлениями в амбулаторной практике используются растительные успокаивающие сборы или препараты на их основе, имеющие благоприятный профиль безопасности при достаточной эффективности. Препаратами выбора являются препараты на основе растительного сырья, обладающие седативным, кардиотоническим, умеренным гипотензивным и спазмолитическим эффектами, что соответствует задачам терапии, в т. ч. у коморбидных и пожилых пациентов. Наличие разнообразных фармацевтических форм позволяет подобрать препарат с учетом индивидуальных потребностей каждого конкретного пациента. Имеющиеся на сегодняшний день данные о клинической эффективности растительных компонентов препаратов, хорошей переносимости и безопасности при соблюдении всех правил приема позволяют применять данные препараты в общей клинической практике. Возможности их применения рассмотрены в приведенных клинических наблюдениях.

Ключевые слова: стресс, соматические проявления, психоэмоциональные расстройства, лечение, растительные препараты

Для цитирования: Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Кадырова Л.Р. Тревожные расстройства в общеклинической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(6):95–102. <https://doi.org/10.21518/ms2023-094>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anxiety disorders in general clinical practice

Farida I. Devlikamova, <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>, fdevlikamova@mail.ru

Dina H. Khaibullina , <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Yuri N. Maksimov, <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

Lydia R. Kadyrova, <https://orcid.org/0000-0002-9306-2715>, lidakad@gmail.com

Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Anxiety disorders are widespread in general medical practice, being the reason for seeking medical help from doctors of various specializations. Certain difficulties in the diagnosis and development of patient management tactics are caused by the variety of clinical manifestations of anxiety disorders. Often they are associated with somatic manifestations. Benzodiazepines, antidepressants, anticonvulsants, antipsychotics, antihistamines, and beta-blockers are traditionally used to treat these conditions. A limitation to their use are adverse events, the risk of which increases in the elderly. Modern pharmacology pays special attention to the safety of drug therapy, which makes the choice of a drug a responsible step. In subclinical anxiety disorder with somatic manifestations in outpatient practice, herbal sedative preparations or preparations based on them are used, which have a favorable safety profile with sufficient effectiveness. The drugs of choice are drugs based on herbal raw materials that have sedative, cardiotonic, moderate hypotensive and antispasmodic effects, which corresponds to the objectives of therapy, including in comorbid and elderly patients. The presence of a variety of pharmaceutical forms allows you to choose the drug, taking into account the individual needs of each individual patient. The currently available data on the clinical efficacy of the herbal components of the preparations, good tolerance and safety, subject to all the rules of administration, allow the use of these drugs in general clinical practice. The possibilities of their application are considered in the given clinical observations.

Keywords: stress, somatic manifestations of anxiety disorder, psycho-emotional disorders, treatment, herbal preparations

For citation: Devlikamova F.I., Khaibullina D.H., Maksimov Yu.N., Kadyrova L.R. Anxiety disorders in general clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-094>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тревожные расстройства широко распространены в общемедицинской практике, в 10% случаев являясь причиной обращения за медицинской помощью к врачам различной специализации [1, 2]. Определенные сложности при постановке диагноза и выработке тактики ведения пациентов вызываются многообразием клинических проявлений тревожных расстройств. Физиологическая тревога является адекватной реакцией индивида на появление или развитие угрожающей ситуации и длится до окончания воздействия вызывающего фактора. Патологическая тревога возникает вне связи с реальной угрозой, степень ее выраженности не адекватна имеющейся ситуации, а длительность не ограничена продолжительностью вызывающей причины. Индивидуальная психологическая особенность частых переживаний тревоги по незначительным поводам обозначается термином «тревожность». Тревожные расстройства вызываются стрессовыми ситуациями или личностными особенностями и относятся к невротическим состояниям [3]. К тревожным расстройствам относятся генерализованное тревожное расстройство, расстройства адаптации и ряд соматоформных расстройств [4]. Развитие тревожных расстройств может провоцироваться как реальными причинами, так и не представляющими значимой угрозы факторами. Соматически тревога может проявляться кардиалгиями, экстрасистолией, тахикардией, лабильностью артериального давления, нехваткой воздуха, сухостью во рту, тошнотой, ощущением жара или озноба, гипергидрозом [5, 6]. Такие нарушения, как раздражительность, тревога, депрессия, наблюдаются во всех возрастных группах, достигая у лиц пожилого возраста 25–30%, у пациентов с коморбидной соматической патологией – 50%, а у пациентов с неврологическими заболеваниями – 53–86% [7–12]. Тревожные расстройства у пациентов неврологического профиля выявляются у 43,4% лиц, перенесших инсульт, у 65% больных с цереброваскулярной болезнью. При этом достоверно чаще страдают пациенты старшего возраста, лица женского пола и одинокие. [13]. Тревожные расстройства у пожилых людей чаще проявляются опасениями в отношении ухудшающегося состояния здоровья, изменения внешнего вида, беспокойством по поводу усугубляющейся психической и физической несостоятельности, появлением страха одиночества и неизбежности смерти. Наиболее часто для описания тревожных ощущений пожилые пациенты используют следующие дескрипторы: раздражительность, нетерпеливость, беспокойство по мелочам, ощущение внутреннего напряжения, ухудшение памяти и концентрации внимания, нарушения сна. В исследовании А.П. Сиденковой 2017 г. было показано, что в долевом соотношении жалобы распределяются следующим образом: болевые ощущения в области сердца – 61,1%, повышение артериального давления – 57,3%, боли в конечностях – 26,1%, боли и напряжение в шее и спине – 19,4%, головокружение – 22,7%, одышка – 37,9%, нарушение сна – 87,7% [14]. В большинстве случаев больные склон-

ны объяснять собственные ощущения проявлениями соматического заболевания, что затрудняет диагностику тревожных симптомов. В этой связи пожилые пациенты с проявлениями тревоги посещают кардиолога 6 раз чаще, ревматолога – в 2,5 раза, невролога – в 2 раза, уролога, гастроэнтеролога и оториноларинголога – в 1,5 раза чаще, нередко настаивая на стационарном лечении [15]. При этом нужно учитывать, что тревожные расстройства повышают вероятность развития заболеваний сердца в 5,9 раза, желудочно-кишечного тракта – в 3,1 раза, болезней органов дыхания и мигрени – в 2,1 раза, артериальной гипертензии, инфекций и кожных болезней – в 1,7 раза, болезней суставов – в 1,6 раза, почек – в 1,5 раза, обмена веществ – в 1,25 раза, аллергических заболеваний – в 1,2 раза, что было показано в работе М.С. Harter et al. в 2003 г. [16].

Социологический опрос, проведенный в 2009 г. в 42 регионах Российской Федерации, выявил, что главной причиной болезни россиян 33% респондентов считают беспокойство и тревогу¹. Среди пациентов с соматическими жалобами выявлены субпороговые проявления тревоги и депрессии у 47% и 42% соответственно [17]. Сопоставимые результаты были получены и зарубежными исследователями, которыми для обозначения аналогичных психосоматических проявлений у тревожных пациентов был предложен термин 'Medical Unexplained Symptoms' («необъяснимые с медицинской точки зрения симптомы») [18]. Среди пациентов термин «психосоматика» имеет негативную окраску, т. к. отождествляется ими с психическим заболеванием. Поэтому многие пациенты предпочитают лечиться по поводу соматического заболевания, нежели обратиться за специализированной помощью к психотерапевту, что подтверждается результатами российского эпидемиологического исследования КОМПАС [9]. Таким образом, тревожные расстройства на практике диагностируются только в половине случаев, а адекватное лечение получает лишь треть пациентов [19]. При этом субклинические тревожные расстройства часто вообще не рассматриваются как повод для лечения. Тревога может развиваться как следствие неадекватного лечения депрессии [19]. Также тревожные и депрессивные расстройства могут носить вторичный ятрогенный характер, развиваясь вследствие проводимой соматической терапии (например, лекарственно-индуцированные тревога и депрессия при применении кортикостероидов, адренергических агонистов, СИОЗС, бронходилататоров).

Важную роль в лечении психоэмоциональных (тревожных) расстройств играют доверительные отношения между врачом и пациентом. Приверженность лечению значительно возрастает в том случае, когда пациент детально информирован о причинах развития психической и соматической тревоги и методах их коррекции. Выбор терапевтической стратегии зависит от типа преобладающего расстройства, степени его выраженности, длительности болезни, коморбидности и возраста пациента [20].

¹ Пресс-выпуск ВЦИОМ №1346. Режим доступа: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=12642>.

Наиболее безопасным и при этом эффективным методом лечения является когнитивная поведенческая терапия, призванная помочь разобраться в имеющейся проблеме и решить ее, а не избегать [21]. Однако данный метод не всегда приводит к достижению желаемого результата, что требует дополнительного назначения фармакотерапии с целью получения аддитивного эффекта.

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, для лечения тревожных расстройств чаще всего применяются бензодиазепины, антидепрессанты различных фармакологических групп, бупирон, антиконвульсанты (прегабалин), антипсихотические средства, антигистаминные препараты, бета-блокаторы (пропранолол) [22]. Наряду с выраженным терапевтическим эффектом, указанные препараты обладают риском развития ряда нежелательных явлений. Применение бензодиазепинов может вызывать сонливость, усиливать когнитивные и координационные нарушения, а их использование длительностью более 4 нед. может привести к развитию толерантности и синдрома зависимости [23]. Лечебное действие антидепрессантов развивается медленно, и их прием может сопровождаться геморрагическими осложнениями и повышенным риском падений. Трициклические антидепрессанты могут замедлять сердечную проводимость, вызывать ортостатическую гипотензию, тахикардию.

Лекарственная терапия пациентов пожилого возраста имеет свои особенности, пренебрежение которыми увеличивает риск развития нежелательных реакций. С возрастом организм претерпевает некоторые изменения (снижение печеночного кровотока, скорости клубочковой фильтрации др.), которые могут повлиять на фармакокинетику и привести к передозировке и/или кумуляции лекарств. Гериатрическая фармакология, изучающая принципы дозирования и особенности взаимодействия лекарственных средств у пожилых людей, рекомендует особое внимание уделять безопасности лекарственной терапии [24]. Данные фармакоэпидемиологических исследований показывают, что полипрагмазия, как следствие коморбидности, является одним из главных факторов риска развития нежелательных лекарственных реакций у пожилых пациентов, поэтому выбор лекарственного препарата является ответственным этапом [25].

При субклиническом тревожном расстройстве с соматическими проявлениями в амбулаторной практике на допсихотерапевтическом этапе используются растительные успокаивающие сборы или препараты на их основе, имеющие более благоприятный профиль безопасности [19].

В качестве симптоматического (успокаивающего и сосудорасширяющего) средства при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы, невротоподобных состояниях, повышенной раздражительности, при нарушении засыпания, тахикардии, состоянии возбуждения с выраженными вегетативными проявлениями можно рассмотреть комбинированный препарат Корвалол Фито для приема внутрь. В его состав входят этилбромизовалерианат, трава пустырника и масло мяты перечной. Препарат выпускается в двух лекарственных формах – таблетках и каплях для приема внутрь (табл. 1).

● **Таблица 1.** Состав препарата Корвалол Фито

● **Table 1.** Components in the composition of Corvalol Phyto

Состав	Таблетки	Капли (в 1 мл)
Трава пустырника	28,0 мг (экстракт)	720 мг (настойка)
Этилбромизовалерианат	16,4 мг	20 мг
Масло мяты перечной	1,16 мг	1.42 мг

● **Таблица 2.** Действие препарата Корвалол Фито

● **Table 2.** Therapeutic effect of Corvalol Phyto

Действующее вещество	Терапевтический эффект
Этилбромизовалерианат	• седативное и спазмолитическое действие • снижение рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы • усиление торможения в нейронах коры и подкорковых структурах головного мозга • снижение активности центральных сосудодвигательных центров • прямое местное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру
Трава пустырника	• седативное действие • снижение частоты и увеличение силы сердечных сокращений • умеренное гипотензивное действие
Масло мяты перечной	• рефлекторное вазодилатирующее и спазмолитическое действие (преимущественно на сосуды сердца и головного мозга) • легкое желчегонное действие • антисептическое действие • устранение явлений метеоризма • усиление перистальтики кишечника

Ежедневный прием таблетированной формы составляет по 1 таблетке 2 раза в день, что соответствует суточной дозировке раствора по 30 капель 3 раза в день. Рекомендованный курс лечения – 4 нед. (28 дней). Препарат принимается внутрь до еды, таблетки запиваются достаточным количеством воды, а капли предварительно растворяются в 30–40 мл воды.

Действие комбинированного препарата обусловлено входящими в его состав ингредиентами (табл. 2).

Имеющиеся на сегодняшний день данные о клинической эффективности растительных компонентов препарата, хорошей переносимости и безопасности при соблюдении всех правил приема позволяют с успехом применять Корвалол Фито в общей клинической практике. В частности, в клиническом исследовании, включившем 50 пациентов с артериальной гипертензией, тревогой и нарушением сна, было показано уменьшение выраженности психоэмоциональных нарушений (тревожных симптомов) после 28-дневного курса терапии препаратом пустырника в 80% случаев, при этом отмечался благоприятный профиль безопасности [26].

С целью иллюстрации возможности применения препарата Корвалол Фито для коррекции тревожного расстройства у пожилого пациента приводим следующее клиническое наблюдение.

- **Таблица 3.** Результаты анализа шкал и опросников для выявления признаков стресса, тревоги и депрессии до начала терапии
- **Table 3.** Results of the analysis of depression anxiety stress scale and questionnaire scores before therapy

Тест или опросник	Цель опросника (теста)	Интерпретация	Полученный результат
Тест социальной адаптации Холмса – Рея (Social Readjustment Rating Scale)	Определение уровня стрессовой отягощенности и риска развития стрессовых расстройств	Низкий уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств (<30%) < 150 баллов; умеренный уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств (≈50%) – 150–299 баллов; высокий уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств (≈80%) > 300 баллов	186 баллов – умеренный уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	Скрининг стресс-связанных расстройств	Норма: 0–7 баллов; субклинически выраженная тревога/депрессия – 8–10 баллов; клинически выраженная тревога/депрессия – 11 баллов и выше	9 баллов – субклиническая тревога
Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС)	Дифференциация синдромов, связанных со стрессом (нервный срыв, выгорание) и психическими расстройствами (депрессия, тревожные расстройства) за последние 7 дней	Шкала дистресса: 0–32 балла; шкала депрессии: 0–12 баллов; шкала тревожности: 0–24 балла; шкала соматоформных нарушений: 0–32 балла Умеренное повышение: • дистресс > 12 • депрессия > 2 • тревога > 9 • соматизация > 14. Сильное повышение: • дистресс > 12 • депрессия > 5 • тревога > 14 • соматизация > 24	Дистресс = 13 Депрессия = 0 Тревога = 10 Соматизация = 15

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

За медицинской помощью на прием к неврологу обратилась пациентка 72 лет с жалобами на нарушение сна, раздражительность, плаксивость, чувство усталости и общей слабости, ощущения кома в горле, приступы учащенного сердцебиения, редкие приступы головокружения несистемного характера, выражающиеся ощущением нарушения равновесия без вращения и страхом падения. Данные симптомы появились два месяца назад на фоне сильного стресса – смерти мужа. До стрессовой ситуации вела активный образ жизни, два раза в неделю посещала бассейн, занималась внуками, любила читать, следила за питанием. Несмотря на частые встречи с семьей дочери, внуками, после понесенной потери чувствует себя одинокой. Из сопутствующих заболеваний у пациентки имеется гипертоническая болезнь II–III ст. (ежедневно принимает эналаприл в дозе 5 мг), цереброваскулярная болезнь, генерализованный остеоартрит с преимущественным поражением коленных суставов (принимает хондроитина сульфат в капсулах курсами в плановом порядке).

Данные объективного осмотра. Пациентка астенического, правильного телосложения; рост 177 см, вес 61 кг, ИМТ 19,47. Кожные покровы чистые, обычной окраски, тургор снижен. Гипергидроз и гипотермия ладоней. Региональные лимфатические узлы не увеличены. Коленные суставы несколько увеличены в объеме, деформированы. Объем движений на протяжении всего позвоночника и периферических суставах незначительно снижен во всех направлениях, в коленных суставах умеренно снижен объем сгибания. Движения во всех суставах

сопровождаются крепитацией. Со стороны внутренних органов клинически значимых отклонений не выявлено. АД на левой руке 135/80 мм рт. ст.

Пациентка контактна, адекватна, в месте, времени и собственной личности ориентирована верно, при этом суетлива, многословна, напряжена. Черепные нервы без патологии. Координаторные пробы выполняет уверенно. В позе Ромберга – покачивание, легкий тремор кистей. Проприоорефлексы с верхних и нижних конечностей несколько повышены, симметричные. Сила мышц верхних и нижних конечностей не изменена. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушена. Менингеальные знаки отсутствуют.

С целью выявления признаков тревоги и депрессии пациентке было проведено исследование с использованием шкал и опросников [21]. Полученные результаты представлены в *табл. 3*.

Таким образом, по результатам физикального исследования и анализа специальных тестов у пациентки были выявлены субклиническая тревога и соматические проявления, возникшие как реакция на острый стресс. Был выставлен основной диагноз: «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» (F43); сопутствующий диагноз: «Гипертоническая болезнь II–III ст., цереброваскулярная болезнь, генерализованный остеоартрит с преимущественным поражением коленных суставов». С целью лечения основного заболевания были даны следующие рекомендации: Корвалол Фито (28 мг + 16,4 мг + 1,16 мг) по 1 таблетке 2 раза в день, перед едой, курсом 28 дней. Также пациентке была объяснена необходимость проведения когнитивно-поведенческой терапии и повышения

физической активности, и в этой связи рекомендованы консультации психотерапевта и врача ЛФК. После окончания терапии был проведен контрольный осмотр. Пациентка выразила удовлетворение от проведенного курса лечения и отметила однозначное улучшение общего состояния. В частности, улучшился сон, уменьшились плаксивость и раздражительность, исчезло ощущение кома в горле. Приступы учащенного сердцебиения сохранились, при этом их частота и длительность снизились. Эпизоды головокружения в период терапии не возникали. Для объективизации изменений пациентке было проведено повторное исследование с применением шкал и опросников для выявления стресса, тревоги и депрессии (табл. 4).

Анализ полученных результатов показал снижение показателей по всем шкалам и тестам до нормальных величин, что подтвердило правильность поставленного диагноза и адекватность проведенной терапии. Пациентке было рекомендовано сохранять физическую активность и продолжить занятия когнитивно-поведенческой терапией под наблюдением психотерапевта.

При невротоподобных состояниях, сопровождающихся повышенной раздражительностью и возбудимостью, инсомнией, вегетативными проявлениями, а также при функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы рекомендовано применение препарата Корвалол Фитокомфорт. Препарат, состоящий исключительно из растительных компонентов (мята перечная, Melissa, трава пустырника), обладает седативным и спазмолитическим эффектами, оказывает умеренное кардиотоническое и гипотензивное действие (табл. 5, 6). Также Корвалол Фитокомфорт имеет благоприятный профиль безопасности и мягкий накопительный эффект. Благодаря наличию экстракта Melissa в составе препарат оказывает противотревожное действие и улучшает качество сна, что подтверждено данными клинических исследований [27]. Выпускается в таблетированной форме. Рекомендованный курс лечения составляет 4 нед. с ежедневным приемом по 1 таблетке 2 раза в день до еды. Противопоказаниями для назначения являются тяжелые нарушения функции печени и почек, эрозивно-язвенные поражения желудка и кишечника в стадии обострения.

В приведенном ниже клиническом наблюдении показана эффективность применения препарата Корвалол Фитокомфорт с целью лечения невротоподобного состояния.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

За первичной медицинской помощью обратился пациент 49 лет с жалобами на раздражительность, нарушение засыпания, частые пробуждения во время ночного сна, периодические подъемы АД. Считает себя больным около 3 мес. Причиной заболевания, по мнению пациента, была длительная стрессовая ситуация на работе. Занимает должность начальника отдела на крупном машиностроительном предприятии. Из хронических заболеваний отмечает гастрит и простатит вне стадии обострения.

Данные объективного осмотра. Пациент нормостенического правильного телосложения; рост 182 см, вес

● **Таблица 4.** Динамика показателей шкал и опросников для выявления признаков стресса, тревоги и депрессии после окончания терапии

● **Table 4.** Changes in depression anxiety stress scale and questionnaire scores after therapy

Тест или опросник	Показатели перед началом терапии	Показатели после окончания терапии
Тест социальной адаптации Холмса – Рея (Social Readjustment Rating Scale)	186 баллов – умеренный уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств	147 баллов – низкий уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	9 баллов – субклиническая тревога	6 баллов – норма
Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС)	Дистресс = 13 Депрессия = 0 Тревога = 10 Соматизация = 15	Дистресс = 9 Депрессия = 0 Тревога = 7 Соматизация = 12

● **Таблица 5.** Состав препарата Корвалол Фитокомфорт

● **Table 5.** Components in the composition of Corvalol Phytocomfort

Действующее вещество	Содержание в 1-й таблетке
Масло мяты перечной	1,16 мг
Мелиссы лекарственной листьев экстракт сухой	21,9 мг
Пустырника травы экстракт сухой	28 мг

● **Таблица 6.** Действие компонентов препарата Корвалол Фитокомфорт

● **Table 6.** Therapeutic effect of Corvalol Phytocomfort

Действующее вещество	Терапевтический эффект
Мята перечная масло	• рефлекторное вазодилатирующее действие (преимущественно на сосуды сердца и головного мозга) • спазмолитическое действие • незначительное желчегонное действие • антисептическое действие
Мелиссы лекарственной листьев экстракт сухой	• успокаивающее действие • спазмолитическое действие • анксиолитическое действие
Пустырника травы экстракт сухой	• седативное действие • умеренное кардиотоническое действие • умеренное гипотензивное действие

79 кг, ИМТ 23,8. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, в левой межлопаточной области имеется родимое пятно. Отмечается гипергидроз ладоней, стоп, подмышечных областей. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Объем движений во всех отделах позвоночника и периферических суставах не изменен. Со стороны внутренних органов на момент осмотра патологии не выявлено. АД при первом измерении на левой руке 158/86 мм рт. ст., при повторном измерении АД – 140/78 мм рт. ст.

- **Таблица 7.** Результаты анализа шкал и опросников для выявления признаков стресса, тревоги и депрессии до начала терапии
- **Table 7.** Results of the analysis of depression anxiety stress scale and questionnaire scores before therapy

Тест или опросник	Цель опросника (теста)	Интерпретация	Полученный результат
Тест социальной адаптации Холмса – Рея (Social Readjustment Rating Scale)	Определение уровня стрессовой отягощенности и риска развития стрессовых расстройств	Низкий уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств (<30%) < 150 баллов; умеренный уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств (≈50%) – 150–299 баллов; высокий уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств (≈80%) >300 баллов	179 баллов – умеренный уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	Скрининг стресс-связанных расстройств	Норма – 0–7 баллов; субклинически выраженная тревога/депрессия – 8–10 баллов; клинически выраженная тревога/депрессия – 11 баллов и выше	10 баллов – субклиническая тревога
Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС)	Дифференциация синдромов, связанных со стрессом (нервный срыв, выгорание) и психическими расстройствами (депрессия, тревожные расстройства) за последние 7 дней	Шкала дистресса: 0–32 балла; шкала депрессии: 0–12 баллов; шкала тревожности: 0–24 балла; шкала соматоформных нарушений: 0–32 балла. Умеренное повышение: • дистресс > 12 • депрессия > 2 • тревога > 9 • соматизация > 14 Сильное повышение: • дистресс > 12 • депрессия > 5 • тревога > 14 • соматизация > 24	Дистресс = 14 Депрессия = 0 Тревога = 11 Соматизация = 12

Пациент контактен, адекватен, ориентирован в месте, времени и собственной личности, несколько возбужден, многословен. При исследовании неврологического статуса было выявлено следующее. Черепные нервы без патологии. Координаторные пробы выполняет уверенно. В позе Ромберга устойчив, имеется легкий тремор пальцев кистей. Проприорефлексы с верхних и нижних конечностей симметричны, оживлены. Сила мышц верхних и нижних конечностей не изменена. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушена. Менингеальные знаки отсутствуют.

Для выявления признаков тревоги и депрессии пациенту было предложено заполнить шкалы и опросники, результаты которых представлены в *табл. 7*.

Результаты анализа полученных данных выявили наличие у пациента невротоподобного состояния, развившегося вследствие длительного перманентного стресса в форме субклинической тревоги и соматических проявлений. В соответствии с МКБ-10 основной диагноз был классифицирован как «Другие невротические расстройства» (F48). Сопутствующий диагноз: «Хронический гастрит вне стадии обострения; хронический простатит вне стадии обострения». Для коррекции проявлений основного заболевания пациенту был назначен курсовой прием препарата Корвалол Фитокомфорт длительностью 4 нед. с ежедневной дозировкой по 1 таблетке 2 раза в день до еды. Дополнительно пациенту была объяснена важность соблюдения режима труда и отдыха, гигиены сна, двигательной активности. По завершении курса лечения пациент был повторно обследован с применением шкал и опросников. Результаты повторного исследования объективно подтвердили положительную динамику (*табл. 8*).

- **Таблица 8.** Динамика показателей шкал и опросников для выявления признаков стресса, тревоги и депрессии после окончания терапии

- **Table 8.** Changes in depression anxiety stress scale and questionnaire scores after therapy

Тест или опросник	Показатели перед началом терапии	Показатели после окончания терапии
Тест социальной адаптации Холмса – Рея (Social Readjustment Rating Scale)	179 баллов – умеренный уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств	141 балл – низкий уровень стресса и риска развития стрессовых расстройств
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	10 баллов – субклиническая тревога	7 баллов – норма
Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС)	Дистресс = 14 Депрессия = 0 Тревога = 11 Соматизация = 12	Дистресс = 7 Депрессия = 0 Тревога = 7 Соматизация = 10

Пациент отметил улучшение общего состояния, облегчение процесса засыпания, значительное сокращение количества ночных пробуждений, стабилизацию АД, уменьшение потоотделения. Полученные клинические результаты соответствовали поставленным терапевтическим задачам и подтверждали правильность выбранной тактики лечения и эффективность препарата. С целью усиления и закрепления полученных результатов пациенту было рекомендовано дальнейшее соблюдение режима труда и отдыха, гигиены сна, дозированные физические нагрузки, при необходимости – консультация психотерапевта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические случаи иллюстрируют развитие тревожного расстройства и соматических проявлений у пациентов различного возраста в результате перенесенных стрессовых ситуаций. В первом клиническом случае выбор препарата Корвалол Фито был обусловлен его фармакологическим действием: седативным, кардиотоническим, умеренным гипотензивным и спазмолитическим, что соответствовало задачам терапии, продиктованным тревожным расстройством и соматическими проявлениями, возникшими как реакция на острый стресс у пациентки пожилого возраста с наличием коморбидных состояний. Важным аспектом применения препарата Корвалол Фито является его безопасность, отсутствие нежелательных явлений и противопоказаний, присутствующих антидепрессантам и противотревожным средствам. Наличие разнообразных фармакологических форм (капли, таблетки в двух различных дозировках) позволяет подобрать препарат с учетом индивидуальных потребностей каждого конкретного пациента.

Второй клинический случай иллюстрирует лечение невротоподобного состояния у пациента среднего возраста, развившегося на фоне хронического стресса. Применение препарата Корвалол Фитокомфорт показано при повышенной раздражительности, возбудимости, нарушениях сна, вегетативных расстройствах и функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы.

В терапевтическую схему лечения тревожных расстройств необходимо включать дозированные физические нагрузки, противотревожный и антидепрессивный эффект которого по результатам систематических обзоров и мета-анализов сопоставим с психо- и фармакотерапией [28]. Для профилактики негативного влияния стрессовых ситуаций на психическое благополучие рекомендуется ежедневная практика четырех несложных навыков: регулярных физических упражнений на развитие гибкости, диафрагмального дыхания, смены деятельности, смеха [23].

ВЫВОДЫ

1. Тревожные расстройства широко распространены и нередко сопровождаются соматическими проявлениями.
2. Современная фармакология уделяет особое внимание балансу эффективности и безопасности лекарственной терапии.
3. Препараты Корвалол Фито и Корвалол Фитокомфорт обладают клинической эффективностью в отношении тревожных расстройств, наряду с благоприятным профилем безопасности, что делает их препаратами выбора для лечения пациентов с субклинической тревогой, ассоциированной с соматическими проявлениями. 

Поступила / Received 26.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2023

Принята в печать / Accepted 14.03.2023

Список литературы / References

1. Carta M.G., Balestrieri M., Murru A., Hardoy M.C. Adjustment Disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009;5:15. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-5-15>.
2. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):327–335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>.
3. Semple D., Smyth R. *Oxford handbook of psychiatry*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2019; 1200 p.
4. Андриященко А.В. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;(1):14–27. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine-01-2011/rasprostranennost_i_struktura_psikhicheskikh_rasstroystv_v_obshchey_meditsine_. Andryushchenko A.V. Prevalence and structure of mental disorders in general medicine. *Mental Disorders in General Medicine*. 2011;(1):14–27. (In Russ.) Available at https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine-01-2011/rasprostranennost_i_struktura_psikhicheskikh_rasstroystv_v_obshchey_meditsine_.
5. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;(5):131–137. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>. Esin R.G., Esin O.R., Khakimova A.R. Stress-induced disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;(5):131–137. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>.
6. Есин Р.Г., Хайбуллина Д.Х. Соматические маски тревожного расстройства и возможности терапии. *Медицинский совет*. 2022;(23):102–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>. Esin R.G., Khaibullina D.K. Somatic masks of anxiety disorder and therapy opportunities. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(23):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>.
7. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Тревога и ажитация у пожилых. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2020;(3–4):13–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44451533&ysclid=lg21z9ovsf130570036>.
8. Смуглевич А.Б., Дробизhev М.Ю. Депрессии в общей медицине (определение, распространенность, клиника, лечение). *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2007;(5):272–276. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16804079>. Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu. Depression in general medicine (definition, prevalence, clinical presentation and treatment). *Serdtshe: Zhurnal dlya Praktikuyushchikh Vrachey*. 2007;(5):272–276. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16804079>.
9. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смуглевич А.Б., Дробизhev М.Ю., Шальнова С.А., Погосова Г.В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;(1):48–54. Режим доступа: <https://www.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. Depression and mixed depressive disorder in general medical practice. *Kardiologiya*. 2004;(1):48–54. (In Russ.) Available at: <https://www.therapy.irkutsk.ru/doc/study/compas.pdf>.
10. Goodnick P.J., Kumar A., Henry J.H., Buki V.M., Goldberg R.B. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33(2):261–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9230640>.
11. Табеева Г.Р., Вейн А.М. Фармакотерапия депрессии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000;(1):15–18. Режим доступа: https://paininfo.ru/articles/consilium_medicum/3522.html. Tabeyeva G.R., Veyn A.M. Pharmacotherapy for depression. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2000;(1):15–18. (In Russ.) Available at: https://paininfo.ru/articles/consilium_medicum/3522.html.
12. Simon G.E., VonKorff M., Piccinelli M., Fullerton C., Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1329–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910283411801>.

13. Петрова Е.А., Савина М.А., Концевой В.А., Скворцова В.И. Клинические особенности постинсультных тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;(9):12–16. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/9/1199772982012091012>. Petrova E.A., Savina M.A., Kontsevoi V.A., Skvortsova V.I. Clinical features of post-stroke anxiety disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;(9):12–16. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/9/1199772982012091012>.
14. Сиденкова А.П. Гетерогенность феноменологии тревоги у пациентов с различными нейropsychологическими типами умеренного когнитивного расстройства. *Уральский медицинский журнал*. 2017;(8):5–8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30458587>. Sidenkova A.P. The heterogeneity of the phenomenology of anxiety in patients with different neuropsychological types of mild cognitive impairment. *Ural Medical Journal*. 2017;(8):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30458587>.
15. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике. *РМЖ*. 2004;(22):2–7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Generalizovannoe_trevognoe_rastroystvo_i_simptomy_trevogi_v_obschemedicinskoj_praktike. Starostina Ye.G. Generalized anxiety disorder and symptoms of anxiety in general medical practice. *RMJ*. 2004;(22):2–7. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Generalizovannoe_trevognoe_rastroystvo_i_simptomy_trevogi_v_obschemedicinskoj_praktike.
16. Härter M.C., Conway K.P., Merikangas K.R. Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(6):313–320. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0449-y>.
17. Акарачкова Е.С., Котова О.В. Диалог невролога и психиатра: стресс и пожилой человек. *РМЖ*. 2017;(25):1888–1893. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Dialog_nevrologa_i_psihiatra_stress_i_poghiloy_chelovek/?ysclid=lg249vgnm972036256. Akarachkova Ye.S., Kotova O.V. Dialogue between a neurologist and psychiatrist: stress and the elderly. *RMJ*. 2017;(25):1888–1893. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Dialog_nevrologa_i_psihiatra_stress_i_poghiloy_chelovek/?ysclid=lg249vgnm972036256.
18. Maiden N.L., Hurst N.P., Lochhead A., Carson A.J., Sharpe M. Medically unexplained symptoms in patients referred to a specialist rheumatology service: prevalence and associations. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(1):108–112. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg043>.
19. Воробьева О.В. Тревожные расстройства в неврологической практике. *РМЖ*. 2007;24:1820. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Trevognyye_rastroystva_v_nevrologicheskoy_praktike. Vorobyeva O.V. Anxiety disorders in neurology practice. *RMJ*. 2007;24:1820. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Trevognyye_rastroystva_v_nevrologicheskoy_praktike.
20. Акарачкова Е.С., Байдаулетова А.И., Беляев А.А., Блинов Д.В., Громова О.А., Дулаева М.С. и др. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс; 2020. 138 с. Режим доступа: https://docacademy.ru/wp-content/uploads/2021/03/stress_klinicheskie-rekomendaczii.pdf?ysclid=lg24h5kve0704045177. Akarachkova Ye.S., Baydauletova A.I., Belyayev A.A., Blinov D.V., Gromova O.A., Dulayeva M.S. et al. Stress: causes and effects, management and prevention. *Clinical guidelines*. St Petersburg: Skifiya-print; Moscow: Profmedpress; 2020. 138 p. (In Russ.) Available at: https://docacademy.ru/wp-content/uploads/2021/03/stress_klinicheskie-rekomendaczii.pdf?ysclid=lg24h5kve0704045177.
21. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2016;(4):42–51. Режим доступа: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/45>. Karavaeva T.A., Vasileva A.V., Poltorak S.V. Principles and algorithms of neurotic level anxiety disorders (anxiety-phobic, panic and generalized anxiety disorders) psychotherapy. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016;(4):42–51. (In Russ.) Available at: <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/45>.
22. Васильева А.В., Зинченко Ю.П., Исаева Е.Р., Караваева Т.А., Конорева А.Е., Мизинова Е.Б. и др. Генерализованное тревожное расстройство: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-generalizovannoe-trevozhnoe-rastroystvo-utv-minzdravom-rossii>. Vasileva A.V., Zinchenko YU.P., Isaeva E.R., Karavaeva T.A., Konoreva A.E., Mizinova E.B. et al. Generalized anxiety disorder: clinical guidelines. 2021. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-generalizovannoe-trevozhnoe-rastroystvo-utv-minzdravom-rossii>.
23. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Кадырова Л.Р., Керимова К.С., Котова О.В. и др. Стресс, коморбидность и качество жизни пожилого пациента. *Трудный пациент*. 2019;(10):19–27. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10070>. Akarachkova Ye.S., Artemenko A.R., Belyayev A.A., Kadyrova L.R., Kerimova K.S., Kotova O.V. et al. Stress, comorbidity, and quality of life of an elderly patient. *Difficult Patient*. 2019;(10):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10070>.
24. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Арефьева А.П. Тревожные расстройства в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;(6):113–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061113>. Levin O.S., Chimagomedova A.S., Arefieva A.P. Anxiety in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;(6):113–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061113>.
25. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Патоморфоз в гериатрии. *Клиническая геронтология*. 2013;(3–4):3–7. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patomorfoz-v-geriatrii>. Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Yefremov L.I. Pathomorphosis in geriatrics. *Clinical Gerontology*. 2013;(3–4):3–7. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patomorfoz-v-geriatrii>.
26. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G., Demchenko D.V., Shikh E.V. Effect of Leonurus cardiaca oil extract in patients with arterial hypertension accompanied by anxiety and sleep disorders. *Phytother Res*. 2011;25(4):540–543. <https://doi.org/10.1002/ptr.3292>.
27. Cases J., Ibarra A., Feuillère N., Roller M., Sukkar S.G. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab*. 2011;4(3):211–218. <https://doi.org/10.1007/s12349-010-0045-4>.
28. Гуляева В.В., Зинченко М.И., Урюмцев Д.Ю., Кривошеков С.Г., Афанас Л.И. Физическая нагрузка при лечении депрессии. Физиологические механизмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;(7):112–119. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119071112>. Gulyaeva V.V., Zinchenko M.I., Uryumtsev D.Y., Krivoshekov S.G., Aftanas L.I. Exercise for depression treatment. Physiological mechanisms. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;(7):112–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119071112>.

Информация об авторах:

Девликамова Фарида Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; fdevlikamova@mail.ru

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; yuri_maximov@mail.ru

Кадырова Лидия Ринадовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; lidakad@gmail.com

Information about the authors:

Farida I. Devlikamova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; fdevlikamova@mail.ru

Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

Yuri N. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yuri_maximov@mail.ru

Lydia R. Kadyrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; lidakad@gmail.com

Скрининг-тестирование и компьютеризированная вестибулометрия при вестибулярном нейроните

С.В. Лиленко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9858-5219>, lilenko@mail.ru

С.Б. Сугарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0856-8680>, sima.sugarova@gmail.com

А.С. Лиленко¹, <https://orcid.org/0000-0003-1641-506X>, aslilenko@gmail.com

И.В. Костевич³, <https://orcid.org/0000-0002-2654-0588>, igor-doc.ne@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

Резюме

Введение. Вестибулярный нейронит является ярким примером односторонней периферической вестибулопатии инфекционно-токсического генеза с вовлечением нейронов ганглия преддверия или волокон ветвей вестибулярного нерва. Решающим в топической диагностике вестибулярных расстройств с обязательным исключением поражения центральных отделов вестибулярной системы служит сопоставление анамнестических сведений и результатов вестибулометрии.

Цель. Объективизировать нарушения равновесия при вестибулярном нейроните с помощью методик оценки глазодвигательных и постуральных реакций.

Материалы и методы. У пациентов с жалобами на остро возникшие расстройства равновесия применены пробы в рамках предлагаемого «Вестибулярного паспорта» с возможным обнаружением спонтанного нистагма и коррекционных саккад в тесте Halmagyi – Curthoys. Возможные нарушения статического и динамического равновесия оценены в модифицированной пробе Romberg и тесте Unterberger. При компьютеризированных методиках электроокулографии и видеоокулографии выполнены тесты взора (саккадический и следящий взор, а также спонтанный и оптокинетический нистагм) и битермальный тест. При компьютерной динамической постурографии проанализированы отклонения общего центра тяжести тела в тесте сенсорной организации.

Результаты и обсуждение. Представлены результаты обследования 24 пациентов. Показана высокая диагностическая значимость выполнения тестов на наличие глазодвигательных нарушений и расстройств постурального контроля при остром вестибулярном нейроните и обострении рецидивирующей формы этого заболевания. Главным объективным симптомом, подтверждающим периферический уровень поражения, является спонтанный нистагм, зарегистрированный при устранении фиксации взора. Нарушения статического и динамического равновесия подтверждают степень декомпенсации течения вестибулярного нейронита. Обнаружение симптомов декомпенсации вестибулярной функции при вестибулярном нейроните требует назначения срочной медикаментозной как возможной этиотропной, так и обязательной симптоматической терапии, а также щадящего режима выполнения вестибулярных упражнений.

Выводы. Сочетанное обнаружение глазодвигательных нарушений и расстройств постурального контроля при комплексной вестибулометрии позволяет повысить точность диагностики вестибулярного нейронита в декомпенсированную стадию течения заболевания.

Ключевые слова: вестибулярный нейронит, вестибулярный паспорт, компьютеризированная вестибулометрия, спонтанный нистагм, нарушения постурального контроля

Для цитирования: Лиленко С.В., Сугарова С.Б., Лиленко А.С., Костевич И.В. Скрининг-тестирование и компьютеризированная вестибулометрия при вестибулярном нейроните. *Медицинский совет*. 2023;17(6):104–111. <https://doi.org/10.21518/ms2022-007>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Screening testing and computerized vestibulometry in vestibular neuronitis

Sergei V. Lilenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9858-5219>, lilenko@mail.ru

Serafima B. Sugarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0856-8680>, sima.sugarova@gmail.com

Andrey S. Lilenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-1641-506X>, aslilenko@gmail.com

Igor V. Kostevich³, <https://orcid.org/0000-0002-2654-0588>, igor-doc.ne@mail.ru

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Culture Ave., St Petersburg, 194291, Russia

Abstract

Introduction. The demonstrative example of unilateral peripheral vestibulopathy is vestibular neuronitis. This disease of infectious-toxic origin has the involvement of vestibular ganglia neurons or vestibular nerve fibers. The overwhelming moment in topic diagnostics of vestibular impairments is within-patient comparison anamnesis data and vestibulometry results. In cases of vestibular neuronitis exception of central vestibular system pathology is mandatory.

Objective. To attain objectification of disequilibrium in vestibular neuronitis by means of registration and assessment of oculogyric and postural reactions.

Materials and methods. Vestibular passport trials are recommended in the examination of patients with acute vertiginous complaints. Special attention has been given to the revelation of impairments of command eye movements, disturbances of ocular pursuit, spontaneous nystagmus, and catch-up saccades in Halmagyi – Curthoys test. Possible impairments of static and dynamic balance control are assessed in modified Romberg test and Unterberger test. Gaze tests with registration of saccadic and pursuit eye movements, spontaneous and optokinetic nystagmus reactions as well bithermal caloric test are carried out in computerized electrooculography and videooculography. Deviations of body gravity center are analyzed with the help of sensory organization test in computerized dynamic posturography.

Results and discussion. The results of screening and computerized vestibular testing of 24 patients are presented. High diagnostic value of registration and analysis of oculogyric reactions as well as postural control signs is demonstrated in cases of acute vestibular neuronitis and exacerbation of its chronic recurrent variant. The key objective symptom, which confirms peripheral level of vestibular dysfunction, is spontaneous nystagmus registration in elimination of gaze fixation. Unsteadiness in static and dynamic trials confirms the vestibular decompensation extent in acute phase of vestibular ganglia / neurons pathology in cases of vestibular neuronitis. Decompensation signs revelation of this peripheral vestibular dysfunction needs urgent medicine: possible etiotropic and obligate symptomatic therapy as well as spare vestibular rehabilitation exercises.

Conclusion. Combination of oculogyric impairments and disturbances of postural control enables to improve accuracy of diagnostics in decompensated stage of vestibular neuronitis.

Keywords: vestibular neuronitis, vestibular passport, computerized vestibulometry, spontaneous nystagmus, and postural control disturbances

For citation: Lilenko S.V., Sugarova S.B., Lilenko A.S., Kostevich I.V. Screening testing and computerized vestibulometry in vestibular neuronitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-007>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современной отоневрологии существуют определенные диагностические трудности при решении вопроса об уровне нарушения функционирования вестибулярной системы при ее возможном токсико-инфекционном поражении. Это обусловлено несколькими обстоятельствами. Во-первых, связано это с отсутствием специфичности жалоб пациента на нарушения равновесия. Так, представляется невозможным приписать именно периферический уровень поражения вестибулярной системы исключительно головокружению. При сильной выраженности этой вестибулосенсорной реакции пациента закономерно беспокоят ощущения неустойчивости, а также становятся заметными для окружающих нарушения стояния и ходьбы. Во-вторых, при инфекционном процессе возможно сочетанное поражение структур вестибулярной системы как на уровне вестибулярных ядер или выше их расположения, так и в области периферических отделов вестибулярного анализатора. При этом определить ведущее звено патогенеза вестибулярной дисфункции инфекционного генеза представляется непростой проблемой при оценке жалоб и анамнеза заболевания. В связи с этим в рутинной клинической практике остается трудно разрешаемой задача различить поражение нейронителителя неслуховой части внутреннего уха от нарушения афферентации по подходящим к вестибулярному аппарату ветвям вестибулярного нерва.

В настоящее время решающую роль в решении задач топической диагностики расстройств равновесия (в т. ч. инфекционно-токсической природы) приобретают как приемы скрининг-тестирования [1], так и компьютеризированные способы оценки функционирования структур вестибулярной системы [2]. Учитывая частую остроту возникновения и нередко сильную выраженность вестибулярной дисфункции воспалительной природы, специалисты применяют щадящие вестибулярные пробы по выявлению патологических глазодвигательных реакций, в первую очередь спонтанного нистагма [3] и нарушений постурального контроля [4, 5]. Именно эти способы вестибулярной диагностики позволяют решить важнейшую задачу, а именно: исключить нейроинфекцию с вовлечением определенных структур ЦНС.

Одним из наиболее спекулятивных (в отношении точности определения места поражения вестибулярной системы) вариантов вестибулопатии можно считать вестибулярный нейронит. Как само название этого страдания, так и синонимичные его термины (вестибулярный ганглионит, вестибулярный неврит) подчеркивают трудности окончательного суждения, что же все-таки поражено инфекционным агентом (нейроны ганглия преддверия или волокна ветвей вестибулярного нерва или то и другое). Проблема состоит и в том, что при вестибулярном нейроните нередко бывает трудно определить сторону поражения указанных структур вестибулярного анализатора. По сути, вестибулярный нейронит представляет собой яркий пример перифе-

рической односторонней вестибулопатии. Это означает, что при этом заболевании у пациентов никогда не страдает слух. В силу этого во избежание путаницы с воспалительным процессом, затрагивающим как слуховые, так и вестибулярные структурные элементы внутреннего уха (лабиринтит), большинство специалистов, в т. ч. и авторы настоящей статьи, предлагают отказаться от термина «нейролабиринтит», который до последнего времени считался синонимом вестибулярного нейронита.

Однократный эпизод расстройств равновесия: вначале – внезапно возникших, сильно выраженных (нередко – с рвотой), нарастающих от нескольких часов до 3 сут., затем – постепенно ослабевающих (на протяжении не более 4 нед.), с обязательным предшествующим (за 1,5–2 нед. до начала вестибулярной дисфункции) острым инфекционно-воспалительным процессом (либо верхних дыхательных путей, либо челюстно-лицевой системы, либо желудочно-кишечного тракта), сопровождающимся явлениями интоксикации, в первую очередь заметной лихорадкой, свидетельствует о наличии у пациента вестибулярного нейронита по типу острой вестибулопатии [6–9].

При затянувшемся (в пределах от 4 нед. до 4 мес.) течении заболевания говорят о наличии затянувшейся (подострой) формы нарушений функционирования, скорее всего, центральных отделов вестибулярной системы. Именно при таком темпе развития и длительном сохранении расстройств равновесия важно не спутать с преходящей периферической вестибулярной дисфункцией (вестибулярный нейронит) более серьезную патологию ЦНС (например, подострую герпес-вирусную инфекцию или затянувшиеся инфаркты ствола головного мозга/мозжечка), метко охарактеризованную в данных случаях как «вестибулярный псевдонеурит» [10].

При возобновлении расстройств равновесия, закономерно совпадающих с повторным обострением инфекционного процесса определенной локализации, диагностируют ремиттирующую, т. е. имеющую светлые периоды и отмечаемую на протяжении не менее 4 мес. хроническую ремиттирующую вестибулопатию [11]. Такая клиническая форма вестибулярного нейронита встречается реже, чем однократный, длящийся не более 4 нед. приступ [12].

Для успешного решения трудных задач топической диагностики вестибулярной дисфункции (идиопатической или установленного генеза) применяют приемы аппаратной регистрации и автоматизированной обработки глазодвигательных и постуральных реакций [8, 13, 14]. Исследования, посвященные компьютеризированной вестибулометрии при вестибулярном нейроните, редко встречаются в специальной литературе. Вместе с тем специфичность и чувствительность методик выявления глазодвигательных нарушений столь высока, что нельзя не согласиться с мнением А. Бронштейна и Т. Лемперта о необходимости использования электронистагмографии (в частности, в калорических пробах) при наличии сомнений в диагнозе и для оценки течения этого варианта односторонней периферической вестибулярной

дисфункции. У 37 из 45 пациентов с вестибулярным невритом при калорическом тестировании ушных лабиринтов выявлена односторонняя гипореклексия [15]. При остром вестибулярном неврите подчеркнута высокая возможность обнаружения спонтанного нистага с помощью видеонистагмографии и важность оценки его динамических характеристик, в частности амплитуды [16]. Проведение теста Romberg на губчатой резине показало большую вероятность выявления нарушений постурального контроля у 58 пациентов с вестибулярным нейронитом [17]. Более высокое (по сравнению с результатами битермального теста) диагностическое значение данных, полученных у 87 пациентов с диагнозом «острый вестибулярный неврит», отмечено при выполнении теста сенсорной организации (Sensory Organization Test – SOT) с применением компьютерной динамической постурографии [18]. При комплексном (калорические тесты и тест сенсорной организации) обследовании 37 пациентов с острым вестибулярным невритом в 100% случаев отмечена калорическая гипореклексия и в 62% наблюдений – патологические постурографические данные, обусловленные нарушением функционирования вестибулярной системы [19].

Целью работы стала объективизация нарушений равновесия при вестибулярном нейроните с помощью методик как традиционного отоневрологического осмотра, так и компьютеризированной регистрации с количественной оценкой глазодвигательных и постуральных реакций в предлагаемой батарее вестибулярных проб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все указанные далее способы оценки вестибулярной функции у выбранного контингента пациентов выполнены в вестибулярной лаборатории ФБГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава РФ. В настоящее исследование включены пациенты, у которых по данным комплексного вестибулометрического обследования (скрининг-тестирование в рамках проб, включенных в «Вестибулярный паспорт» [20], и компьютеризированные методики электроокулографии, видеоокулографии и динамической постурографии) диагностирован острый вестибулярный нейронит или обострение хронического ремиттирующего варианта течения этого заболевания.

Выборку составили 24 человека (из них 15 женщин) в возрасте от 20 до 56 лет. Средний возраст пациентов (вне зависимости от половой принадлежности) – 35 лет. Таким образом, вестибулярный нейронит поражает лиц трудоспособного возраста.

Клиническая картина представляла собой обязательное предъявление пациентами жалоб на ощущения нарушенного равновесия (головокружение и неустойчивость) с закономерным их усилением при любом движении головы и тела, особенно при ходьбе. В первые 2–3 сут. заболевания шестеро пациентов отмечали рвоту.

Острый и подострый вестибулярный нейронит перенесли 12 и 7 пациентов соответственно. Возможной причиной

этих вариантов течения заболевания в подавляющем большинстве случаев (18/19) стал предшествующий инфекционный процесс в области верхних дыхательных путей (ОРВИ). У одного пациента явления острой вестибулопатии развились после перенесенной токсикоинфекции желудочно-кишечного тракта.

При рецидивирующей форме вестибулярного нейронита, протекающего по типу хронической ремиттирующей вестибулопатии, пять пациентов отметили при широком (от 10 мес. до 8 лет) диапазоне длительности заболевания 2–3 приступа нарушенного равновесия, всегда возникавших после рецидивирующего ОРВИ (в одном случае осложнившимся острым гайморитом). При этом все пациенты выборки были отоларингологически здоровы. Ни у одного из них не было выявлено (при подробном неврологическом осмотре и нейровизуализации) признаков поражения головного мозга. «Вестибулярный паспорт» [20], рекомендуемый к применению в амбулаторной и стационарной врачебной практике, представлен в таблице.

Как видно из таблицы, в среднем столбце отмечены патологические признаки, свидетельствующие о наличии у обследуемого вестибулосенсорных реакций (1-й раздел «Вестибулярного паспорта»), обнаружении искажений вестибулоокулярного рефлекса, а также других патологических глазодвигательных ответов (2-й раздел «Вестибулярного паспорта») и, наконец, выявлении отклонений вестибулоспиальных реакций (3-й раздел «Вестибулярного паспорта»). В столбцах, обозначенных «Правая сторона» и «Левая сторона», вписываются или обозначаются соответствующими знаками, например (+) или (–), данные, полученные в каждой из проб. Количество знаков (++) или (+++) отражает степень нарушений, отмеченных в соответствующем тесте.

Для реализации задачи повышения точности топической диагностики поражения вестибулярной системы у пациентов с вестибулярным нейронитом применена триада компьютеризированных методик вестибулометрии, а именно: электроокулография (ЭОГ), видеоокулография (ВОГ) и динамическая постурография. Электроокулографическая регистрация полезного сигнала является оригинальной методикой и ее реализация осуществлена совместными усилиями сотрудников ФБГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава РФ и научно-производственной фирмы «Технологическая аппаратура» [21, с. 74–75]. В настоящей работе также использованы методика видеоокулографии VO425 фирмы Interacoustics (Дания) и аппарат Balance Manager – конфигурация SMART Balance Master производства фирмы NeuroCom International (США).

При компьютеризированных методиках ЭОГ и ВОГ выполнены тесты взора (регистрация нарушений саккадического и следящего взора, а также спонтанного нистагма), оптокинетические пробы и битермальный тест. При компьютерной динамической постурографии (КДП) проанализированы отклонения общего центра тяжести тела при последовательном выполнении 6 процедурных условий в тесте сенсорной организации.

● **Таблица.** Вестибулярный паспорт при обследовании пациентов в рамках скрининг-тестирования

● **Table.** Vestibular passport in patients screening testing

Правая сторона	Субъективные ощущения	Левая сторона
	Рефиксация взора после поочередного прикрывания глаз	
	Нарушение произвольных саккад	
	Искажение зрительного прослеживания	
/	Спонтанный нистагм (на свету / с очками Frenzel)	/
	Коррекционные саккады в тесте Halmagyi – Curthoys	
	Падение в позе Romberg на поролоновом мате (глаза закрыты)	
	Поворот в тесте Unterberger	

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При скрининг-оценке функционирования вестибулярной системы у пациентов с острым/подострым вестибулярным нейронитом/обострением рецидивирующей формы этого заболевания получены следующие основные данные.

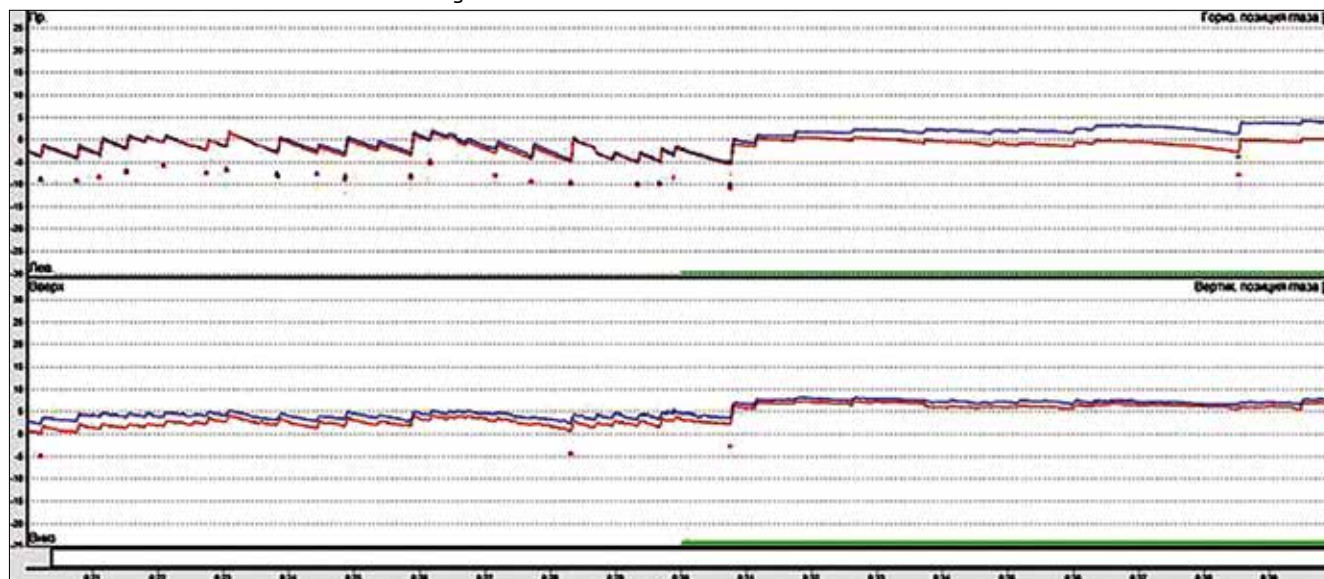
Спонтанный нистагм выявлен (3/24) при условии устранения зрительной фиксации с помощью очков Frenzel. При этом отмечено его закономерное ослабление или исчезновение на свету с открытыми глазами. В тесте Unterberger обнаружены (5/24) значимые (на 90° и более) повороты в сторону медленного компонента явного/возможного спонтанного нистагма. Подобного рода результаты подтверждают периферический уровень поражения вестибулярной системы. При этом такие признаки нарушения функционирования центральных отделов вестибулярной системы, как рефиксация взора в тесте с прикрыванием глаз, дисметрия произвольных саккад, искажения следящего взора, не зарегистрированы ни у одного из 24 пациентов. При выполнении теста с импульсными поворотами головы¹ у всех лиц, страдающих вестибулярным нейронитом, коррекционные саккады при поворотах головы не отмечены. Разнонаправленные падения в модифицированной (при требовании сохранения равновесия на поролоновом мате с закрытыми глазами) пробе Romberg обнаружены в единичных случаях (3/24).

В целом по результатам скрининг-тестирования у 9 из 24 пациентов с вестибулярным нейронитом выявлен хотя бы один из значимых признаков декомпенсированной стадии течения периферической вестибулярной дисфункции.

При выполнении батареи вестибулярных тестов с привлечением компьютеризированных методик вестибулометрии получены следующие сведения о функционировании вестибулярной системы у пациентов с вестибулярным нейронитом.

¹ Тест Halmagyi – Curthoys проводили при отсутствии спонтанного нистагма.

- **Рисунок 1.** Пациент С., 20 лет. Видеонистагмография (взор прямо). Многонаправленный спонтанный нистагм. Диагноз: Острый вестибулярный нейронит. Состояние после острой гастроинтестинальной токсикоинфекции
- **Figure 1.** Mr S., 20 y.o. Videonystagmography (gaze straight). Multidirectional spontaneous nystagmus. Diagnosis: Acute vestibular neuronitis. Condition after acute gastrointestinal toxicoinfection



При компьютеризированной электроокулографической регистрации и автоматизированной обработке саккадического взора получены данные, подтверждающие сохранность функционирования центральных звеньев вестибулярного анализатора у всех без исключения пациентов выборки.

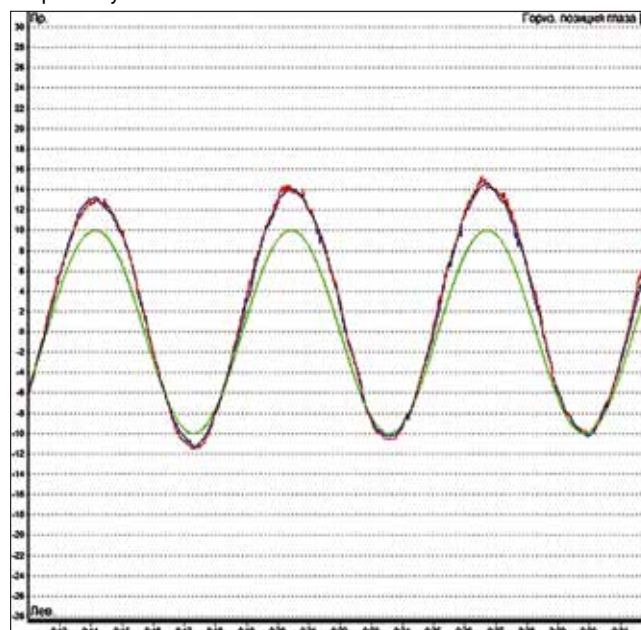
Все три возможных варианта спонтанного нистагма (многонаправленный, или горизонтальный, или вертикальный) зарегистрированы более чем у половины (15/24) из числа обследованных пациентов с вестибулярным нейронитом. В большинстве (11/15) наблюдений спонтанный нистагм обнаружен в темноте с открытыми глазами (при видеонистагмографии) и в 4 случаях отмечен при закрытых глазах (при электронистагмографии). Вне зависимости от направления, степени и интенсивности этой патологической глазодвигательной реакции отмечено полное или значимое (индекс фиксационного подавления не превышает 0,5) подавление спонтанного нистагма при зрительной фиксации у всех пациентов с вестибулярным нейронитом, что подтверждает периферический уровень поражения вестибулярной системы при этом заболевании. Типичный пример такого результата в тесте на наличие спонтанного нистагма приведен на рис. 1.

На фрагменте (с 20-й по 30-ю сек) видеонистагмограммы, полученной в темноте с открытыми глазами, видно, что зарегистрирован регулярный многонаправленный (бьющий вправо и вверх) спонтанный нистагм. Подавление нистагменных реакций при зрительной фиксации близко к полному: на фрагменте (с 30-й по 40-ю сек) видеонистагмограммы отмечено значимое уменьшение частоты и амплитуды спонтанного нистагма обоих направлений.

Окулографическим признаком, исключающим нарушение функционирования центральных отделов вести-

булярной системы, стало отсутствие искажений следящего взора у подавляющего большинства пациентов с вестибулярным нейронитом. Типичный пример такого результата теста зрительного прослеживания представлен на рис. 2.

- **Рисунок 2.** Пациентка П., 22 года. Видеоокулография (скорость движения зрительного стимула 10°/с). Плавность и симметричность следящих движений глаз в горизонтальной плоскости. Диагноз: Хронический рецидивирующий вестибулярный нейронит. Состояние после повторных ОРВИ
- **Figure 2.** 22 y.o. Videooculography (ocular stimulus velocity 10°/sec). Smoothness and symmetry of pursuit eye movements in horizontal plane. Diagnosis: Chronic recurrent vestibular neuronitis. Condition after recurrent acute viral respiratory infections



Только у одного пациента с острым вестибулярным нейронитом отмечено (при видеоокулографии) искажение следящих движений глаз в горизонтальной плоскости (преимущественно вправо) за счет наложения быстрых компонентов правонаправленного спонтанного нистагма. Этот феномен подчеркивает силу острой периферической вестибулярной дисфункции.

При зрительной стимуляции (нарастающие 20°/с, 35°/с и 50°/с скорости движения контрастных вертикальных полос) форма и ритм кортикального и субкортикального горизонтального оптокинетического нистагма (ОКН) не нарушены у подавляющего большинства пациентов с вестибулярным нейронитом. При всех величинах зрительного стимула отмечена симметричность как кортикальных, так и субкортикальных оптокинетических нистагменных ответов: коэффициент асимметрии не выходит за рамки допустимого диапазона ($\pm 10\%$). Пример такого рода в пробах на наличие субкортикального ОКН приведен на *рис. 3*.

Эти данные, полученные в 19 наблюдениях (при видеонистагмографии) и в одном случае (при электронистагмографии) с вестибулярным нейронитом, свидетельствуют, с одной стороны, о наличии явлений заметного ослабления декомпенсации вестибулярной функции при вестибулярном нейроните, с другой – о периферическом уровне происхождения расстройств равновесия.

При выполнении битермального теста с привлечением видеоокулографии в подавляющем большинстве случаев отмечено значимое (на грани с арефлексией) двустороннее ослабление калорической реактивности вестибулярных рецепторов на тепловой (+47 °C) или/и холодовой (+25 °C) воздушные стимулы. Это может быть

связано не столько с глубиной поражения афферентных волокон вестибулярного нерва/нейронов ганглия преддверия, сколько с включением процессов вестибулярной компенсации за счет сохранной работы центральных отделов вестибулярной системы.

В тесте сенсорной организации, выполненном при КДП, менее чем в половине наблюдений (10/24) отмечен следующий вариант нарушений динамического равновесия у пациентов с вестибулярным нейронитом. При этом отклонения общего центра тяжести тела обнаружены при выполнении 5-го и 6-го процедурных условий (на возможно мобильной платформе при закрытых глазах и с возможными покачиваниями стенок кабины). Пример такого рода стабильных (во всех шести попытках этих условий) нарушений постурального контроля по данным его компьютеризированной оценки представлен на *рис. 4*.

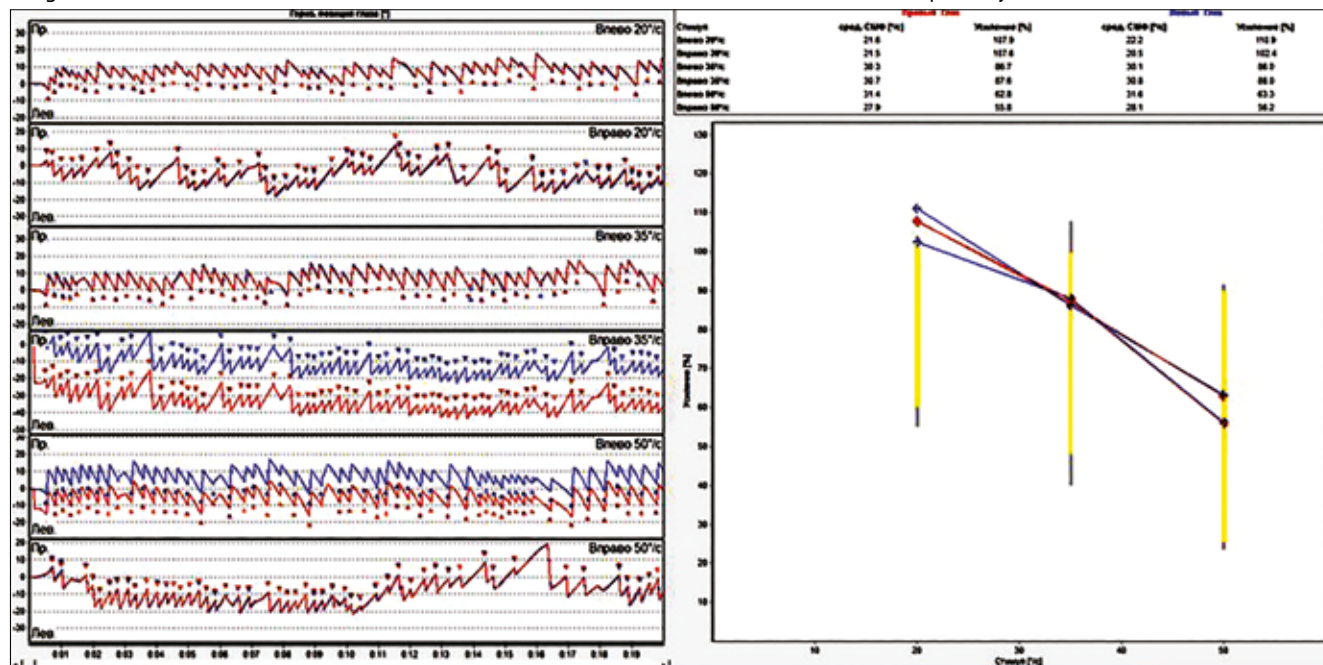
Этот результат компьютерной динамической постурографии полностью согласуется с предыдущими сведениями [8, 22] о превалировании у пациентов с периферической вестибулярной дисфункцией именно такого варианта ответа в тесте сенсорной организации.

Отсутствие значимых нарушений постурального контроля при выполнении всех шести процедурных условий этого теста (у 9 из 24 пациентов) подчеркивает высокие компенсаторные возможности центральных отделов вестибулярной системы при остром/подостром вестибулярном нейроните или обострении хронического варианта этого заболевания. При этом величина сводного индекса устойчивости колеблется от 68 до 87% (при минимально допустимом значении, равном 70%).

В целом по результатам применения батареи вестибулярных тестов с привлечением компьютеризированных

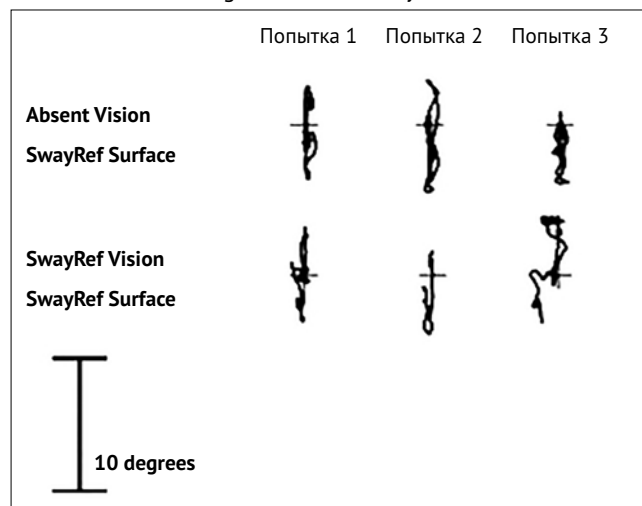
● **Рисунок 3.** Пациентка Г., 46 лет. Видеонистагмография. Симметричность регулярных субкортикальных оптокинетических нистагменных ответов правильной формы. Диагноз: Хронический рецидивирующий вестибулярный нейронит. Состояние после повторных ОРВИ

● **Figure 3.** Mrs G., 46 y.o. Videonystagmography. Symmetry, rhythmicity, and regular shape of subcortical optokinetic nystagmus. Diagnosis: Chronic recurrent vestibular neuronitis. Condition after recurrent acute viral respiratory infections



● **Рисунок 4.** Пациентка К., 56 лет. Компьютерная динамическая постурография. Тест сенсорной организации (условия 5 и 6). Значимые траектории смещений общего центра тяжести тела. Диагноз: Подострый вестибулярный нейронит. Состояние после ОРВИ и острого правостороннего гайморита

● **Figure 4.** Mrs K., 56 y.o. Computerized dynamic posturography. Sensory organization test (conditions 5 and 6). Meaningful trajectories of gravity center body shifting. Diagnosis: Subacute vestibular neuronitis. Condition after acute viral respiratory infection and acute right-sided maxillary sinusitis



методик вестибулометрии у 20 из 24 пациентов с вестибулярным нейронитом выявлен хотя бы один из значимых признаков декомпенсированной стадии течения периферической вестибулярной дисфункции.

ВЫВОДЫ

Щадящие приемы последовательной вестибулометрии (скрининг-тестирование и компьютеризированные методики) служат главным способом диагностики периферических расстройств равновесия. При вестибулярном нейроните, протекающем по типу острой/подострой вестибулопатии, или обострении хронической ремиттирующей вестибулопатии объективные признаки декомпенсации вестибулярной функции отмечены в 88% случаев.

Сочетанное обнаружение глазодвигательных нарушений и расстройств постурального контроля при комплексной вестибулометрии позволяет повысить точность диагностики периферической вестибулярной дисфункции. Это выявлено у трети пациентов, страдающих острым/подострым вестибулярным нейронитом или обострением хронической формы этого заболевания и обследованных в ближайшие 7–14 дней от появления или возобновления расстройств равновесия соответственно.

Ключевым признаком активной стадии течения периферической вестибулярной дисфункции является спонтанный нистагм, выявляемый в условиях устранения фиксации взгляда. При вестибулярном нейроните этот объективный симптом обнаружен с очками Frenzel (в 12% случаев), при электронистагмографии (у 17% пациентов) и при видеонистагмографии (в 46% наблюдений).

Поступила / Received 11.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2022
Принята в печать / Accepted 12.12.2022

Список литературы / References

- Le T.N., Westerberg B.D., Lea J. Vestibular neuritis: recent advances in etiology, diagnostic evaluation, and treatment. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;82:87–92. <https://doi.org/10.1159/000490275>.
- Ahmadi S.-A., Vivar G., Navab N., Möhwald K., Maier A., Hadzhikolev H. et al. Modern machine-learning can support diagnostic differentiation of central and peripheral acute vestibular disorders. *J Neurol.* 2020;267(Suppl. 1):143–152. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09931-z>.
- Лихачев С.А., Аленикова О.А. Основные характеристики нистагма при периферическом вестибулярном синдроме. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2011;3(4):53–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17064279>.
- Likhachev S.A., Alenikova O.A. Basic characteristics of nystagmus in peripheral vestibular syndrome. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe.* 2011;3(4):53–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17064279>.
- Halmagyi G.M., Weber K.P., Curthoys I.S. Vestibular function after acute vestibular neuritis. *Restor Neurol Neurosci.* 2010;28(1):37–46. <https://doi.org/10.3233/RNN-2010-0533>.
- Jeong S.-H., Kim H.-J., Kim J.-S. Vestibular neuritis. *Semin Neurol.* 2013;33(3):185–194. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354598>.
- Busis S.N. A guide to neuro-otological diagnosis for the practicing otolaryngologist. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1965;209:1–65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5854664>.
- Парфенов В.А. (ред.). *Головокружение.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. Parfenov V.A. (ed.). *Vertigo.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)
- Desmond A.L. *Vestibular function: clinical and practice management.* New York, Stuttgart: Thieme; 2011.
- Зайцева О.В., Дайхес Н.А., Лиленко С.В., Свистушкин В.М., Морозова С.В., Кириченко И.М. *Головокружение (периферическое): клинические рекомендации.* М.; 2016.
- Zaitseva O.V., Daikhes N.A., Lilenko S.V., Svistushkin V.M., Morozova S.V., Kirichenko I.M. *Vertigo (peripheral): clinical recommendations.* Moscow; 2016. (In Russ.)
- Strupp M., Brandt T. Vestibular neuritis. *Semin Neurol.* 2009;29(5):509–519. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241040>.
- Лиленко С.В., Янов Ю.К., Ситников В.П. *Расстройства равновесия. Этиопатогенез и диагностика.* СПб.: РИА-МИА; 2005. 128 с.
- Lilenko S.V., Yanov Y.K., Sitnikov V.P. *Balance disturbances. Etiopathogenesis and diagnostics.* St Petersburg: RIA-MIA; 2005. 128 p. (In Russ.)
- Bergeniuss J., Perols O. Vestibular neuritis: a follow-up study. *Acta Otolaryngol.* 1999;119(8):895–899. <https://doi.org/10.1080/00016489950180243>.
- Дикс М.Р., Худ Д.Д. (ред.). *Головокружение.* М.: Медицина; 1987.
- Dix M.R., Hood J.D. (eds.). *Vertigo.* Moscow: Meditsina; 1987. (In Russ.)
- Weber P.C. *Computerized vestibular testing. Vertigo and disequilibrium: a practical guide to diagnosis and management.* New York, Stuttgart: Thieme; 2007.
- Wang W., Yang Y.C., Zhuang J.H., Li F., Gao B. Analysis of the difference between the results of caloric tests and video head pulse tests in patients with vestibular migraine and vestibular neuritis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018;32(9):647–652. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2018.09.002>.
- Lee J.W., Park J.S., Kim M.B. Clinical characteristics of acute vestibular neuritis according to involvement site. *Otol Neurotol.* 2019;40(6):797–805. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002226>.
- Fujimoto C., Egami N., Kinoshita M., Sugawara K., Yamasoba T., Iwasaki S. Postural stability in vestibular neuritis: age, disease duration, and residual vestibular function. *Laryngoscope.* 2014;124(4):974–979. <https://doi.org/10.1002/lary.24342>.
- Shim D.B., Song M.H., Park H.J. Typical sensory organization test findings and clinical implication in acute vestibular neuritis. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45(5):916–921. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.11.018>.
- Hong H.R., Shim D.B., Kim T.S., Shim B.S., Ahn J.H., Chung J.W. et al. Results of caloric and sensory organization testing of dynamic posturography in migrainous vertigo: comparison with Meniere's disease and vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(12):1236–1241. <https://doi.org/10.3109/00016489.2013.820343>.
- Лиленко С.В., Аникин И.А., Хамгушкева Н.Н. Острая периферическая вестибулярная дисфункция: диагностическая и лечебная тактика. *Медицинский совет.* 2020;(6):114–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-114-121>.

- Lilenko S.V., Anikin I.A., Khamgushkeeva N.N. Acute peripheral vestibular dysfunction: diagnostics and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(6):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-114-121>.
21. Левашов М.М., Лиленко С.В., Бахилина И.М. Количественная оценка нистагмических реакций с помощью ЭВМ. В: *Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Теоретические и практические проблемы современной вестибулологии»*. Санкт-Петербург, 29–30 октября, 1996. СПб.; 1996. Levashov M.M., Lilenko S.V., Bakhilina I.M. Quantative computerized evaluation of nystagmus reactions. In: *Abstracts of the All-Russian Scientific Conference "Theoretical and practical problems of modern vestibulology"*. St Petersburg, October 29–30, 1996. St Petersburg; 1996. (In Russ.)
22. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Лиленко А.С. Тест сенсорной организации в оценке односторонней периферической вестибулярной дисфункции. *Российская оториноларингология*. 2014;(3):66–72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/test-sensornoj-organizatsii-v-otsenke-odnostoronney-perifericheskoy-vestibulyarnoy-disfunktsii>. Lilenko S.V., Yanov Yu.K., Lilenko A.S. Sensory organization test in assessment of unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2014;(3):66–72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/test-sensornoj-organizatsii-v-otsenke-odnostoronney-perifericheskoy-vestibulyarnoy-disfunktsii>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Лиленко С.В.
 Концепция и дизайн исследования – Лиленко С.В.
 Написание текста – Лиленко С.В.
 Сбор и обработка материала – Лиленко С.В.
 Обзор литературы – Лиленко С.В., Сугарова С.Б., Лиленко А.С., Костевич И.В.
 Перевод на английский язык – Лиленко С.В., Лиленко А.С., Костевич И.В.
 Анализ материала – Лиленко С.В.
 Статистическая обработка – Костевич И.В.
 Редактирование – Лиленко С.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Лиленко С.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergei V. Lilenko
 Study concept and design – Sergei V. Lilenko
 Text development – Sergei V. Lilenko
 Collection and processing of material – Sergei V. Lilenko
 Literature review – Sergei V. Lilenko, Serafima B. Sugarova, Andrey S. Lilenko, Igor V. Kostevich
 Translation into English – Sergei V. Lilenko, Andrey S. Lilenko, Igor V. Kostevich
 Material analysis – Sergei V. Lilenko
 Statistical processing – Igor V. Kostevich
 Editing – Sergei V. Lilenko
 Approval of the final version of the article – Sergei V. Lilenko

Информация об авторах:

Лиленко Сергей Васильевич, д.м.н., руководитель вестибулярной лаборатории, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; профессор кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; lilenko@mail.ru
Сугарова Серафима Борисовна, к.м.н., заведующая отделом диагностики и реабилитации нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; sima.sugarova@gmail.com
Лиленко Андрей Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; aslilenko@gmail.com
Костевич Игорь Васильевич, к.м.н., врач-оториноларинголог, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; igor-doc.ne@mail.ru

Information about the authors:

Sergei V. Lilenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Vestibular Laboratory, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; lilenko@mail.ru
Serafima B. Sugarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnosis and Rehabilitation of Hearing Impairments, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; sima.sugarova@gmail.com
Andrey S. Lilenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Diagnosis and Rehabilitation of Hearing Impairments, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; aslilenko@gmail.com
Igor V. Kostevich, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Culture Ave., St Petersburg, 194291, Russia; igor-doc.ne@mail.ru

Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотика с позиции доказательной медицины

М.Д. Ардатская^{1✉}, ma@uni-med.ru, А.А. Анучкин², Л.И. Буторова², А.И. Павлов^{3,4}, Н.Р. Нугаева², Ж.В. Фаина³

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Филиал Военно-медицинской академии (г. Москва); 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7

³ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, г.о. Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1

⁴ Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Введение. В последние годы диарейный синдром – наиболее часто встречающееся клинически значимое негативное последствие антибактериальной терапии (АБТ), которое является первостепенной медико-социальной проблемой. Потенциальный риск развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) имеется при назначении любого антибиотика и при любой продолжительности курса лечения. В связи с этим требуется систематизация основных патогенетических аспектов формирования ААД и обоснование применения пробиотиков для профилактики ее развития и лечения.

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности, приверженности и переносимости синбиотика Флориоза, содержащего *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, инулин, витамины группы В, и эубиотика Бифиформ на основе *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum* в предупреждении развития ААД на фоне и после применения АБТ у стационарных пациентов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которым стационарно проводилась АБТ. 1-я группа (30 чел.) принимали синбиотик, 2-я группа (30 чел.) – эубиотик. Эффективность профилактического приема препаратов оценивалась к 12-му и 28-му дню терапии. Проводился анализ оценки пациентами эффективности и удовлетворенности лечением, исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) методом газожидкостной хроматографии кала и экспресс-тест на токсины А и В *Clostridium difficile*.

Результаты. В обеих группах не зафиксированы случаи развития ААД. Исследуемые средства сопоставимы по оценке их эффективности врачом и пациентами. Выявлена тенденция к более высокой оценке лечебного эффекта и удовлетворенности лечением с использованием синбиотика. Установлены изменения абсолютного и относительного содержания КЖК в кале пациентов от исходного уровня. Более выраженные положительные изменения количественного и качественного состава кислот Флориоза на фоне лечения Бифиформ выявлены у пациентов, принимавших синбиотик и имевших более 3 факторов риска.

Выводы. Синбиотик Флориоза и пробиотик Бифиформ – эффективные средства профилактики ААД. Синбиотик имеет преимущества в общей оценке эффективности проведенного лечения и удовлетворенности им пациентов, оказывает выраженный протективный эффект на состояние микробиоценоза кишечника на фоне и после отмены АБТ (что подтверждается динамикой КЖК в кале), может являться препаратом выбора для профилактики ААД, в том числе ассоциированной с *C. difficile*, у лиц, имеющих более 3 факторов риска развития ААД.

Ключевые слова: патогенез, профилактика, *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, инулин, витамины группы В, микробиоценоз, короткоцепочечные жирные кислоты в кале, Флориоза, Бифиформ

Для цитирования: Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фаина Ж.В. Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотика с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2023;17(6):113–125. <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine

Maria D. Ardatskaya^{1✉}, ma@uni-med.ru, Aleksander A. Anuchkin², Ludmila I. Butorova², Alexander I. Pavlov^{3,4}, Nelli R. Nugayeva², Zhanna V. Fadina³

¹ Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia

³ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia

⁴ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, diarrheal syndrome is the most common clinically significant negative effect of the antibiotic therapy (ABT), which constitutes a first-priority medical and social problem. The prescription of any antibiotic for any duration of treatment may cause a potential risk of developing antibiotic-associated diarrhea (AAD). In that regard, there is a need for the systematization of the main pathogenetic aspects of the development of AAD and the rationale for the use of probiotics to prevent its development and treatment.

Aim. To conduct a comparative evaluation of the efficacy, adherence and tolerability of a synbiotic Floriosa containing *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, inulin, B vitamins, and an eubiotic Biform containing *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium longum* for the prevention of the development of AAD during and after the use of ABT in inpatients.

Materials and methods. A total of 60 patients, which was used for the ABT in the hospital settings, were included in the study: the 1st group (30 patients) received a synbiotic, the 2nd group (30 patients) received an eubiotic. The efficacy of the preventive administration of drugs was assessed by Day 12 and 28 of the therapy. The methods included the patients' assessment of the efficacy and satisfaction with treatment, an assay of short-chain fatty acids (SCFAs) in feces via gas-liquid chromatography and a *Clostridium difficile* Toxin A + B rapid test.

Results. No cases of AAD were detected in both groups. The study drugs were comparable in terms of their efficacy assessment by the doctor and patients. A trend towards a higher assessment of the therapeutic effect and satisfaction with synbiotic therapy was observed. Changes in the absolute and relative content of SCFAs in the patients' feces from the baseline level were established. More pronounced positive changes in the quantitative and qualitative composition of acids due to the treatment were identified in the patients who received the synbiotic and had more than 3 risk factors.

Conclusions. The synbiotic Floriosa and probiotic Biform are effective drugs to prevent AAD. The synbiotic has advantages in terms of the overall assessment of the efficacy of the treatment and patient satisfaction, provides a pronounced protective effect on the intestinal microbiocenosis status during and after the ABT (as evidenced by the changes in SCFAs level in the feces), can be the drug of choice for the prevention of AAD, including AAD associated with *C. difficile* in individuals with more than 3 risk factors for the development of AAD.

Keywords: pathogenesis, prevention, *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, inulin, B vitamins, microbiocenosis, short-chain fatty acids in feces, Floriosa, Biform

For citation: Ardatskaya M.D., Anuchkin A.A., Butorova L.I., Pavlov A.I., Nugaeva N.R., Fadina Zh.V. Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(6):113–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – это послабления стула, хронологически связанные с применением антибиотиков при отсутствии других этиологических факторов диареи. В последние годы диарейный синдром, наиболее часто встречающееся клинически значимое негативное последствие антибактериальной терапии (АБТ), является первостепенной медико-социальной проблемой. По различным данным до 30% всех пациентов, получающих антибиотики, отмечают симптомы ААД. Более высокая частота ААД наблюдается у детей и полиморбидных пациентов пожилого возраста [1, 2].

ААД значительно влияет на комплаентность пациента, требует отмены или коррекции антимикробной терапии и часто становится причиной персистенции или рецидива инфекции, утяжеления течения основного заболевания, увеличивает стоимость лечения, провоцирует появление резистентных штаммов микроорганизмов [3].

Важно отметить, что, хотя симптомы ААД у большинства пациентов обычно появляются во время лечения,

примерно у 30% пациентов понос возникает в пределах 7–10 дней после прекращения приема антибактериального средства (иногда еще позже, на чем и основан акцент временного фактора в дефиниции – ААД). Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под ААД следует понимать развитие двух и более эпизодов неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней, на фоне или в течение 2 мес. после применения антибактериальных препаратов.

Частота возникновения симптомов ААД различается при применении различных антибиотиков. В качестве причин развития ААД в развитых странах лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением. Однако потенциальный риск развития ААД имеется при назначении любого антибиотика и при любой продолжительности курса лечения.

Механизмы формирования ААД гетерогенны. Большинство ученых считают, что универсальным патогенетическим механизмом ее развития является деструктивное влияние антибактериальных средств на микрофлору желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанное с прямым

бактерицидным и бактериостатическим воздействием на определенные штаммы, входящие в антимикробный спектр применяемого препарата. Лечение антибиотиками оказывает выраженное негативное влияние на количественный и качественный состав как полостной, так и пристеночной микробиоты кишечника, что проявляется изменением плотности и состава индигенной микробиоты, модификацией таксономического соотношения родов. Антибиотик-ассоциированный дисбиоз наиболее часто проявляется в виде снижения количества представителей Firmicutes и Bacteroidetes и избыточного роста представителей Enterobacteriaceae, что снижает устойчивость к колонизации патогенными бактериями и увеличивает возможность развития энтеропатогенных бактерий и антибиотикорезистентных штаммов [4].

При этом способ введения противомикробного средства не имеет большого значения. При пероральном приеме наряду с влиянием на кишечную микрофлору антибиотики оказывают местное действие непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки; при парентеральном введении антибактериальные препараты воздействуют на биоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретом тонкой и толстой кишки.

Нарушения кишечной экологии влияют на способность резидентной микробиоты противостоять чрезмерному росту условно-патогенных микроорганизмов, эндогенно присутствующих в микробиоте и (или) инвазии патогенных микроорганизмов [5].

Снижение метаболической активности облигатной микрофлоры, прерывание цепочек утилизации и синтеза веществ отдельными штаммами, попавшими в спектр действия антибиотика, сопровождаются формированием различных нарушений пищеварения, в первую очередь переваривания углеводов, что обуславливает развитие диареи осмотического типа. Параллельно нарушается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчной кислоты, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторный тип диареи).

Одним из ключевых механизмов развития ААД является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту в процессе метаболизма полисахаридов толстокишечной микрофлорой. Дефицит продукции бутирата приводит к нарушению абсорбции жидкости и электролитов колоноцитами, ухудшению энергообеспечения эпителия и, как следствие, нарушению целостности эпителиального барьера и повышению кишечной проницаемости, что, помимо ААД, создает риски развития воспалительных заболеваний кишечника и функциональных заболеваний толстой кишки [6, 7].

Повреждение слизисто-эпителиального барьера могут усугублять и сами антибиотики, либо оказывающие прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника (тетрациклин, неомицин) [8], либо вызывающие существенные изменения физико-химических свойств мукозного слоя толстой кишки (клавулановая кислота, ципрофлоксацин).

Причиной развития ААД могут быть побочные действия самих антибактериальных средств, патологически влияю-

щих на моторику и функцию ЖКТ. Так, например, входящие в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда клавулановая кислота и продукты ее метаболизма усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический тип диареи) за счет активации III фазы мигрирующего моторного комплекса, обеспечивающего в норме транзит в толстую кишку до половины общего объема содержимого тонкой кишки [9]. Все 14-членные макролиды, среди которых влияние на моторную функцию пищеварительного тракта наиболее изучено у эритромицина, являются агонистами рецептора мотилина [10]. Цефтриаксон и цефоперазон, нарушая дегидроксилирование желчных кислот, могут приводить к развитию билиарной недостаточности с нарушением процессов эмульгирования жиров и активации ферментов поджелудочной железы с развитием осмотического типа диареи [11]. При ААД, обусловленной преимущественно непосредственным влиянием антибактериального средства на стенку кишки, синдром диареи обычно купируется самостоятельно после прекращения приема антибиотика.

ААД, связанную с модуляцией состава микробиоценоза кишечника, подразделяют на два варианта. Первый – так называемая идиопатическая ААД – протекает без проявлений интоксикации и встречается в 70–80% всех случаев ААД. Название «идиопатическая» подчеркивает, что при этом состоянии в большинстве случаев не удается выявить конкретного возбудителя. Второй вариант – патоген-специфическая ААД, обусловленная избыточным ростом и повышением экспрессии факторов патогенности конкретными бактериальными агентами, встречается в 10–20% случаев. Чаще всего это *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* и *Klebsiella oxytoca*. При каждом из этих состояний патогенез развивающегося колита (преимущественно) имеет свои особенности и связан с продукцией этими бактериями токсинов. Наиболее изученным возбудителем патоген-специфической ААД в настоящее время является *C. difficile*. Известно, что до 6% здоровых лиц имеют в составе своей кишечной микробиоты эту бактерию в очень малом количестве. Благодаря тому, что *C. difficile* устойчива к действию большинства антибиотиков, во время АБТ в условиях подавления облигатной флоры кишечника она получает возможность избыточно размножаться. Основными факторами вирулентности инфекции *C. difficile* служат токсины А (TcdA) и В (TcdB), которые поражают эпителиальные клетки, выстилающие толстую кишку, и запускают каскад воспалительных процессов с выбросом лейкотриенов и цитокинов, приводя к повреждению колоноцитов [7, 12].

Несмотря на достижения последних лет, проблема лечения ААД у полиморбидных пациентов остается сложной задачей. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования показывают эффективность превентивного применения пробиотиков для предотвращения развития антибиотик-индуцированной диареи [13]. Информация о клиническом эффекте пробиотиков в профилактике ААД широко освещена в литературе. По результатам метаанализов отмечается выраженная польза от назначения пробиотиков, причем более существенная от комбинации пробиотических штаммов бактерий [14, 15].

В настоящее время мультиштаммовые (мультивидовые) пробиотики в комбинации с пребиотиками являются одними из наиболее удачных – по соотношению эффективности, хорошей переносимости и невысокой номинальной цены. В Российской Федерации представлен современный европейский пропребиотический комплекс – Флориоза (Витастронг®) (Farmaceutici Procemsa S.p.A., Италия), изготовленный согласно стандартам GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика) и Европейской фармакопеи.

Синбиотик Флориоза содержит фиксированную комбинацию из трех фенотипически и генотипически классифицируемых штаммов живых бактерий *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32. Они являются представителями естественной микрофлоры с высокой способностью к адгезии. В одном саше синбиотика Флориоза содержится 3 млрд КОЕ, что соответствует нормам ВОЗ и статусу квалифицированной презумпции безопасности в Европе Европейского агентства по безопасности продуктов питания (QPS – Qualified Presumption of Safety).

Все штаммы являются кислото-, желче- и пепсиноустойчивыми, не нуждаются в специальной защите кишечнорастворимой оболочкой. Эффективная способность данных штаммов восстанавливать нормальную иерархическую структуру доминирования видов в ЖКТ и безопасность перорального применения тщательно изучены и доказаны в клинической практике¹.

Среди лактобацилл пробиотический штамм *L. rhamnosus* Lr-32 широко известен и хорошо изучен, обладает рядом важных характеристик: высокой устойчивостью к кислотности в желудке и ЖКТ, хорошей адгезивностью и выраженной противомикробной активностью против многих патогенов. Снижает риск возникновения ААД; уменьшает интенсивность диареи при вирусных гастроэнтеритах; обладает эффективностью против патогенных штаммов, в частности *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* [16]. Кроме того, штаммы *L. rhamnosus* способны защищать от инфекции благодаря своему лектиноподобному белку, проявляющему выраженную ингибирующую активность против продукции биопленок различными патогенными микроорганизмами [17].

Из характеристик штамма *L. acidophilus* La-14 обращает на себя внимание высокая конкурентоспособность против патогенных бактерий в кишечной микробиоте, повышенная устойчивость к адгезии и колонизации, из метаболических эффектов – ферментация лактозы в просвете тонкой кишки [18].

Особо следует отметить тот факт, что лактобациллы не содержат плазмидной ДНК, опасной для распространения антибиотикоустойчивости среди других бактерий, что делает возможным их широкое лечебно-профилактическое использование. У лактобацилл распространены плазмиды с малыми молекулярными масса-

ми (менее 10 МД), которые не способны к самостоятельному переносу, к тому же у лактобацилл отсутствуют половые ворсинки, позволяющие микроорганизмам обмениваться генетической информацией [19].

Штаммы *B. lactis* Bl-04 в сравнительных исследованиях убедительно доказали свою способность к стабилизации микробиоты кишечника во время и после АБТ [20]. Для *B. lactis* Bl-04 доказано отсутствие потенциала переноса устойчивости к антибиотикам, высокая устойчивость к солям желчных кислот, соляной кислоте, резистентность к пепсину и панкреатину [19].

Несомненным преимуществом синбиотика Флориоза является содержание в нем достаточной дозы пребиотика инулина 800 мг, являющегося, с одной стороны, субстратом для питания пробиотических бактерий, но в то же время при ферментации инулина в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), прежде всего масляная кислота, снижается внутрипросветный pH.

Состав синбиотика Флориоза обогащен витаминами группы В: В₁ – 1,1 мг, В₂ – 1,4 мг, В₆ – 1,4 мг, В₁₂ – 2,5 мкг, что позволяет восполнить витаминдефицит, развивающийся вследствие нарушения их синтеза микрофлорой кишечника при антибиотик-индуцированном дисбактериозе.

Суммарное оздоравливающее действие штаммовых пробиотиков и пребиотика, входящими в состав Флориоза, проявляется сохранением/восстановлением нормальной микробиоты, вероятно: 1) путем прямого взаимодействия со сложной экосистемой кишечника и микрофлорой внутри просвета кишечника; 2) взаимодействием с кишечной слизью, энтероцитами, локальной иммунной системой слизистой оболочки кишки и кишечной нервной системой, определяя барьерные эффекты, участвуя в процессах пищеварения и прямого метаболического действия на кишечник, обеспечивая ферментативную активность; 3) через передачу сигналов за пределы кишечника в системную иммунную систему, печень и другие потенциальные органы [21].

На базе 3 Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий – Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского нами проведено проспективное постмаркетинговое наблюдательное исследование по оценке клинического ответа на применение биологически активной добавки Флориоза (БАД) (Витастронг®) (Farmaceutici Procemsa S.p.A., Италия) у пациентов на фоне и после АБТ для профилактики ААД в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования – провести оценку эффективности, приверженности и переносимости БАД Флориоза (Витастронг®) (порошок по 1,7 г в пакете-саше) и эубиотика Бифиформ® в предупреждении развития ААД на фоне и после применения АБТ у стационарных пациентов.

Препарат Бифиформ® выпускается в кишечнорастворимых капсулах, каждая из которых содержит пробиотические штаммы *Enterococcus faecium* не менее 10⁷ КОЕ, *Bifidobacterium longum* – не менее 10⁷ КОЕ.

¹ Флориоза Витастронг® (Florioza Vitastrong®) инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/florioza-vitastrong>.

Задачи исследования:

- 1) оценить эффективность профилактического приема пробиотической терапии в группах назначения синбиотика Флориоза (Витастронг®) и эубиотика Бифиформ® в отношении предупреждения развития ААД;
- 2) дать оценку приверженности и удовлетворенности пробиотической терапией в группах назначения синбиотика Флориоза (Витастронг®) и эубиотика Бифиформ® посредством анкетирования пациентов;
- 3) оценить переносимость синбиотика Флориоза (Витастронг®) путем регистрации всех нежелательных явлений (НЯ), возникших в ходе наблюдательного исследования (характер, выраженность и частота);
- 4) изучить состояние микробиоценоза у пациентов на фоне лечения по результатам исследования содержания КЖК в кале методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ-анализа) кала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 63 пациента, которым стационарно проводилась АБТ по поводу пневмонии или обострения хронического бронхита, имеющих высокий риск развития ААД. Все пациенты, включенные в наблюдательное исследование, с началом лечения антибактериальными препаратами параллельно принимали синбиотик Флориоза (Витастронг®) (исследуемая БАД) или эубиотик Бифиформ®.

Из исследования выбыли 3 пациента из-за установления у них инфицирования SARS-CoV-2, два пациента получали Флориоза (Витастронг®) и один – Бифиформ.

Исследование по протоколу закончили 60 человек. 1-я группа – 30 пациентов на фоне и после АБТ – принимала синбиотик Флориоза (Витастронг®) (порошок по 1,7 г в пакете-саше). Соотношение по полу: 25 (83,3%) мужчин, 5 (16,7%) женщин. Средний возраст 42,68 года. Исследуемый синбиотик Флориоза (Витастронг®) пациен-

ты в соответствии с инструкцией принимали во время еды один раз в день, рассасывая в полости рта содержимое 1 пакета-саше. 2-я группа – 30 пациентов на фоне и после АБТ – принимала препарат Бифиформ®. Соотношение по полу: 26 (86,7%) мужчин, 4 (13,3%) женщины. Средний возраст 41,19 года. Препарат Бифиформ® рекомендовалось принимать внутрь по 1 капсуле 2–3 раза в сутки. Группы не имели различий по характеру, длительности АБТ в период настоящей госпитализации (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, имели факторы риска развития ААД: повторные пребывания в стационаре, наличие конкурирующей патологии ЖКТ, в том числе воспалительные заболевания кишечника, цирроз печени, хирургические вмешательства на органах ЖКТ, недавний прием антибиотиков (табл. 2).

Эффективность профилактического приема исследуемой БАД и Бифиформа оценивалась к 12-му (±2) и к 28-му дню терапии. Пациенты вели дневниковые записи, где фиксировали все эпизоды диареи (день, сколько эпизодов послаблений), сопутствующую терапию и НЯ.

● **Таблица 1.** Антибактериальная терапия, проводимая в период наблюдения, n (%)

● **Table 1.** Antibacterial therapy conducted during the observation period, n (%)

Антибактериальные препараты	1-я группа – Флориоза (N = 30)	2-я группа – Бифиформ (N = 30)
Цефалоспорины третьего поколения	19 (63,33%), NOE = 19	20 (66,66%), NOE = 20
Карбапенемы	2 (6,66%), NOE = 2	2 (6,66%), NOE = 2
Макролиды	1 (3,33%), NOE = 1	1 (3,33%), NOE = 1
Фторхинолоны	4 (13,33%), NOE = 4	4 (13,33%), NOE = 4
Гликопептиды	4 (13,33%), NOE = 5	3 (10,0%), NOE = 3
Всего	30 (100,00%), NOE = 30	30 (100,00%), NOE = 30

Примечание. NOE – количество событий; N – количество пациентов в группе; n – количество пациентов как минимум с одним событием; % – (n/N) × 100.

● **Таблица 2.** Предшествующие/сопутствующие заболевания пациентов, включенных в исследование

● **Table 2.** Prior/concomitant diseases of patients included in the study

Основные предшествующие/сопутствующие заболевания	1-я группа – Флориоза (N = 30)	2-я группа – Бифиформ (N = 30)
Колит язвенный	5 (16,66%), NOE = 5	1 (3,33%), NOE = 1
Болезнь Крона	1 (3,33%), NOE = 1	1 (3,33%), NOE = 1
Дивертикулит толстой кишки	2 (6,66%), NOE = 2	2 (6,66%), NOE = 2
Перфорация стенки толстой кишки	1 (3,33%), NOE = 1	0 (0,00%), NOE = 0
Цирроз печени	1 (3,33%), NOE = 1	1 (3,33%), NOE = 1
Абсцесс печени	1 (3,33%), NOE = 1	1 (3,33%), NOE = 1
Пневмония (в течение последних 3 месяцев с приемом антибиотиков)	4 (13,33%), NOE = 4	11 (36,66%), NOE = 11
Хронический бронхит	13 (43,33%), NOE = 13	12 (40,0%), NOE = 12
Хроническая обструктивная болезнь легких	0 (0,00%), NOE = 0	1 (3,33%), NOE = 1
Хронический пиелонефрит	2 (6,66%), NOE = 2	0 (0,00%), NOE = 0
Всего	30 (100,00%), NOE = 30	30 (100,00%), NOE = 30

Примечание. NOE – количество событий; N – количество пациентов в группе; n – количество пациентов как минимум с одним событием; % – (n/N) × 100.

Общая оценка эффективности профилактического приема пробиотической терапии определялась врачом по 4-балльной шкале на основании имеющихся клинических данных (исследований, выполненных в рамках рутинной клинической практики) и расспроса пациента:

- 1 балл – очень плохая эффективность: развитие выраженной ААД, существенная отрицательная динамика клинических и (или) биохимических показателей;
- 2 балла – плохая эффективность: у пациента отмечались ААД, незначительная отрицательная динамика клинических и (или) биохимических показателей;
- 3 балла – удовлетворительная эффективность: у пациента отсутствовали эпизоды ААД, наличие незначительного улучшения клинических и (или) биохимических показателей;
- 4 балла – отличная эффективность: лечение привело к нормализации клинических и (или) биохимических показателей.

В качестве первичной конечной точки в данном исследовании была выбрана частота развития ААД к 12-му (± 2) дню от начала пробиотической терапии. Диарею предполагалось диагностировать в случае, если у пациента за 24 ч произойдет 2 или более эпизода жидкого стула в течение 2 и более дней последовательно.

В качестве вторичных конечных точек оценивались:

- 1) частота ААД к 28-му дню (т. е. количество пациентов, у которых развилась диарея);
- 2) средняя длительность диареи в течение 12 (± 2) и 28 дней (общее количество дней, в течение которых у пациента регистрировалась диарея);
- 3) средняя частота жидкого стула на 12-й (± 2) и 28-й день (средняя частота эпизодов жидкого стула в сутки) от начала приема пробиотиков.

По 5-балльным шкалам, согласно данным анкетирования, проводился анализ субъективной оценки пациентами эффективности и удовлетворенности лечением.

Шкала общей оценки эффективности лечением:

- 1 балл – очень плохая / недостаточная эффективность;
- 2 балла – плохая эффективность;
- 3 балла – удовлетворительная эффективность;
- 4 балла – хорошая эффективность;
- 5 баллов – очень хорошая эффективность.

Шкала общей оценки удовлетворенности лечением:

- 1 балл – лечением не удовлетворен;
- 2 балла – лечением по большей части не удовлетворен;
- 3 балла – затрудняюсь ответить;
- 4 балла – лечением по большей части удовлетворен;
- 5 баллов – лечением полностью удовлетворен.

Во время контрольных осмотров проводилась оценка основных показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела); регистрация НЯ, связанных с процедурами исследования.

Исследование КЖК в кале методом ГЖХ-анализа проводилось трижды: до начала приема Флориозы или Бифиформа, на 12-й (± 2) день (1-я точка) и по завершении приема пробиотиков (2-я точка).

Иммунохроматографический экспресс-тест для выявления токсинов А и В *C. difficile* в образцах кала назначал-

ся в рамках рутинной клинической практики на 12-й (± 2) день (1-я точка) и по завершении приема препаратов (2-я точка).

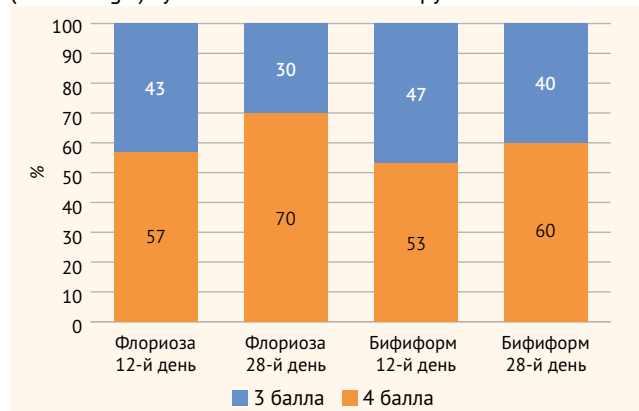
Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки ($M \pm m$ для $p < 0,05$). Для сравнения средних показателей относительных единиц между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (a) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии. Статистический анализ проводился с помощью критериев χ^2 Пирсона (chi), точного критерия Фишера (f), критерия Краскела – Уоллиса (kw), среднего арифметического значения (M), критерия Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ

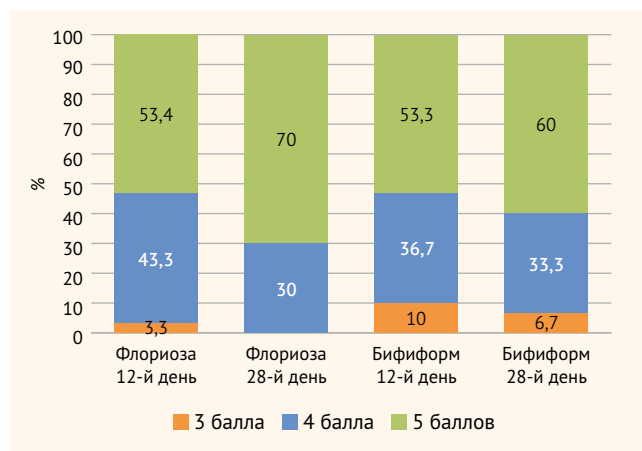
1. Частота развития ААД к 12-му дню от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ – 0% в обеих группах. Полное отсутствие эпизодов диареи отмечено и к 28-му дню исследования в обеих группах. Выделения токсинов А и В *C. difficile* в образцах кала у пациентов 1-й и 2-й группы не обнаружено в 100% случаев.
2. Общая оценка эффективности врачом на 12-й (± 2) и 28-й день от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ (рис. 1):
 - 1-я группа, 12-й (± 2) день: 3 и 4 балла – 13 (43,3%) и 17 (56,7%) пациентов соответственно; 28-й день: 3 и 4 балла – 9 (30%) и 21 (70%) пациент соответственно;
 - 2-я группа, 12-й (± 2) день: 3 и 4 балла – 14 (46,7%) и 16 (53,3%) пациентов соответственно; 28-й день: 3 и 4 балла – 12 (40%) и 18 (60%) пациентов соответственно.
 Высшая оценка эффективности лечения (4 балла) в 1-й группе на 12-й (± 2) и 28-й день исследования выявлялась чаще – соответственно в 1,1 и 1,2 раза.

● **Рисунок 1.** Общая оценка эффективности врачом на 12-й (± 2) и 28-й день от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ

● **Figure 1.** Overall evaluation of the effectiveness by the doctor on Day 12 (± 2) and 28 from initiation of Florioza (Vitastrong®) synbiotic or Biform therapy



● **Рисунок 2.** Общая оценка эффективности на 12-й (± 2) и 28-й день от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ
 ● **Figure 2.** Overall evaluation of the effectiveness on Day 12 (± 2) and 28 from initiation of Florioza (Vitastrong®) synbiotic or Bifiform therapy



3. Общая оценка эффективности на 12-й (± 2) и 28-й день от начала приема синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ (рис. 2):

■ 1-я группа, 12-й (± 2) день: 3, 4, 5 баллов – 1 (3,3%); 13 (43,3%) и 16 (53,3%) пациентов соответственно; 28-й день: 3, 4, 5 баллов – 0 (0%); 9 (30%) и 21 (70%) пациентов соответственно;

■ 2-я группа, 12-й (± 2) день: 3, 4, 5 баллов – 3 (10%); 11 (36,7%) и 16 (53,3%) пациентов соответственно; 28-й день: 3, 4, 5 баллов – 2 (6,7%); 10 (33,3%) и 18 (60%) пациентов соответственно.

По субъективной оценке эффективности лечения на 12-й (± 2) и 28-й день наименьший балл 3 отметили 16,7% пациентов 2-й группы против 3,3% пациентов 1-й группы. Наивысшим баллом 5 оценили эффективность лечения 70% пациентов 1-й группы, что на 10% больше по сравнению со 2-й группой.

4. Удовлетворенность пациента проведенным лечением (профилактическим приемом исследуемого синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ (рис. 3):

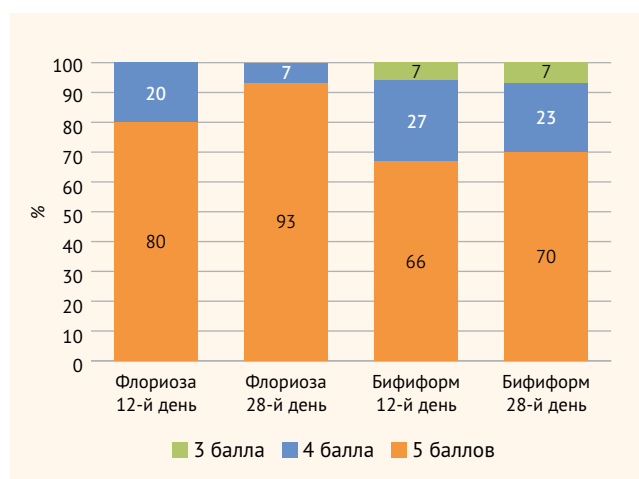
■ 1-я группа, 12-й (± 2) день: 3, 4, 5 баллов – 0 (0%); 6 (20%) и 24 (80%) пациентов соответственно; 28-й день: 3, 4, 5 баллов – 0 (0%); 2 (6,7%) и 28 (93,3%) пациентов соответственно;

■ 2-я группа, 12-й (± 2) день: 3, 4, 5 баллов – 2 (6,7%); 8 (26,7%) и 20 (66,6%) пациентов соответственно; 28-й день: 3, 4, 5 баллов – 2 (6,7%); 7 (23,3%) и 21 (70%) пациент соответственно.

В обеих исследуемых группах отмечена высокая приверженность к терапии, хорошая переносимость, НЯ не отмечены ни у одного пациента, включенного в исследование.

С целью исследования динамики изменения микробиоценоза были определены КЖК у пациентов, получающих антибиотики параллельно с приемом исследуемого синбиотика Флориоза (1-я группа) или Бифиформом (2-я группа).

● **Рисунок 3.** Удовлетворенность пациента проведенным лечением – профилактическим приемом синбиотика Флориоза (Витастронг®) или препарата Бифиформ
 ● **Figure 3.** Patient satisfaction with the treatment (prophylactic use Florioza (Vitastrong®) synbiotic or Bifiform



Методом ГЖХ-анализа были определены КЖК: уксусная (C2), пропионовая (C3), изомасляная (изо-C4), масляная (C4), изовалериановая (изо-C5), валериановая (C5), изокапроновая (изо-C6) и капроновая (C6) кислота в кале пациентов обеих групп.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК, профилей C2 – C4, значений анаэробных индексов в кале пациентов 1-й и 2-й группы представлены в табл. 3.

Выявлено исходное снижение абсолютной концентрации кислот в кале пациентов как в 1-й, так и во 2-й группе по сравнению с нормой (в 3,39 и 1,8 раза соответственно).

При анализе данных на фоне лечения отмечена тенденция к увеличению абсолютного содержания КЖК C2 – C6 в кале у пациентов изучаемых групп. При этом в 1-й группе пациентов абсолютная концентрация кислот увеличилась в 1,87 раза против 1,09 во 2-й группе (1-я точка) и в 2,58 раза против 1,12 во 2-й группе (2-я точка).

Анализ профилей (относительной концентрации) ($pCn = Cn / (C2 + C3 + C4)$) отдельных КЖК (уксусной, пропионовой и масляной кислоты), вносящих основной вклад в общее содержание КЖК C2 – C6, приводит к выводу, что никаких статистически значимых изменений в относительной концентрации уксусной, пропионовой и масляной кислоты ни в одной из групп как до, так и в процессе лечения не определяется.

Дополнительно для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс (АИ)². АИ –

² При расчете АИ необходимо учесть формальную степень окисления продуктов брожения. Для оценки степени окисления органических соединений обычно используют отношение сумм формальных зарядов атомов водорода и кислорода в молекуле. Например, в молекуле формальдегида CH_2O это отношение равно единице – $[2H(+1):1O(-2)] = 1$. В этом случае принимают, что степень окисления молекулы равна нулю. Два дополнительных атома водорода изменяют степень окисления соединения на –1, один дополнительный атом кислорода – на +1. Тогда степени окисления уксусной, пропионовой и масляной кислот будут 0, –1, –2 соответственно. Иными словами, пропионовая и масляная кислоты более восстановлены, чем уксусная. Умножая степени окисления продуктов на их частоты, мы можем оценивать окислительно-восстановительный баланс брожения. В нашем исследовании для упрощения АИ рассчитывается по вышеуказанной формуле.

● **Таблица 3.** Результаты изучения абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (C2 – C6), профилей C2 – C4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокилот рИзоCn в кале у пациентов исследуемых групп исходно и на фоне лечения, М ± m

● **Table 3.** The results of the assay of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2 – C6), C2 – C4 profiles, anaerobic index values, the total relative content of isoacids p(isoCn) in feces of patients of the study groups at baseline and during therapy, M ± m

Группа	Σ (C2 – C6), мг/г	Уксусная кислота, pC2, ед.	Пропионовая кислота, pC3, ед.	Масляная кислота, pC4, ед.	АИ, ед.	Δ АИ _{норма} / Δ АИ _{лечение} , ед.	рИзоCn
Норма	10,51 ± 2,50	0,634 ± 0,022	0,189 ± 0,009	0,176 ± 0,009	–0,576 (±0,012)	0	0,059 ± 0,003
1-я группа до лечения	3,11 ± 1,23*	0,686 ± 0,059	0,171 ± 0,047	0,143 ± 0,024	–0,458 ± 0,057***	Δ АИ _{норма} = 0,118***	0,093 ± 0,028*
1-я группа 1-я точка	5,86 ± 1,54*	0,649 ± 0,057	0,196 ± 0,049	0,155 ± 0,026	–0,541 ± 0,053	Δ АИ _{норма} = 0,035 Δ АИ _{лечение} = –0,083	0,086 ± 0,21*
1-я группа 2-я точка	8,03 ± 2,04**	0,641 ± 0,049	0,184 ± 0,042	0,175 ± 0,032	–0,560 ± 0,048	Δ АИ _{норма} = 0,016, Δ АИ _{лечение} = –0,102	0,067 ± 0,019
2-я группа до лечения	5,82 ± 1,48	0,648 ± 0,052	0,187 ± 0,034	0,165 ± 0,028	–0,543 ± 0,054***	Δ АИ _{норма} = 0,033***	0,088 ± 0,020*
2-я группа 1-я точка	6,33 ± 1,52	0,659 ± 0,054	0,186 ± 0,033	0,156 ± 0,022	–0,519 ± 0,050	Δ АИ _{норма} = 0,057 Δ АИ _{лечение} = 0,024	0,084 ± 0,019**
2-я группа 2-я точка	6,54 ± 1,56	0,652 ± 0,046	0,189 ± 0,031	0,159 ± 0,023	–0,534 ± 0,049	Δ АИ _{норма} = 0,042 Δ АИ _{лечение} = 0,009	0,079 ± 0,018*

Примечание. М ± m – p < 0,05.

* p < 0,05 по сравнению показателей исследуемых групп с нормой. ** p < 0,05 по сравнению показателей между исследуемыми группами. *** p < 0,05 по сравнению показателей исследуемых групп до и после лечения.

это отношение суммы концентраций (C) восстановленных кислот к менее восстановленным: (C_пропионовая + C_масляная) / C_уксусная [22].

Как видно из *табл. 3*, выявлены более значимые отклонения АИ от нормы в основной группе. Значения АИ составили –0,458 ± 0,057 ед. при Δ АИ_{норма} 0,118 ед. 1-я группа и –0,543 ± 0,054 ед. при Δ АИ_{норма} 0,033 ед. 2-я группа. На фоне лечения показатели АИ отклоняются в область нормальных значений. При этом отмечается более выраженная динамика АИ в основной группе.

Нами было оценено абсолютное содержание изокилот в кале у пациентов 1-й и 2-й группы. Выявлено повышение относительного содержания кислот в обеих группах (*табл. 3*). На фоне лечения (1-я и 2-я точка) отмечается снижение их долевого участия, более выраженное в 1-й группе (*табл. 3*).

При детальном анализе исследования параметров КЖК можно выделить 2 типа изменения профиля C2 – C4: при 1-м типе наблюдается повышение относительного количества уксусной кислоты, при 2-м – повышение относительного содержания пропионовой и (или) масляной кислоты (по сравнению с группой здоровых лиц).

Так как данные параметры коррелированы, возможно, это отразилось на результатах общего анализа. Поэтому все пациенты 1-й и 2-й группы для проведения дальнейшего сравнительного анализа были распределены на подгруппы в зависимости от относительной концентрации уксусной кислоты: подгруппа I (аэробный тип, 13 пациентов) с исходной относительной концентрацией уксусной кислоты больше 0,634 ед. и подгруппа II (анаэробный тип, 17 пациентов) с исходной относительной концентрацией уксусной кислоты меньше 0,634 ед.

2-я группа аналогичным образом была разделена на две подгруппы: подгруппа I (аэробный тип, 14 пациентов) и подгруппа II (анаэробный тип, 16 пациентов).

Результаты относительного содержания C2 – C4 кислот, значений анаэробных индексов в кале пациентов в зависимости от типа изменений профиля уксусной, пропионовой и масляной кислоты представлены в *табл. 4* и 5.

Исходно у пациентов в 1-й группе I (аэробного) типа наблюдался выраженный дисбаланс в профиле C2 – C4 с повышением относительного содержания уксусной кислоты, снижением относительного содержания пропионовой и особенно масляной кислоты. Прием Флориозы привел к положительным изменениям в профиле C2 – C4. В частности, отмечены значимые изменения в снижении относительного содержания уксусной кислоты, повышении относительных значений пропионовой и масляной кислоты (1-я точка) и фактически нормальные показатели профиля C2 – C4 к окончанию лечения (2-я точка).

Значение АИ у пациентов в 1-й группе I (аэробного) типа резко отличалось от нормальных показателей: Δ АИ_{норма} составило 0,342 ед. На фоне лечения показатели АИ вышли из области слабо отрицательных значений и отклонились в область нормальных значений: с –0,234 ± 0,025 до –0,407 ± 0,028 ед. 1-я точка и до –0,515 ± 0,031 ед. 2-я точка. При этом Δ АИ_{лечение} составила –0,173 ед. 1-я точка и –0,281 ед. 2-я точка. К концу лечения разница показателей с нормой составила 0,061 ед.

Во 2-й группе I (аэробного) типа исходно наблюдаются менее выраженные изменения в относительном содержании уксусной, пропионовой и масляной кислоты при сравнении с показателями основной подгруппы и с нормой. На фоне лечения препаратом Бифиформ также отмечены положительные изменения в профиле C2 – C4: выявлено снижение относительного содержания уксусной кислоты, повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислоты (1-я точка) и фактически нормальные показатели относительного содержания C2 и C3 кислот к окончанию лечения (2-я точка).

● **Таблица 4.** Результаты изучения абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (C2 – C6), профилей C2 – C4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокилот рИзоСп в кале у пациентов исследуемых групп исходно и на фоне лечения (I тип), $M \pm m$

● **Table 4.** The results of the assay of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2 – C6), C2 – C4 profiles, anaerobic index values, the total relative content of isoacids p(isoCn) in feces of patients of the study groups at baseline and during therapy (type I), $M \pm m$

Группа	Уксусная кислота, рС2, ед.	Пропионовая кислота, рС3, ед.	Масляная кислота, рС4, ед.	АИ, ед.	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} / \Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$, ед.	рИзоСп
Норма	0,634 ± 0,022	0,189 ± 0,009	0,176 ± 0,009	–0,576 (±0,012)	0	0,059 ± 0,003
1-я группа (I тип) до лечения	0,810 ± 0,039****	0,101 ± 0,023****	0,089 ± 0,020****	–0,234 ± 0,025****	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,342$	0,118 ± 0,032*
1-я группа (I тип) 1-я точка	0,711 ± 0,030**	0,169 ± 0,025**	0,120 ± 0,021**	–0,407 ± 0,028**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,169$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = -0,173$	0,078 ± 0,022**
1-я группа (I тип) 2-я точка	0,660 ± 0,027**	0,174 ± 0,020**	0,166 ± 0,017**	–0,515 ± 0,031**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,061$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = -0,281$	0,067 ± 0,019**
2-я группа (I тип) до лечения	0,710 ± 0,031****	0,142 ± 0,021****	0,148 ± 0,022****	–0,408 ± 0,025****	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,168$	0,094 ± 0,031*
2-я группа (I тип) 1-я точка	0,690 ± 0,029*	0,160 ± 0,021**	0,150 ± 0,019*	–0,449 ± 0,032*	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,127$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = -0,041$	0,091 ± 0,029*
2-я группа (I тип) 2-я точка	0,668 ± 0,028**	0,177 ± 0,021**	0,155 ± 0,017*	–0,498 ± 0,029**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,078$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = -0,090$	0,087 ± 0,028**

Примечание. $M \pm m$ – $p < 0,05$.

* $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп с нормой. ** $p < 0,05$ по сравнению показателей между исследуемыми группами. *** $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп до и после лечения. **** Для сравнения и подтверждения достоверности средних показателей относительных единиц между изучаемыми группами использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

● **Таблица 5.** Результаты изучения абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (C2 – C6), профилей C2 – C4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокилот рИзоСп в кале у пациентов исследуемых групп исходно и на фоне лечения (II тип), $M \pm m$

● **Table 5.** The results of the assay of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2 – C6), C2 – C4 profiles, anaerobic index values, the total relative content of isoacids p(isoCn) in feces of patients of the study groups at baseline and during therapy (type II), $M \pm m$

Группа	Уксусная кислота, рС2, ед.	Пропионовая кислота, рС3, ед.	Масляная кислота, рС4, ед.	АИ, ед.	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} / \Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$, ед.	рИзоСп
Норма	0,634 ± 0,022	0,189 ± 0,009	0,176 ± 0,009	–0,576 (± 0,012)	0	0,059 ± 0,003
1-я группа (II тип) до лечения	0,529 ± 0,024****	0,257 ± 0,024****	0,214 ± 0,021****	–0,890 ± 0,042****	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,314$	0,082 ± 0,021*
1-я группа (II тип) 1-я точка	0,587 ± 0,027*	0,222 ± 0,021**	0,191 ± 0,020**	–0,703 ± 0,038**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,127$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = 0,187$	0,077 ± 0,019*
1-я группа (II тип) 2-я точка	0,622 ± 0,029**	0,194 ± 0,020**	0,184 ± 0,017****	–0,608 ± 0,030**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,032$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = 0,282$	0,061 ± 0,025**
2-я группа (II тип) до лечения	0,587 ± 0,026****	0,232 ± 0,022****	0,181 ± 0,022****	–0,703 ± 0,035****	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,127$	0,079 ± 0,020*
2-я группа (II тип) 1-я точка	0,640 ± 0,031**	0,212 ± 0,019**	0,148 ± 0,016****	–0,562 ± 0,029*	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = -0,014$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = 0,168$	0,077 ± 0,019*
2-я группа (II тип) 2-я точка	0,636 ± 0,029**	0,211 ± 0,018**	0,153 ± 0,017****	–0,572 ± 0,029**	$\Delta \text{АИ}_{\text{норма}} = 0,004$ $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}} = 0,131$	0,071 ± 0,018**

Примечание. $M \pm m$ – $p < 0,05$.

* $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп с нормой. ** $p < 0,05$ по сравнению показателей между исследуемыми группами. *** $p < 0,05$ по сравнению показателей исследуемых групп до и после лечения. **** Для сравнения и подтверждения достоверности средних показателей относительных единиц между изучаемыми группами использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

Изменение значений во 2-й группе I (аэробного) типа АИ было менее выражено по сравнению с нормальными показателями: $\Delta \text{АИ}_{\text{норма}}$ составила 0,168 ед. Динамика показателей АИ была менее выражена: с $-0,408 \pm 0,025$ ед.

до $-0,449 \pm 0,032$ ед. 1-я точка и до $-0,498 \pm 0,029$ ед. 2-я точка. При этом $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$ составило $-0,041$ ед. 1-я точка и $-0,090$ ед. 2-я точка. К концу лечения разница показателей с нормой составила 0,078 ед.

После лечения отмечается снижение относительного содержания изокислот, более выраженное ($p < 0,05$) в 1-й группе (табл. 4).

Исходно у пациентов в 1-й группе II (анаэробного) типа также наблюдался выраженный дисбаланс в профиле C2 – C4 с повышением относительного содержания пропионовой и масляной кислоты, снижением относительного содержания уксусной кислоты. На фоне приема Флориозы в 1-й группе II (анаэробного) типа наблюдаются положительные изменения в профиле C2 – C4. В частности, отмечены значимые изменения в отношении снижения относительного содержания пропионовой и масляной кислоты, повышения относительного значения уксусной кислоты (1-я точка) и фактически нормальные показатели к окончанию лечения (2-я точка).

Значение АИ у пациентов в 1-й группе II (анаэробного) типа резко отличалось от нормальных показателей: $\Delta \text{АИ}_{\text{норма}}$ составила $-0,314$ ед. На фоне лечения показатели АИ вышли из области резко отрицательных значений и отклонились в область нормальных значений: с $-0,890 \pm 0,042$ ед. до $-0,703 \pm 0,038$ ед. 1-я точка и до $-0,608 \pm 0,030$ ед. 2-я точка. При этом $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$ составило $0,187$ ед. 1-я точка и $0,282$ ед. 2-я точка. К концу лечения разница показателей с нормой составила $0,032$ ед.

Во 2-й группе II (анаэробного) типа исходно наблюдаются менее выраженные изменения в относительном содержании уксусной, пропионовой и масляной кислоты при сравнении с показателями основной подгруппы и с нормой.

На фоне лечения также отмечены изменения в профиле C2 – C4: выявлено снижение относительного содержания пропионовой и особенно масляной кислоты, повышение относительного содержания уксусной кислоты (1-я точка). К окончанию лечения (2-я точка) определяются нормальные показатели относительного содержания уксусной кислоты, повышенные показатели относительного содержания пропионовой кислоты и резко сниженное относительное содержание масляной кислоты.

Во 2-й группе II (анаэробного) типа изменение значений АИ было менее выражено по сравнению с нормальными показателями: $\Delta \text{АИ}_{\text{норма}}$ составила $-0,127$ ед.

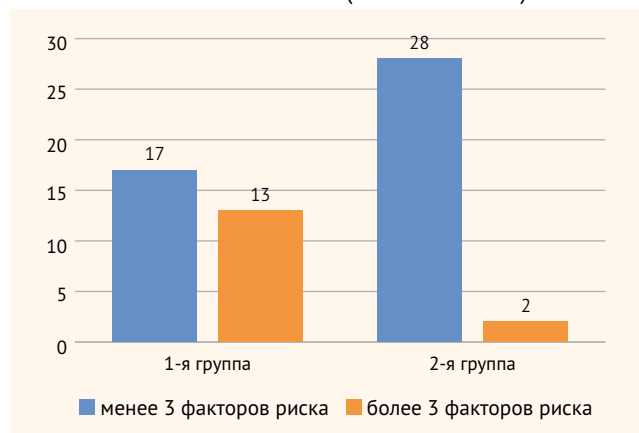
Динамика показателей АИ была менее выражена: с $-0,703 \pm 0,035$ ед. до $-0,562 \pm 0,029$ ед. 1-я точка и до $-0,572 \pm 0,029$ ед. 2-я точка. При этом $\Delta \text{АИ}_{\text{лечение}}$ составило $0,168$ ед. 1-я точка и $0,131$ ед. 2-я точка. К концу лечения разница показателей с нормой составила $0,004$ ед., что можно трактовать как ложноположительный результат за счет дисбаланса в относительном содержании пропионовой и масляной кислоты.

После лечения отмечается снижение относительного содержания изокислот, более выраженное ($p < 0,05$) в 1-й группе (табл. 4).

Для понимания выявленных более выраженных изменений исходных параметров КЖК у пациентов основной группы, которые не могли быть объяснены с позиции критериев включения пациентов в исследование с целью формирования сопоставимых групп, мы дополнительно проанализировали факторы риска развития ААД (рис. 4)

● **Рисунок 4.** Распределение пациентов изучаемых групп в зависимости от факторов риска развития антибиотик-ассоциированной диареи (анамнестические данные)

● **Figure 4.** Distribution of patients in the study groups depending on the risk factors for the development of antibiotic-associated diarrhea (anamnestic data)



с акцентом на их количестве, приходящемся на каждого пациента (тяжесть сопутствующих заболеваний, частота госпитализаций, длительность АБТ в периоды, предшествующие настоящей госпитализации, ААД в анамнезе, сопутствующая терапия основного заболевания).

Как видно из рис. 4, пациенты основной группы имели большее количество факторов риска развития ААД. По нашему мнению, это и сказалось на более драматичных исходных нарушениях микробиоценоза у изучаемой группы. Но при этом мы можем констатировать выраженные положительные сдвиги параметров КЖК на фоне приема синбиотика как при применении АБТ, так и после ее окончания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, включенные в исследование, получали АБП по поводу пневмонии или обострения хронического бронхита и имели высокие риски развития ААД. При одновременном приеме с антибиотиками синбиотика Флориоза или Биформ не зафиксировано эпизодов диареи на протяжении всего времени исследования. Это позволяет сделать вывод, что одновременный прием синбиотика Флориоза или пробиотика Биформ с антибактериальными препаратами оказывает профилактический эффект в отношении развития ААД у пациентов многопрофильного стационара с факторами риска развития диарейного синдрома. При этом Флориоза оказывает более выраженное профилактическое действие в отношении развития ААД у пациентов с наличием более 3 факторов риска.

При сравнительном анализе клинической эффективности препаратов по данным объективного обследования (жалобы, физикальный статус, результаты клинических исследований, выполненные в рамках рутинной клинической практики) установлено, что отличная эффективность лечения у пациентов, получавших синбиотик Флориозу, отмечалась чаще на 12-й (± 2) и 28-й день лечения в среднем в 1,2 раза.

Тенденция к более высокой оценке лечебного эффекта синбиотика Флориоза отмечена и на основании анализа субъективных ощущений пациентов. По данным анкет более высокие баллы эффективности лечения на 28-й день терапии дали пациенты 1-й группы: они оценили эффективность лечения на 5 баллов (как очень хорошую) в 1,2 раза чаще по сравнению с пациентами, принимавшими Бифиформ.

Таким образом, можно предположить, что изучаемая БАД синбиотик Флориоза (Витастронг®) не только оказывает профилактическое действие в отношении развития ААД, но и в большей степени, чем Бифиформ проявляет нормализующее влияние на баланс кишечных бактерий во время и после АБТ. Это предположение нашло подтверждение при изучении КЖК в кале у пациентов, включенных в исследование. Нами было выявлено исходное снижение абсолютной концентрации кислот в кале пациентов обеих групп пробиотической терапии по сравнению с нормой, причем более выраженные изменения отмечались в 1-й группе (пациенты, получавшие синбиотик Флориоза (Витастронг®)). Данный факт свидетельствует о резком снижении численности и активности резидентной микрофлоры, особенно у пациентов основной группы.

На фоне лечения отмечена тенденция к увеличению абсолютного содержания КЖК С2 – С6 в кале у пациентов изучаемых групп, что свидетельствует о повышении численности и активности представителей индигенной микробиоты, особенно выраженном в основной группе.

Нами было выделено два типа изменения профиля С2 – С4: при I типе наблюдается повышение относительного количества уксусной кислоты, при II – повышение относительного содержания пропионовой и (или) масляной кислоты (по сравнению с группой здоровых лиц). Изменения данных параметров связаны с активизацией аэробных микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной микрофлоры – микроорганизмов *E. coli*, стрептококков и стафилококков (при I типе) или активизацией анаэробных микроорганизмов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий, фузобактерий, клостридий – при II типе.

Значения анаэробных индексов при различных типах изменения профиля кислот свидетельствуют об изменении среды обитания микроорганизмов, способствующей росту либо аэробных, либо анаэробных популяций микрофлоры³ [23]. При этом исходно более выраженные изменения в профиле С2 – С4 кислот, свидетельствующие о глубоком дисбалансе аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов, были установлены у пациентов основной группы (группа терапии синбиотиком Флориоза (Витастронг®)).

На фоне лечения отмечаются выраженные положительные изменения в профиле кислот у пациентов основной подгруппы. При I типе повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислоты можно связать с увеличением количества и активности представителей бактерий, продуцирующих пропионат и бутират. При II типе повышение относительного содержания

уксусной кислоты можно связать с увеличением количества и активности представителей молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий, являющихся продуцентами уксусной и молочной кислоты), а изменение содержания пропионовой и масляной кислоты, по-видимому, связано как со снижением активности факультативной анаэробной флоры, так и с восстановлением их утилизации клетками кишечника за счет восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Уникальность такого действия (протективного на фоне АБТ и восстанавливающего микробиоценоз после окончания курса антибактериальных препаратов) объясняется составом синбиотика Флориоза: активностью штаммов, входящих в состав препарата, пребиотическим компонентом (инулином), осуществляющим благотворное воздействие на микробиоту и синтез КЖК, и витаминным комплексом (группа В), нормализующим моторику ЖКТ.

В группе терапии препаратом Бифиформ также отмечена положительная динамика КЖК в кале пациентов I типа, свидетельствующая о восстановлении микробиоценоза кишечника, однако менее выраженная по сравнению с основной группой. При II типе отмечается нормализация (или тенденция к нормализации) состава микроорганизмов, продуцентов уксусной и пропионовой кислоты. Однако обращает на себя внимание резкое снижение масляной кислоты на фоне АБТ и после окончания курса, что свидетельствует о гибели бутиратпродуцирующей флоры и об отсутствии ее восстановления на фоне пробиотической терапии.

Динамика содержания изокилот в обеих группах объясняется снижением активности представителей микрофлоры (факультативной и условно-патогенной), обладающей протеолитической активностью, более выраженным у пациентов основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Флориоза (Витастронг®) (Farmaceutici Procemsa S.p.A, Италия) и Бифиформ® (АО ГлаксоСмитКляйн Хелскер, Россия) являются эффективными средствами для профилактики ААД, в том числе ассоциированной с *C. difficile*.
2. Исследуемые средства в целом сопоставимы по оценке их эффективности врачом на 12-й (± 2) и 28-й день от начала приема.
3. Флориоза (Витастронг®) и Бифиформ характеризуются хорошей переносимостью, отсутствием развития НЯ.
4. Флориоза (Витастронг®) имеет следующие преимущества:

- по общей оценке эффективности пациентами на 12-й (± 2) и 28-й день от начала приема и по удовлетворенности пациентами проведенным лечением;

- оказывает выраженный протективный эффект на состояние микробиоценоза кишечника на фоне АБТ и восстанавливающий эффект после отмены антибактериальных средств (что подтверждается динамикой КЖК в кале); увеличение суммарного абсолютного содержания КЖК свидетельствует о повышении численности и активности

³ Ардатовская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 299 с.

представителей индигенной микробиоты; происходит восстановление (или тенденция к восстановлению) качественного состава микроорганизмов, в том числе обладающих протеолитической активностью, причем тенденция к нормализации микробиоты отмечается как при аэробном, так и при анаэробном типе ее исходного нарушения;

■ может являться пробиотиком выбора для профилактики ААД, в том числе ассоциированной с *C. difficile*, у лиц, имеющих более трех факторов риска развития ААД. 

Поступила / Received 30.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2023
Принята в печать / Accepted 17.02.2023

Список литературы / References

- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998;16(5):292–307. <https://doi.org/10.1159/000016879>.
- Ливзан М.А., Федорин М.М. Антибиотик-ассоциированная диарея в практике клинициста: подходы к профилактике и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(5):259–265. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-259-265>.
- Livzan M.A., Fedorin M.M. Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice: preventive and therapeutic approaches. *RMJ. Medical Review*. 2022;6(5):259–265. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-259-265>.
- Зайцев А.А., Власова А.В. Комплаентность антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей. *Фарматека*. 2016;6(4):43–48. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34172>.
- Zaitsev A.A., Vlasova A.V. Compliance with antibiotic therapy for respiratory tract infections. *Фарматека*. 2016;6(4):43–48. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34172>.
- Schubert A.M., Sinani H., Schloss P.D. Antibiotic-Induced Alterations of the Murine Gut Microbiota and Subsequent Effects on Colonization Resistance against *Clostridium difficile*. *mBio*. 2015;6(4):e00974. <https://doi.org/10.1128/mBio.00974-15>.
- Francino M.P. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>.
- Leonel A.J., Alvarez-Leite J.I. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(5):474–479. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835665fa>.
- Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И., Туаева Е.М., Саятина Е.В. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника в практике клинициста. М.: Прима Принт; 2020. 53 с. Режим доступа: <http://zacofalk.ru/files/34b9d611ea28e0715b9f91f13759f34a1581081985.pdf>.
- Ardatskaya M.D., Topchiiy T.B., Butorova L.I., Tuaeva E.M., Sayutina E.V. Antibiotic-associated intestinal lesions in the practice of a clinician. Moscow: Prima Print; 2020. 53 p. (In Russ.) Available at: <http://zacofalk.ru/files/34b9d611ea28e0715b9f91f13759f34a1581081985.pdf>.
- Dobbins W.O. 3rd, Herrero B.A., Mansbach C.M. Morphologic alterations associated with neomycin induced malabsorption. *Am J Med Sci*. 1968;255:63–77. <https://doi.org/10.1097/00000441-196801000-00011>.
- Gomez R., Fernandez S., Aspirot A., Punati J., Skaggs B., Mousa H., Di Lorenzo C. Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):780–784. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e32824204e4>.
- Peeters T., Matthijs G., Depoortere I., Cachet T., Hoogmartens J., Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol*. 1989;257(3 Pt 1):G470–474. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1989.257.3.G470>.
- Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):702–710. <https://doi.org/10.1086/514958>.
- Sun X., Savidge T., Feng H. The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. *Toxins (Basel)*. 2010;2(7):1848–1880. <https://doi.org/10.3390/toxins2071848>.
- 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>.
- Zoppi G., Cinquetti M., Benini A., Bonamini E., Minelli E. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. *Curr Ther Res*. 2001;62(5):418–435. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(01\)89006-8](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(01)89006-8).
- Timmerman H.M., Koning C.J., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics – A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004;96(3):219–233. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.05.012>.
- Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149–1157. <https://doi.org/10.1111/apt.13404>.
- Mantegazza C., Molinari P., DAuria E., Sonnino M., Morelli L., Zuccotti G.V. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on Lactobacillus rhamnosus GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res*. 2018;128:63–72. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.001>.
- Liu F., Wen K., Li G., Yang X., Kocher J., Bui T. et al. Dual functions of Lactobacillus acidophilus NCFM as protection against rotavirus diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):169–176. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000197>.
- Morovic W., Roper J.M., Smith A.B., Mukerji P., Stahl B., Rae J.C., Ouwehand A.C. Safety evaluation of HOWARU® Restore (Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bi-04 and B. lactis Bi-07) for antibiotic resistance, genomic risk factors, and acute toxicity. *Food Chem Toxicol*. 2017;110:316–324. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.10.037>.
- Engelbrektsen A., Korzenik J.R., Pittler A., Sanders M.E., Klaenhammer T.R., Leyer G., Kitts C.L. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 5):663–670. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.47615-0>.
- Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010;140(3):671S–676S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.113779>.
- Гунзалус И., Стайнер Р. (ред.). *Метаболизм бактепуи*. М.: Издательство: 1963. 450 с.
- Gunsalus I.C., Stanier R.J. (eds.). *The bacteria. A treatise on structure and function. Vol. II. Metabolism*. New York; London: Academic Press; 1961. 617 p.
- Готтшальк Г. *Метаболизм бактепуи*. М.: Мир; 1982. 310 с. Режим доступа: <https://djvu.online/file/hWQ5uAJ2D1AS>.
- Gottschalk G. *Bacterial Metabolism*. New York: Springer; 1986. 359 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1072-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ардатская М.Д.
Концепция и дизайн исследования – Ардатская М.Д.
Написание текста – Ардатская М.Д., Буторова Л.И.
Сбор и обработка материала – Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фаина Ж.В.
Обзор литературы – Ардатская М.Д., Буторова Л.И.
Перевод на английский язык – Буторова Л.И.
Анализ материала – Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Павлов А.И., Нугаева Н.Р., Фаина Ж.В.
Статистическая обработка – Ардатская М.Д., Буторова Л.И.
Редактирование – Ардатская М.Д., Буторова Л.И.
Утверждение окончательного варианта статьи – Ардатская М.Д.

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria D. Ardatskaya
Study concept and design – Maria D. Ardatskaya
Text development – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova
Collection and processing of material – Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Alexander I. Pavlov, Nelli R. Nugayeva, Zhanna V. Fadina
Literature review – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova
Translation into English – Ludmila I. Butorova
Material analysis – Maria D. Ardatskaya, Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Alexander I. Pavlov, Nelli R. Nugayeva, Zhanna V. Fadina
Statistical processing – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova
Editing – Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova
Approval of the final version of the article – Maria D. Ardatskaya

Информация об авторах:

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; SPIN-код: 3344-4093; <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>; ma@uni-med.ru

Анучкин Александр Анатольевич, к.м.н., полковник медицинской службы, доцент заместитель начальника кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; SPIN-код: 9060-5899; <https://orcid.org/0000-0002-8469-7196>; terapevtreab@yandex.ru

Буторова Людмила Ивановна, к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; SPIN-код: 5234-1810; <https://orcid.org/0000-0003-4689-2844>; ludmilabutorova@mail.ru

Павлов Александр Игоревич, к.м.н., заместитель начальника по медицинской части, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого; 143420, Россия, Московская область, г.о. Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1; профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; SPIN-код: 5966-7080; <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>; doctor-pavlov@mail.ru

Нугаева Нелли Раилевна, к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; <https://orcid.org/0000-0002-1938-7829>; nellinugaeva@rambler.ru

Фадина Жанна Вячеславовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог; Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого; 143420, Россия, Московская область, г.о. Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9830-320X>; fadina@inbox.ru

Information about the authors:

Maria D. Ardatskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>; ma@uni-med.ru

Aleksander A. Anuchkin, Cand. Sci. (Med.), Colonel of the Medical Service, Associate Professor, Deputy Head of the Department of Therapy of Urgent Vaults, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8469-7196>; terapevtreab@yandex.ru

Ludmila I. Butorova, Cand. Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Urgent Stone Therapy, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4689-2844>; lyudmilabutorova@mail.ru

Alexander I. Pavlov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Medical Units, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; Professor of the Department of Therapy with a Course in Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>; doctor-pavlov@mail.ru

Nelli R. Nugayeva, Cand. Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Emergency Cranes Therapy, Branch of the Military Medical Academy in Moscow; 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1938-7829>; nellinugaeva@rambler.ru

Zhanna V. Fadina, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9830-320X>; fadina@inbox.ru

Современные лечебные диетические продукты питания в комплексной терапии хронического рефлюкс-гастрита, не ассоциированного с НР-инфекцией

О.Н. Минушкин¹, И.В. Зверков¹, Л.В. Масловский¹, В.С. Иневатова², Ю.Г. Кузнецова^{1✉}, Julia_alina777@mail.ru, Т.Л. Пилат³

¹ Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Айдиคลินิก; 142304, Россия, Московская область, Чехов, ул. Гагарина, д. 37

³ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

Резюме

Введение. Диетическое питание является одним из важнейших методов и физиологичным лечебно-профилактическим подходом при хроническом рефлюкс-гастрите (ХРГ), не ассоциированном с *Helicobacter pylori* (НР) инфекцией.

Цель. Проанализировать эффективность и безопасность применения специализированного лечебного питания (производства «ЛЕОВИТ нутрио») при хроническом рефлюкс-гастрите (ХРБ), не ассоциированном с НР-инфекцией, в фазе обострения.

Материалы и методы. В сравнительное рандомизированное исследование были включены 40 пациентов с ХРГ, не ассоциированным с НР-инфекцией, в фазе обострения. В течение месячного курса в контрольной группе (20 пациентов) использовалась стандартная диетотерапия, а в основной группе (20 пациентов) диетотерапия проводилась с применением специализированных диетических продуктов. Изучена динамика клинических проявлений, изменений на эзофагогастродуоденоскопии, показателей анализа крови, степени тяжести дисбактериоза. Статистическую обработку результатов исследований проводили с определением значимости средних значений, используя t-критерий Стьюдента.

Результаты. Установлено, что исследуемое специализированное лечебное питание (каша овсяная с травами и семенем льна, суп-пюре овощной с травами и овсянкой, кисель желудочный ЛЕОВИТ) обладают приятными органолептическими свойствами, не вызывают явлений непереносимости и аллергических проявлений, восстанавливают пищеварение, улучшают состояние микрофлоры кишечника, улучшают качество жизни пациентов. По данным эндоскопических исследований в пищеводе у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой статистически достоверно чаще встречалась нормальная слизистая оболочка (95 против 60% случаев) и реже – катаральный эзофагит (5 против 40% случаев). Число пациентов с примесью желчи в просвете желудка в основной группе по сравнению с контрольной группой обнаруживались достоверно реже – в 20% случаев против 75%.

Заключение. Исследованный подход к диетотерапии с применением специализированного лечебного питания при ХРГ полностью безопасен и рекомендован авторами для длительного применения у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: заболевания желудочно-кишечного тракта, болевой синдром, воспалительный процесс, лечебно-профилактический подход, диетотерапия

Для цитирования: Минушкин О.Н., Зверков И.В., Масловский Л.В., Иневатова В.С., Кузнецова Ю.Г., Пилат Т.Л. Современные лечебные диетические продукты питания в комплексной терапии хронического рефлюкс-гастрита, не ассоциированного с НР-инфекцией. *Медицинский совет.* 2023;17(6):126–133. <https://doi.org/10.21518/ms2023-095>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern therapeutic dietary foods in the complex therapy of chronic reflux gastritis, not associated with HP infection

Oleg N. Minushkin¹, Igor V. Zverkov¹, Leonid V. Maslovskii¹, Victoria S. Inevatova², Yuliya G. Kuznetsova^{1✉}, Julia_alina777@mail.ru, Tatiana L. Pilat³

¹ Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² Idiclinic; 37, Gagarin St., Chekhov, Moscow Region, 142304, Russia

³ Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia

Abstract

Introduction. Dietary nutrition is one of the most important and physiological therapeutic and preventive approaches for chronic reflux gastritis (CRG), not associated with HP infection.

Aim. To analyze the effectiveness and safety of the use of specialized therapeutic nutrition (produced by LEOVIT) in chronic reflux gastritis (CRG), not associated with HP infection, in the acute phase.

Materials and methods. A comparative randomized study included 40 patients with CRG, not associated with HP infection, in the acute phase. During the one-month course, standard diet therapy was used in the control group (20 patients), and in the patients of the main group (20 patients), diet therapy was carried out using specialized dietary products. The dynamics of clinical manifestations, changes

in esophagogastroduodenoscopy (EGDS), blood test parameters, and the severity of dysbiosis were studied. Statistical processing of the research results was carried out with the determination of the significance of the mean values using the Student's t-test.

Results. It was found that the studied specialized therapeutic nutrition (oatmeal porridge with herbs and flax seed, vegetable soup with herbs and oatmeal, gastric jelly LEOVIT) have pleasant organoleptic properties, do not cause intolerance and allergic manifestations, restore digestion, improve the state of intestinal microflora, improve the quality of life of patients. According to endoscopic studies in the esophagus of patients in the main group, compared with patients in the comparison group, "normal" mucosa was statistically significantly more common (95 vs. 60% of cases) and catarrhal esophagitis was less common (5 vs. 40% of cases). The number of patients with an admixture of bile in the lumen of the stomach in patients of the main group compared with patients of the control group was found significantly less frequently in 20% of cases versus 75% of cases.

Conclusion. The investigated approach to diet therapy with the use of specialized therapeutic nutrition in CRG is completely safe and recommended by the authors for long-term use in patients with this pathology.

Keywords: diseases of the gastrointestinal tract, pain syndrome, inflammatory process, treatment-and-prophylactic approach, diet therapy

For citation: Minushkin O.N., Zverkov I.V., Maslovskii L.V., Inevatova V.S., Kuznetsova Yu.G., Pilat T.L. Modern therapeutic dietary foods in the complex therapy of chronic reflux gastritis, not associated with HP infection. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):126–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-095>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее частых осложнений с разнообразными симптомами (изжога, срыгивание и др.), обусловленными забросом содержимого желудка в пищевод, во многих странах мира. Распространенность ГЭРБ значительно различается в разных регионах: от 18,1 до 27,8% в Северной Америке и от 8,8 до 25,9% в Европе по данным метаанализа [1]. Распространенность указанной патологии в Российской Федерации также высока и варьирует от 11,3 до 23,6% [2]. ГЭРБ является одним из подтвержденных основных факторов риска развития злокачественной аденокарциномы пищевода и ее предвестника – синдрома Барретта, и этот риск резко возрастает с увеличением продолжительности симптомов ГЭРБ [3–6], что делает ГЭРБ глобальной проблемой для общественного здравоохранения.

Диетическое питание является одним из важнейших методов и физиологичным лечебно-профилактическим подходом при хроническом рефлюкс-гастрите (ХРГ), не ассоциированном с *Helicobacter pylori* (НР) инфекцией.

При ХРГ в фазе обострения рекомендуется вариант стандартной щадящей диеты с механическим и химическим щажением. Предложенный вариант диеты используется в основном в условиях стационара, однако пациенты с ХРГ в фазе обострения чаще всего могут проходить курсы диетотерапии как амбулаторно в поликлинических условиях, так и самостоятельно на дому. Разработанные в последние годы в Российской Федерации специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания дают возможность осуществлять диетическую коррекцию нарушений при ГЭРБ в амбулаторных условиях. Наиболее клинически исследованными специализированными продуктами для этих целей являются лечебно-профилактические продукты питания производства ООО «ЛЕОВИТ нутрио» (Россия). Это обусловлено тем, что в состав указанных специализированных лечебных продуктов входят активные компоненты лекарственных растений, нормализующие процессы секреции и всасывания, благоприятно влияющие

на репаративные и иммунные процессы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что было показано в многочисленных клинических исследованиях при различных заболеваниях ЖКТ [7–13].

Целью настоящего исследования является оценка эффективности специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания при ХРГ, не ассоциированном с НР-инфекцией.

В связи с поставленной целью сформированы следующие **задачи**:

- 1) определить динамику эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) на фоне применения специализированных лечебных продуктов питания при болезнях ЖКТ производства ООО «ЛЕОВИТ нутрио» (далее – специализированные лечебные продукты питания) и стандартной диеты с механическим и химическим щажением у пациентов;
- 2) исследовать в кале степень тяжести дисбактериоза в динамике применения специализированных лечебных продуктов питания у пациентов;
- 3) изучить динамику клинических проявлений (по данным индивидуального дневника) применения специализированных лечебных продуктов питания и стандартной диеты с механическим и химическим щажением у пациентов;
- 4) изучить динамику показателей общего анализа крови и биохимии крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), общий билирубин, креатинин) при применении специализированных лечебных продуктов питания у пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 20 пациентов основной группы с ХРГ, не ассоциированным с НР-инфекцией, в фазе обострения и 20 пациентов с хроническим гастритом (ХГ), не ассоциированным с НР-инфекцией, в фазе обострения (группа сравнения).

Критерии включения:

- ХРГ (билиарный), не ассоциированный с НР-инфекцией;
- ХГ, не ассоциированный с НР-инфекцией.

Критерии исключения:

- ХГ, ассоциированный с НР-инфекцией;
- язвенная болезнь любой локализации;
- хронические болезни легких, сердца в стадии декомпенсации;
- опухолевая патология;
- прием препаратов, влияющих на слизистую оболочку (СО) желудка (нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты и т. д.).

Эффективность применения специализированных лечебных продуктов питания производства ООО «ЛЕОВИТ нутрио» и продуктов стандартной диеты с механическим и химическим щажением в динамике лечения оценивалась:

- 1) по данным изменений на ЭГДС у пациентов двух групп с морфологией биоптатов СО у ряда пациентов;
- 2) по данным изменений в кале степени тяжести дисбактериоза до и после применения специализированных лечебных продуктов питания;
- 3) по динамике клинических проявлений (дневник наблюдений) у двух групп пациентов;
- 4) по динамике показателей анализа крови и биохимии крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, креатинин) до и после применения специализированных продуктов питания.

В работе анализировались два вида диет.

1. В основной группе применялась ежедневная диета с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO:

- завтрак – каша овсяная с травами и семенем льна;
- второй завтрак – кисель желудочный;
- обед – суп-пюре овощной с травами;
- полдник – кисель желудочный;
- ужин – каша овсяная с травами и семенем льна.

После приема указанных продуктов через 30–60 мин пациентам назначали дополнительное питание на выбор в течение 1 мес., в состав которого входили тефтели мясные, курица отварная, биточки мясные отварные, котлеты рыбные паровые, рулет мясной запеченный, запеканка творожная, запеканка картофельная, фаршированная отварным протертым мясом, омлет паровой, кефир, желе, суфле, хлеб пшеничный.

2. Группа сравнения получала стандартную диету с механическим и химическим щажением.

Для определения степени тяжести дисбактериоза в динамике приема специализированных лечебных продуктов питания использовалась классификация дисбактериоза кишечника по отечественным стандартам, предложенным в 2015 г. [14].

Безопасность и переносимость лечения оценивалась по фиксации побочных эффектов и их динамике.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с определением значимости средних значений, используя t-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий был использован альтернативный двусторонний анализ Фишера и χ^2 с поправкой Йейтса для малых чисел. Различия считались значимыми при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 20 пациентов, страдавших ХРГ, не ассоциированным с НР, у которых исходно по результатам исследования биоптатов из тела желудка (ТЖ) и пилорического отдела желудка (ПЖ) с помощью морфологической окраски по Романовскому – Гимзе и клеточным НР-инфекция исключалась. По полу пациенты распределились следующим образом: 12 мужчин и 8 женщин. Возраст пациентов колебался в пределах от 12 до 78 лет, составив в среднем $54,8 \pm 6,2$ года. Длительность заболевания у пациентов составила в среднем $10,2 \pm 1,7$ года.

По данным ЭГДС установлено (табл. 1), что у 20 обследованных пациентов в нижней трети пищевода выявлен катаральный эзофагит (КЭ), который у 6 пациентов (30% случаев) носил диффузный характер. У пациентов в просвете желудка определялась примесь желчи в 100% случаев, при этом у пациентов в ТЖ фиксировалась неизменная СО в 5% случаев (1 чел.), поверхностный гастрит (ПГ) в 95% случаев (19 чел.) и среди последнего очаговый ПГ в 65% случаев (13 чел.) и диффузный ПГ в 30% случаев (6 чел.), а в ПЖ обнаруживался ПГ в 100% случаев (20 чел.) и среди ПГ, наоборот, очаговый ПГ в 15% случаев (3 чел.) и диффуз-

● **Таблица 1.** Результаты исследования эндоскопических показателей в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке у пациентов исходно и после курса диетического лечения, $M \pm m$

● **Table 1.** The results of the study of endoscopic parameters in the esophagus, stomach and duodenum in patients at baseline and after a course of dietary treatment, $M \pm m$

Данные ЭГДС	Исходно		После диетотерапии	
	%	n	%	n
Пищевод: НК, ГПОД	35 $\pm$ 11	7	35 $\pm$ 11	7
Слизистая оболочка в норме	70 $\pm$ 9	14	95 $\pm$ 5*	19*
Катаральный эзофагит	30 $\pm$ 9	6	5 $\pm$ 5*	1*
Желудок: желчь в просвете есть	100	20	20 $\pm$ 8*	4*
Желчи в просвете нет	0	0	80 $\pm$ 5*	16*
ТЖ: слизистая оболочка в норме	5 $\pm$ 5	1	60 $\pm$ 11*	12*
Поверхностный гастрит (ПГ):	95 $\pm$ 8	19	40 $\pm$ 11*	8*
Очаговый ПГ	65 $\pm$ 11	13	40 $\pm$ 11*	8*
Диффузный ПГ	30 $\pm$ 10	6	0*	0
ПЖ: слизистая оболочка в норме	0	0	0	0
ПГ:	100	20	100	10
Очаговый ПГ	15 $\pm$ 11	3	85 $\pm$ 9*	17*
Диффузный ПГ	85 $\pm$ 9	17	15 $\pm$ 11*	3*
ДК: желчь есть	100	20	30 $\pm$ 10*	6*
Желчи нет	0	0	70 $\pm$ 11*	12*
ДК: слизистая оболочка в норме	25 $\pm$ 10	5	55 $\pm$ 7*	11*
Поверхностный дуоденит	75 $\pm$ 10	15	45 $\pm$ 7*	9*
Кишечная лимфазктазия	10 $\pm$ 7	2	0	0

Примечание. НК – недостаточность кардии; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; ТЖ – тело желудка; ПЖ – пилорический отдел желудка; ПГ – поверхностный гастрит; ДК – двенадцатиперстная кишка.
* Достоверные различия по сравнению с исходным ($P < 0,05$).

ный ПГ в 85% случаев (17 чел.). В двенадцатиперстной кишке (ДК) неизменная СО и поверхностный дуоденит (ПД) встречались в 25% (5 чел.) и 75% случаев (15 чел.), а также в 10% случаев (2 чел.) кишечная лимфазктазия.

После лечения диетой с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO по данным ЭГДС в пищеводе количество пациентов с КЭ сократилось с 30% (6 чел.) до 5% (1 чел.), при этом число пациентов с неизменной СО увеличилось с 70% (14 чел.) до 95% (19 чел.), данные носили достоверный характер. Число пациентов с примесью желчи в просвете желудка сократилось со 100% (20 чел.) до 20% случаев (4 чел.). Число пациентов с очаговым ПГ в ТЖ сократилось с 65% (13 чел.) до 40% (8 чел.) и диффузным ПГ – с 30% (6 чел.) до 0%, причем у них обнаруживалась неизме-

● **Таблица 2.** Показатели анализа кала на дисбактериоз после приема специализированных лечебных продуктов питания ЛЕОВИТ

● **Table 2.** Indicators of stool analysis for dysbacteriosis after taking specialized therapeutic food products LEOVIT

Микрофлора	Нормальные показатели	Норма		Снижены		Повышены		Нет	
		%	п	%	п	%	п	%	п
Нормофлора:									
• бифидобактерии;	10^9-10^{10}	95	19	5	1	0	0	0	0
• лактобактерии;	10^7-10^8	85	17	15	3	0	0	0	0
• клостридии;	10^5	100	20	0	0	0	0	0	0
• энтерококки	10^3-10^8	100	20	0	0	0	0	0	0
Патогенные энтеробактерии	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E. coli:									
• E. coli типичные;	10^7-10^8	90	18	10	2	0	0	0	0
• E. coli лактозонегативные;	$<10^5$	95	19	5	1	0	0	0	0
• E. coli гемолитические	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Условно-патогенные энтеробактерии:									
• Klebsiella spp.;	$<10^4$	95	19	5	1	0	0	0	0
• Citrobacter spp.;	$<10^4$	95	19	0	0	0	0	0	0
• Proteus spp.;	$<10^4$	100	20	0	0	0	0	0	0
• Enterobacter spp.;	$<10^4$	100	20	0	0	0	0	0	0
• другие энтеробактерии.	$<10^4$	100	20	0	0	0	0	0	0
Стафилококки:									
• Staphylococcus aureus;	0	0	0	0	0	0	0	0	0
• другие стафилококки.	$\leq 10^4$	100	20	0	0	0	0	0	0
Дрожжеподобные грибы рода Candida albicans	0	0	0	0	0	0	0	0	0

● **Таблица 3.** Результаты изучения в кале степеней тяжести дисбактериоза в динамике лечения больных ХРГ

● **Table 3.** Results of studying the severity of dysbacteriosis in the feces in the dynamics of treatment of patients with CRG

Степень тяжести	Исходно		После диетотерапии	
	%	п	%	п
0-я	10 ± 7	2	80 ± 5*	16
1-я	50 ± 10	10	15 ± 11*	3
2-я	30 ± 9	6	5 ± 5*	1
3-я	10 ± 7	2	0	0

* Достоверные различия по сравнению с исходным (P < 0,05).

ненная СО в 60% случаев (12 чел.). В ПЖ количество пациентов с ПГ фиксировалось в 100% случаев (20 чел.), и среди них очаговый ПГ увеличился с 15% (3 чел.) до 85% случаев (17 чел.) за счет уменьшения диффузного ПГ с 85% (17 чел.) до 15% (3 чел.) случаев. В ДК число пациентов с неизменной СО увеличилось с 25% (5 чел.) до 55% случаев (11 чел.) за счет уменьшения ПД с 75% (15 чел.) до 45% (9 чел.) соответственно с исчезновением кишечной лимфазктазии, при этом данные носили достоверный характер. В просвете ДК желчь стала определяться в 30% случаев (8 чел.) вместо 100% (20 чел.) исходно.

Таким образом, по данным ЭГДС показано, что прием в течение месяца специализированных лечебных продуктов питания (суп-пюре овощной с травами и овсянкой ЛЕОВИТ GASTRO, каша овсяная с травами и семенем льна ЛЕОВИТ GASTRO, кисель желудочный ЛЕОВИТ) оказался эффективным в полном купировании обострения в пищеводе у 95% пациентов, в желудке и в ДК у 55% пациентов, а у остальных зафиксировано уменьшение степени выраженности воспаления в СО.

Исследование параметров дисбактериоза показало, что до проведения диетической коррекции у пациентов были снижены показатели нормофлоры: бифидобактерии в 35%, лактобактерии в 70%, энтерококки в 5%, *Escherichia coli* типичные и лактазонегативные в 60% и в 5% случаев (1 чел.) одновременно, а также были повышены показатели среди нормофлоры: клостридии в 15%, среди условно-патогенных бактерий клебсиеллы в 30% и цитобактерии в 10% случаев, среди патогенных бактерий *E. coli* гемолитические в 15% и стафилококк золотистый в 20% случаев.

В исследовании показано (табл. 2), что у пациентов через месяц после приема специализированных лечебных продуктов питания ЛЕОВИТ остались сниженными показатели среди нормофлоры: бифидобактерии в 5%, лактобактерии в 15%, *E. coli* типичные в 10% и лактазонегативные в 5% случаев, а среди условно-патогенных бактерий клебсиеллы в 5% случаев. При этом остальные показатели нормофлоры и условно-патогенных бактерий вернулись к норме, также не были обнаружены патогенные бактерии.

Полученные данные, представленные в табл. 2, послужили основанием для характеристики степени тяжести дисбактериоза кишечника исходно и после приема пациентами специализированных лечебных продуктов питания ЛЕОВИТ в течение месяца (табл. 3).

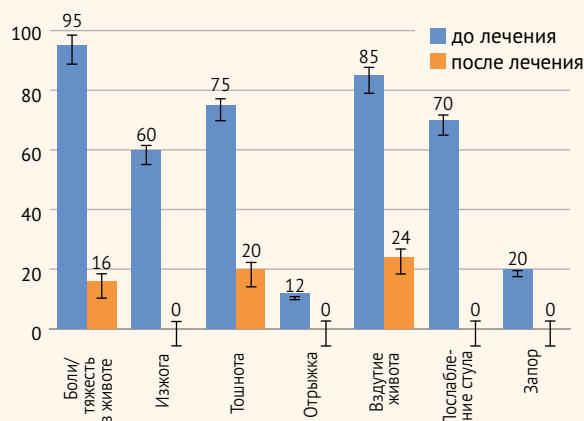
В качестве критериев терапии продуктами питания ЛЕОВИТ оценивалась динамика клинических симптомов. Результаты исследования полученных результатов представлены на рис. 1 и табл. 4.

Таким образом, показано, что по сравнению с исходными данными после лечения у 80% (16 пациентов) дисбактериоз не выявлен, а у 20% (4 пациентов) наблюдалась 1-я и 2-я степень тяжести дисбактериоза кишечника.

Как следует из полученных данных, после диетотерапии у пациентов основной группы боли или тяжесть в животе, тошнота и вздутие купировались в среднем в 80% случаев в сроки от 10 до 20 дней и в 20% случаев симптомы были невыраженными; изжога, отрыжка воздухом, послабление стула (диарея) и запор купировались в 100% случаев в сро-

● **Рисунок 1.** Результаты изучения клинических проявлений у пациентов исходно и после диетического лечения специализированным лечебным питанием ЛЕОВИТ, М ± m

● **Figure 1.** The results of the study of clinical manifestations in patients at baseline and after dietary treatment with specialized therapeutic nutrition LEOVIT, М ± m



● **Таблица 4.** Результаты изучения клинических проявлений у пациентов основной и контрольной группы исходно и после диетического лечения, М ± m

● **Table 4.** Results of the study of clinical manifestations in patients of the main and control groups at baseline and after dietary treatment, М ± m

Симптом	Основная группа				Контрольная группа			
	До лечения		Купированы		До лечения		Купированы	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Боли/тяжесть в животе	95 ± 5	19	84 ± 5**	16	80 ± 5	16	45 ± 8*	9
Изжога	60 ± 11	12	100*	12	55 ± 11	11	100*	12
Тошнота	75 ± 10	15	80 ± 10**	12	65 ± 10	13	20 ± 12*	3
Отрыжка	50 ± 12	10	100*	10	60 ± 12	12	100*	12
Вздутие живота	85 ± 8	17	76 ± 13**	13	70 ± 10	14	24 ± 13*	4
Послабление стула	70 ± 10	14	100*	14	50 ± 11	10	100*	10
Запор	20 ± 9	4	100*	4	30 ± 10	6	100*	6

* Достоверные различия по сравнению с исходным (p < 0,05).

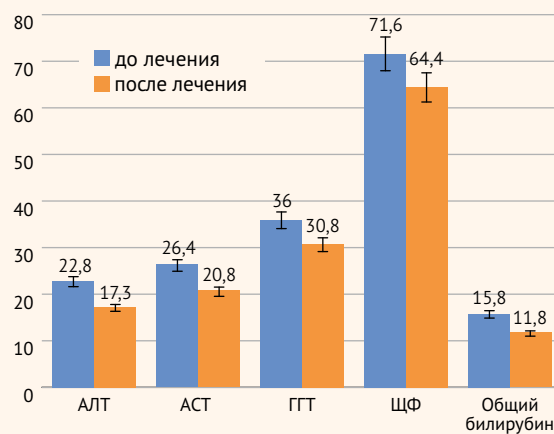
** Достоверные различия между группами пациентов (p < 0,05).

ки от 13 до 24 дней. В исследованиях показано, что клинические проявления исходно у пациентов основной группы и группы сравнения достоверно не различались. В то же время после лечения у пациентов основной группы чаще купировались боли/тяжесть в животе у 84% пациентов против 45% пациентов в группе сравнения, тошнота – у 80% против у 20% пациентов и вздутие живота – у 76% против 24% пациентов, а остальные симптомы (изжога, отрыжка воздухом, послабление стула и запор) у пациентов обеих групп купировались в 100% случаев.

Таким образом, в клинических исследованиях установлено, что прием специализированных лечебных продуктов питания ЛЕОВИТ в течение месяца оказался эффективным у 80% пациентов в купировании клинических проявлений: боль или тяжесть в животе, тошнота

● **Рисунок 2.** Результаты изучения биохимических показателей цитолиза и холестаза у пациентов в динамике лечения, М ± m

● **Figure 2.** The results of the study of biochemical parameters of cytolysis and cholestasis in patients in the course of treatment, М ± m



и вздутие, которые можно отнести к основной патологии, а изжога, отрыжка воздухом, послабление стула и запор, скорее всего, относятся к функциональным, так как частота их встречаемости и купирование в 100% случаев свидетельствуют об этом. Исследования не выявили каких-либо явлений непереносимости и побочных эффектов. Показано, что переносимость лечения была хорошей.

Результаты исследований общего анализа крови (показатели гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, моноцитов и скорости оседания эритроцитов) в динамике лечения продуктами питания ЛЕОВИТ не показали достоверных изменений, что является показателем отсутствия токсического действия и развития аллергических реакций. Это подтверждается и результатами исследования биохимических показателей в динамике лечения, представленными на рис. 2.

Как следует из рис. 2, биохимические показатели крови в динамике лечения специализированными продуктами питания ЛЕОВИТ достоверных различий не показали, при этом в пределах нормальных показателей прослеживается тенденция к их снижению.

Согласно данным ЭГДС критериями эффективности использования специализированного лечебного питания ЛЕОВИТ явились снижение и купирование воспаления СО пищевода, желудка и ДК у пациентов. Результаты исследований представлены в табл. 5.

По данным ЭГДС в пищеводе у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы встречались значительно чаще нормальная СО (95% против 60% случаев) и реже КЭ (5% против 40% случаев), данные носили достоверный характер. Число пациентов с примесью желчи в просвете желудка у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы обнаруживались достоверно реже – в 20% против 75% случаев. В ТЖ у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы чаще встречалась нормальная СО – в 60% против 15% случаев и реже ПГ – в 40% против 85% случаев, в основном

● **Таблица 5.** Результаты исследования эндоскопических показателей в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке у пациентов двух групп после курса диетического лечения, $M \pm m$

● **Table 5.** The results of the study of endoscopic parameters in the esophagus, stomach and duodenum in patients of two groups after a course of dietary treatment, $M \pm m$

Данные ЭГДС	Основная группа		Группа сравнения	
	%	n	%	n
Пищевод: НК, ГПОД	35 ± 11	7	45 ± 12	8
Слизистая оболочка в норме	95 ± 5*	19*	60 ± 9	12
Катаральный эзофагит	5 ± 5*	1*	40 ± 10	8
Желудок: желчь в просвете есть	20 ± 8*	4*	75 ± 5	15
Желчи в просвете нет	80 ± 5*	16*	25 ± 10	5
ТЖ: слизистая оболочка в норме	60 ± 11*	12*	15 ± 11	1
Поверхностный гастрит (ПГ):	40 ± 11*	8*	85 ± 9	17
Очаговый ПГ	40 ± 11*	8*	65 ± 11	13
Диффузный ПГ	0	0	20 ± 8	4
ПЖ: слизистая оболочка в норме	0	0	0	0
ПГ:	50	10	100	20
Очаговый ПГ	35 ± 9*	7*	40 ± 11	8
Диффузный ПГ	15 ± 11*	3*	60 ± 9	12
ДК: желчь есть	30 ± 10*	6*	60 ± 9	12
Желчи нет	70 ± 11*	14*	40 ± 11	8
ДК: слизистая оболочка в норме	55 ± 7*	11*	35 ± 11	7
Поверхностный дуоденит	45 ± 7*	9*	65 ± 10	13
Кишечная лимфазктазия	0	0	15 ± 11	3

Примечание. НК – недостаточность кардии; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; ТЖ – тело желудка; ПЖ – пилорический отдел желудка; ПГ – поверхностный гастрит; ДК – двенадцатиперстная кишка.

* Достоверные различия между группами ($P < 0,05$).

за счет очагового ПГ – в 40% против 65% случаев и отсутствовал диффузный ПГ, тогда как в контрольной группе было выявлено 20% случаев. В ПЖ у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы количество пациентов с ПГ фиксировались в два раза меньше, и в этой группе чаще встречался очаговый ПГ – в 35% против 40% случаев и реже диффузный ПГ – в 15% против 60% случаев в контрольной группе, данные носили достоверный характер. В ДК у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой число пациентов с неизменной СО встречалось чаще – в 55% против 35% случаев за счет уменьшения ПД с 45% (9 чел.) до 65% случаев (13 чел.) соответственно с исчезновением кишечной лимфазктазии, при этом данные носили достоверный характер. В просвете ДК желчь стала определяться реже у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы – в 30% против 60% случаев.

ВЫВОДЫ

1. Все пациенты основной группы отметили хорошие вкусовые свойства специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания при болезнях ЖКТ (производство

ООО «ЛЕОВИТ нутрио»), составляющих диету с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO, их хорошие и приятные органолептические свойства, а также то, что продукты не вызывают явлений непереносимости и аллергических проявлений и пациенты готовы к их дальнейшему употреблению, что является важным для длительного применения при заболеваниях ЖКТ.

2. Диета с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO способствует заживлению СО, уменьшению воспалений, защите СО от раздражения, уменьшению болевых ощущений, снижению газообразования.
3. Диета с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO уменьшает и устраняет такие симптомы, как боль и (или) тяжесть в животе, тошнота, вздутие, изжога, отрыжка воздухом, метеоризм, неустойчивый стул (запоры и диарея), что значительно улучшает качество жизни пациентов.
4. По результатам ЭГДС диета с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO способствовала нормализации слизистой оболочки, устранению ПД и ПГ, кишечной лимфазктазии, примеси желчи в просвете желудка катарального эзофагита, обострений в пищеводе, в ТЖ, в ПЖ.
5. По результатам анализа кала на дисбактериоз кишечника у пациентов, курса диеты с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO улучшает показатели нормофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, *E. coli* типичных и лактазонегативных), нормализует уровень условно-патогенных бактерий и устраняет патогенные бактерии (в том числе *Staphylococcus aureus*).
6. По результатам изучения в кале степени тяжести дисбактериоза курс диеты с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO нормализует показатели микрофлоры и снижает степень тяжести дисбактериоза до 0-й степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемые специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания при болезнях ЖКТ (производство ООО «ЛЕОВИТ нутрио»), составляющие диету с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO, обладают хорошими и приятными органолептическими свойствами, не вызывают явлений непереносимости и аллергических проявлений, восстанавливают пищеварение, улучшают состояние микрофлоры кишечника, улучшают качество жизни, а пациенты готовы к их дальнейшему употреблению, что является важным для длительного применения при заболеваниях ЖКТ.

Специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания при болезнях ЖКТ (каша овсяная с травами и семенем льна ЛЕОВИТ GASTRO, суп овощной с травами и овсянкой ЛЕОВИТ GASTRO, кисель желудочный ЛЕОВИТ) оказывают эпителизирующее, противовоспалительное, противомикробное, пребиотическое действие, заживляют и защищают

слизистую, уменьшают болевые ощущения, снижают воспаление, улучшают процесс заживления язв, устраняют дисбактериоз и такие симптомы, как боль и (или) тяжесть в животе пациентов, тошнота, вздутие, изжога, отрыжка воздухом, метеоризм, неустойчивый стул (запоры и диарея).

Специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания при болезнях ЖКТ (каша овсяная с травами и семенем льна ЛЕОВИТ GASTRO, суп овощной с травами и овсянкой ЛЕОВИТ GASTRO, кисель желудочный ЛЕОВИТ), составляющие диету с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO, рекомендованы для лечения питанием при болезнях ЖКТ:

■ лицам, страдающим заболеваниями ЖКТ (хроническими заболеваниями ЖКТ, при функциональных расстройствах ЖКТ) для лечения, профилактики обострений, устранения дисбактериоза, в период реабилитации;

■ здоровым лицам для профилактики риска развития заболеваний ЖКТ и дисбактериоза.

Специализированные лечебные продукты производства ООО «ЛЕОВИТ нутрио» безопасны и рекомендованы к применению на ежедневной основе в течение продолжительного периода времени.



Поступила / Received 26.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2023

Принята в печать / Accepted 11.03.2023

Список литературы / References

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
4. Lagergren J., Bergström R., Lindgren A., Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825–831. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401101>.
5. Cook M.B., Corley D.A., Murray L.J., Liao L.M., Kamangar F., Ye W. et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS ONE*. 2014;9(7):e103508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103508>.
6. Pohl H., Wrobel K., Bojarski C., Voderholzer W., Sonnenberg A., Rösch T., Baumgart D.C. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(2):200–207. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.387>.
7. Chang J.T., Katzka D.A. Gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1482–1488. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1482>.
8. Пилат Т.Л., Минушкин О.Н., Лазебник Л.Б., Зверков И.В., Кузнецова Ю.Г., Ханферьян Р.А. Особенности диетотерапии при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2022;(15):46–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-46-61>.
9. Pilat T.L., Minushkin O.N., Lazebnik L.B., Zverkov I.V., Kuznetsova Yu.G., Khanferyan R.A. Features of diet therapy for *H. pylori* associated diseases of the gastrointestinal tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(15):46–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-46-61>.
10. Пилат Т.Л., Лазебник Л.Б., Кузнецова Ю.Г., Ханферьян Р.А. Особенности диетотерапии при *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(9):229–239. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-229-239>.
11. Pilat T.L., Lazebnik L.B., Kuznetsova Yu.G., Khanferyan R.A. Features of diet therapy for *Clostridium difficile*-associated disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):229–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-229-239>.
12. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лазебник Л.Б., Ханферьян Р.А. Особенности диетического лечебного питания при COVID-19 с поражением желудочно-кишечного тракта. *Терапия*. 2022;(7):155–167. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.155-167>.
13. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Lazebnik L.B., Khanferyan R.A. Features of dietary therapeutic nutrition in COVID-19 with gastrointestinal tract damage. *Therapy*. 2022;(7):155–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.155-167>.
14. Пилат Т.Л., Радыш И.В., Суровцев В.В., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Возможности специализированной диетической коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с вирусной инфекцией COVID-19. *Лечащий врач*. 2020;(8):11–15. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.90.44.001>.
15. Pilat T.L., Radysh I.V., Surovtsev V.V., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Possibilities of specialized dietary correction of gastrointestinal tract disorders in patients with COVID-19 viral infection. *Lechaschi Vrach*. 2020;(8):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.90.44.001>.
16. Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Специализированные диетические продукты как факторы повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний. *Терапия*. 2020;(6):212–218. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.212-218>.
17. Pilat T.L., Khanferyan R.A. Specialized dietetic dietary factors as factors in the increasing the pharmacotherapy efficacy of gastrointestinal diseases. *Therapy*. 2020;(6):212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.212-218>.
18. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В. и др. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(4):107–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-107-113>.
19. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Bessonov V.V. et al. Experience of application of specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition in case of inflammatory diseases of gastrointestinal tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(4):107–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-107-113>.
20. Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Коростелева М.М., Гуревич К.Г. и др. Влияние специализированного диетического коктейля с растительными компонентами на репаративные процессы при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Поликлиника*. 2020;(1):100–104. Режим доступа: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/202001\(2\)/100-104.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/202001(2)/100-104.pdf).
21. Pilat T.L., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Korosteleva M.M., Gurevich K.G. et al. The use of a specialized dietary cocktail with herbal ingredients for reparative processes in various diseases of the gastrointestinal tract. *Poliklinika*. 2020;(1):100–104. (In Russ.) Available at: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/202001\(2\)/100-104.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/202001(2)/100-104.pdf).
22. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):13–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23702018>.
23. Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.P., Zakhareno S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al. Intestinal dysbiosis (dysbiosis): current state of the problem, complex diagnosis and therapeutic correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(5):13–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23702018>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Пилат Т.Л., Минушкин О.Н.

Концепция и дизайн исследования – Минушкин О.Н., Зверков И.В.

Написание текста – Зверков И.В.

Сбор и обработка материала – Иневатова В.С., Минушкин О.Н., Зверков И.В.

Обзор литературы – Масловский Л.В.

Перевод на английский язык – Кузнецова Ю.Г.

Анализ материала – Пилат Т.Л., Минушкин О.Н.

Редактирование – Пилат Т.Л.

Утверждение окончательного варианта статьи – Пилат Т.Л., Минушкин О.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana L. Pilat, Oleg N. Minushkin

Study concept and design – Oleg N. Minushkin, Igor V. Zverkov

Text development – Igor V. Zverkov

Collection and processing of material – Victoria S. Inevatova, Oleg N. Minushkin, Igor V. Zverkov

Literature review – Leonid V. Maslovskii

Translation into English – Yuliya G. Kuznetsova

Material analysis – Tatiana L. Pilat, Oleg N. Minushkin

Editing – Tatiana L. Pilat

Approval of the final version of the article – Tatiana L. Pilat, Oleg N. Minushkin

Информация об авторах:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>; oleg.minushkin@bk.ru

Зверков Игорь Владимирович, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0001-6210-8955>; prof.igor.zverkov@mail.ru

Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>; lemas3@yandex.ru

Иневатова Виктория Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, Айдиคลินิก; 142304, Россия, Московская область, Чехов, ул. Гагарина, д. 37; <https://orcid.org/0000-0002-9678-342X>; vinevatova@mail.ru

Кузнецова Юлия Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-0947-2333>; Julia_alina777@mail.ru

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; tpilat@leovit.ru

Information about the authors:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>; oleg.minushkin@bk.ru

Igor V. Zverkov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6210-8955>; prof.igor.zverkov@mail.ru

Leonid V. Maslovskii, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>; lemas3@yandex.ru

Victoria S. Inevatova, Gastroenterologist, Idiclinic; 37, Gagarin St., Chekhov, Moscow Region, 142304, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9678-342X>; vinevatova@mail.ru

Yuliya G. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0947-2333>; Julia_alina777@mail.ru

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonnyy Ave., Moscow, 105275, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; tpilat@leovit.ru

Опыт применения препарата с пролонгированным высвобождением железа у пациентов с дефицитом железа

В.Н. Дроздов, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdvov@yandex.ru

Е.В. Ших✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

А.А. Астаповский, <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>, a.astapovskii@gmail.com

Д.Н. Цветков, <https://orcid.org/0000-0002-9460-7289>, cvetkovdima282@mail.ru

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

Резюме

Дефицит железа является одним из ведущих факторов глобального бремени болезней, затрагивающих преимущественно детей, женщин в пременопаузе и людей с низким и средним уровнем дохода. При длительном железодефиците развивается железодефицитная анемия (ЖДА), которая, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остается самым распространенным типом анемии во всем мире. К наиболее частым причинам ЖДА относятся желудочно-кишечные кровотечения, менструальная кровопотеря и беременность у женщин. В настоящее время золотым стандартом терапии ЖДА считаются препараты двухвалентного железа. На сегодняшний день существуют препараты двухвалентного железа с замедленным высвобождением. Преимущество данной формы состоит в том, что такие препараты лучше переносятся, у них ниже частота развития побочных эффектов при сопоставимой биодоступности и эффективности по сравнению с обычными формами. К таким препаратам относится Тардиферон®. В проведенном нами исследовании было отмечено, что на фоне приема препарата Тардиферон® уровень ферритина к концу 1-го месяца терапии у больных с ЖДА вырос с $9,7 \pm 1,3$ до $25,4 \pm 5,1$ мкг/л, а к концу 3-го месяца до $246,7$ мкг/л ($p \leq 0,05$). Похожую динамику мы отметили в уровне гемоглобина: у больных с ЖДА он вырос с $97,4 \pm 9,3$ до $125,8 \pm 10,2$ г/л ($p \leq 0,05$) и у 21 (75%) из 28 больных достиг нормальных значений (более 120 г/л) уже к концу 1-го месяца терапии. К 3-му месяцу терапии уже все пациенты с ЖДА достигли целевого уровня, а среднее значение гемоглобина в группе составило $142,1 \pm 5,6$ г/л ($p \leq 0,05$). Таким образом, у пациентов с ЖДА на фоне терапии препаратом Тардиферон® нормализуются показатели гемограммы, увеличивается концентрация гемоглобина и ферритина уже к концу 1-го месяца терапии.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, Тардиферон, двухвалентное железо, пролонгированное высвобождение

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Цветков Д.Н. Опыт применения препарата с пролонгированным высвобождением железа у пациентов с дефицитом железа. *Медицинский совет*. 2023;17(6):135–143. <https://doi.org/10.21518/ms2023-105>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with the prolonged release of iron in iron deficiency patients

Vladimir N. Drozdov, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdvov@yandex.ru

Evgenia V. Shikh✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Alexandr A. Astapovskii, <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>, a.astapovskii@gmail.com

Dmitry N. Tsvetkov, <https://orcid.org/0000-0002-9460-7289>, cvetkovdima282@mail.ru

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

Abstract

Iron deficiency is one of the leading factors in the global burden of disease, affecting mainly children, premenopausal women and low- and middle-income people. With prolonged iron deficiency, iron deficiency anemia (IDA) develops, which, according to the World Health Organization (WHO), remains the most common type of anemia worldwide. The most common causes of IDA include gastrointestinal bleeding, menstrual blood loss and pregnancy in women. Currently, divalent iron preparations are considered the “gold standard” of IDA therapy. To date, there are preparations of divalent iron with delayed release. The advantage of this form is that such drugs are better tolerated, they have a lower incidence of side effects with comparable bioavailability and efficacy compared to conventional forms. Such drugs include Tardyferon®. In our study, it was noted that against the background of taking Tardyferon®, the level of ferritin by the end of the 1st month of therapy in patients with latent iron deficiency increased from 12.4 ± 0.93 to 27.8 ± 4.1 µg/L ($p \leq 0.05$). In patients with IDA, it increased from 9.7 ± 1.3 to 25.4 ± 5.1 µg/L. By the end of the 3rd month of treatment, the ferritin level in patients with latent iron deficiency was 200.1 ± 30.8 ($p < 0.05$), and in patients with IDA – 246.7 µg/L ($p < 0.05$). We noted a similar dynamic in the hemoglobin level: in patients with IDA, it increased from 97.4 ± 9.3 g/L to 125.8 ± 10.2 g/L ($p < 0.05$).

and in 21 (75%) of 28 patients it reached normal values (more than 120 g/L) by the end of the 1st months of therapy. By the 3rd month of therapy, all patients with IDA had already reached the target level, and the average hemoglobin value in the group was 142.1 ± 5.6 g/L ($p = 0.05$). Thus, in patients with IDA, against the background of therapy with Tardyferon®, hemogram indicators normalize, the concentration of hemoglobin and ferritin increases by the end of the 1st month of therapy.

Keywords: latent iron deficiency, iron deficiency anemia, Tardyferon, ferrous iron, prolonged release

For citation: Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskii A.A., Tsvetkov D.N. Experience with the prolonged release of iron in iron deficiency patients. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(6):135–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-105>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Латентный дефицит железа (ЛДЖ) и железодефицитная анемия (ЖДА) являются глобальными и распространенными проблемами здравоохранения, встречающимися в клинической практике любого врача. Хотя распространенность ЖДА в последнее время несколько снизилась, дефицит железа по-прежнему остается главной причиной анемии во всем мире [1]. ЖДА входит в пятерку основных причин лет, прожитых с инвалидностью во всем мире, является ведущей причиной лет, прожитых с инвалидностью в странах с низким и средним уровнем дохода, и является ведущей причиной лет, прожитых с инвалидностью среди женщин в 35 странах [2]. Борьба с ЖДА является глобальным приоритетом здравоохранения: ВОЗ стремится сократить на 50% распространенность ЖДА среди женщин к 2025 г.¹

Запасы железа в организме начинают истощаться, когда для компенсации физиологических или патологических потерь его количества, потребляемого с пищей, недостаточно. Когда запасов железа в организме не остается, возникает абсолютный дефицит железа, который чаще всего встречается у детей младше 5 лет, беременных и находящихся в менопаузе женщин. Железо необходимо для различных клеточных функций, среди которых различные ферментативные процессы, синтез ДНК, транспортировка кислорода и выработка митохондриальной энергии [3]. Хорошо известно, что ЖДА значительно влияет на так называемое качество жизни (Quality of Life – QoL), при этом последние данные демонстрируют, что лечение ЖДА улучшает данный показатель независимо от причин анемии [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Дефицитом железа страдают более 2 млрд человек во всем мире, а ЖДА остается основным видом анемии, что подтверждается анализом большого количества отчетов о бремени болезни в 187 странах в период с 1990 по 2010 г. [5]. На 2016 г. 41,7% детей младше 5 лет, 40% беременных и 32,5% небеременных женщин во всем мире страдали анемией². Распространенность ЖДА в зависимости от социально-экономических условий представлена в табл. 1.³

● **Таблица 1.** Распространенность ЖДА в мире в зависимости от возраста, пола и социально-экономических условий

● **Table 1.** Global prevalence of IDA by age, sex and socio-economic settings

Группа населения	Распространенность анемии, %		
	Развитые страны	Развивающиеся страны	Весь мир
Дети в возрасте 0–4 года	12	51	43
Дети в возрасте 5–12 лет	7	46	37
Мужчины	2	26	18
Беременные женщины	14	59	51
Все женщины	11	47	35

Экономические затраты на лечение других заболеваний у пациентов с ЖДА значительно выше, чем у пациентов без ЖДА. У онкологических пациентов с сопутствующей ЖДА прямые и непрямые затраты составляли 60,447 долл. США в год на 1 пациента, что на 35% (21,807 долл. США) больше, чем на 1 пациента в год без ЖДА. Аналогичная ситуация и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Прямые и непрямые затраты на таких пациентов с сопутствующей ЖДА составляют 72,078 долл. США в год на 1 пациента, что на 41% больше (30,938 долл. США), чем на больных ХСН без ЖДА [6]. При этом медианные значения ежегодных потерь физической производительности в развивающихся странах из-за дефицита железа составляют около 2,32 долл. США на душу населения, или 0,57% ВВП. Средние общие потери (физические и когнитивные вместе взятые) составляют 16,78 долл. США на душу населения, что составляет примерно 4% ВВП [7]. Согласно проведенным расчетам, Е.О. Курилович и соавт. пришли к выводу, что своевременная и ранняя адекватная коррекция дефицита железа у беременных женщин, как у одной из наиболее подверженных развитию ЛДЖ и ЖДА групп пациентов, позволяет сэкономить более 2,5 млрд руб. бюджета здравоохранения вследствие сокращения избыточных дней пребывания родильниц в стационаре и исключения трансфузий 72 473 л компонентов крови [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Основные клинические проявления ЛДЖ и ЖДА делятся на 2 группы: гипоксические и сидеропенические синдромы. Гипоксический синдром включает в себя общие симптомы, такие как усталость и вялость, снижение концентрации и внимания, головокружение, шум в ушах,

¹ WHO. Global nutrition targets 2025: policy brief series. 2014. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.4>.

² WHO. Anaemia in children <5 years. 2017. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ANEMIACHILDRENREGV?lang=en>; WHO. Prevalence of anaemia in women. 2017. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ANAEMIAWOMEN?lang=en>.

³ Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. 2011. Available at: http://s2.medicina.uady.mx/observatorio/docs/an/li/AN2001_Li_WHO.pdf.

бледность и головная боль. Сидеропенический синдром включает в себя извращение вкуса, сухость кожи и волос, атрофический глоссит [9]. При этом дефицит железа и ЖДА могут ухудшать симптомы и течение таких заболеваний, как ХСН и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [10]. При ЖДА наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта, которое проявляется в виде хронических гастритов и синдромов нарушения всасывания в кишечнике [11].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА

В организме человека содержится около 4–5 г железа, которое поддерживается на постоянном уровне и не синтезируется. Большая часть железа (2500 мг) присутствует в гемоглобине, содержащемся в эритроцитах, который обеспечивает транспорт кислорода к тканям, 600 мг содержится в макрофагах, около 2000 мг – в гепатоцитах в составе ферритина. Ежедневно тратится не более 0,05% (менее 2,5 мг) железа [12]. Менее 0,1% общего железа в организме, содержащегося в плазме, связано с трансферрином, и именно в этой форме железо может поступать в ткани. На клеточном уровне железо имеет решающее значение для многочисленных функций, включая синтез и репарацию ДНК, ферментативную активность, а также участие в производстве и функционировании нейротрансмиттеров [13]. Железо адсорбируется в проксимальной части тонкого кишечника в виде нерастворимых солей с помощью транспортера DMT-1. Поступающее с пищей Fe^{3+} имеет очень низкую растворимость, и восстановление его до Fe^{2+} ферроредуктазой (реакция Haber–Weiss) необходимо для его лучшей абсорбции [14]. Избыток железа, который не связывается с ферритином в гепатоцитах, секретируется обратно в кровоток с помощью ферропортина. Затем Fe^{2+} окисляется до Fe^{3+} и с помощью белка трансферрина разносится по всему организму [14]. Важным гормоном, регулирующим метаболизм железа, является гепсидин, который синтезируется в печени. Он связывается с ферропортином, в результате чего комплекс гепсидин–ферропортин поступает внутрь клетки и разрушается с помощью лизосом [15]. Ингибирование опосредованного ферропортином оттока железа ограничивает его экспорт в плазму, особенно из макрофагов и дуоденальных энтероцитов, а также из гепатоцитов. В физиологических условиях продукция гепсидина регулируется уровнем железа по принципу положительной обратной связи. При воспалении повышение уровня гепсидина, вызванное провоспалительными цитокинами, особенно интерлейкином-6, приводит к развитию гипферремии и железодефицитному эритропоэзу, а при длительном воздействии повреждающих факторов развивается анемия хронических заболеваний [16].

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Основными причинами абсолютного дефицита железа и развития ЖДА являются чрезмерная кровопотеря, недостаточное потребление железа с пищей, нарушенное его всасывание в ЖКТ и беременность. Запасы железа

у женщин в большей степени зависят от объема менструальной кровопотери, чем от потребления железа с пищей [17]. Обильные менструальные кровотечения возникают примерно у 20% женщин, а железодефицит развивается у 50% из них [18]. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются наиболее важной причиной ЖДА у мужчин и женщин в постменопаузе. При этом ЖКК может клинически себя никак не проявлять, и в этом случае дефицит железа и ЖДА могут быть единственными симптомами. К наиболее распространенным причинам кровотечений из верхних отделов ЖКТ относятся эрозии и язвы, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов, а также язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori* [19]. Также к одной из причин железодефицита относится донорство крови ввиду того, что каждая сдача цельной крови обходится донору потерей примерно 250 мг железа [20].

К другим причинам дефицита железа относится недостаточное его поступление с пищей и нарушение его всасывания. Рекомендуемая суточная доза железа наиболее высока у младенцев в возрасте 7–12 месяцев (11 мг), женщин в пременопаузе (18 мг) и во время беременности (27 мг), а самая низкая – у взрослых мужчин (8 мг)⁴. Лучше всего усваивается гемовое железо, находящееся в мясных продуктах, т. к. в отличие от негемового железа оно меньше подвержено влиянию других компонентов рациона питания [21]. Так, систематический обзор продемонстрировал, что у взрослых вегетарианцев уровень ферритина в сыворотке крови был снижен по сравнению с невегетарианцами [22]. Кислотность желудка имеет решающее значение для поддержания растворимости железа для всасывания его в двенадцатиперстной кишке. Достоверно установлено, что пациенты, принимающие ингибиторы протонной помпы (ИПП) или антагонисты гистаминовых H_2 рецепторов, подвергаются повышенному риску развития железодефицита [23]. Другие возможные причины железодефицита представлены в табл. 2 [24].

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЖДА

Для постановки диагноза ЖДА следует учитывать характерную клинко-гематологическую картину заболевания. Во время физикального обследования у пациентов можно выявить характерные признаки сидеропенического и анемического синдромов, которые были описаны выше. Однако несмотря на четко очерченную клиническую картину ЖДА, ее симптомы неспецифичны и обладают низкой диагностической ценностью, не позволяющей уверенно диагностировать ЖДА [25].

Согласно действующим на настоящий момент клиническим рекомендациям, всем пациентам с подозрением на дефицит железа рекомендуется выполнение [26]:

■ клинического анализа крови, оценки гематокрита, исследования уровня эритроцитов и ретикулоцитов

⁴ Iron. Fact Sheet for Consumers. NIH Office of Dietary Supplements. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/iron-healthprofessional/>.

● **Таблица 2.** Причины дефицита железа
 ● **Table 2.** Causes of iron deficiency

Причины	Примеры
Физиологические	
Повышенная потребность	Младенчество, быстрый рост, менструальная кровопотеря, беременность, донорство крови
Экологические	Недостаточное потребление (бедность, недоедание, вегетарианство и т. д.)
Патологические	
Снижение абсорбции	Гастрэктомия, бариатрические операции, <i>H. pylori</i> , атрофический гастрит, воспалительные заболевания кишечника
Хроническая кровопотеря	ЖКТ (язва желудка и двенадцатиперстной кишки, опухоли ЖКТ, геморрой и т. д.); обильные менструации, внутрисосудистый гемолиз, геморрагическая телеангиэктазия и т. д.
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикостероиды, НПВП, ИПП
Генетические	Железорефрактерная железодефицитная анемия

с определением среднего содержания и средней концентрации Hb в эритроцитах, определения размеров эритроцитов у пациентов с анемическим синдромом с целью диагностики ЖДА;

■ исследования сывороточных показателей обмена железа: уровня ферритина, трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), железа сыворотки крови и коэффициента насыщения трансферрина железом.

■ Критериями дефицита железа по данным биохимического анализа крови являются [26]:

■ снижение концентрации сывороточного железа менее 12,5 мкмоль/л;

■ повышение ОЖСС более 69 мкмоль/л;

■ снижение коэффициента насыщения трансферрина железом менее 17%;

■ снижение концентрации сывороточного ферритина менее 30 нг/мл или мкг/л;

В настоящий момент считается, что для диагностики железодефицита в большинстве случаев достаточно определять уровень ферритина [27]. Однако ферритин является белком острой фазы воспаления, в результате чего диагностика дефицита железа может быть затруднена. При наличии воспаления, которое подтверждается дополнительными маркерами, ВОЗ определяет дефицит железа при концентрации ферритина менее 30 мкг/л у детей младше 5 лет и менее 70 мкг/л у детей старшего возраста и взрослых [28].

При ЖДА отмечается снижение уровня гемоглобина, гематокрита, среднего содержания (МСН) и средней концентрации (МСНС) гемоглобина в эритроцитах, среднего объема эритроцитов (MCV). Таким образом, ЖДА морфо-

логически представляет собой гипохромную, микроцитарную анемию [26]. Критерии для установления диагноза ЖДА: уровень гемоглобина <110 мг/л у беременных, <120 мг/л у небеременных женщин и <130 мг/л у мужчин, а также сопутствующее выявление микроцитоза⁵.

ПРИНЦИПЫ КОМПЕНСАЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЛЕЧЕНИЕ ЖДА

Целью терапии железодефицита является восполнение запасов железа и нормализация концентрации гемоглобина при наличии анемии. Это возможно только при устранении причины, лежащей в основе ЖДА, и одновременном возмещении дефицита железа в организме.

Для лечения и профилактики используются препараты двухвалентного или трехвалентного железа. Согласно рекомендациям ВОЗ, оптимальная суточная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг, а для профилактики – 60 мг. Длительность терапии индивидуальна и определяется тяжестью исходного железодефицита и может варьироваться от 1 до 3 месяцев и более [26]. На фоне терапии препаратами двухвалентного железа примерно у 20% пациентов проявляются такие побочные эффекты со стороны ЖКТ, как тошнота, рвота, запор или диарея. Связано это с тем, что неабсорбированное железо оказывает окислительные цитотоксические эффекты на слизистую оболочку кишечника. Также неабсорбированное железо нарушает состав микробиоты кишечника, уменьшая количество лакто- и бифидобактерий, на этом фоне происходит увеличение числа потенциальных патогенов (*Enterobacteriaceae*), что в конечном итоге приводит к развитию воспаления и диареи [29]. В настоящий момент накапливаются доказательства того, что применение препаратов двухвалентного железа в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или в альтернирующем режиме (через день в течение месяца) имеет сопоставимую эффективность со стандартными курсами в виде повторных (2–3 раза в день) приемов и меньшую частоту развития побочных эффектов [23]. Эффективность терапии препаратами железа оценивается по наличию ретикулоцитарной реакции, которая появляется на 7–10-й день терапии, повышению концентрации гемоглобина более чем на 10 г/л через 1 месяц от начала терапии, а также по нормализации ферритина сыворотки крови через 3–6 месяцев лечения [30].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТОВ ДВУХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА

После приема препарата внутрь 10–15% входящего в его состав двухвалентного железа быстро всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишках за счет пассивной диффузии. При этом интенсивность абсорбции может возрастать у пациентов с дефицитом железа до 50–60% [31]. Максимальная концентрация двухвалентного железа в сыворотке крови достигается через 2–4 часа после его

⁵ WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.

приема. Как было сказано выше, в крови железо связывается со своим переносчиком – трансферрином и транспортируется к местам гемопоэза и в специфические депо. Депонируется железо в связанном состоянии с ферритином в печени, селезенке и костном мозге. Выводится преимущественно с калом, мочой и потом [30].

Поскольку в кишечнике железо всасывается только в двухвалентном состоянии, то биодоступность препаратов, содержащих Fe^{+2} , на 10–15% выше, чем препаратов, содержащих железо Fe^{+3} [32]. К основным недостаткам препаратов двухвалентного железа можно отнести более частое (примерно 25–30%) развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, запор и т.д.), чем у препаратов трехвалентного железа (около 5%). Данные нежелательные эффекты приводят к отказу пациентов от продолжения терапии в 25–30% случаев, т.е. нарушается комплаентность и, как следствие, эффективность терапии. Однако несмотря на более частые побочные эффекты, именно препараты двухвалентного железа остаются золотым стандартом терапии ЖДА [33]. К их неоспоримому преимуществу можно отнести величину и темпы прироста уровня гемоглобина. Л.И. Дворецкий и др. в своем исследовании продемонстрировали, что уже начиная со 2-й недели терапии отмечалось статистически значимое различие по уровню гемоглобина между группами, получавшими двух- и трехвалентные препараты железа (2,2 и 1,1 г/л соответственно, $p < 0,05$) [34]. Ранее считалось, что препараты двухвалентного железа активируют свободнорадикальные процессы окисления, которые теоретически могли бы негативно влиять на органы и ткани. Однако проведенные исследования продемонстрировали, что в этом случае различий между двух- и трехвалентными препаратами нет, а в некоторых исследованиях даже продемонстрировано уменьшение окислительного стресса на фоне применения двухвалентного железа [35].

На сегодняшний день существуют препараты двухвалентного железа с замедленным высвобождением. Преимущество данной формы состоит в ее лучшей переносимости: отмечается меньшая частота развития побочных эффектов при сопоставимой биодоступности и эффективности по сравнению с обычными формами [36]. Именно к таким препаратам относится Тардиферон®.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТАРДИФЕРОН®

В состав препарата входит сульфат железа и различные вспомогательные вещества⁶. На сегодняшний день в составе метакрилатные и этакрилатные сополимеры Eudragit®. Данные полимеры способны доставить лекарственное вещество в требуемую область ЖКТ, обладают высокой эффективностью, безопасностью и с успехом используются в качестве матрицы для формирования ретардных форм [37].

В одном исследовании сравнивали влияние препарата Тардиферон® на показатели крови у женщин после

родов, у которых развивался дефицит железа без анемии. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 52 беременных женщины с дефицитом железа без анемии, которых разделили на 2 группы (28 и 24 человека соответственно). 1-я группа получала по 1 таблетке препарата Тардиферон® (80 мг) в сутки, 2-я группа – плацебо начиная с 24–48 часов после родов. Оценку уровня ферритина, трансферрина, среднечеточную концентрацию гемоглобина и объем эритроцитов проводили на 1, 4, 6 и 12-й неделях. Общая продолжительность исследования составила 12 недель. Результаты продемонстрировали, что на 12-й неделе в обеих группах уровень гемоглобина увеличился, однако в группе, принимавшей Тардиферон®, темпы его прироста были значительно быстрее ($p = 0,02$). Ферритин одинаково повышался в обеих группах до конца 2-й недели исследования, однако начиная с 3-й недели он продолжал увеличиваться в 1-й группе и стал снижаться во 2-й. При этом к концу 12-й недели в группе, получавшей препарат, уровень ферритина был заметно выше и составлял 47,6 мкг/л против 24,0 мкг/л в группе плацебо ($p = 0,0004$). Такая же ситуация наблюдалась и с трансферрином, который начиная со 2-й и до конца 12-й недели исследования был выше в группе, получавшей Тардиферон®, по сравнению с группой плацебо ($p = 0,03$) [38].

Отечественные исследователи также оценивали эффективность препарата Тардиферон®. Л.В. Тютюнник и др. исследовали эффективность препарата у беременных с ЖДА. Всего в исследование было включено 108 беременных, которые были разделены на 2 группы. 1-я группа (55 беременных) получала Тардиферон®, 2-я группа сравнения получала терапию препаратом трехвалентного железа гидроксид полимальтозата. Продолжительность терапии составила 28 дней. У каждой беременной до начала исследования и через 4 недели после определяли основные гематологические показатели: уровень гемоглобина, концентрацию сывороточного железа, ферритин, трансферрин. По окончании исследования было выявлено, что основные показатели гемограммы у пациенток, получавших Тардиферон®, были выше, чем в группе сравнения. Кроме того, частота побочных эффектов в 1-й группе была ниже, чем в группе сравнения (9,1 и 39,6% соответственно) [39].

Была проведена работа по исследованию фармакокинетики препарата Тардиферон® у небеременных женщин в возрасте 23–45 лет с ЖДА. У 29 пациенток были взяты образцы крови до приема и через 24 часа после приема 160 мг препарата. После проведенных исследований было установлено, что медиана времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) составила 4 часа. Уровень железа в сыворотке был повышен в течение 12 часов, а его сывороточные профили соответствовали пролонгированному высвобождению. Кроме того, авторы отметили, что препарат хорошо переносился всеми пациентками, серьезных нежелательных явлений отмечено не было. Лишь у 4 пациенток (13,8%) была отмечена тошнота, у 3 пациенток (10,3%) – головная боль, у 2 пациенток (6,9%) – рвота [40].

⁶ Официальная инструкция по медицинскому применению препарата Тардиферон ЛП-№(000332)-(РГ-РУ) от 02.08.21. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/tardyferon_808.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТАРДИФЕРОН®

Цель исследования: установить эффективность лечения дефицита железа у больных с ЖДА препаратом Тардиферон®.

Материалы и методы: проанализирована эффективность терапии у 28 больных (10 мужчин и 18 женщин) с ЖДА в возрасте от 39 до 55 лет. Клиническая характеристика больных представлена в *табл. 3*. Наличие дефицита железа диагностировали согласно рекомендациям ВОЗ (Who guideline 1: use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations). Наличие и тяжесть анемии устанавливали согласно классификации ВОЗ при снижении уровня гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин.

У больных определяли сывороточное железо (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), ферритин в сыворотке крови, клинический анализ крови (гемоглобин, количество эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV), содержание гемоглобина в эритроците (MCH)), рассчитывали насыщение трансферина железом (НТЖ). Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Pentra 80 XL (производитель HoribaABX, Франция). Показатели обмена железа определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BeckmanCoulter AU680 (производитель Beckman-Coulter, США). Показатели клинического анализа крови и обмена железа представлены в *табл. 4*.

Всем больным после установления диагноза ЖДА при отсутствии противопоказаний к назначению препаратов железа был назначен препарат Тардиферон® по 2 таблетки в сутки в течение 3 месяцев. Эффективность лечения оценивали по результатам клинического анализа крови и уровню ферритина через 1, 2 и 3 месяца лечения. Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы MedCalc версия 18.11, для WindowsXPVista. За статистическую значимость полученных результатов принимали значения $p \leq 0,05$. Исследование было одобрено ЛЭК ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №08-21 от 19.05.21 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 28 больных ЖДА у большинства (26 больных) анемия была легкой степени и только у 2 больных – средней степени тяжести.

Среди больных с ЖДА основными причинами анемии было наличие неосложненных форм язвенной болезни – 64% больных, а также НР-ассоциированного гастрита – 25%, алиментарный дефицит железа встречался только у 3 больных (*табл. 3*).

Изменения со стороны показателей обмена железа и клинического анализа крови отражали тяжесть и, вероятно, длительность его дефицита. У больных развившийся дефицит железа приводил к снижению нормальных значений уровня гемоглобина, диаметра эритроцитов и их насыщения гемоглобином (*табл. 4*).

На фоне приема препарата Тардиферон® (2 таблетки в сутки) у больных с ЖДА уже через 1 месяц отмечалась положительная динамика изучаемых показателей. Статистически значимо увеличилось сывороточное железо, НТЖ и ферритин, повысился уровень гемоглобина и количество эритроцитов (*табл. 4*).

Для оценки дальнейшей эффективности терапии у больных контролировали уровень гемоглобина и ферритина. Динамика изменения уровня этих показателей отслеживалась через 1–3 месяца терапии и представлена на *рис. 1* и *2*.

К концу 1-го месяца терапии уровень ферритина у больных с ЖДА вырос с $9,7 \pm 1,3$ до $25,4 \pm 9,1$ мкг/л, но статистически не отличался от значений до лечения ($p > 0,05$). К концу 2-го месяца терапии уровень ферритина вырос до $88,6 \pm 10,1$ мкг/л ($p \leq 0,05$). К 3-му месяцу лечения уровень ферритина возрос до $246,7$ мкг/л ($p \leq 0,05$).

Похожую динамику мы отметили в уровне гемоглобина. У больных с ЖДА он вырос с $97,4 \pm 9,3$ до $125,8 \pm 10,2$ г/л ($p \leq 0,05$) и у 21 (75%) из 28 больных достиг нормальных значений (более 120 г/л). Ко 2-му месяцу терапии

● **Таблица 3.** Клиническая характеристика больных с дефицитом железа, включенных в исследование

● **Table 3.** Clinical characteristics of patients with iron deficiency included in the study

Показатель	Железодефицитная анемия (n = 28)
Возраст (М ± σ)	46,5 ± 6,1
Пол м/ж	10 (36%) / 18 (64%)
Этиология дефицита железа:	
• алиментарный дефицит железа	3 (11%)
• язвенная болезнь желудка, неосложненная	8 (28%)
• язвенная болезнь 12 ПК, неосложненная	10 (36%)
• гастрит, ассоциированный с НР	7 (25%)

● **Таблица 4.** Изменение показателей обмена железа, гемоглобина и эритроцитов у больных ЖДА через 1 месяц лечения препаратом Тардиферон®

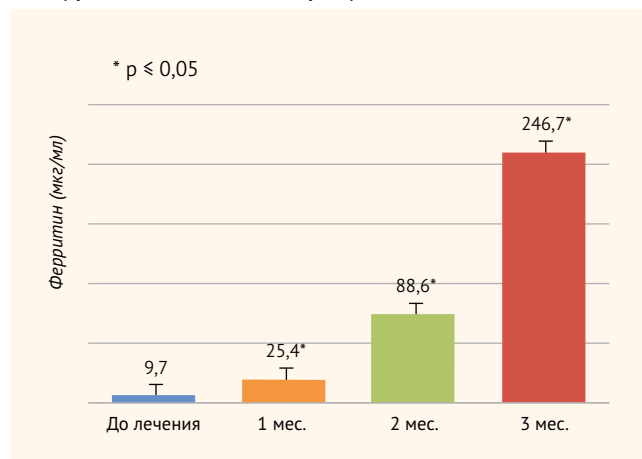
● **Table 4.** Changes in levels of iron metabolism, haemoglobin and RBC count in patients with IDA one month after Tardyferon® therapy

Показатели	До лечения (n = 47)	После лечения (n = 47)
Сывороточное железо (мкмоль/л)	7,1 ± 0,4	15,3 ± 3,8*
ОЖСС (мкмоль/л)	68,2 ± 1,3	66,5 ± 5,8
Насыщение трансферина железом (%)	11,8 ± 0,9	22,1 ± 2,4*
Ферритин (мкг/л)	9,7 ± 1,3	40,1 ± 10,2*
Гемоглобин (г/л)	97,4 ± 9,3	128,1 ± 4,5*
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,4 ± 0,3	4,6 ± 0,4*

Примечание: * Достоверность до и после лечения препаратом Тардиферон® по парному критерию Стьюдента (Т) при $p \leq 0,05$.

● **Рисунок 1.** Изменение уровня ферритина на фоне применения препарата Тардиферон® для лечения дефицита железа у больных с ЖДА

● **Figure 1.** Changes in ferritin levels during Tardyferon® therapy to treat iron deficiency in patients with IDA



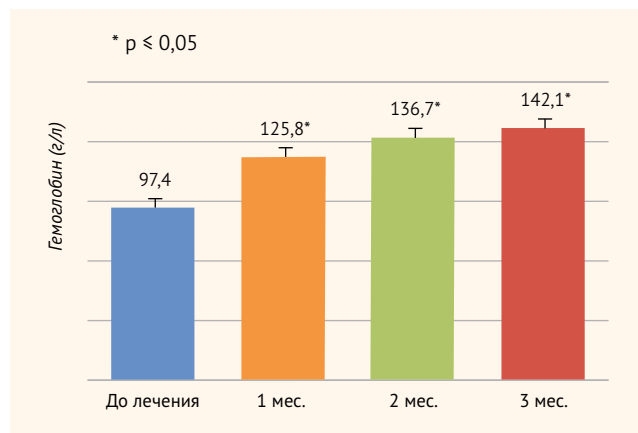
у больных ЖДА уровень гемоглобина уже составил $136,7 \pm 11,2$ г/л ($p \leq 0,05$) и у всех больных был в пределах нормы. К 3-му месяцу терапии он уже составлял $142,1 \pm 5,6$ г/л ($p \leq 0,05$).

В ходе наблюдения за больными мы отметили тошноту без рвоты у 2 больных с ЖДА, принимавших 2 таблетки препарата Тардиферон® одновременно, что не соответствовало рекомендациям врача по режиму дозирования препарата. Данное нежелательное явление не потребовало отмены препарата, и при раздельном приеме – 1 таблетка утром и 1 таблетка вечером – тошнота больных не беспокоила.

Анализируя полученные результаты, мы делаем вывод, что исследованные нами лабораторные показатели, в частности ферритин и гемоглобин, статистически значимо отличаются от показателей до лечения. Темпы прироста гемоглобина оставались постоянными на всем протяжении терапии и соответствовали современным клиническим рекомендациям [27]. Также нами было отмечено, что у пациентов с ЖДА уровень гемоглобина в первые 2 месяца нарастал с большей интенсивностью. Это согласуется с данными некоторых исследований, в которых было продемонстрировано, что абсорбция двухвалентного железа увеличивается пропорционально степени железодефицита [30].

● **Рисунок 2.** Изменение уровня гемоглобина на фоне применения препарата Тардиферон® для лечения дефицита железа у больных с ЖДА в течение 3 месяцев

● **Figure 2.** Changes in haemoglobin levels during Tardyferon® therapy to treat iron deficiency in patients with IDA for three months



На фоне проводимой терапии все пациенты отметили значительное улучшение общего состояния, включая увеличение концентрации и внимания, отсутствие головокружения, шума в ушах, головной боли и других проявлений ЖДА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат двухвалентного железа с пролонгированным высвобождением Тардиферон® является эффективным лекарственным средством, которое может применяться для коррекции дефицита железа при железодефицитной анемии. Он обладает высокой эффективностью, успешно восполняет запасы железа и восстанавливает уровень гемоглобина, особенно в течение длительного приема (не менее 3 месяцев), характеризуется хорошей переносимостью со стороны ЖКТ. С целью профилактики возможных диспепсических явлений больным, принимающим более 1 таблетки в сутки, целесообразно разделять прием препарата на утро и вечер, таким образом достигается высокая приверженность к терапии и, как следствие, ее более высокая эффективность.



Поступила / Received 07.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2023

Принята в печать / Accepted 13.03.2023

Список литературы / References

- McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–454. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>.
- Vos T., Abajobir A.A., Abate K.H., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- Crielaard B.J., Lammers T., Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(6):400–423. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.248>.
- Gisbert J.P., Bermejo F., Pajares R., Pérez-Calle J.L., Rodríguez M., Algaba A. et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(10):1485–1491. <https://doi.org/10.1002/ibd.20925>.
- McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–454. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>.
- Ershler W.B., Chen K., Reyes E.B., Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health.* 2005;8(6):629–638. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.00058.x>.
- Horton S., Ross J. The economics of iron deficiency. *Food Policy.* 2003;28(1):51–75. [https://doi.org/10.1016/S0306-9192\(02\)00070-2](https://doi.org/10.1016/S0306-9192(02)00070-2).

8. Курилович Е.О., Волкова О.И., Федорова Т.А., Голубцов В.В., Попович Л.Д., Андреева М.Д. и др. Социально-экономические выгоды адекватной коррекции дефицита железа у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2021;(9):212–220. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.212-220>.
9. Kurilovich E.O., Volkova O.I., Fedorova T.A., Golubtsov V.V., Popovich L.D., Andreeva M.D. et al. Socioeconomic benefits from adequate correction of iron deficiency in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(9):212–220. (In Russ.) [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32594-0).
10. Pasricha S.-R., Tye-Din J., Muckenthaler M.U., Swinkels D.W. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397(10270):233–248. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32594-0).
11. Grote Beverborg N., van der Wal H.H., Klip I.T., Anker S.D., Cleland J., Dickstein K. et al. Differences in Clinical Profile and Outcomes of Low Iron Storage vs Defective Iron Utilization in Patients With Heart Failure: Results From the DEFINE-HF and BIOSTAT-CHF Studies. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):696–701. <https://doi.org/10.1001/jamcardio.2019.1739>.
12. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–170. <https://doi.org/10.1111/joim.13004>.
13. Kiss J.E., Birch R.J., Steele W.R., Wright D.J., Cable R.G. Quantification of body iron and iron absorption in the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2017;57(7):1656–1664. <https://doi.org/10.1111/trf.14135>.
14. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344–361. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034>.
15. Вартанян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017;16(3):14–20. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20>.
16. Vartanian A.A. Iron metabolism, ferroptosis and cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017;16(3):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20>.
17. Aschemeyer S., Qiao B., Stefanova D., Valore E.V., Sek A.C., Ruwe T.A. et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 2018;131(8):899–910. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-786590>.
18. Guida C., Altamura S., Klein F.A., Galy B., Boutros M., Ulmer A.J. et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferremia. *Blood*. 2015;125(14):2265–2275. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595256>.
19. Harvey L.J., Armah C.N., Dainty J.R., Foxall R.J., John Lewis D., Langford N.J., Fairweather-Tait S.J. Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. *Br J Nutr*. 2005;94(4):557–564. <https://doi.org/10.1079/bjn20051493>.
20. O'Brien B., Mason J., Kimble R. Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding: The Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(2):122–127. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2018.11.005>.
21. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–1316. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.228874>.
22. Kiss J.E., Vassallo R.R. How do we manage iron deficiency after blood donation? *Br J Haematol*. 2018;181(5):590–603. <https://doi.org/10.1111/bjh.15136>.
23. Ahmad Fuzi S.F., Koller D., Bruggaber S., Pereira D.I., Dainty J.R., Mushtaq S. A 1-h time interval between a meal containing iron and consumption of tea attenuates the inhibitory effects on iron absorption: a controlled trial in a cohort of healthy UK women using a stable iron isotope. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(6):1413–1421. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.161364>.
24. Haider L.M., Schwingshackl L., Hoffmann G., Ekmekcioglu C. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(8):1359–1374. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1259210>.
25. Lam J.R., Schneider J.L., Quesenberry C.P., Corley D.A. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152(4):821–829.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.023>.
26. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832–1843. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038>.
27. Elstrott B., Khan L., Olson S., Raghunathan V., DeLoughery T., Shatzel J.J. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol*. 2020;104(3):153–161. <https://doi.org/10.1111/ejh.13345>.
28. Луккина Е.А., Цветаева Н.В., Двирник В.Н., Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М. и др. Железодефицитная анемия – 2021–2023: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <http://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwyg2y2skydhvgcn4gk.pdf>.
29. Lukina E.A., Tsvetaeva N.V., Dvirnyk V.N., Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M. et al. *Iron deficiency anaemia: clinical guidelines 2021/2022/2023*. 2021. (In Russ.) Available at: <http://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwyg2y2skydhvgcn4gk.pdf>.
30. Peyrin-Biroulet L., Williet N., Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1585–1594. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103366>.
31. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(4):28–36. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004>.
32. Expert council resolution on iron-deficiency anemia in women. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(4):28–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004>.
33. Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731–742. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307720>.
34. Лебедев В.В., Демиков В.Г., Дмитриев А.В., Аиари М., Фомина М.А. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2016;15(4):5–12. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-hematology-oncology-and-immunopathology/2016/volume-15-issue-4/29682>.
35. Lebedev V.V., Demikhov V.G., Dmitriev A.V., Aiari M., Fomina M.A. A comparative efficacy and safety of using ferrous and ferric iron preparations for management of iron-deficiency anaemia. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(4):5–12. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-hematology-oncology-and-immunopathology/2016/volume-15-issue-4/29682>.
36. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World Journal*. 2012;2012:846824. <https://doi.org/10.1100/2012/846824>.
37. Cappellini M.D., Santini V., Braxs C., Shander A. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertil Steril*. 2022;118(4):607–614. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.014>.
38. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016;91(1):31–38. <https://doi.org/10.1002/ajh.24201>.
39. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А. Алгоритмы диагностики и лечения железодефицитных анемий. *Фарматека*. 2006;(5):117–120. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6487?ysclid=lg-26p6z9vz358434247>.
40. Dvoreckii L.I., Zaspa E.A. Algorithms for diagnostic testing and treatment of iron-deficiency anaemia. *Farmateka*. 2006;(5):117–120. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6487?ysclid=lg-26p6z9vz358434247>.
41. Fayed H.M., Aly S.S., Ahmed S.S., Abdella A.H., Tamam A.-A.E., Mohammed N.A. Effects of oral iron (ferrous versus ferric) supplementation on oxidative stress and antioxidant status in pregnant women with iron deficiency: controlled trial. *Egypt J Haematol*. 2016;41(2):31–41. Available at: https://www.researchgate.net/publication/305346661_Effects_of_oral_iron_ferrous_versus_ferric_supplementation_on_oxidative_stress_and_antioxidant_status_in_pregnant_women_with_iron_deficiency_controlled_trial.
42. Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Palacios S., Haya-Palazuelos J., Ciria-Recasens M., Manasanch J., Pérez-Edo L. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):291–303. <https://doi.org/10.1185/03007799.2012.761599>.
43. Patra C.N., Priya R., Swain S., Jena G.K., Panigrahi K.C., Ghose D. Pharmaceutical significance of eudragit: A Review. *Fut J Pharm Sci*. 2017;3(1):33–45. <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.001>.
44. Krafft A., Perewusnyk G., Hänseler E., Quack K., Huch R., Breymann C. Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomised placebo-controlled study. *BJOG*. 2005;112(4):445–450. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00301.x>.
45. Тютюник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Коррекция железодефицитной анемии у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):106–110. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.106-110>.
46. Tyutyunik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I. Correction of iron-deficiency anemia in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(8):106–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.106-110>.
47. Leary A., Barthe L., Clavel T., Sanchez C., Issiakhem Z., Paillard B., Edmond J.M. Iron Pharmacokinetics in Women with Iron Deficiency Anaemia Following A Single Oral Dose of a Novel Formulation of Tardyferon (Prolonged Release Ferrous Sulphate). *Drug Res (Stuttg)*. 2017;67(11):647–652. <https://doi.org/10.1055/s-0043-113636>.

Информация об авторах:

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; vndrozdov@yandex.ru

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; chih@mail.ru

Астаповский Александр Алексеевич, к.м.н., ассистент 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

Цветков Дмитрий Николаевич, ассистент 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; cvetkovdima282@mail.ru

Information about the authors:

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; vndrozdov@yandex.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Chair 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; chih@mail.ru

Alexandr A. Astapovskii, Cand. Sci. (Med.), Assistant 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

Dmitry N. Tsvetkov, Assistant 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; cvetkovdima282@mail.ru

Гормональное контрацептивное кольцо: выбор современной женщины

М.Р. Думановская[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7286-6047>, dumanovskaya@gmail.com

Г.И. Табеева, <https://orcid.org/0000-0003-1498-6520>, doctor.gtab@gmail.com

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

Резюме

В обзоре представлены современные статистические данные о репродуктивном здоровье женщин через призму современных методов контрацепции. Проведен анализ литературы, касающейся применения контрацептивного вагинального кольца (КВК). Известно, что с позиции доказательной медицины КВК является эффективным и безопасным методом предохранения от беременности с многолетней историей применения. КВК обладает рядом безусловных преимуществ как в сравнении с пероральными контрацептивами, так и с методами пролонгированной контрацепции. Освещены актуальные вопросы, касающиеся, прежде всего, удобства применения, в частности при половом контакте, приведены данные опроса партнеров пациенток, использующих КВК. Затронута тема влияния КВК на микробиоту влагалища и эпителий шейки матки с учетом дискуссионного вопроса о повышении заболеваемости раком шейки матки при длительном приеме комбинированных гормональных контрацептивов. В последнее время наметился определенный положительный тренд в охране репродуктивного здоровья. Однако стоит признать, что нерешенных проблем еще немало, в частности, недоступность адекватных консультативных услуг по планированию семьи и современных эффективных методов контрацепции. Фармацевтический рынок насыщен различными методами контрацепции. Тщательный анализ особенностей анамнеза и результатов обследований позволяет подобрать оптимальный и безопасный метод предохранения от беременности с учетом желания самой пациентки. Принимая во внимание менее выраженный системный эффект, удобство применения, благоприятный профиль безопасности, выбор КВК в качестве метода контрацепции представляется оптимальным для женщин.

Ключевые слова: контрацепция, репродуктивное здоровье, интравагинальный метод доставки лекарственных средств, микробиота влагалища, этоногестрел, этинилэстрадиол

Для цитирования: Думановская М.Р., Табеева Г.И. Гормональное контрацептивное кольцо: выбор современной женщины. *Медицинский совет.* 2023;17(6):144–149. <https://doi.org/10.21518/ms2023-092>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern women choose contraceptive vaginal ring

Madina R. Dumanovskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7286-6047>, dumanovskaya@gmail.com

Gyuzyal I. Tabeeva, <https://orcid.org/0000-0003-1498-6520>, doctor.gtab@gmail.com

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

Abstract

This survey introduces up-to-date statistic data on women's reproductive health considering current control methods. It includes literature analysis on the contraceptive vaginal ring (CVR) use. Evidential medicine proves that CVR is a long-standing, safe and effective birth control method. CVR usage definitely wins the battle against oral contraception and prolonged contraception methods. The survey includes current patients' survey results concerning CVR usability particularly during sex. VR's effect on vagina microbiota and cervix epithelium is also covered, considering the discussions on cervix cancer increase caused by long-term use of combined hormonal contraceptives. Recently, there has been some positive trend towards the protection of reproductive health. However, we have to admit that there are still many unresolved issues, in particular, unavailability of adequate family planning counselling services and advanced effective birth control methods. The pharmaceutical market is saturated with various birth control methods. A careful analysis of medical history details and test results makes it easy to choose the best possible and safe birth control method with due regard of the patients' wishes. Bearing in mind the less pronounced systemic effect, ease of use, and a favourable safety profile, the choice of CVR as a birth control method seems to be the best solution for women.

Keywords: contraception, reproductive health, intravaginal drug delivery system, vaginal microbiota, etonogestrel, ethinylestradiol

For citation: Dumanovskaya M.R., Tabeeva G.I. Modern women choose contraceptive vaginal ring. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):144–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-092>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные достижения в области медицины, частота незапланированных беременностей и абортов остается на высоком уровне. Мировая статистика такова, что в период с 2015 по 2019 г. ежегодно наступило около 121 млн незапланированных беременностей, которые примерно в 61% случаев (около 73 млн) закончились абортом [1]. В России темпы снижения количества абортов, по данным Росстата, с 2018 г. остаются низкими¹. У первобеременных за 2018–2020 гг. этот уровень не меняется и составляет от 43 до 44,5 тыс. Частота абортов среди женщин 18–44 лет составляет 20,1–23,4 на 1 000 женщин соответствующего возраста [2]. Замедление прогрессирующего падения количества абортов в мире и в России можно во многом объяснить низким уровнем осведомленности населения о различных современных методах контрацепции. По имеющимся данным, из 1,9 млрд женщин репродуктивного возраста в мире за 2019 г. в услугах планирования семьи нуждались 1,1 млрд, из которых 270 млн не имели доступа к необходимым им методам контрацепции [3]. Численность женщин в России, применявших гормональные методы контрацепции, на конец 2020 г. составляла 11,7 на 100 женщин в возрасте 15–49 лет². Более трети женщин (39%) получили совет продолжать уже применяемый или более современный метод от врача – акушера-гинеколога. Однако значительная доля женщин либо не получала никаких рекомендаций (29%), либо совет был дан партнером/мужем (22%) или подругой (5%). Женщины в сельской местности чаще (44%), чем городские жительницы (38%), получали совет от врача. В свою очередь, женщины, проживающие в городе, чаще (30%), чем сельские жительницы (24%), ни к кому не обращались за консультацией по вопросам контрацепции³. Незапланированные беременности и аборты, независимо от уровня дохода страны и правового статуса аборта, наносят существенный вред репродуктивному здоровью женщины, приводя к таким осложнениям, как кровотечение, перфорация матки, воспалительные заболевания органов малого таза, внутриматочные синехии, бесплодие и даже материнская смерть.

Одним из самых важных приоритетов в области здравоохранения во всем мире является улучшение охраны материнства. Для реализации этой задачи существует необходимость в повышении доступности медицинской помощи и обеспечении своевременного информирования о современных, безопасных и эффективных методах контрацепции, что будет способствовать не только сохранению репродуктивного здоровья, но и увеличению уровня образования и экономического развития в мире. В этом случае важным является все – от распространения информации о контрацепции до акцентирования внимания на правильности ее назначения и использования.

ВЫБОР КОНТРАЦЕПЦИИ

На сегодняшний день существует широкий спектр методов, направленных на эффективное и безопасное предохранение от нежелательной беременности. Американский биолог Раймонд Перл предложил индекс, отражающий их эффективность, равный числу незапланированных зачатий в течение одного года у 100 женщин [4]. Чем ниже индекс Перля, тем надежней контрацепция. Одним из методов, сочетающих высокий контрацептивный эффект и различные варианты использования (пероральный и парентеральные), является комбинированная гормональная контрацепция (КГК). По критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения [5] при соблюдении режима приема индекс Перля для КГК составляет от 0,3. Однако их эффективность вариабельна и может достигать 9 беременностей на 100 женщин в год и связана с приверженностью пользователя и многими другими факторами, такими как прием иных лекарственных препаратов, ожирение, мальабсорбция, перенесенная бариатрическая хирургия и др. [6].

Гормональная контрацепция уже отпраздновала 60-летний юбилей. На протяжении всего этого времени наблюдалась постоянная динамика в виде снижения дозы эстрогенного компонента, синтеза новых прогестагенов и эстрогенов, совершенствования путей их доставки и разработки прогестаген-содержащих контрацептивов. Все это способствовало повышению надежности и безопасности препаратов, созданию их дополнительных положительных неконтрацептивных эффектов (коррекция, профилактика и лечение многих состояний), улучшению переносимости и удобству их использования, а также возможности применения гормональной контрацепции при грудном вскармливании. Все перечисленные достижения расширяют круг потенциальных пользователей контрацепции, т. к. при грамотном консультировании из такого спектра доступных на сегодняшний день препаратов сложно не подобрать подходящий для конкретной пациентки.

К комбинированным гормональным контрацептивам относят пероральные таблетки, вагинальное кольцо (ВК) и трансдермальный пластырь. Необходимо отметить, что контрацептивные вагинальные кольца (КВК) приобретают популярность по сравнению с комбинированными оральными контрацептивами (КОК) в связи с рядом преимуществ, а именно отсутствием кишечной абсорбции и метаболизма действующих веществ при первичном прохождении через печень [7]. При их попадании сразу в кровоток обеспечивается постоянное высвобождение гормонов с более низким системным воздействием при сохранении контрацептивной эффективности [8, 9]. Одним из недостатков перорального пути введения препаратов является риск побочных эффектов, в т. ч. со стороны желудочно-кишечного тракта. Рвота и диспепсия могут снижать контрацептивную эффективность КОК и, соответственно, приемлемость метода. По сравнению с контрацептивами длительного действия (внутриматочные спирали и импланты) КВК обладают безусловным

¹ Росстат. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13807>.

² Там же.

³ Репродуктивное здоровье населения России-2011. М.; 2012. 60 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdravo-2011.pdf>.

преимуществом – «контролируются пользователем», что дает женщине возможность самой начинать или при необходимости прекращать использование, не прибегая к привлечению медицинских работников [10]. Режим применения 1 раз в месяц делает этот метод более удобным для контрацепции и существенно повышает приверженность пользователей. Еще одним преимуществом KBK является безопасность и хорошая переносимость [11]. В состав KBK входят гипоаллергенные материалы, которые не вызывают местной реакции при введении.

КОНТРАЦЕПТИВНОЕ ВАГИНАЛЬНОЕ КОЛЬЦО

Наиболее широкоприменяемым является KBK, содержащее этоногестрел и этинилэстрадиол, которое было одобрено в 2001 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency (EMA)) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, USFDA). BK принадлежит группе резервуарных устройств, названных так потому, что активное вещество – в данном случае стероиды – диспергированы или растворены в центральном ядре, окруженном внешней полимерной мембраной. Кольцо состоит из ядра, в состав которого входит стеарат магния и этиленвинилацетат (28%-ный винилацетат), и внешней мембраны из этиленвинилацетата (9%-ный винилацетат)⁴. Этиленвинилацетат является полимером, обладающим преимуществами в виде повышенной гибкости и адгезии, и широкоприменяемым в медицине и фармакологии. Такой состав KBK позволяет ему после введения принимать форму влагалища и находиться там в течение 3 нед., не вызывая у пациентки неприятных ощущений, затем следует сделать перерыв 1 нед. Это обеспечивает удобную ежемесячную контрацепцию и контроль цикла. KBK содержит 11,7 мг этоногестрела и 2,7 мг этинилэстрадиола. При введении во влагалище, благодаря особому строению мембраны, происходит ежедневный выброс определенной концентрации гормонов в течение периода применения независимо от индивидуальных особенностей женщины (подъема температуры тела и т.д.), а именно в среднем 120 мкг/день этоногестрела и 15 мкг/день этинилэстрадиола⁵. Как этоногестрел, так и этинилэстрадиол являются широко используемыми активными фармацевтическими компонентами во многих контрацептивных средствах. Высвобождение и абсорбция этоногестрела происходят во влагалище, при этом уровни концентрации в плазме крови увеличиваются в течение первой недели до максимума, а затем постепенно снижаются до конца периода применения. Максимальные концентрации этинилэстрадиола в плазме достигаются через 2–3 дня после введения KBK, после чего концентрация также постепенно снижается [12].

Известно, что для женщины эффективность является ключевым фактором выбора метода контрацепции [13]. Согласно Всемирной организации здравоохранения,

эффективность КОК и KBK при типичном и надлежащем использовании сопоставимы. В систематическом обзоре 2017 г. представлен метаанализ 14 исследований по эффективности, безопасности и приверженности женщин выбранному методу контрацепции. Оценка эффективности KBK, по сравнению с другими методами контрацепции, была проведена на основании результатов 10 рандомизированных контролируемых исследований. Было зафиксировано 11 беременностей у 1 165 женщин, использующих KBK, и 22 беременности – у 1 241 пациентки, принимающей разные виды КОК. Так, различия между группами оказались статистически не достоверны, отношение шансов (ОШ) составило 0,52 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,26–1,04) [14].

Наибольший интерес представляют клинические исследования по сравнению KBK и других гормональных методов в отношении удовлетворенности и приемлемости контрацепции, частоте побочных эффектов. В метаанализе 2021 г. объединенная общая приемлемость применения BK составила 85,6% (95% ДИ 81,3–89) из 50 исследований, включавших 19 271 его пользователей. При оценке вторичных исходов в исследовании показаны следующие преимущества: удобство применения BK 92,9% (95% ДИ 89,2–95,4), простота использования 90,9% (95% ДИ 86,5–94) и комфорт во время секса 82,7% (95% ДИ 76,4–87,6). Нежелательные эффекты были относительно редкими, экспульсия BK составила 9,1% (95% ДИ 6,8–12,3), вагинальные симптомы – 11,3% (95% ДИ 8,3–15,1). По результатам проведенной работы сделан вывод, что применение BK удобно большинству женщин, которые его использовали, независимо от места проживания, показаний или других факторов. Авторы метаанализа и коллеги отмечают, что интравагинальный метод доставки лекарственных средств уже длительно применяется, однако многие женщины не знают о подобном методе контрацепции [15–17].

В исследовании, проведенном A. Novák et al., приемлемость KBK оценивали в Северной Америке и Европе [18]. Пациенткам предлагалось заполнить анкету, включавшую следующие пункты: ясность изложения инструкции по применению, простоту использования, комфорт при половом контакте, характеристики, связанные с циклом, и удовлетворенность препаратом (n = 1950). Исходно 66% участниц предпочитали оральные контрацептивы, но после трех циклов использования кольца в 81% случаев предпочтение было отдано KBK. По завершении исследования 97% пациенток согласились с тем, что инструкции по применению ясны; 85% женщин и 71% их партнеров «не чувствовали кольцо во время полового акта», а 94% партнеров «не возражали против того, что женщина использовала кольцо». В 96% случаев пациентки удовлетворены применением KBK, а 97% пациенток порекомендовали бы данный метод контрацепции. Наиболее частыми причинами, по которым использование BK устроило пациенток, были «не нужно ничего запоминать» (45%) и «простота использования» (27%).

В исследовании PROSPERO (CRD42017079157) [10], рассматривающем приемлемость и удовлетворенность

⁴ Nuvaring SPC. 2017. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21419>.

⁵ Там же.

использованием КВК, применялся структурированный опросник, анализирующий следующие аспекты: ясность изложения инструкции, простота использования (в т. ч. для введения/извлечения кольца), приверженность (включая извлечение и спонтанную экспульсию), характеристики, связанные с менструальным циклом (изменения или боль), комфорт при сексуальном контакте и общую удовлетворенность. Эти параметры были включены в анкету из 21 пункта, составленную A. Novák et al. [19]. Более 80% пользователей указали, что инструкция ясно изложена и КВК было легко установить и извлечь. Исследование в Кении показало, что беспокойство, связанное с вагинальным введением и проблемами с размещением кольца (соскальзывание и экспульсия), создавало только первоначальные трудности, требующие помощи врача и практики для некоторых участников [20]. По результатам исследования E. Kestelyn et al. исходные опасения женщин по поводу установки КВК со временем снизились по мере фактического использования, и пациентки стали описывать установку и извлечение КВК как «легковыполнимые» [21]. В ряде исследований сообщалось о частоте спонтанной экспульсии менее 2% [22, 23].

Общая удовлетворенность применением КВК, измеренная по шкале Лайкерта или с использованием дихотомической переменной (да/нет), варьировала от 80 до 90% [24–27]. Результаты в отношении показателей продолжения лечения, приемлемость/удовлетворенность были неоднозначными. В одном из исследований среди пользователей КВК отмечена более высокая готовность продолжать данный метод контрацепции (71% по сравнению с 26,5% для пользователей кожных пластырей) [28]. В исследованиях показана различная (высокая или низкая) частота продолжения лечения по сравнению с КОК (71% КВК и 75% КОК) [29, 30] и (26% КВК и 29% КОК) [31]. В двух проспективных контролируемых исследованиях, проведенных M. Guida et al. в Италии, авторы сообщили об улучшении общих и сексуальных отношений среди пар и снижении тревожности у пациенток, использующих КВК, по сравнению с теми, кто принимал КОК [32, 33]. Повышение либидо (по сравнению с пользователями КОК или таблетками, содержащими только прогестины) было выявлено среди пользователей КВК в исследовании, проведенном в Бельгии и Италии [34, 35]. Три исследования с участием от 805 до 1 492 пользователей КВК проводились в течение 6 или 13 циклов. По завершении периода использования КВК от 85 до 89% пользователей сообщили, что они не чувствовали кольцо во время полового акта [18, 36, 37]. Это объясняется иннервацией влагалища, которая зависит от двух разных систем. Верхняя часть влагалища иннервируется вегетативной нервной системой, а нижняя – через половой нерв, который берет начало в крестцовом сплетении [38]. Эти различия в иннервации объясняют, почему нижняя часть влагалища чувствительна к различным воздействиям, в то время как в верхней отсутствует эта чувствительность, поэтому такое инородное тело, как ВК или тампон, не доставляет дискомфорт [8].

Большинство рисков и побочных эффектов, связанных с гормональной контрацепцией, у КВК и КОК идентичны [39]. Остановимся только на тех аспектах, которые могут быть связаны с вагинальным методом, а именно безопасности в отношении микробиоты влагалища и частоты вагинитов.

В ряде исследований выявлен протективный эффект КВК в отношении бактериального вагиноза. Согласно гайдлайну по инфекциям, передаваемым половым путем, Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) за 2021 г., КГК могут снижать риски рецидивов бактериального вагиноза на 16% [40]. T. Crucitti et al. сообщили, что использование КВК привело к повышению концентрации различных видов *Lactobacillus* и снижению *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* в вагинальном секрете [41]. В исследовании S. Veres et al. также показано улучшение микробиоты влагалища в течение трех циклов использования КВК [42]. В то же время в некоторых исследованиях пользователями КВК было отмечено наличие патологических вагинальных выделений [29, 35]. Согласно заключению Кохрановского обзора, на фоне применения КВК, по сравнению с различными видами КОК, чаще зарегистрированы случаи вагинита (ОШ 2,48; 95% ДИ 1,39–4,43) и лейкорее (ОШ 3,21; 95% ДИ 1,61–6,40), реже – сухость во влагалище (варьировалось в зависимости от состава КОК) [43]. В рамках клинических исследований по тестированию циклической и непрерывной схем применения контрацептивного вагинального кольца E. Kestelyn et al. сообщили о следующих наблюдениях после обследования на вагинальные инфекции: средние баллы по шкале Ньюджента (количественный подсчет трех основных морфотипов микроорганизмов по 10-балльной шкале) снизились с продолжительностью использования КВК, отмечено увеличение частоты вагинального кандидоза [44]. В исследовании F. Chassot et al. предполагалось, что *Candida albicans* в определенной степени адгезируется к поверхности КВК, но делать вывод, что это приводит к увеличению заболеваемости вульвовагинальным кандидозом несколько преждевременно [45]. Тем не менее нельзя не отметить, что бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз и вагиниты распространены среди сексуально активных групп населения независимо от используемого метода контрацепции. В связи с этим оценка влияния КВК у этой категории женщин на их частоту является сложной задачей.

В настоящее время ведутся дискуссии относительно длительного применения КГК и повышения риска рака шейки матки (РШМ) [46], несмотря на то что только в единичных исследованиях учитывался статус носительства вируса папилломы человека (ВПЧ) [47]. Согласно руководству по КГК факультета сексуального и репродуктивного здоровья Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)), в настоящее время нет данных о повышении риска РШМ на фоне КВК по сравнению с другими КГК [47]. В ряде исследований не было отмечено и значимых кольпоскопических и цитологических изменений

шейки матки на фоне КВК. В исследовании D. Archer et al. проведена оценка шейки матки при помощи кольпоскопии до начала применения КВК ($n = 47$) и через 13 циклов. В 80% случаев не отмечено изменений шейки матки, в 10% выявлено ухудшение и в 10% – улучшение состояния эпителия шейки матки [48]. F. Roumen et al. оценивали цитологические мазки шейки матки у 1 145 женщин до и после 12 циклов применения КВК [36]. Были исключены пациентки с изменениями в цитологическом мазке шейки матки. Динамика от нормальной цитологии к патологическим изменениям выявлена в 2% случаев. Наиболее часто регистрируемым изменением был L-SIL (low-grade squamous intraepithelial lesion). ВПЧ был обнаружен в 13% случаев, что вполне ожидаемо среди сексуально активных женщин. В связи с этим пациенты должны быть информированы о связи между ВПЧ и РШМ независимо от приема КВК и получать рекомендации относительно использования презервативов, отказа от курения, регулярного обследования шейки матки и при необходимости вакцинации против ВПЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдается определенный положительный тренд в охране репродуктивного здоровья. Однако стоит признать, что нерешенных проблем еще немало, в частности недоступность адекватных консультативных услуг по планированию семьи и современных эффективных методов контрацепции. Фармацевтический рынок насыщен различными методами контрацепции. Тщательный анализ особенностей анамнеза и результатов обследований позволяет подобрать оптимальный и безопасный метод предохранения от беременности с учетом желания самой пациентки. Принимая во внимание менее выраженный системный эффект, удобство применения, благоприятный профиль безопасности, выбор КВК в качестве метода контрацепции представляется привлекательным для женщин.



Поступила / Received 07.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Bearak J., Popinchalk A., Ganatra B., Moller A.B., Tunçalp Ö., Beavin C. et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1152–e1161. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30315-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30315-6).
2. Смеров П.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н. и др. *Здравоохранение в России*. М.; 2021. 171 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. Smelov P.A., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Kirillova G.N. et al. *Healthcare in Russia*. Moscow; 2021. 171 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>.
3. Kantorová V., Wheldon M.C., Ueffing P., Dasgupta A.N.Z. Estimating progress towards meeting women's contraceptive needs in 185 countries: A Bayesian hierarchical modelling study. *PLoS Med*. 2020;17(2):e1003026. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003026>.
4. Fan G.S., Ren W., Di W., Su P., Chang Q., Wu S. et al. Efficacy and safety of the contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive in Chinese women: a 1-year randomised trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(4):303–309. <https://doi.org/10.1080/13625187.2016.1186269>.
5. Адану Р., Амарал Е., Ами Дж.-Дж., Камерон Ш., Чипато Т., Чу Р. и др. *Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции*. М.; 2015. 192 с. Режим доступа: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/en. Adanu R., Amaral E., Amy J.-J., Cameron Sh., Chipato T., Chou R. et al. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. Geneva: World Health Organization; 2015. 192 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf.
6. Lete I., Doval J.L., Pérez-Campos E., Lertxundi R., Correa M., de la Viuda E. et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*. 2008;77(4):276–282. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2007.11.009>.
7. Nguyen B.T., Jensen J.T. Evaluating the efficacy and safety of a progestin- and estrogen-releasing ethylene vinyl acetate copolymer contraceptive vaginal ring. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1423–1430. <https://doi.org/10.1517/14740358.2014.948842>.
8. Wiedner D.R., Pattimakiel L. Examining the efficacy, safety, and patient acceptability of the combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing). *Int J Womens Health*. 2010;2:401–409. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S6162>.
9. Lete I., Dueñas J.L., Espluques J.V., Martí-Cabrera M. Is the vagina an adequate route for the administration of hormonal contraceptives? *Curr Drug Metab*. 2010;11(10):839–849. <https://doi.org/10.2174/138920010794479646>.
10. Teal S., Edelman A. Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review. *JAMA*. 2021;326(24):2507–2518. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21392>.
11. Delvaux T., Jaspers V., Benova L., van de Wijert J. Acceptability and Satisfaction of Contraceptive Vaginal Rings in Clinical Studies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Front Glob Womens Health*. 2021;2:799963. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.799963>.
12. Timmer C.J., Mulders T.M. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(3):233–242. <https://doi.org/10.2165/00003088-200039030-00005>.
13. Mansour D., Inki P., Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(1):4–16. <https://doi.org/10.3109/13625180903427675>.
14. López-Picado A., Lapuente O., Lete I. Efficacy and side-effects profile of the ethinylestradiol and etonogestrel contraceptive vaginal ring: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(2):131–146. <https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1287351>.
15. Ridgeway K., Montgomery E.T., Smith K., Torjesen K., van der Straten A., Achilles S.L. et al. Vaginal ring acceptability: A systematic review and meta-analysis of vaginal ring experiences from around the world. *Contraception*. 2022;106:16–33. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.10.001>.
16. Griffin J.B., Ridgeway K., Montgomery E., Torjesen K., Clark R., Peterson J. et al. Vaginal ring acceptability and related preferences among women in low- and middle-income countries: A systematic review and narrative synthesis. *PLoS ONE*. 2019;14(11):e0224898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224898>.
17. Vargas S.E., Midoun M.M., Guillen M., Getz M.L., Underhill K., Kuo C. et al. A Qualitative Systematic Review of Women's Experiences Using Contraceptive Vaginal Rings: Implications for New Technologies. *Perspect Sex Reprod Health*. 2019;51(2):71–80. <https://doi.org/10.1363/psrh.12103>.
18. Novák A., de la Loge C., Abetz L., van der Meulen E.A. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception*. 2003;67(3):187–194. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(02\)00514-0](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(02)00514-0).
19. Novák A., de la Loge C., Abetz L. Development and validation of an acceptability and satisfaction questionnaire for a contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(4):245–256. <https://doi.org/10.2165/00019053-200422040-00003>.
20. McLellan-Lemal E., Ondenge K., Gust D.A., Desai M., Otieno F.O., Madiaga P.A. et al. Contraceptive vaginal ring experiences among women and men in Kisumu, Kenya: A qualitative study. *Front Womens Health*. 2017;2(1):10.15761/FWH.1000122. <https://doi.org/10.15761/FWH.1000122>.
21. Kestelyn E., Van Nuij J.I., Umulisa M.M., Umutoni G., Uwingabire A., Mwambarangwe L. et al. Ring Plus Study Group. High acceptability of a contraceptive vaginal ring among women in Kigali, Rwanda. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0199096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199096>.
22. Sivin I., Mishell D.R.Jr., Alvarez F., Brache V., Elomaa K., Lähteenmäki P. et al. Contraceptive vaginal rings releasing Nestorone and ethinylestradiol: a 1-year dose-finding trial. *Contraception*. 2005;71(2):122–129. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.08.010>.

23. Weisberg E., Fraser I.S., Mishell D.R.Jr., Lacarra M., Bardin C.W. The acceptability of a combined oestrogen/progestogen contraceptive vaginal ring. *Contraception*. 1995;51(1):39–44. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(94\)00005-H](https://doi.org/10.1016/0010-7824(94)00005-H).
24. Schafer J.E., Osborne L.M., Davis A.R., Westhoff C. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception*. 2006;73(5):488–492. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.11.003>.
25. Merki-Feld G.S., Hund M. Clinical experience with the combined contraceptive vaginal ring in Switzerland, including a subgroup analysis of previous hormonal contraceptive use. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(6):413–422. <https://doi.org/10.3109/13625187.2010.524717>.
26. Pandit S.N., Chauhan A.R., Anagani M., Reddy S., Birla A., Ray S.K. Multicenter Study of Contraceptive Vaginal Ring (NuvaRing®) in Normal Daily Practice in Indian Women. *J Obstet Gynaecol India*. 2014;64(6):409–416. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0559-7>.
27. Roumen F.J., op ten Berg M.M., Hoomans E.H. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing): first experience in daily clinical practice in The Netherlands. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006;11(1):14–22. <https://doi.org/10.1080/13625180500389547>.
28. Creinin M.D., Meyn L.A., Borgatta L., Barnhart K., Jensen J., Burke A.E. et al. Multicenter comparison of the contraceptive ring and patch: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):267–277. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.00000298338.58511.d1>.
29. Ahrendt H.J., Nisand I., Bastianelli C., Gómez M.A., Gemzell-Danielsson K., Urdl W. et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception*. 2006;74(6):451–47. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.07.004>.
30. Gilliam M.L., Neustadt A., Kozloski M., Mistretta S., Tilmon S., Godfrey E. Adherence and acceptability of the contraceptive ring compared with the pill among students: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):503–510. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181cf45dc>.
31. Battaglia C., Morotti E., Persico N., Battaglia B., Busacchi P., Casadio P. et al. Clitoral vascularization and sexual behavior in young patients treated with drospirenone-ethinyl estradiol or contraceptive vaginal ring: a prospective, randomized, pilot study. *J Sex Med*. 2014;11(2):471–480. <https://doi.org/10.1111/jsm.12392>.
32. Guida M., Di Spiezio Sardo A., Bramante S., Sparice S., Acunzo G., Tommaselli G.A. et al. Effects of two types of hormonal contraception – oral versus intravaginal – on the sexual life of women and their partners. *Hum Reprod*. 2005;20(4):1100–1106. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh686>.
33. Guida M., Cibarelli F., Troisi J., Gallo A., Palumbo A.R., Di Spiezio Sardo A. Sexual life impact evaluation of different hormonal contraceptives on the basis of their methods of administration. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1239–1247. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3323-4>.
34. Elaut E., Buysse A., De Sutter P., De Cuyper G., Gerris J., Deschepper E. et al. Relation of androgen receptor sensitivity and mood to sexual desire in hormonal contraception users. *Contraception*. 2012;85(5):470–479. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.10.007>.
35. Sabatini R., Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception*. 2006;74(3):220–223. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.03.022>.
36. Roumen F.J.M.E., Apter D., Mulders T.M.T., Dieben T.O.M. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinylloestradiol. *Hum Reprod*. 2001;16(3):469–475. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.3.469>.
37. Lete I., Cuesta M.C., Marín J.M., Guerra S. Vaginal health in contraceptive vaginal ring users – A review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(4):234–241. <https://doi.org/10.3109/13625187.2013.801954>.
38. Rock J.A., Thompson J.D. *TeLinde's operative gynecology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lipincott-Raven; 1977.
39. Brabakaran S., Veettil S.K., Kaiser J.E., Raja R.V.R., Wattanayingcharoenchai R., Maharajan M. et al. Association of Hormonal Contraceptive Use With Adverse Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials and Cohort Studies. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2143730. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.43730>.
40. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I. et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7004a1>.
41. Crucitti T., Hardy L., van de Wijgert J., Agaba S., Buyez J., Kestelyn E. et al. Ring Plus study group. Contraceptive rings promote vaginal lactobacilli in a high bacterial vaginosis prevalence population: A randomised, open-label longitudinal study in Rwandan women. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0201003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201003>.
42. Veres S., Miller L., Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):555–563. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000136082.59644.13>.
43. Lopez L.M., Grimes D.A., Gallo M.F., Stockton L.L., Schulz K.F. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(4):CD003552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003552.pub4>.
44. Kestelyn E., Agaba S., Van Nuil J.I., Uwineza M., Umulisa M.M., Mwambarangwe L. et al. A randomised trial of a contraceptive vaginal ring in women at risk of HIV infection in Rwanda: Safety of intermittent and continuous use. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0197572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197572>.
45. Chassot F., Camacho D.P., Patussi E.V., Donatti L., Svidzinski T.I., Consolaro M.E. Can Lactobacillus acidophilus influence the adhesion capacity of Candida albicans on the combined contraceptive vaginal ring? *Contraception*. 2010;81(4):331–335. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.12.011>.
46. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer – a systematic review & metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;247:163–175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.02.014>.
47. FSRH Guideline (January 2019) Combined Hormonal Contraception (Revision due by January 2024). *BMJ Sex Reprod Health*. 2019;45(1):1–93. <https://doi.org/10.1136/bmj.srh-2018-CHC>.
48. Archer D., Raine T., Darney P. An open-label noncomparative study to evaluate the vagina and cervix of NuvaRing® users. *Fertil Steril*. 2002;76(1):S25. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03446-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03446-5).

Информация об авторах:

Думановская Мадина Равиловна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; dumanovskaya@gmail.com

Табеева Гюзаль Искандеровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; doctor.gtab@gmail.com

Information about the authors:

Madina R. Dumanovskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; dumanovskaya@gmail.com

Gyuzyal I. Tabeeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; doctor.gtab@gmail.com

Генетические маркеры риска развития задержки роста плода у беременных с преэклампсией

М.Ю. Абрамова[✉], abramova_myu@bsu.edu.ru, И.В. Пономаренко, В.С. Орлова, И.В. Батлущая, О.А. Ефремова, И.Н. Сорокина, М.И. Чурносков

Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Введение. Преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП), основным механизмом возникновения которых является патология плаценты, непосредственно влияют на структуру как материнской, так и перинатальной заболеваемости и смертности, что предопределяет медико-социальную значимость изучения ПЭ и ЗРП, особенно генетических предикторов развития данных осложнений гестации.

Цель. Изучить вовлеченность полиморфизма GWAS-значимых генов – кандидатов артериальной гипертензии в формирование ЗРП у беременных с ПЭ.

Материалы и методы. В выборки для исследования вошли 83 беременные с ПЭ в сочетании с ЗРП и 369 женщин с изолированной ПЭ, вошедшие в группу контроля. Всем женщинам проведено молекулярно-генетическое исследование четырех полиморфизмов: rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3*, rs633185 *ARHGAP42*, rs7302981 *CERS5*, изучена их связь с развитием ЗРП у беременных с ПЭ. Функциональные эффекты полиморфных маркеров, показавших значимые ассоциации с формированием ЗРП у беременных с ПЭ, рассмотрены с помощью международных биоинформатических проектов по функциональной геномике (HaploReg, GTExportal, PolyPhen-2).

Результаты и обсуждение. Генотип AA локуса rs9327643 гена *PLCE1* достоверно снижает риск формирования ЗРП у беременных с ПЭ согласно рецессивной модели (ОШ = 0,37; $p = 0,01$; $p_{perm} = 0,01$). Полиморфный вариант rs932764 гена *PLCE1* расположен в области регуляторных мотивов ДНК к двум факторам транскрипции Hdx и Zic, локализован в регионе гистоновой белка, кодирующего энхансеры H3K4me1 в головном мозге и ассоциирован с экспрессией гена *HDAC1P1* в тканях мужских гонад.

Выводы. Полиморфный локус rs9327643 гена *PLCE1* ассоциирован с риском развития ЗРП у беременных с ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, задержка роста плода, полиморфизм, *PLCE1*, факторы риска

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ «Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин» (МД3284.2022.1.4).

Для цитирования: Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Орлова В.С., Батлущая И.В., Ефремова О.А., Сорокина И.Н., Чурносков М.И. Генетические маркеры риска развития задержки роста плода у беременных с преэклампсией. *Медицинский совет.* 2023;17(6):150–156. <https://doi.org/10.21518/ms2022-006>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic markers of the risk of fetal growth retardation in pregnant women with preeclampsia

Maria Yu. Abramova[✉], abramova_myu@bsu.edu.ru, Irina V. Ponomarenko, Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Olga A. Efremova, Inna N. Sorokina, Mikhail I. Churnosov

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

Abstract

Introduction. Preeclampsia (PE) and fetal growth retardation (FGR), the main mechanism of which is the pathology of the placenta, directly affect the structure of both maternal and perinatal morbidity and mortality, which determines the medical and social significance of the study of PE and FGR, especially genetic predictors of the development of these complications of gestation.

Objective. To study the involvement of GWAS polymorphism of significant arterial hypertension candidate genes in the formation of FGR in pregnant women with PE.

Materials and methods. The samples for the study included 83 pregnant women with PE in combination with FGR and 369 women with isolated PE who were included in the control group. All women underwent a molecular genetic study of four polymorphisms: rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3*, rs633185 *ARHGAP42*, rs7302981 *CERS5*, and studied their relationship with the development of FGR in pregnant women with PE. The functional effects of polymorphic markers, which showed significant associations with the formation of FGR in pregnant women with PE, were examined using international bioinformatic projects on functional genomics (HaploReg, GTExportal, PolyPhen-2).

Results and discussion. The AA genotype of the rs9327643 locus of the *PLCE1* gene significantly reduces the risk of FGR formation in pregnant women with PE according to the recessive model (OR = 0.37; $p = 0.01$; $p_{perm} = 0.01$). The rs932764 polymorphic variant of the *PLCE1* gene is located in the region of regulatory DNA motifs for 2 Hdx and Zic transcription factors, localized in the

region of histone protein encoding H3K4me1 enhancers in the brain and associated with the expression of the *HDAC1P1* gene in male gonad tissues.

Conclusions. The polymorphic locus rs9327643 of the *PLCE1* gene is associated with the risk of developing FGR in pregnant women with PE.

Keywords: preeclampsia, fetal growth retardation, polymorphism, *PLCE1*, risk factors

Acknowledgments. The work was supported by the grant of the President of the Russian Federation "Study of the genetic factors of women's reproductive health" (MD3284.2022.1.4).

For citation: Abramova M.Yu., Ponomarenko I.V., Orlova V.S., Batlutsкая I.V., Efremova O.A., Sorokina I.N., Churnosov M.I. Genetic markers of the risk of fetal growth retardation in pregnant women with preeclampsia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):150–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-006>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности и регистрируется в 2–8% случаев. В настоящее время диагноз ПЭ устанавливается при наличии артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с протеинурией, однако патоморфологические процессы, лежащие в основе данных клинических симптомов, обширны, затрагивают множество молекулярных механизмов и приводят к мультисистемной дисфункции [1]. Ежегодно ПЭ становится причиной 60 000 материнских смертей и более чем 500 000 случаев преждевременных родов во всем мире [2]. Нарушение плацентации на ранних сроках беременности, а также родоразрешение вне зависимости от срока гестации как единственный эффективный метод лечения ПЭ сопряжено с формированием задержки роста плода (ЗРП) и низкой массой плода при рождении [3]. ЗРП оказывает значительное влияние на структуру перинатальной заболеваемости и смертности, основными причинами которых является респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, сепсис и др., а также повышает риск развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии, нервно-психологических и эндокринных нарушений в отдаленном будущем у детей с ЗРП [2, 4, 5]. Данные факторы определяют медико-социальную значимость изучения ПЭ и ЗРП, а единство биологических процессов, лежащих в основе патогенеза этих осложнений гестации, обуславливает их совместное рассмотрение.

В последние десятилетия особое внимание уделяется изучению генетических детерминант как одному из основополагающих факторов риска развития репродуктивных нарушений [6], включая ПЭ и ЗРП [7–9]. В ходе многочисленных исследований установлено большое число отдельных полиморфных вариантов (SNP), вовлеченных в формирование ПЭ и ЗРП, однако полученные в данных работах материалы зачастую противоречивы и имеют низкую воспроизводимость в выборках, отличающихся по этнотерриториальным характеристикам, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения молекулярно-генетической компоненты ПЭ и ЗРП.

Цель исследования – изучить вовлеченность полиморфизма GWAS-значимых генов – кандидатов АГ в формирование ЗРП у беременных с ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках настоящего исследования был проведен сравнительный генетический анализ 83 беременных с ПЭ в сочетании с ЗРП и 369 женщин с изолированной ПЭ, вошедших в группу контроля. Изучаемые выборки для настоящей работы формировались на базе профильных отделений перинатального центра ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Все женщины, вошедшие в выборки, родились и проживали на территории Центрально-Черноземного региона России, принадлежали к русскому этносу и не состояли в родственных связях. Критериями исключения послужили наличие многоплодной беременности, аномалий развития и патологии матки [10], экстрагенитальной соматической патологии в стадии декомпенсации, врожденных пороков развития плода, включая наследственную патологию, другой патологии беременности (резус-конфликт, аномалии расположения/прикрепления плаценты, мало- и многоводие).

Всем беременным было проведено клинико-анамнестическое и инструментально-лабораторное обследование на сроке родоразрешения под контролем этического комитета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета при письменном информированном добровольном согласии всех обследуемых женщин. Измерение антропометрических характеристик плода осуществлялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса Toshiba Xario SSA-660A (Toshiba, Япония). Основанием для верификации диагноза ЗРП являлось замедление прироста предполагаемой массы плода или окружности живота ниже 10-го перцентиля и установление патологического кровотока при ультразвуковой доплерографии или при значении предполагаемой массы плода или окружности живота менее 3-го перцентиля [11]. Диагноз ПЭ устанавливался врачами – акушерами-гинекологами при регистрации АГ при трехкратном измерении на обеих руках с интервалом не менее 15 мин (диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. или систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст.) и протеинурии (более 0,3 г/сутки) [12].

В рамках настоящей работы проведено генотипирование четырех однонуклеотидных полиморфных вариантов генов-кандидатов, показавших статистически значимые

ассоциации (уровень $p \leq 5 \times 10^{-8}$) с формированием АГ согласно материалам каталога полногеномных исследований (GWAS): rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3*, rs633185 *ARHGAP42*, rs7302981 *CERS5* [13–29], отбор которых проводился на основе их существенного регуляторного потенциала согласно данным проекта HaploReg v4.1 [30]. Объектом генетического исследования послужила геномная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), полученная стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической венозной крови. Для генотипирования был использован амплификатор CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (BioRad, США) и наборы реактивов для проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени, синтезированные для выявления определенных полиморфных вариантов производства ООО «ТестГен» (Ульяновск). Выполнен сравнительный анализ частот аллелей и генотипических классов полиморфизмов, рассматриваемых в настоящей работе, у беременных с ПЭ в сочетании с ЗРП и у женщин контрольной группы, а также проведено сопоставление наблюдаемого распределения генотипов с ожидаемым в рамках закономерности Харди – Вайнберга (статистически значимым принимался уровень $p_{\text{bonf}} \leq 0,0125$ (0,05/4) – применялась поправка Бонферрони на число анализируемых локусов). Выявление ассоциативных связей изучаемых полиморфных вариантов с развитием ЗРП у беременных с ПЭ осуществлялось с применением метода логистической регрессии с введением кофакторов (возраст женщин на момент наступления гестации, осложненной ПЭ и ЗРП, наследственная отягощенность по ПЭ, индекс массы тела до наступления беременности). С целью минимизировать ложноположительные результаты проводился адаптивный пермутационный тест, статистически значимым принимался уровень $p_{\text{perm}} < 0,05$. Оценка характера ассоциаций производилась на основе показателя отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) [31]. Все указанные выше вычисления были проведены в программной среде PLINK v.2.050¹.

Для полиморфизма GWAS-значимых генов – кандидатов АГ, показавших статистически значимые ассоциации с развитием ЗРП у беременных с ПЭ, был изучен регуляторный потенциал по материалам проекта HaploReg v4.1², проведена оценка взаимосвязи рассматриваемых локусов с экспрессионной и транскрипционной активностью генов с использованием международной базы данных GTExPortal³.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ соответствия выявленного распределения аллельных вариантов и генотипических классов полиморфных локусов rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3*, rs633185 *ARHGAP42*, rs7302981 *CERS5* показал их соответствие теоретически ожидаемому в рамках закона Харди – Вайнберга ($p_{\text{bonf}} \leq 0,0125$).

Установлено, что у беременных с ПЭ генотип АА полиморфного варианта rs9327643 гена *PLCE1* является про-тективным фактором (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,23–0,98; $p = 0,04$) в отношении развития ЗРП и достоверно ассоциирован со снижением риска развития ЗРП у беременных с ПЭ согласно рецессивной генетической модели (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,18–0,79; $p = 0,01$; $p_{\text{perm}} = 0,01$) (таблица).

Полиморфный вариант rs932764 гена *PLCE1*, связанный со снижением риска развития ЗРП у беременных с ПЭ, расположен в области регуляторных мотивов ДНК к двум факторам транскрипции Hdx ($\Delta\text{LOD scores}$ аллельных вариантов А (ref) и G (alt) равно 0,4) и Zic ($\Delta\text{LOD scores}$ аллельных вариантов А и G равно 2,4), локализован в регионе гистонового белка, кодирующего энхансеры в модификации H3K4me1 в головном мозге и ассоциирован с экспрессионной активностью гена *HDAC1P1* в тканях мужских гонад ($p = 1,0 \times 10^{-8}$).

Рассматриваемый полиморфный локус сильно сцеплен ($r^2 \geq 0,8$) с 14 SNPs, которые также оказывают значимые эпигенетические эффекты:

- 1 SNP расположен в эволюционно консервативном регионе;
- 3 SNPs находятся в области гиперчувствительности к ДНКазе;
- все SNPs локализируются в регионе гистоновых меток, маркирующих энхансеры в культуре мезенхимальных клеток, головном мозге, яичниках, легких плода и промоторы в тканях молочной железы и сердце плода;
- 3 SNPs расположены в регионах ДНК, взаимодействующих с регуляторным белком MAFK;
- все полиморфизмы, находящиеся в неравновесии по сцеплению с локусом rs932764 гена *PLCE1*, расположены в регионе регуляторных мотивов ДНК к более чем 40 различным транскрипционным факторам.

Ген *PLCE1* кодирует фермент фосфолипазу С эпсилон-1 (PLC-ε1), который гидролизует фосфатидилинозитол с образованием двух вторичных мессенджеров инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG), которые повышают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и активируют протеинкиназу С, тем самым регулируя многочисленные физиологические процессы, влияющие на рост клеток, их дифференцировку и экспрессию различных генов [32]. Сверхэкспрессия *PLCE1* способствует увеличению продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL) 6, фактора некроза опухоли α и IL-1α и снижению концентрации IL-10, а также потенцирует усиление воспалительного ответа путем активации сигнального пути ядерного фактора NF-κB [33]. Данные молекулярные механизмы также могут лежать в основе этиопатогенеза ПЭ и ЗРП.

Полиморфизм rs932764 гена *PLCE1* согласно каталогу полногеномных исследований ассоциирован с уровнем артериального давления по материалам четырех GWAS-исследований (на момент обращения к GWAS-каталогу в июле 2022 г.). Аллельный вариант А достоверно связан ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) с уменьшением числового индекса САД, ДАД и пульсового АД, а аллель G повышает уровень САД, пульсового АД и риск развития

¹ plink... Whole genome association analysis toolset. Available at: <https://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>.

² HaploReg v4.1. Available at: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>.

³ GTExPortal. Available at: <https://www.gtexportal.org/home/>.

● **Таблица.** Характеристика ассоциативной связи GWAS-значимых полиморфных вариантов генов – кандидатов артериальной гипертензии с формированием задержки роста плода у беременных с преэклампсией

● **Table.** Characteristics of the association between GWAS-significant polymorphic variants of genes-candidates for arterial hypertension and fetal growth restriction in pregnant women with preeclampsia

Локус (ген)	Аллели, генотипические классы	Женщины с ПЭ и ЗРП (n = 83), % (n)	Женщины с ПЭ (n = 369), % (n)	ОШ (95% ДИ)	p
rs932764 (PLCE1)	A	43,98 (73)	47,95 (351)	0,85 (0,59–1,21)	0,40
	G	56,02 (93)	52,05 (381)	1,17 (0,82–1,67)	
	AA	13,25 (11)	24,04 (88)	0,48 (0,23–0,98)	0,04
	AG	61,45 (51)	47,81 (175)	1,68 (1,01–2,81)	0,06
	GG	25,30 (21)	28,14 (103)	0,86 (0,48–1,53)	0,69
	Ho/He (P _{HWE})	0,62/0,53 (0,024)	0,478/0,499 (0,463)	–	–
	Минорный аллель A (аллельная модель)	–	–	0,83 (0,59–1,16)	0,28
	AA vs AG vs GG (аддитивная модель)	–	–	0,82 (0,58–1,16)	0,28
	AA + A/G vs GG (доминантная модель)	–	–	1,2 (0,71–2,14)	0,13
	AA vs AG + GG (рецессивная модель)	–	–	0,37 (0,18–0,79)	0,01
rs167479 (RGL3)	G	49,40 (82)	47,93 (347)	1,06 (0,74–1,50)	0,79
	T	50,60 (84)	52,07 (377)	0,94 (0,66–1,34)	
	GG	26,51 (22)	21,55 (78)	1,31 (0,73–2,34)	0,40
	GT	45,78 (38)	52,76 (191)	0,75 (0,45–1,25)	0,30
	TT	27,71 (23)	25,69 (93)	1,10 (0,62–1,95)	0,81
	Ho/He (P _{HWE})	0,45/0,49 (0,509)	0,52/0,49 (0,294)	–	–
	Минорный аллель G (аллельная модель)	–	–	1,06 (0,75–1,48)	0,73
	GG vs GT vs TT (аддитивная модель)	–	–	1,06 (0,75–1,49)	0,72
	GG + GT vs TT (доминантная модель)	–	–	0,90 (0,52–1,54)	0,70
	GG vs GT + TT (рецессивная модель)	–	–	1,31 (0,75–2,27)	0,32
rs633185 (ARHGAP42)	G	31,65 (50)	27,13 (197)	1,24 (0,84–1,83)	0,29
	C	68,35 (108)	72,87 (529)	0,80 (0,54–1,18)	
	GG	6,33 (5)	6,06 (22)	1,05 (0,33–3,05)	1,00
	GC	50,63 (40)	42,15 (153)	1,40 (0,84–2,35)	0,21
	CC	43,04 (34)	51,79 (188)	0,70 (0,41–1,18)	0,19
	Ho/He (P _{HWE})	0,50/0,43 (0,193)	0,42/0,39 (0,234)	–	–
	Минорный аллель G (аллельная модель)	–	–	1,24 (0,85–1,50)	0,25
	GG vs GC vs CC (аддитивная модель)	–	–	1,27 (0,85–1,88)	0,23
	GG + GC vs CC (доминантная модель)	–	–	1,42 (0,87–2,32)	0,16
	GG vs GC + CC (рецессивная модель)	–	–	1,04 (0,38–2,85)	0,92
rs7302981 (CERS5)	A	38,55 (64)	36,54 (266)	1,09 (0,75–1,56)	0,69
	G	61,45 (102)	63,46 (462)	0,91 (0,63–1,31)	
	AA	14,46 (12)	12,36 (45)	1,19 (0,56–2,48)	0,73
	AG	48,19 (40)	48,35 (176)	0,99 (0,60–1,64)	1,00
	GG	37,35 (31)	39,29 (143)	0,92 (0,54–1,55)	0,85
	Ho/He (P _{HWE})	0,48/0,47 (1,00)	0,48/0,46 (0,497)	–	–
rs7302981 (CERS5)	Минорный аллель A (аллельная модель)	–	–	1,09 (0,77–1,54)	0,62
	AA vs AG vs GG (аддитивная модель)	–	–	1,09 (0,76–1,55)	0,62
	AA + AG vs GG (доминантная модель)	–	–	1,08 (0,66–1,77)	0,74
	AA vs AG + GG (рецессивная модель)	–	–	1,19 (0,60–2,38)	0,60

Примечание. ОШ – показатель отношения шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; p – уровень значимости; Ho – гетерозиготность наблюдаемая; He – гетерозиготность ожидаемая; PHWE – уровень значимости отклонения от закономерности Харди – Вайнберга.

гипертонии [13–15, 18]. Результаты данных полногеномных проектов подтверждены в ходе репликативного исследования, проведенного на выборке, включающей 514 индивидуумов российской популяционной когорты (Новосибирск). Установлено, что генотип AG имеет протективный характер в отношении риска развития АГ у мужчин вне зависимости от их возраста и индекса массы тела ($p = 0,017$) [34]. Одним из потенциальных механизмов, посредством которого локус rs932764 гена *PLCE1* может модулировать уровень АД, является его вовлеченность в регуляцию почечных функций. Ген *PLCE1* регулирует миграцию, пролиферацию и дифференцировку подоцитов (гломерулярные эпителиальные клетки) [35], а также ассоциирован с развитием гломерулосклероза, опосредованного высоким АД, и врожденного нефротического синдрома, характеризующегося массивной протеинурией, гипоальбуминемией и отеками [36, 37]. Патология почек относится к факторам риска развития ПЭ и обуславливает снижение маточно-плацентарной перфузии и, соответственно, обеспечивает неадекватное питание плода, лежащее в основе ЗРП [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфный маркер rs9327643 гена *PLCE1* ассоциирован с риском развития ЗРП у беременных с ПЭ (ОШ 0,48; $p = 0,04$). Генотип AA локуса rs9327643 гена *PLCE1* достоверно снижает риск формирования ЗРП у беременных с ПЭ согласно рецессивной модели (ОШ 0,37; $p = 0,01$; $p_{\text{perm}} = 0,01$). Полиморфный вариант rs932764 гена *PLCE1* оказывает существенные функциональные эффекты: расположен в области регуляторных мотивов ДНК к двум факторам транскрипции Hdx ($\Delta\text{LOD scores A и G равно } 0,4$) и Zic ($\Delta\text{LOD scores A и G равно } 2,4$), локализован в регионе гистонового белка, кодирующего энхансеры H3K4me1 в головном мозге и ассоциирован с экспрессией гена *HDAC1P1* в тканях мужских гонад ($p = 1,0 \times 10^{-8}$). Полиморфный вариант rs932764 гена *PLCE1* находится в неравновесии по сцеплению ($r^2 \geq 0,8$) с 14 SNPs, которые также обладают значимым регуляторным потенциалом.



Поступила / Received 31.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2022

Принята в печать / Accepted 10.11.2022

Список литературы / References

1. Paauw N.D., Lely A.T. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:455–470. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_28.
2. Ma'ayeh M., Costantine M.M. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101123. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101123>.
3. Ashraf U.M., Hall D.L., Rawls A.Z., Alexander B.T. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(19):2307–2327. <https://doi.org/10.1042/CS20190070>.
4. Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):403–423. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.009>.
5. Pels A., Beune I.M., van Wassenae-Leemhuis A.G., Limpens J., Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):153–166. <https://doi.org/10.1111/aogs.13702>.
6. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs14276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология.* 2019;2(98):98–104. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs14276 of the *LIN28B* gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2019;2(98):98–104. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
7. Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A., Bushueva O., Orlova V., Krikun E. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(7):1139–1144. <http://doi.org/10.1111/jog.13329>.
8. Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I., Reshetnikov E., Aristova I., Polonikov A. et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:52–57. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>.
9. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(3):38–48. <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>.
Serebrova V.N., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Evolutionary-genetic analysis of the role of regulatory regions in *CORO2A* gene in the development of hereditary predisposition to preeclampsia in Russian and Yakut ethnic groups. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):38–48. (In Russ.) <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>.
10. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфные локусы гена *LHCGR* ассоциированы с развитием лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2018;10(86):86–91. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
11. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Ярыгина Т.А., Холин А.М., Долгушина Н.В., Кан Н.Е. и др. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации. М.; 2022. 73 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/722_1.
Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Yarygina T.A., Kholin A.M., Dolgushina N.V., Kan N.E. et al. *Insufficient fetal growth requiring medical care for the mother (fetal growth retardation): clinical guidelines.* Moscow; 2022. 73 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/722_1.
12. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев И.В., Вученович Ю.Д. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2016. 73 с. Режим доступа: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/гипертензивные_расстройства_во_время_беременности.pdf.
Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Belomestnov S.R., Bratishchev I.V., Vuchonovich Yu.D. et al. *Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia: clinical guidelines (treatment protocol).* Moscow; 2016. 73 p. (In Russ.) Available at: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/гипертензивные_расстройства_во_время_беременности.pdf.
13. Ehret G.B., Munroe P.B., Rice K.M., Bochud M., Johnson A.D., Chasman D.I. et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103–109. <https://doi.org/10.1038/nature10405>.
14. Ehret G.B., Ferreira T., Chasman D.I., Jackson A.U., Schmidt E.M., Johnson T. et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet.* 2016;48(10):1171–1184. <https://doi.org/10.1038/ng.3667>.
15. Hoffmann T.J., Ehret G.B., Nandakumar P., Ranatunga D., Schaefer C., Kwok P.Y. et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nat Genet.* 2017;49(1):54–64. <https://doi.org/10.1038/ng.3715>.
16. Liu C., Kraja A.T., Smith J.A., Brody J.A., Franceschini N., Bis J.C. et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat Genet.* 2016;48(10):1162–1170. <https://doi.org/10.1038/ng.3660>.
17. Surendran P., Drenos F., Young R., Warren H., Cook J.P., Manning A.K. et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2016;48(10):1151–1161. <https://doi.org/10.1038/ng.3654>.
18. Wain L.V., Vaez A., Jansen R., Joehanes R., van der Most P.J., Erzurumluoglu A.M. et al. Novel Blood Pressure Locus and Gene Discovery Using Genome-Wide Association Study and Expression Data Sets From Blood and

- the Kidney. *Hypertension*. 2017;70(3):e4–e19. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438>.
19. Feitosa M.F., Kraja A.T., Chasman D.I., Sung Y.J., Winkler T.W., Ntalla I. et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198166>.
 20. Giri A., Hellwege J.N., Keaton J.M., Park J., Qiu C., Warren H.R. et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet*. 2019;51(1):51–62. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9>.
 21. Sung Y.J., Winkler T.W., de Las Fuentes L., Bentley A.R., Brown M.R., Kraja A.T. et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. *Am J Hum Genet*. 2018;102(3):375–400. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.015>.
 22. Takeuchi F., Akiyama M., Matoba N., Katsuya T., Nakatochi M., Tabara Y. et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. *Nat Commun*. 2018;9(1):5052. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0>.
 23. Zhou W., Nielsen J.B., Fritsche L.G., Dey R., Gabrielsen M.E., Wolford B.N. et al. Efficiently controlling for case-control imbalance and sample relatedness in large-scale genetic association studies. *Nat Genet*. 2018;50(9):1335–1341. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0184-y>.
 24. German C.A., Sinsheimer J.S., Klimentidis Y.C., Zhou H., Zhou J.J. Ordered multinomial regression for genetic association analysis of ordinal phenotypes at Biobank scale. *Genet Epidemiol*. 2020;44(3):248–260. <https://doi.org/10.1002/gepi.22276>.
 25. Wu Y., Byrne E.M., Zheng Z., Kemper K.E., Yengo L., Mallett A.J. et al. Genome-wide association study of medication-use and associated disease in the UK Biobank. *Nat Commun*. 2019;10(1):1891. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09572-5>.
 26. Zhu Z., Wang X., Li X., Lin Y., Shen S., Liu C.L. et al. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1036-8>.
 27. Vuckovic D., Bao E.L., Akbari P., Lareau C.A., Mousas A., Jiang T. et al. The Polygenic and Monogenic Basis of Blood Traits and Diseases. *Cell*. 2020;182(5):1214–1231.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.008>.
 28. Sakae S., Kanai M., Tanigawa Y., Karjalainen J., Kurki M., Koshihara S. et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet*. 2021;53(10):1415–1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>.
 29. Jeong H., Jin H.S., Kim S.S., Shin D. Identifying Interactions between Dietary Sodium, Potassium, Sodium-Potassium Ratios, and FGF5 rs16998073 Variants and Their Associated Risk for Hypertension in Korean Adults. *Nutrients*. 2020;12(7):2121. <https://doi.org/10.3390/nu12072121>.
 30. Абрамова М.Ю. Генетические маркеры тяжелого течения преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(3):305–316. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>.
 - Abramova M.Yu. Genetic markers of severe preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(3):305–316. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>.
 31. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Ассоциация полиморфизма ESR2 rs4986938 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4(6):66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
 - Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;4(6):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
 32. Muralidharan K., Van Camp M.M., Lyon A.M. Structure and regulation of phospholipase C β and ϵ at the membrane. *Chem Phys Lipids*. 2021;235:105050. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2021.105050>.
 33. Li W., Li Y., Chu Y., Wu W., Yu Q., Zhu X., Wang Q. PLCE1 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury in H/R H9c2 cells and I/R rats by promoting inflammation. *Biosci Rep*. 2019;39(7):BSR20181613. <https://doi.org/10.1042/BSR20181613>.
 34. Маздорова Е.В., Максимов В.Н., Орлов П.С., Шахматов С.Г., Рябиков А.Н., Воевода М.И., Малютин С.К. Анализ ассоциаций артериальной гипертензии с 16 генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(1):46–57. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57>.
 - Mazdorova E.V., Maksimov V.N., Orlov P.S., Shakhmatov S.G., Ryabikov A.N., Voevoda M.I., Malyutina S.K. Analysis of associations of hypertension with 16 genetic markers selected according to genome-wide studies. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2022;28(1):46–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57>.
 35. Yu S., Choi W.I., Choi Y.J., Kim H.Y., Hildebrandt F., Gee H.Y. PLCE1 regulates the migration, proliferation, and differentiation of podocytes. *Exp Mol Med*. 2020;52(4):594–603. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0410-4>.
 36. AbuMaziad A.S., Abusaleh R., Bhati S. Congenital nephrotic syndrome. *J Perinatal*. 2021;41(12):2704–2712. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01279-0>.
 37. Atchison D.K., O'Connor C.L., Menon R., Otto E.A., Ganesh S.K., Wiggins R.C. et al. Hypertension induces glomerulosclerosis in phospholipase C- ϵ 1 deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(5):F1177–F1187. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00541.2019>.
 38. Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Лocus rs833061 гена VEGF у беременных с преэклампсией ассоциирован с весом новорожденного. *Генетика*. 2021;57(9):1082–1088. <https://doi.org/10.31857/S0016675821090034>.
 - Golovchenko O.V., Abramova M.Y., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Locus rs833061 of the VEGF Gene in Pregnant Women with Preeclampsia Is Associated with Newborn Weight. *Russ J Genet*. 2021;57(9):1100–1105. <https://doi.org/10.1134/S1022795421090039>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Чурносоев М.И.

Написание текста – Абрамова М.Ю., Орлова В.С., Сорокина И.Н., Батлутская И.В., Ефремова О.А., Пономаренко И.В.

Обзор литературы – Абрамова М.Ю., Орлова В.С., Сорокина И.Н., Батлутская И.В., Ефремова О.А., Пономаренко И.В.

Перевод на английский язык – Сорокина И.Н., Пономаренко И.В.

Анализ материала – Абрамова М.Ю., Ефремова О.А.,

Редактирование – Чурносоев М.И., Батлутская И.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail I. Churnosov

Text development – Maria Yu. Abramova, Valentina S. Orlova, Inna N. Sorokina, Irina V. Batlutskaia, Olga A. Efremova, Irina V. Ponomarenko

Literature review – Maria Yu. Abramova, Valentina S. Orlova, Inna N. Sorokina, Irina V. Batlutskaia, Olga A. Efremova, Irina V. Ponomarenko

English translation – Inna N. Sorokina, Irina V. Ponomarenko

Material analysis – Irina V. Batlutskaia, Olga A. Efremova, Irina V. Ponomarenko

Editing – Mikhail I. Churnosov, Irina V. Batlutskaia

Информация об авторах:

Абрамова Мария Юрьевна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>; abramova_myu@bsu.edu.ru

Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Орлова Валентина Семеновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>; orlova@bsu.edu.ru

Батлуцкая Ирина Витальевна, д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биотехнологии и микробиологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>; bat@bsu.edu.ru

Ефремова Ольга Алексеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>; efremova@bsu.edu.ru

Сорокина Инна Николаевна, д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>; sorokina@bsu.edu.ru

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Maria Yu. Abramova, Postgraduate Student, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>; abramova_myu@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Valentina S. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>; orlova@bsu.edu.ru

Irina V. Batlutskaia, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and Microbiology, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>; bat@bsu.edu.ru

Olga A. Efremova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>; efremova@bsu.edu.ru

Inna N. Sorokina, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>; sorokina@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; churnosov@bsu.edu.ru

Тактика выбора гормональной терапии при эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста

И.А. Иванов, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

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

Резюме

Эндометриоз – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, ассоциированных с болевым синдромом, кровотечениями и снижением фертильности. Существующие методы лечения включают хирургическое удаление эндометриоидных гетеротопий и медикаментозную терапию. Эндометриоз является хроническим заболеванием, для которого характерно рецидивирующее течение. Вследствие этого ключевую роль в ведении пациенток играет выбор долгосрочной супрессивной терапии, обладающей высокой эффективностью, переносимостью, благоприятным профилем безопасности, а также способной обеспечить стойкую ремиссию и улучшение качества жизни. В представленном обзоре проведено обобщение имеющихся данных о существующих методах консервативного лечения пациенток, механизмах терапевтического влияния гормональной терапии на эндометриоидные очаги. Проанализированы национальные рекомендации российских и международных сообществ по акушерству и гинекологии по ведению пациенток с эндометриозом в репродуктивном периоде с учетом результатов систематических обзоров, метаанализов и рандомизированных клинических исследований. Традиционно одним из основных методов гормональной терапии является применение комбинированных оральных контрацептивов и прогестагенов, выбор которых является наиболее дискуссионным вопросом и требует четкого представления об их влиянии на различные формы эндометриоза. В обзоре проанализированы сравнительные данные об эффективности, безопасности, побочных эффектах, влиянии на качество жизни, частоте рецидивирования при монотерапии различными прогестагенами и их комбинациями с эстрогенами, в т. ч. с учетом различного режима дозирования. Представленные сведения позволяют сделать оптимальный выбор тактики ведения в долгосрочной перспективе с высокой степенью приверженности пациенток к терапии, а значит, высокой эффективностью и низкой частотой рецидивирования.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, диеногест

Для цитирования: Иванов И.А. Тактика выбора гормональной терапии при эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста. *Медицинский совет*. 2023;17(6):157–163. <https://doi.org/10.21518/ms2022-001>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The issues of endometriosis hormonal treatment in reproductive age women

Ilya A. Ivanov, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

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

Abstract

Endometriosis is one of the most common gynecological diseases associated with severe pelvic pain, uterine bleeding, and infertility. Current treatment patterns include endometriosis excision and medical management. Since endometriosis is a chronic disease with a recurrent clinical course, the crucial role holds a long-term suppressive therapy. It should be characterized by high efficacy, tolerability, a favorable safety profile, as well providing sustained remission and improving the quality of life. The current review summarizes the modern data on conservative management, mechanisms of hormonal therapeutic effects. The national recommendations of Russian and international obstetrics and gynecology societies were analyzed, taking into account the results of systematic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials. Combined oral contraceptives and progestogens are considered as first-line hormone therapy. Choosing the proper medication is a controversial issue that requires a comprehensive understanding of its effect on various forms of endometriosis. The review analyzes comparative data on the effectiveness, safety, side effects, impact on the quality of life, the frequency of relapse during various progestogens monotherapy and oral contraceptives, including different dosage regimens. This data allows making an optimal choice of long-term management, with high compliance and efficiency, associated with low recurrence rate.

Keywords: endometriosis, hormone therapy, combined oral contraceptives, progestogens, dienogest

For citation: Ivanov I.A. The issues of endometriosis hormonal treatment in reproductive age women. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(6):157–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-001>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), оно диагностируется у каждой десятой женщины репродуктивного возраста¹ [1, 2]. Пик заболеваемости с его выраженным болевым синдромом и снижением фертильности приходится на 25–35 лет, наиболее активный период в профессиональной и репродуктивной жизни женщины, что еще раз подчеркивает социальную значимость данного заболевания [3, 4]. Несмотря на длительную историю изучения и неоднократные пересмотры существующих подходов к диагностике и ведению пациенток, период от возникновения первых симптомов до постановки диагноза может занимать от 3 до 10 лет [3, 5, 6]. Упущенное время без терапии способствует прогрессирующему росту эндометриоидных очагов, более выраженной клинической манифестации, снижению качества жизни и может снижать эффективность дальнейшего лечения [6–8].

Как известно, эндометриоз ассоциирован с дисменореей, диспареунией, кровотечениями, хронической тазовой болью и бесплодием, может повреждать близлежащие органы малого таза, резко снижает качество жизни женщин и их репродуктивный потенциал [7, 9]. Этиопатогенетические механизмы эндометриоза остаются предметом дискуссий со множеством контрверсий. Было предложено множество теорий возникновения эндометриоза, включая имплантационную, метапластическую, эмбриональную, дисгормональную, иммунологическую, теории генетических мутаций, эпигенетических модификаций и др. Как полагают, ключевыми факторами развития заболевания и инфильтративного роста гетеротопий служат воспалительные изменения, системная и локальная гиперэстрогения, резистентность к прогестерону с чрезмерным ангио- и нейрогенезом, недостаточным апоптозом [7–9].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

На современном этапе развития медицины эндометриоз невозможно вылечить полностью, однако существуют эффективные методы купирования болевого синдрома, остановки инвазивного роста очагов, кровотечений и преодоления бесплодия, что и является основной целью при ведении пациенток с данным заболеванием² [7–11].

Выбор тактики ведения пациенток с эндометриозом должен быть основан на индивидуальном подходе с учетом клинической симптоматики, локализации и распространенности, прогрессирующего и рецидивирующего течения. Методы терапии включают хирургическое и медикаментозное лечение. Однако даже оперативное вмешательство не приводит к стойкой ремиссии ввиду невоз-

можности радикального удаления эндометриоидных гетеротопий, что способствует высокой частоте рецидивов, которая, по разным данным, может достигать 40–50% в течение 2–5 лет после хирургического вмешательства [12–16].

Как известно, любые оперативные вмешательства на яичниках, в т. ч. по поводу удаления эндометриоидных кист, вызывают снижение овариального резерва и могут привести к преждевременной менопаузе. Несмотря на то что эндометриоз является самостоятельной причиной болевого синдрома, многократное резецирование глубоких инфильтративных и перитонеальных форм эндометриоза ассоциировано с риском поражений нервных окончаний и развития нейрогенной тазовой боли, резистентной к гормональной терапии. Аналогичным образом многократное хирургическое лечение усугубляет спаечный процесс, усложняя полноценное удаление эндометриоидных гетеротопий. В связи с этим одной из наиболее важных задач, возникающих перед клиницистом, является профилактика рецидивов эндометриоза и повторных оперативных вмешательств, что достигается путем рационального подбора медикаментозной терапии [8, 15, 16].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, медикаментозная терапия эндометриоза включает использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), нейромодуляторов и гормональной терапии [7–11]. Препараты группы НПВС обладают умеренной эффективностью на начальных стадиях заболевания, для которых характерна слабовыраженная симптоматика, но не способны оказать достаточный эффект при распространенном эндометриозе и не предотвращают прогрессирование заболевания [7–11]. Нейромодуляторы применяются при наличии т. н. нейропатической боли, вызванной поражением нервных окончаний эндометриоидными очагами или вследствие повторных оперативных вмешательств. Соответственно, данная категория препаратов используется при отсутствии эндометриоидных кист, очагов и инфильтратов в брюшной полости. Таким образом, основным направлением консервативного лечения эндометриоза является гормональная терапия.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Первые попытки лечения эндометриоза при помощи гормональной терапии были предприняты в середине прошлого века, когда было отмечено, что во время беременности симптомы эндометриоза нивелировались. Было предположено, что основной эффект связан со значительным повышением уровня прогестерона в крови беременной женщины [17]. Терапевтический эффект обусловлен влиянием прогестагенов на специфические прогестероновые (ПР) и эстрогеновые рецепторы (ЭР) [17–19]. В отличие от нормального эндометрия, в котором наблюдаются колебания экспрессии ЭР и ПР в соответствии с фазами менструального цикла, в очагах эндометриоза таких изменений не наблюдается. Уровень экспрессии ПР в гетеротопическом эндометрии

¹ World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision. 2020. Available at: <https://icd.who.int/en>.

² Wellington: Ministry of Health. Diagnosis and Management of Endometriosis in New Zealand. 2020. Available at: <https://www.health.govt.nz/publication/diagnosis-and-management-endometriosis-new-zealand>.

крайне низок, что связано с его слабой гормональной чувствительностью и объясняет недостаточность физиологической концентрации прогестерона для супрессии эндометриоза [20–23].

Соединение прогестагенов с ПР и супрессия ими ЭР индуцируют антиэстрогенный, противовоспалительный, антинейрогенный и проапоптотический эффект в эндометриодных очагах [17–19, 24]. Прогестагены вызывают целый ряд гистологических изменений в железистой, стромальной ткани, кровеносных сосудах, секреторную трансформацию, снижают экспрессию эстрогеновых рецепторов, после нескольких циклов приводят к атрофии эндометрия [24]. Данный эффект подтверждается тем, что под влиянием прогестагенов наблюдается снижение экспрессии множества маркеров и индукторов пролиферации и ангиогенеза (Ki-67, TNF, NFkB, сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR, Wnt), нейрогенеза (NGF) и воспаления (CD31, IL-1 β , E2, IL-6, IL-8) [25–32]. Важным механизмом действия является также то, что прогестагены оказывают гипозэстрогенный эффект за счет подавления выработки ферментов ароматазы, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, регулирующих локальный синтез эстрогенов в эпителиальных клетках [33, 34]. Кроме того, прогестагены по механизму отрицательной обратной связи подавляют пульсаторную секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что приводит к супрессии выработки фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), вызывая нарушения фолликулогенеза, овуляции и снижение синтеза эстрогенов [17]. Хотя вышеуказанные гормональные и молекулярные изменения не вызывают элиминацию гетеротопий, они приводят к существенному снижению или исчезновению симптомов [8, 10, 17].

СУЩЕСТВУЮЩИЕ МЕТОДЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В качестве основных методов терапии рассматриваются аГнРГ, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены. Выбор гормональной терапии должен быть основан на оценке распространенности очагов эндометриоза, приверженности пациентки той или иной терапии, ее переносимости и побочных эффектах [7–11].

Препараты аГнРГ подавляют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, вызывая абсолютную гипозэстрогению, что оказывает наиболее выраженное супрессивное влияние на очаги эндометриоза. Вследствие этого данный метод может применяться у женщин с наиболее тяжелыми распространенными и инфильтративными формами эндометриоза. Тем не менее долгосрочное применение аГнРГ ограничено в связи высокой частотой развития побочных нейровегетативных и соматических эффектов, что снижает комплаентность пациенток и требует назначения add-back-терапии эстрогенами через 6 мес. терапии [7–11].

Хотя во многих клинических рекомендациях КОК рассматриваются в качестве основного метода терапии

эндометриоза, в настоящее время недостаточно данных, чтобы однозначно рекомендовать их в качестве первой линии лечения [7–11, 35–39].

Согласно результатам множества исследований, включая систематические обзоры, КОК могут эффективно применяться для лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, дисменореи, диспареунии и снижать риск рецидивирования [40–43]. Согласно Кохрейновскому обзору 2017 г., прием КОК связан со значительным снижением болевого синдрома –23,68 балла по шкале ВАШ (ДИ –28,75; –18,62), что было сопоставимо с терапией аГнРГ. Тем не менее авторы отмечают, что имеющиеся в научной литературе исследования имеют очень высокий риск системных ошибок, вследствие чего трудно сделать окончательное заключение об эффективности КОК и их преимуществах перед другими методами терапии [40].

Кроме того, эффективность КОК может существенно зависеть от режима дозирования. В систематическом обзоре R. Seracchioli et al. сообщается, что непрерывный режим КОК приводит к более быстрому и выраженному снижению симптомов дисменореи по сравнению с циклическим [43]. К аналогичным выводам пришли S. Caruso et al., которые отмечают более значимое купирование дисменореи через 3 мес. и уменьшение частоты диспареунии, тазовых болей и дисхезии через 6 мес. при непрерывном режиме КОК [44]. При этом немаловажным представляется факт, что у 20–40% женщин, принимающих КОК в циклическом режиме, сохраняются жалобы на тазовые боли во время кровотечения отмены, тогда как непрерывный режим приема ассоциирован с более высокой вероятностью возникновения прорывных кровотечений [6, 41]. Согласно другим данным, эффективность циклического и непрерывного режима приема КОК существенно не различается в качестве как самостоятельного метода терапии, так и послеоперационного противорецидивного лечения [11]. Согласно многочисленным исследованиям, КОК могут оказаться недостаточно эффективными для супрессии эндометриоза [43, 45–53]. В нескольких РКИ проводилось прямое сравнение эффективности терапии, содержащей и не содержащей эстрогены, т. е. КОК и прогестагенов. Обобщенные результаты свидетельствуют о том, что пациентки, получавшие прогестагены, были более удовлетворены терапией, чем при их комбинации с эстрогенами [45–48]. При этом у большинства женщин, не получивших достаточного облегчения симптомов при применении КОК, переход на прогестагены показал существенное снижение болевого синдрома [49]. В РКИ, проведенном T. Harada et al., было установлено, что КОК оказывали эффект на дисменорею ($27,6 \pm 21,6$ балла по шкале ВАШ по сравнению с плацебо $46,2 \pm 24,2$; $p < 0,0001$), но оказались недостаточно эффективны с симптомами хронической тазовой боли ($19,1 \pm 22,9$ и $21,0 \pm 26,0$ соответственно, $p = 0,25$) и объемом эндометриом ($7,6$ и $9,9$ мм, $p = 0,0378$) [54]. В недавней работе P. Yong et al. от 18 до 28% пациенток сообщали о недостаточном терапевтическом воздействии КОК

при лечении эндометриоза, а 16–25% были вынуждены прекратить лечение в связи с возникшими побочными эффектами [53].

Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что применение КОК может оказаться недостаточно эффективным, что, вероятно, в большей мере относится к распространенным формам эндометриоза. Это может быть связано с неблагоприятным индуцирующим воздействием эстрогенов на эндометриоидные очаги, поскольку в составе даже низкодозированных КОК представлены супрафизиологические уровни эстрогенов [36–39]. Стоит помнить, что, поскольку одним из первых симптомов эндометриоза являются болезненные менструации, многим женщинам прописывают КОК еще до установления диагноза, рассматривая данный симптом как первичную дисменорею. Ряд авторов считают, что подобная тактика способствует маскировке симптомов эндометриоза, что может приводить к отсрочке диагностики эндометриоза, в то время как его очаги на фоне данной терапии могут прогрессировать [54, 55]. В связи с этим вопрос о достаточной безопасности приема КОК для долгосрочного лечения эндометриоза остается дискуссионным.

Ранее считалось, что монотерапия прогестагенами при эндометриозе оправдана лишь у женщин с повышенным риском тромбообразования как более безопасная альтернатива КОК. Однако, по современным представлениям, многие эксперты и международные сообщества рассматривают прогестагены в качестве первой линии лечения эндометриоза [8, 36]. Это объясняется выраженным терапевтическим эффектом в виде подавления овуляции, децидуализации эндометрия и снижения болевого синдрома, но без неблагоприятного стимулирующего эффекта эстрогенов, как при использовании КОК, или гипоестрогенного состояния, возникающих при применении аГНРГ [56].

В научной литературе представлено множество систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований, доказывающих, что прогестагены статистически значимо снижают болевой синдром ($-2,3$ ДИ $-3,3$; $-1,54$), дисменорею ($-2,15$ ДИ $-2,73$; $-1,56$), диспареунию ($-0,4$ ДИ $-2,05$; $-1,25$), улучшают качество жизни при различных формах эндометриоза, включая эндометриоидные кисты, глубокий инфильтративный эндометриоз, аденомиоз [11, 57–60]. Отмечается, что для достижения наибольшего эффекта целесообразен прием прогестагенов в непрерывном режиме [7–11].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе A. Zakhari et al., включавшем 2 137 женщин, было проведено сравнение гормональной терапии, включая аГНРГ, КОК, различных пероральных прогестагенов и ЛНГ-ВМС в качестве профилактики рецидивов эндометриоза после оперативного лечения. Все указанные виды терапии статистически значимо снижали риск рецидивирования, однако наиболее эффективным оказались пероральные прогестагены. ОШ рецидива при их приеме составило 0,15 (ДИ 0,02; 1,36), что существенно ниже, чем при других методах терапии: аГНРГ 0,62 (ДИ 0,35; 1,15), КОК 0,36 (ДИ 0,15; 0,87), ЛНГ-ВМС 0,21 (ДИ 0,07–0,57) [15].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПРОГЕСТАГЕНАМИ

Для лечения эндометриоза в разных странах зарегистрированы различные прогестагены, включая медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона ацетат, дезогестрел, этоногестрел, дидрогестерон, диеногест [7, 8, 11]. Различные прогестагены обладают различной химической структурой, аффинитетом к ПР, андрогенным, глюкокортикоидным эффектами, влиянием на молочные железы и другие гормонозависимые органы, метаболизмом и степенью подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [17].

Тем не менее существует не так много работ, напрямую сравнивающих различные прогестагены. Так, например, в исследовании P. Vercellini et al. проводилась оценка эффективности терапии норэтистерон ацетатом и диеногестом. Если эффективность в отношении снижения тазовых болей была сопоставима у обоих препаратов, то частота побочных эффектов существенно различалась. Так, хорошую переносимость норэтистерона ацетата отметили лишь 58% испытуемых, тогда как диеногеста – 80% [56]. В схожем исследовании S. Del Forno et al., сравнивающих эффективность и переносимость диеногеста и норэтистерона, было также установлено, что диеногест обеспечивал более выраженное снижение дисменореи, диспареунии, хронической тазовой боли и вдвое меньшую частоту таких побочных эффектов, как набор массы тела, кровянистые выделения и снижение либидо [61]. Кроме того, имеются данные, что диеногест, в отличие от норэтистерона, вероятно, в меньшей степени снижает плотность костной ткани [56].

В работе M. Hatem et al. было проведено сравнение диеногеста 2 мг/сут и дидрогестерона 20 мг/сут в непрерывном режиме. Как оказалось, 12 нед. терапии диеногестом было ассоциировано с более выраженным снижением дисменореи, диспареунии и тазовой боли ($60,97 \pm 12,74$ до $26,67 \pm 8,99$ балла) по сравнению с дидрогестероном ($62,30 \pm 12,26$ до $35,34 \pm 7,11$ балла; $p < 0,001$) [62]. Различия в клиническом эффекте могут быть связаны с различными антипролиферативными механизмами действия прогестагенов. Так, например, K. Nirgianakis указывает, что диеногест снижает экспрессию белка миткина, участвующего в процессах клеточной пролиферации, миграции, ангиогенеза, в то время как норэтистерона ацетат и медроксипрогестерона ацетат такого эффекта не продемонстрировали [63].

На данный момент диеногест считается одним из наиболее изученных прогестагенов при терапии эндометриоза. Он обладает высокой биодоступностью, выраженным прогестагенным и антигонадотропным воздействием, что обуславливает его антипролиферативный эффект на эндометрий и эндометриоидные гетеротопии. Помимо этого, диеногест оказывает умеренное антиандрогенное влияние и не обладает глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью, вследствие чего не оказывает негативных метаболических эффектов [64–66]. Помимо того, существенным фактором, определяющим эффективность терапии, является способность диеногеста

индуцировать синтез изоформ ПР-В, что снижает вероятность прогестеронрезистентности [23]. Диеногест снижает экспрессию многих провоспалительных и пролиферативных маркеров в очагах эндометриоза (TNF- α , IL-1 β , E2, IL-6, IL-8, NGF, COX-2), подавляет ароматазу, сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, индуцирует апоптоз, что на уровнях различных сигнальных путей купирует болевой синдром, предотвращает инвазивный рост гетеротипий [25–27, 67].

В настоящее время накоплены многочисленные сведения об эффективности диеногеста в отношении хронической тазовой боли, дисменореи, диспареунии, дисхезии [66]. Его эффективность сопоставима с аГнРГ, а частота побочных эффектов существенно ниже, что было убедительно продемонстрировано во множестве РКИ [60, 66, 68–70]. Другим ключевым фактором при выборе терапии является переносимость и безопасность, в т. ч. при пролонгированном приеме. В исследовании T. Strowitzki, объединяющем 4 РКИ, было продемонстрировано, что длительный, более 65 нед., прием диеногеста в дозировке 2 мг характеризуется низкой частотой побочных эффектов, которые наблюдались менее чем у 10% женщин, причем их выраженность колебалась от слабых до умеренных, что не потребовало отмены препарата [71]. Одним из наиболее частых побочных эффектов прогестагенов являются маточные кровотечения. При приеме диеногеста данный побочный эффект сохранялся длительно лишь у 6% женщин и потребовал прекращения терапии лишь в 0,6% [62, 71–73]. Отражением снижения болевого синдрома и хорошей переносимости является улучшение качества жизни женщин, что подтверждается исследованиями DIVA, включавшим 2 866 женщин, и ENVISIOeN, оценивавшим 865 пациенток с эндометриозом, получавших терапию диеногестом. Согласно представленным результатам, существенное улучшение качества жизни через 6 мес. отметили 45–78,4% женщин, а через 12 мес. – до 96% наблюдаемых. Снижение болевого синдрома сопровождалось нормализацией эмоционального состояния в 60–70% случаев, что также подчеркивает важность терапии [74, 75].

Важным показателем эффективности послеоперационной терапии эндометриоза является частота рецидивов. При отсутствии лечения частота рецидивов эндометриоза за первый год достигает 11,9%, за 3 года – 26,2% и 38,1% за пятилетний период [11, 15, 16, 76]. В исследовании A. Zakhari проводилось сравнение частоты рецидивирования эндометриоза у 1 184 пациенток, получавших диеногест, и 846 женщин без терапии. После трехлетнего периода наблюдения на фоне терапии вероятность рецидива снижалась почти вдвое – ОШ = -1,96, (ДИ -2,53; -1,38), $p < 0,001$ [76]. В ретроспективном исследовании Д. Гусева было проведено сравнение частоты рецидивов эндометриозных кист после оперативного лечения в течение 5 лет. Как оказалось, частота рецидивов на фоне терапии аГнРГ составила 9,0%, КОК – 15,4%, тогда как на фоне диеногеста рецидивов не отмечено. Помимо этого, в работе оценивалась частота повторного возник-

новения эндометриоза после отмены терапии. Так, после окончания лечения аГнРГ и КОК частота рецидивов оказалась в 2–3 раза выше, чем после окончания терапии диеногестом [16].

Учитывая хронический характер заболевания, отмена терапии ассоциирована с повышением рисков рецидивирования. Вследствие этого современная парадигма лечения эндометриоза подразумевает длительное назначение прогестагенов. Важно понимать, что для многих женщин это означает несколько десятилетий ежедневного приема медикаментов. С этой позиции перед клиницистом встает важная задача выбора терапии, которая в большей степени отражала бы потребности конкретной пациентки, а не супрессии эндометриоза как таковой, т. е. была бы не только эффективной, но и доставляла пациентке наименьшие неудобства [77]. Таким образом, можно достигнуть наибольшей комплаентности, т. е. степени соответствия поведения пациентки рекомендациям, полученным от врача, что в конечном итоге и приведет к достижению стойкой ремиссии и повышению качества жизни – первичной цели терапии эндометриоза.

С позиции эффективности в отношении стойкого нивелирования болевого синдрома, предотвращения инвазии эндометриозных очагов и рецидивирования заболевания наиболее предпочтительными вариантами являются аГнРГ и прогестагены. При этом очевидно, что наилучшей переносимостью обладают последние. Среди них наиболее изученным и обладающим наилучшим профилем безопасности, эффективности и меньшим числом побочных эффектов является диеногест, что позволяет рассматривать его как препарат первой линии терапии эндометриоза [60, 66, 68, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время основным направлением ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом служит длительная супрессивная гормональная терапия. Важной задачей клинициста является не просто назначение эффективных препаратов, но и их выбор с позиции готовности пациентки придерживаться назначенного лечения с учетом переносимости и улучшения качества жизни. КОК в связи с супрафизиологическими дозами эстрогенов и циклическим режимом дозирования могут обладать недостаточным эффектом в отношении дисменореи, тазовых болей, диспареунии, а также не всегда способствуют стойкой ремиссии после оперативного лечения. Вместе с тем непрерывная монотерапия прогестагенами может рассматриваться в качестве первой линии ведения пациенток с эндометриозом в репродуктивном возрасте. Среди широкого выбора прогестагенов наиболее изученным, безопасным и имеющим наименьшее число побочных эффектов в настоящее время является диеногест.



Поступила / Received 07.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2022
Принята в печать / Accepted 28.11.2022

Список литературы / References

- Agarwal S.K., Chapron C., Giudice L.C., Laufer M.R., Leyland N., Missmer S.A. et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(4):354.e1-354.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>.
- Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(13):1244–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>.
- Bellelis P., Dias Jr J.A., Podgaec S., Gonzales M., Baracat E.C., Abrão M.S. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica: uma série de casos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(4):467–471. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000400022>.
- Parasar P., Ozcan P., Terry K.L. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34–41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>.
- Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R. et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393–406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>.
- Falcone T., Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):557–571. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002469>.
- Hwang H., Chung Y.-J., Lee S.R., Park H.-T., Song J.-Y., Kim H. et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(5):553–564. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.5.553>.
- Адамян Л.В., Андреева Н.Е., Абсатарова Ю.С., Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., Белокриницкая Т.Е. и др. *Эндометриоз: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/10/1002_kr20N80mz.pdf. Adamyan L.V., Andreeva N.E., Absatarova Yu.S., Artyumuk N.V., Bezhenar V.F., Belokrinitskaya T.E. et al. *Endometriosis: clinical guidelines*. 2020. (In Russ.) Available at: http://disuria.ru/_id/10/1002_kr20N80mz.pdf.
- ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):e208–225. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003132>.
- Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017;358:j4227. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4227>.
- Collinet P., Fritel X., Revel-Delhom C., Ballester M., Bolze P.A., Borghese B. et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(7):265–274. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.06.003>.
- Lee J.H., Song J.Y., Yi K.W., Lee S.R., Lee D.-Y., Shin J.-H. et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci.* 2018;25(10):1515–1522. <https://doi.org/10.1177/1933719118779735>.
- Li X.-Y., Chao X.-P., Leng J.-H., Zhang W., Zhang J.-J., Dai Y. et al. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: long-term follow-up of 358 women. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0552-y>.
- Guo S.-W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2015;441–461. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp007>.
- Zakhari A., Delpero E., McKeown S., Tomlinson G., Bougie O., Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(1):96–107. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa033>.
- Гусев Д.В., Прилуцкая В.Ю., Чернуха Г.Е. Рецидивы эндометриозных кист яичников и возможные пути их снижения. *Гинекология.* 2020;22(3):34–38. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200144>.
- Gusev D.V., Prilutskaia V.Y., Chernukha G.E. Recurrence of endometrioid ovarian cysts and possible ways to its reduce. *Gynecology.* 2020;22(3):34–38. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200144>.
- Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Batteux F., Chapron C., Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020; 26(4):565–585. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa009>.
- Miyashita M., Koga K., Takamura M., Izumi G., Nagai M., Harada M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):644–648. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.911279>.
- Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G., Somigliana E., Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1552–1571.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.022>.
- Bedaiwy M.A., Dahoud W., Skomorovska-Prokvolit Y., Yi L., Liu J.H., Falcone T. et al. Abundance and Localization of Progesterone Receptor Isoforms in Endometrium in Women With and Without Endometriosis and in Peritoneal and Ovarian Endometriotic Implants. *Reprod Sci.* 2015;22(9):1153–1161. <https://doi.org/10.1177/1933719115585145>.
- Eaton J.L., Unno K., Caraveo M., Lu Z., Kim J.J. Increased AKT or MEK1/2 activity influences progesterone receptor levels and localization in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):E1871–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1661>.
- Béliard A., Noël A., Foidart J.-M. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;82(1):80–85. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.048>.
- Hayashi A., Tanabe A., Kawabe S., Hayashi M., Yuguchi H., Yamashita Y. et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res.* 2012;5(1):31. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-31>.
- Dinh A., Sriprasert I., Williams A.R., Archer D.F. A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception.* 2015;91(5):360–367. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.01.008>.
- Mita S., Shimizu Y., Sato A., Notsu T., Imada K., Kyo S. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β . *Fertil Steril.* 2014;101(2):595–601. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.038>.
- Grandi G., Mueller M., Bersinger N.A., Cagnacci A., Volpe A., McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res.* 2016;65(3):183–192. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0909-7>.
- Choi J., Jo M., Lee E., Lee D.-Y., Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil Steril.* 2015;104(3):655–664.e1. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0909-7>.
- Li Y., Adur M.K., Kannan A., Davila J., Zhao Y., Nowak R.A. et al. Progesterone Alleviates Endometriosis via Inhibition of Uterine Cell Proliferation, Inflammation and Angiogenesis in an Immunocompetent Mouse Model. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0165347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165347>.
- Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I.S. Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1234–1239. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1774>.
- Makabe T., Koga K., Miyashita M., Takeuchi A., Sue F., Taguchi A. et al. Drospirenone reduces inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and nerve growth factor (NGF) expression in human endometriotic stromal cells. *J Reprod Immunol.* 2017;119:44–48. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.12.002>.
- Horie S., Harada T., Mitsunari M., Taniguchi F., Iwabe T., Terakawa N. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1530–1535. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.042>.
- Lazzeri L., Luisi S., Petraglia F. Progestins for the Treatment of Endometriosis: An Update. *J Endometr.* 2010;2(4):169–181. <https://doi.org/10.1177/228402651000200401>.
- Shimizu Y., Mita S., Takeuchi T., Notsu T., Mizuguchi K., Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids.* 2011;76(1–2):60–67. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.08.010>.
- Beranić N., Rižner T.L. Effects of progestins on local estradiol biosynthesis and action in the Z-12 endometriotic epithelial cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;132(3–5):303–310. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.07.004>.
- Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.
- Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017;107(3):533–536. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>.
- Angioni S., Cofelice V., Pontis A., Tinelli R., Socolov R. New trends of progestins treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(11):769–773. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.950646>.
- Barra F., Scala C., Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):399–415. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461840>.
- Abdul Karim A.K., Shafiee M.N., Abd Aziz N.H., Omar M.H., Abdul Ghani N.A., Lim P.S. et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(1):10–16. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1490404>.
- Brown J., Crawford T.J., Datta S., Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD001019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3>.
- Soares S.R., Martínez-Varea A., Hidalgo-Mora J.J., Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2012;98(3):529–555. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1120>.
- Falcone T., Lebovic D.I. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):691–705. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822adfd1>.
- Seracchioli R., Mabrouk M., Manuzzi L., Vicenzi C., Frascà C., Elmakky A. et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2729–2735. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep259>.
- Caruso S., Iraci M., Cianci S., Fava V., Casella E., Cianci A. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg

- dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(8):923–931. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0460-6>.
45. Leone Roberti Maggiore U., Remorgida V., Scala C., Tafi E., Venturini P.L., Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(3):239–247. <https://doi.org/10.1111/aogs.12326>.
 46. Morotti M., Remorgida V., Venturini P.L., Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:63–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.016>.
 47. Scala C., Leone Roberti Maggiore U., Barra F., Venturini P.L., Ferrero S. Norethindrone acetate versus extended-cycle oral contraceptive (Seasonique®) in the treatment of endometriosis symptoms: A prospective open-label comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.022>.
 48. Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A., Dridi D., Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:68–91. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015>.
 49. Angioni S., Pontis A., Malune M.E., Cela V., Luisi S., Litta P. et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):84–86. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1640674>.
 50. Jenkins T.R., Liu C.Y., White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol.* 15(1):82–86. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.09.002>.
 51. Bernuit D., Ebert A.D., Halis G., Strothmann A., Gerlinger C., Geppert K. et al. Female Perspectives on Endometriosis: Findings from the Uterine Bleeding and Pain Women's Research Study. *J Endometr.* 2011;3(2):73–85. <https://doi.org/10.5301/JE.2011.8525>.
 52. Harada T., Momoeda M., Taketani Y., Hoshiai H., Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583–1588. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051>.
 53. Yong P.J., Alsowayan N., Noga H., Williams C., Allaire C., Lisonkova S. et al. CHC for pelvic pain in women with endometriosis: ineffectiveness or discontinuation due to side-effects. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051>.
 54. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D., Somigliana E., Parazzini F., Abbiati A. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):159–170. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq042>.
 55. Chapron C., Souza C., Borghese B., Lafay-Pillet M.-C., Santulli P., Bijaoui G. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2011;26(8):2028–2035. <https://doi.org/10.1093/humrep/der156>.
 56. Vercellini P., Bracco B., Mosconi P., Roberto A., Alberico D., Dhrouha D. et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril.* 2016;105(3):734–743.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.016>.
 57. Samy A., Taher A., Sileem S.A., Abdelhakim A.M., Fathi M., Haggag H. et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(1):101798. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101798>.
 58. Cosson M., Querleu D., Donne J., Madelenat P., Konincks P., Audebert A. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril.* 2002;77(4):684–692. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)03270-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)03270-8).
 59. Petta C.A., Ferriani R.A., Abrao M.S., Hassan D., Rosa E Silva J.C., Podgaec S., Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1993–1998. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh869>.
 60. Harada T., Momoeda M., Taketani Y., Aso T., Fukunaga M., Hagino H. et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;91(3):675–681. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.080>.
 61. Del Forno S., Mabrouk M., Arena A., Mattioli G., Giaquinto I., Paradisi R. et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;238:120–124. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.010>.
 62. Tagreed Hamood Hatem M.A.M., Fawzi H.A. Comparison of the Efficacy and Safety between Dienogest and Dydrogesterone in Treatment of Endometriosis: Prospective Study. *Int J Sci Res.* 2018;16(1):32. <https://doi.org/10.21275/ART20179838>.
 63. Nirgianakis K., Grandi G., McKinnon B., Bersinger N., Cagnacci A., Mueller M. Dienogest mediates midline suppression in endometriosis. *Hum Reprod.* 2016;31(9):1981–1986. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew180>.
 64. Andres M. de P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(3):523–529. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3681-6>.
 65. McCormack P.L. Dienogest. *Drugs.* 2010;70(16):2073–2088. <https://doi.org/10.2165/11206320-000000000-00000>.
 66. Murji A., Biberoglu K., Leng J., Mueller M.D., Römer T., Vignali M. et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(5):895–907. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1744120>.
 67. Mori T., Ito F., Matsushima H., Takaoka O., Koshiba A., Tanaka Y. et al. Dienogest reduces HSD17β1 expression and activity in endometriosis. *J Endocrinol.* 2015;225(2):69–76. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0052>.
 68. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151(2):193–198. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.04.002>.
 69. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25(3):633–641. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep469>.
 70. Momoeda M., Taketani Y., Terakawa N. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Japanese Pharmacol Ther.* 2007;1. Available at: https://www.researchgate.net/publication/279556364_A_randomized_double-blind_multicenter_parallel_dose-response_study_of_dienogest_in_patients_with_endometriosis.
 71. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Schumacher U., Ahlers C., Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health.* 2015;7:393–401. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S77202>.
 72. Barra F., Scala C., Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(1):154. <https://doi.org/10.3390/jcm9010154>.
 73. Chandra A., Rho A.M., Jeong K., Yu T., Jeon J.H., Park S.Y. et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(1):111. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.1.111>.
 74. Ярмолинская М.И., Сейидова Ч.И., Пьянкова В.О. Современная тактика назначения медикаментозной терапии генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2021;4(5):55–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.55-62>.
 75. Yarmolinskaya M.I., Seyidova Ch.I., Pyankova V.O. Modern tactics in prescribing drug therapy for genital endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;4(5):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.55-62>.
 76. Techatrasak K., Hestiantoro A., Ruey S., Banal-Silao M.J., Kim M.-R., Seong S.J. et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOEn): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health.* 2019; 19(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0758-6>.
 77. Zakhari A., Edwards D., Ryu M., Matelski J.J., Bougie O., Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(7):1503–1510. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.05.007>.
 78. Chapron C., Marcellin L., Borghese B., Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666–682. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>.

Информация об авторе:

Иванов Илья Андреевич, к.м.н., научный сотрудник, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Information about the author:

Ilya A. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Роль полиморфных маркеров генов *WWP2* и *GDF5* в прогрессировании гонартроза у населения Центрально-Черноземного региона России

В.Б. Новаков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>, v.novakov@bk.ru

О.Н. Новакова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>, litovkina@bsu.edu.ru

М.И. Чурносков¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

² Городская больница №2 г. Белгорода; 308036, Россия, Белгород, ул. Губкина, д. 46

Резюме

Введение. Остеоартроз (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательной системы, в развитии и прогрессировании которого важное значение имеют наследственные (генетические) факторы.

Цель. Установить роль полиморфизма генов-кандидатов rs1060105 и rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5* в прогрессировании ОА коленного сустава у населения Центрально-Черноземного региона России.

Материалы и методы. Выборка для исследования, включающая 500 больных ОА коленного сустава, была разделена на две группы: 1-я – пациенты с 3–4-й стадией заболевания по J. Kellgren – J. Lawrence (n = 325), 2-я – со 2-й стадией (n = 175). Исследование проведено в дизайне «случай – контроль». Генотипирование образцов ДНК было выполнено с помощью полимеразной цепной реакции методом TaqMan-зондов. Исследование ассоциаций полиморфных генетических локусов с прогрессированием гонартроза проведено методом логистической регрессии с учетом поправок на возраст, пол, ИМТ.

Результаты. Протективную роль в прогрессировании ОА коленного сустава имеет генотип G/G rs34195470 гена *WWP2* (OR = 0,62, p = 0,029), генотип A/G этого же полиморфизма является фактором риска прогрессирования заболевания (OR = 1,65, p = 0,012). В рамках доминантной генетической модели установлены значимые ассоциации с прогрессированием гонартроза для аллеля A rs34195470 гена *WWP2* (OR = 1,61, p = 0,039, p_{perm} = 0,049) и аллельного варианта G rs143384 гена *GDF5* (OR = 0,59, p = 0,024, p_{perm} = 0,024).

Выводы. Генетическими факторами риска развития ОА коленного сустава 3–4-й рентгенологической стадии являются аллель A и генотип A/G rs34195470 гена *WWP2*. Генотипы G/G rs34195470 гена *WWP2* и аллель G rs143384 гена *GDF5* имеют протективное значение в прогрессировании заболевания у населения Центрального Черноземья России.

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, *WWP2*, *GDF5*, полиморфизм, ассоциации, гены-кандидаты, прогрессирование

Для цитирования: Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Роль полиморфных маркеров генов *WWP2* и *GDF5* в прогрессировании гонартроза у населения Центрально-Черноземного региона России. *Медицинский совет.* 2023;17(6):164–171. <https://doi.org/10.21518/ms2022-029>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of polymorphic markers of the *WWP2* and *GDF5* gene in the progression of gonarthrosis in the population of the Central Chernozem region of Russia

Vitaliy B. Novakov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>, v.novakov@bk.ru

Olga N. Novakova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>, litovkina@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

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

² Belgorod City Hospital No. 2; 46, Gubkin St., Belgorod, 308036, Russia

Abstract

Introduction. Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases of the musculoskeletal system, in the development and progression of which hereditary (genetic) factors play an important role.

Aim. To establish the role of polymorphisms of candidate genes rs1060105 and rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5* in the progression of knee OA in the population of the Central Chernozem region of Russia.

Materials and methods. The sample for the study, including 500 patients with knee OA, was divided into two groups: group 1 – patients with stages 3–4 of the disease according to J. Kellgren – J. Lawrence (n = 325), group 2 – patients with stage 2 (n = 175). The study was carried out in a case-control design. Genotyping of DNA samples was performed using the polymerase chain reaction method of TaqMan probes. The study of associations of polymorphic genetic loci with the progression of gonarthrosis was carried out by the method of logistic regression, taking into account the corrections – age, sex, BMI.

Results. The G/G genotype rs34195470 of the *WWP2* gene ($OR = 0.62$, $p = 0.029$) has a protective role in the progression of the knee OA, the A/G genotype of the same polymorphism is a risk factor for disease progression ($OR = 1.65$, $p = 0.012$). Within the framework of the dominant genetic model, significant associations with the progression of gonarthrosis were established for the allele A rs34195470 of the *WWP2* gene ($OR = 1.61$, $p = 0.039$, $p_{perm} = 0.049$) and the allele variant G rs143384 of the *GDF5* gene ($OR = 0.59$, $p = 0.024$, $p_{perm} = 0.024$).

Conclusion. Genetic risk factors for the development of OA of the knee joint of 3–4 radiographic stages are the allele A and the genotype A/G rs34195470 of the *WWP2* gene. The genotype G/G rs34195470 of the *WWP2* gene and the allele G rs143384 of the *GDF5* gene are of protective importance in the progression of the disease in the population of the Central Chernozem Region of the Russian Federation.

Keywords: knee osteoarthritis, *WWP2*, *GDF5*, polymorphism, associations, candidate genes, progression

For citation: Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. The role of polymorphic markers of the *WWP2* and *GDF5* genes in the progression of gonarthrosis in the population of the Central Chernozem region of Russia. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(6):164–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-029>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов с ограниченным количеством эффективных методов лечения, ни один из которых не способен полностью замедлить прогрессирование заболевания [1]. Локализация ОА может быть различной, однако среди крупных суставов чаще поражаются именно коленные [2]. ОА коленного сустава, или гонартроз, – одна из ведущих проблем современного здравоохранения во всем мире, что связывают прежде всего с постоянно возрастающей распространенностью данной патологии. Частота встречаемости ОА коленного сустава в странах Европы и США варьирует в достаточно широких диапазонах и составляет от 1,5 до 15,9% при использовании для диагностики клинико-рентгенологических критериев [3]. Согласно данным Р.М. Балабановой и др., опубликованным в 2018 г., по распространенности среди ревматических заболеваний в России ОА занимает лидирующие позиции – более 4 млн случаев [4]. Частота встречаемости ОА коленного и (или) тазобедренного сустава среди жителей нашей страны старше 18 лет составляет 13% [5]. ОА коленного сустава является гетерогенным заболеванием [6, 7], имеющим прогрессирующее течение, особенно в старческом возрасте [8, 9].

Среди факторов риска прогрессирования гонартроза выделяют:

- возраст;
- женский пол;
- интенсивную боль в коленных суставах;
- наличие синовита;
- травмы в анамнезе;
- деформацию суставов;
- повышенный индекс массы тела (ИМТ) и т. д. [3, 10, 11].

Однако стоит отметить, что имеющиеся литературные данные относительно факторов риска прогрессирования ОА коленного сустава остаются противоречивыми [11]. Так, например, в ряде работ [12–14] показано, что возраст имеет рискованное значение в прогрессировании гонартроза; в других исследованиях [15, 16], напротив, такие ассо-

циации не установлены. Противоречивые данные можно отметить и по таким факторам риска, как минеральная плотность костей, ИМТ, травма колена, уровень витамина D в сыворотке крови, вальгусная деформация и т. д. [11].

О роли наследственности или генетической компоненты в развитии и прогрессировании ОА коленного сустава свидетельствует ряд исследований [17–23], в результате которых установлено сравнительно малое число генов-кандидатов (*IL1RN*, *COG5*, *ADAMTS9*, *GDF5*), ассоциированных с прогрессированием или тяжелым течением гонартроза [19–22]. Также имеются исследования, в которых выявлена связь генов *ADAM12*, *CILP*, *OPG*, *TNA* с признаками, определяющими прогрессирование данной патологии, – сужение суставной щели, наличие остеофитов и т. д. [18, 23]. Стоит отметить малочисленность исследований, проведенных до настоящего времени как в отечественной, так и зарубежной литературе по данной проблеме, и, соответственно, низкий охват популяций, включенных в исследования. Учитывая гетерогенность ОА, а также тот факт, что каждая популяция имеет своеобразие генетических характеристик, средовых условий существования, можно отметить, что молекулярно-генетические маркеры прогрессирования гонартроза, установленные в одних популяциях, могут оказаться незначимыми в других.

Таким образом, многообразие факторов риска прогрессирования гонартроза, а также неоднозначность и малочисленность данных по ним в разных литературных источниках свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области, в том числе направленных на выявление молекулярно-генетических предикторов прогрессирования ОА коленного сустава в различных популяциях мира, в том числе российских, отличающихся значительной этнотерриториальной вариативностью.

Цель исследования – установить роль полиморфизма генов-кандидатов rs1060105 и rs56116847 *SBN01*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5* в прогрессировании ОА коленного сустава у населения Центрально-Черноземного региона России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования была сформирована выборка из 500 больных ОА коленного сустава в период с 2016 по 2018 г.

Критерии включения:

- 1) национальность – русские, территория рождения и проживания – Центральное Черноземье РФ;
- 2) возраст от 40 лет;
- 3) диагностированный первичный ОА коленного сустава 2–4-й стадии по J. Kellgren – J. Lawrence (1957);
- 4) наличие болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале более 40 баллов;
- 5) наличие информированного добровольного согласия на исследование.

Критерии исключения:

- 1) национальность – нерусские, проживание и (или) рождение вне Центрально-Черноземного региона России;
- 2) наличие тяжелых форм артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, почечно-печеночной недостаточности, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, травм суставов в анамнезе, воспалительных заболеваний суставов, врожденных пороков развития опорно-двигательной системы;
- 3) отказ от участия в исследовании.

Исследование проводилось под контролем этического комитета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, а также при соблюдении всех требований Хельсинской декларации.

Диагностика заболевания на основе клинического осмотра, лабораторного и рентгенологического исследования согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ОА проводилась сертифицированными врачами травматологического отделения №1 Городской больницы №2 г. Белгорода. 175 (39,0%) пациентов имели 2-ю рентгенологическую стадию ОА коленного сустава, 230 (46,0%) – 3-ю, у 95 (19,0%) была диагностирована 4-я рентгенологическая стадия гонартроза.

Для достижения поставленной цели исследования в изучаемой выборке пациентов были выделены две группы: 1-я – объединенная группа пациентов с 3-й и 4-й стадией заболевания ($n = 325$), 2-я – пациенты, имеющие только 2-ю рентгенологическую стадию заболева-

ния ($n = 175$). Стоит отметить, что объединение в одну группу пациентов с 3-й и 4-й стадией заболевания было выполнено с целью повышения мощности проводимого анализа ассоциаций. В *табл. 1* представлены основные характеристики изучаемых групп пациентов. Стоит отметить, что группы различались по возрасту ($p < 0,001$) и ИМТ ($p < 0,05$).

Объектом генетического исследования являлась геномная ДНК. Ее выделение из периферической венозной крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. В исследование были включены полиморфные генетические маркеры (rs1060105 и rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*), удовлетворяющие следующим критериям:

- 1) наличие ассоциаций с ОА коленного сустава по данным ранее проведенных полногеномных исследований (genome-wide association studies – GWAS) [24–26];
- 2) значимый регуляторный потенциал согласно данным онлайн-ресурса HaploReg v.4.1¹;
- 3) частота полиморфизма не менее 5%.

Анализ полиморфных локусов генов-кандидатов ОА коленного сустава, отобранных для исследования, осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции на термоциклере CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., Геркулес, США) с применением тест-систем (ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия).

Для изучаемых групп пациентов были получены данные об эмпирическом распределении генотипов и его соответствии теоретически ожидаемому согласно закону Харди – Вайнберга (отклонения принимались за статистически значимые при $P_{HWE} \leq 0,05$). Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов между двумя группами больных ОА коленного сустава проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность, расчеты проводили в таблице сопряженности 2×2 . Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Изучение ассоциаций исследуемых полиморфных маркеров генов-кандидатов с прогрессированием гонартроза проводили с использованием метода логистической регрессии в рамках четырех генетических моделей (аллельной, аддитивной, рецессивной, доминантной) с учетом трех ковариатов – возраста, пола, ИМТ. Для оценки ассоциативных связей изучаемого полиморфизма генов-кандидатов с прогрессированием заболевания применяли отношение шансов (odds ratio – OR) и 95%-й доверительный интервал для OR (confidence

¹ HaploReg v4.1. Available at: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>.

- **Таблица 1.** Характеристика групп исследования
- **Table 1.** Characteristics of study groups

Показатель	Больные остеоартрозом 3–4-й стадии, $n = 325$	Больные остеоартрозом 2-й стадии, $n = 175$	p
Мужчины/женщины, n (%)	133/192 (40,92/59,08)	75/100 (42,86/57,14)	0,75
Средний возраст, Ме [Q_{25} ; Q_{75}], лет	59,0 [57,0; 62,0]	52,0 [49,0; 54,0]	<0,001
Рост, Ме [Q_{25} ; Q_{75}], см	169,0 [163,0; 175,0]	169,0 [163,0; 176,0]	0,34
Индекс массы тела, Ме [Q_{25} ; Q_{75}], кг/м ²	31,60 [28,39; 35,99]	30,48 [27,29; 34,31]	0,01

interval – CI). Вычисления были проведены в программе PLINK v.2.050 [27]. Выполнялась коррекция на множественные сравнения с использованием пермутационного теста. Статистически значимым считали уровень $p_{\text{perm}} < 0,05$.

С применением онлайн-ресурсов HaploReg v4.1 и GTExportal² для полиморфных генетических маркеров, ассоциированных с прогрессированием ОА коленного сустава, были изучены эпигенетические эффекты, их связь с уровнем транскрипционной активности (eQTL) и альтернативного сплайсинга генов (sQTL) [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование распределения пяти полиморфных локусов генов-кандидатов (rs1060105 и rs56116847 *SBNO1*, rs6499244 *NFAT5*, rs34195470 *WWP2*, rs143384 *GDF5*) в изучаемых группах больных ОА выявило соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому согласно равновесию Харди – Вайнберга ($P_{\text{HWE}} > 0,05$) при частоте минорного аллеля по всем рассматриваемым полиморфизмам выше 21% (табл. 2).

Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов-кандидатов позволил установить более высокую частоту генотипа А/Г rs34195470 *WWP2* у пациентов с 3–4-й стадией заболевания по сравнению с пациентами, имеющими 2-ю рентгенологическую стадию ($p = 0,012$) (табл. 2). Напротив, частота генотипа G/G этого же полиморфизма в объединенной группе пациентов с 3–4-й стадией в 1,4 раза ниже, чем у пациентов со 2-й стадией ($p = 0,029$).

Используя логистический регрессионный анализ (рассматривались четыре генетические модели: аллельная, аддитивная, рецессивная и доминантная) были установле-

ны ассоциации аллеля А rs34195470 гена *WWP2* (OR = 1,61, 95% CI 1,02–2,54, $p = 0,039$, $p_{\text{perm}} = 0,049$) и аллеля G rs143384 гена *GDF5* (OR = 0,59, 95% CI 0,37–0,93, $p = 0,024$, $p_{\text{perm}} = 0,024$) с прогрессированием ОА коленного сустава в рамках доминантной генетической модели (табл. 2).

Таким образом, генотип А/Г и аллельный вариант А rs34195470 *WWP2* являются факторами риска прогрессирования ОА коленного сустава, а генотип G/G rs34195470 *WWP2* и аллель G rs143384 *GDF5* определяют протективную направленность в прогрессировании гонартроза.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании установлены ассоциации полиморфизма двух генов-кандидатов rs34195470 *WWP2* и rs143384 *GDF5* с прогрессированием гонартроза у жителей Центрального Черноземья РФ.

Связь rs34195470 гена *WWP2* с развитием ОА коленного сустава установлена в метаанализе GWAS-данных 2018 г. U. Styrkarsdottir et al. на европейской выборке [24]. Авторами выявлено, что фактором риска развития ОА коленного сустава является аллельный вариант G rs34195470 гена *WWP2* (OR = 1,07, $p = 3 \times 10^{-11}$) [24]. Также в крупномасштабном метаанализе GWAS-данных C.G. Boer et al., выполненном в общей сложности на 826 690 индивидумах, из которых 177 517 человек из популяций Европы и Азии больны ОА, установлена связь противоположного аллеля А rs34195470 с развитием ОА коленного сустава (OR = 0,95, $p = 3 \times 10^{-13}$) [25].

Медико-биологической основой выявленных ассоциаций rs34195470 гена *WWP2* с прогрессированием гонартроза могут быть выраженные функциональные эффекты

² GTExPortal. Available at: <http://www.gtexportal.org/>.

● **Таблица 2.** Частота аллелей и генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов в исследуемых группах

● **Table 2.** Allele and genotype frequencies of polymorphic loci candidate genes in the studied groups

Локус	Аллель, генотип	Больные ОА 3–4-й стадии, n (%)	Больные ОА 2-й стадии, n (%)	OR (95% CI)	p
rs1060105	C	505 (77,69%)	376 (78,86%)	0,93 (0,67–1,30)	0,731
	T	145 (22,31%)	74 (21,14%)	1,07 (0,77–1,49)	
	C/C	200 (61,54%)	111 (63,43%)	0,92 (0,62–1,37)	0,750
	C/T	105 (32,31%)	54 (30,86%)	1,07 (0,71–1,62)	0,818
	T/T	20 (6,15%)	10 (5,71%)	1,08 (0,47–2,55)	1,001
	H ₀ /H _e (P_{HWE})	0,323/0,347 (0,261)	0,309/0,334 (0,362)	–	–
	Минорный аллель Т (модель аллельная)	–	–	1,07 (0,78–1,47)	0,671
	C/C vs C/T vs T/T (модель аддитивная)	–	–	1,12 (0,79–1,58)	0,534
	C/C vs C/T + T/T (модель доминантная)	–	–	1,16 (0,76–1,79)	0,485
	C/C + C/T vs T/T (модель рецессивная)	–	–	1,07 (0,44–2,62)	0,878
rs56116847	G	424 (65,23%)	236 (67,43%)	0,91 (0,68–1,21)	0,529
	A	226 (34,77%)	114 (32,57%)	1,10 (0,83–1,47)	
	G/G	136 (41,85%)	84 (48,00%)	0,78 (0,53–1,15)	0,220
	A/G	152 (46,77%)	68 (38,86%)	1,38 (0,94–2,05)	0,109
	A/A	37 (11,38%)	23 (13,14%)	0,85 (0,47–1,54)	0,665

● **Таблица 2 (окончание).** Частота аллелей и генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов в исследуемых группах
 ● **Table 2 (ending).** Allele and genotype frequencies of polymorphic loci candidate genes in the studied groups

Локус	Аллель, генотип	Больные ОА 3–4-й стадии, n (%)	Больные ОА 2-й стадии, n (%)	OR (95% CI)	p
rs56116847	H ₀ /H _e (P _{HWE})	0,468/0,454 (0,626)	0,389/0,439 (0,124)	–	–
	Минорный аллель A (модель аллельная)	–	–	1,10 (0,84–1,45)	0,484
	G/G vs A/G vs A/A (модель аддитивная)	–	–	1,08 (0,80–1,47)	0,621
	G/G vs A/G + A/A (модель доминантная)	–	–	1,25 (0,82–1,89)	0,300
	G/G + A/G vs A/A (модель рецессивная)	–	–	0,84 (0,45–1,57)	0,581
rs6499244	T	340 (52,31%)	196 (56,32%)	0,85 (0,65–1,12)	0,253
	A	310 (47,69%)	152 (43,68%)	1,18 (0,90–1,54)	
	T/T	87 (26,77%)	54 (31,04%)	0,81 (0,53–1,24)	0,367
	A/T	166 (51,08%)	88 (50,57%)	1,02 (0,69–1,50)	0,990
	A/A	72 (22,15%)	32 (18,39%)	1,26 (0,78–2,06)	0,385
	H ₀ /H _e (P _{HWE})	0,511/0,499 (0,739)	0,506/0,492 (0,760)	–	–
	Минорный аллель A (модель аллельная)	–	–	1,18 (0,90–1,53)	0,226
	T/T vs A/T vs A/A (модель аддитивная)	–	–	1,25 (0,93–1,68)	0,138
	T/T vs A/T + A/A (модель доминантная)	–	–	1,31 (0,84–2,06)	0,234
	T/T + A/T vs A/A (модель рецессивная)	–	–	1,38 (0,82–2,32)	0,219
rs34195470	G	330 (51,24%)	191 (54,57%)	0,88 (0,67–1,15)	0,349
	A	314 (48,76%)	159 (45,43%)	1,14 (0,87–1,50)	
	G/G	76 (23,60%)	58 (33,14%)	0,62 (0,41–0,96)	0,029
	A/G	178 (55,28%)	75 (42,86%)	1,65 (1,12–2,43)	0,012
	A/A	68 (21,12%)	42 (24,00%)	0,85 (0,54–1,35)	0,531
	H ₀ /H _e (P _{HWE})	0,553/0,500 (0,074)	0,429/0,496 (0,070)	–	–
	Минорный аллель A (модель аллельная)	–	–	1,14 (0,88–1,48)	0,316
	G/G vs A/G vs A/A (модель аддитивная)	–	–	1,21 (0,90–1,62)	0,209
	G/G vs A/G + A/A (модель доминантная)	–	–	1,61 (1,02–2,54)	0,039
	G/G + A/G vs A/A (модель рецессивная)	–	–	0,97 (0,59–1,60)	0,916
rs143384	A	365 (56,50%)	180 (51,43%)	1,23 (0,94–1,61)	0,142
	G	281 (43,50%)	170 (48,57%)	0,82 (0,62–1,07)	
	A/A	109 (33,75%)	44 (25,14%)	1,52 (0,99–2,34)	0,059
	A/G	147 (45,51%)	92 (52,57%)	0,75 (0,51–1,11)	0,159
	G/G	67 (20,74%)	39 (22,29%)	0,91 (0,57–1,46)	0,775
	H ₀ /H _e (P _{HWE})	0,455/0,492 (0,177)	0,526/0,500 (0,547)	–	–
	Минорный аллель G (модель аллельная)	–	–	0,82 (0,63–1,06)	0,125
	A/A vs A/G vs G/G (модель аддитивная)	–	–	0,75 (0,56–1,01)	0,058
	A/A vs A/G + G/G (модель доминантная)	–	–	0,59 (0,37–0,93)	0,024
	A/A + A/G vs G/G (модель рецессивная)	–	–	0,83 (0,50–1,37)	0,462

Примечание. OR – отношение шансов; 95% CI – 95%-й доверительный интервал; p – уровень значимости; H₀ – наблюдаемая гетерозиготность; H_e – ожидаемая гетерозиготность; P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закона Харди – Вайнберга; ОА – остеоартроз.

данного полиморфизма в организме человека. Полиморфный локус rs34195470 имеет значимые эпигенетические эффекты (данные онлайн-программы HaploReg v4.1): находится в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в остеобластах, хондроцитах, культуре клеток фибробластов, области четырех регуляторных мотивов ДНК (DMRT5, Dmbx1, OTX, Obox6), регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1. Стоит отметить, что, согласно нашим данным, генотип GG rs34195470 гена *WWP2* определяет протективную направленность в прогрессировании ОА коленного сустава, при этом аллель G данного полиморфизма снижает аффинность ко всем четырем факторам транскрипции – DMRT5, Dmbx1, OTX, Obox6 (различие между LOD scores аллелей G (alt) и A (ref) составляет –11,7...–2,1).

Согласно онлайн-программе GTExportal, аллельный вариант G rs34195470 связан с транскрипцией 12 генов (*CLEC18A*, *CLEC18C*, *EXOSC6*, *NFAT5*, *NOB1*, *NPIPB14P*, *PDXDC2P*, *RP11-296I10.3*, *RP11-394B2.1*, *RP11-394B2.5*, *SMG1P7*, *WWP2*) в разных органах и тканях и в том числе имеющих важное значение в патогенезе ОА (щитовидная железа, скелетные мышцы, культура клеток фибробластов и т. д.). Стоит отметить, что в подавляющем большинстве аллель G rs34195470 определяет пониженную экспрессию этих генов ($\beta = -0,65...-0,19$, $p \leq 3,2 \times 10^{-04}$, $p_{FDR} \leq 0,05$). Также аллельный вариант G rs34195470 (данные онлайн-программы GTExportal) связан с альтернативным сплайсингом мРНК 4 генов (*NOB1*, *NPIPB14P*, *PDXDC2P*, *WWP2*) в жировой ткани, большеберцовых артериях, скелетных мышцах и т. д. Причем данный аллельный вариант связан как с повышенным уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта генов *NOB1* и *PDXDC2P* ($\beta = 0,23-0,31$, $p \leq 2,1 \times 10^{-05}$, $p_{FDR} \leq 0,05$), так и с низким уровнем альтернативного сплайсинга мРНК трех генов – *NOB1*, *NPIPB14P*, *WWP2* ($\beta = -0,38...-0,21$, $p \leq 1,1 \times 10^{-05}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) в разных тканях и органах. В работе С.Г. Воег и др. также показано, что rs34195470 ассоциирован с более низкой экспрессией гена *WWP2* в хряще у больных ОА [25].

Стоит отметить, что ген *WWP2* находится на 16-й хромосоме (16q22.1), кодирует белок из семейства лигаз E3 Nedd4, которые участвуют во многих клеточных процессах, в том числе в переносе мембранных белков и их деградации, передаче сигналов, транскрипции и апоптозе [29]. Ген *WWP2* также играет важную роль в хондрогенезе, регуляции иммунных реакций в организме³.

В нашем исследовании установлена связь аллельного варианта G rs143384 гена *GDF5* с прогрессированием ОА коленного сустава (OR = 0,59). Ассоциации полиморфного генетического маркера rs143384 *GDF5* с развитием ОА подтверждают ранее проведенные полногеномные исследования [24–26]. В двух GWAS-исследованиях [24, 26] показано, что мажорный аллель A имеет рискованное значение в развитии заболевания у больных ОА коленного сустава (OR = 1,1, $p = 4,77 \times 10^{-23}$ [26] и OR = 1,10, $p = 1,4 \times 10^{-19}$ [24]) у европейцев. В метаанализе GWAS-данных С.Г. Воег et al. на смешанных выборках из Европы и Азии (изучалось 9 популяций) также

установлена связь аллеля A rs143384 гена *GDF5* с развитием гонартроза (OR = 1,07, $p = 1,01 \times 10^{-23}$) [25], что согласуется с полученными нами результатами. В GWAS-исследовании 2019 г. U. Styrkarsdottir et al. в азиатских и европейских популяциях выявлена связь аллельного варианта G rs143384 гена *GDF5* с ОА коленного сустава у европейцев (OR = 0,91, $p = 4,2 \times 10^{-23}$) [30].

Имеются исследования, в которых показана связь данного полиморфного генетического маркера с различными патологиями опорно-двигательного аппарата, в том числе и ОА других локализаций [31–33]. В исследовании W. Meng et al. установлено, что аллель A rs143384 ассоциирован с наличием боли в коленях у европейцев, больных ОА ($\beta = -0,008$, $p = 1,32 \times 10^{-12}$) [31]. Ряд исследований подтверждают связь данного полиморфного генетического варианта с дисплазией тазобедренного сустава [34], ОА кисти [32]. Имеются работы, демонстрирующие ассоциации rs143383 гена *GDF5*, находящегося вместе с изучаемым нами полиморфным маркером rs143384 на 20-й хромосоме, с развитием ОА коленного сустава в различных популяциях [35, 36], с тяжелым течением данного заболевания у египтян [19, 37], дисплазией тазобедренного сустава у китайцев [38].

GDF5 – фактор дифференциации роста-5, или морфогенетический белок-1 хрящевого происхождения – является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), играет важную роль в морфогенезе сухожилий, связок и костей [38]. *GDF5* может способствовать конденсации мезенхимальных клеток, что является начальной стадией развития хрящевого элемента. Он приводит к усилению хондрогенной дифференцировки мезенхимальных клеток [39, 40].

Установленные в нашей работе ассоциации rs143384 гена *GDF5* с прогрессированием ОА коленного сустава могут быть обусловлены выраженными функциональными эффектами данного полиморфизма в организме. Согласно данным онлайн-программы HaploReg v4.1, rs143384 находится в эволюционно консервативном регионе в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в различных тканях и органах, является областью гиперчувствительности к ДНКазе-1 и местом связывания с фактором – регулятором транскрипции Ascl2. Аллель G rs143384 гена *GDF5* повышает аффинность к транскрипционному фактору Ascl2 (различия между LOD scores аллелей G(alt) и A(ref) составляют 1). Также изучаемый аллельный вариант G гена *GDF5* (данные онлайн-программы GTExportal) связан с экспрессией 21-го гена и влияет на транскрипцию генов *CEP250*, *EIF6*, *ERGIC3*, *FER1L4*, *GSS*, *RBM39*, *TRPC4AP*, *UQCC1* в различных тканях и органах, в том числе вовлеченных в патогенез заболевания (щитовидная железа, большеберцовые артерии и нервы, скелетные мышцы и т. д.).

В некоторых работах также выявлены более высокие уровни экспрессии гена *GDF5* в хряще при ОА у людей и животных [41, 42]. В исследовании L.N. Reynard et al. показано, что экспрессия гена *GDF5* в хрящевой ткани у больных ОА выше, чем в контрольной группе [41]. В экспериментальных моделях ОА на мышах была обнаружена

³ GeneCards. Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=WWP2>.

высокая экспрессия *GDF5* в хряще во время его восстановления после одностороннего повреждения медиального мениска [42], но спустя 8 нед. было зафиксировано снижение экспрессии *GDF5* в хряще.

Таким образом, rs143384 гена *GDF5* и rs34195470 гена *WWP2* связаны с риском развития ОА коленного сустава по данным ранее проведенных полногеномных исследований, показали связь с другими патологиями костно-мышечной системы, имеют выраженные функциональные эффекты в организме (эпигенетические эффекты, связь с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов), и, согласно нашим данным, ассоциированы с прогрессированием гонартроза у жителей Центрального Черноземья России.

ВЫВОДЫ

Установлена связь полиморфных генетических маркеров rs143384 гена *GDF5* и rs34195470 гена *WWP2* с прогрессированием ОА коленного сустава у населения Центрального Черноземья России. Генотип G/G rs34195470 гена *WWP2* (OR = 0,62) и аллель G гена rs143384 *GDF5* (OR = 0,59) имеют протективное значение в прогрессировании гонартроза. Аллельный вариант А и генотип А/Г rs34195470 гена *WWP2* являются факторами риска прогрессирования заболевания (OR = 1,61–1,65).



Поступила / Received 12.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2023

Принята в печать / Accepted 01.02.2023

Список литературы / References

- Jang S., Lee K., Ju J.H. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2619. <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>.
- Heijink A., Gomoll A.H., Madry H., Drobnic M., Filardo G., Espregueira-Mendes J., Van Dijk C.N. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(3):423–435. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1818-0>.
- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
- Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.В., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):15–21. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2494>.
- Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.V., Krichevskaya O.A. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):15–21. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2494>.
- Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32–39. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.
- Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.
- Алексеева Л.И., Лила А.М. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. *Современная ревматология.* 2021;15(2):112–119. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-112-119>.
- Alekseeva L.I., Lila A.M. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):112–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-112-119>.
- Новиков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы). *Гений ортопедии.* 2021;27(1):112–120. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120>.
- Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. Risk factors and molecular basis of the etiopathogenesis of osteoarthritis of the knee (literature review). *Genij Ortopedii.* 2021;27(1):112–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120>.
- Паникар В.И., Щербань Э.А., Павлова И.А. Комплексная гериатрическая оценка остеоартроза коленных суставов в старческом возрасте. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):131–139. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-10>.
- Panikar V.I., Shcherban E.A., Pavlova I.A. Complex geriatric assessment of osteoarthritis of knee joints in the senior age. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):131–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-10>.
- Collins J.E., Neogi T., Losina E. Trajectories of Structural Disease Progression in Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(9):1354–1362. <https://doi.org/10.1002/acr.24340>.
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):553–561. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1991>.
- Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):553–561. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1991>.
- Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(9):2969–2989. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4349-z>.
- Schouten J.S., van den Ouweland F.A., Valkenburg H.A. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(8):932–937. <https://doi.org/10.1136/ard.51.8.932>.
- Miyazaki T., Wada M., Kawahara H., Sato M., Baba H., Shimada S. Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(7):617–622. <https://doi.org/10.1136/ard.61.7.617>.
- Muraki S., Akune T., Oka H., Ishimoto Y., Nagata K., Yoshida M. et al. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1447–1456. <https://doi.org/10.1002/art.33508>.
- Mazzuca S.A., Brandt K.D., Katz B.P., Ding Y., Lane K.A., Buckwalter K.A. Risk factors for progression of tibiofemoral osteoarthritis: an analysis based on fluoroscopically standardised knee radiography. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):515–519. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.039115>.
- Nishimura A., Hasegawa M., Kato K., Yamada T., Uchida A., Sudo A. Risk factors for the incidence and progression of radiographic osteoarthritis of the knee among Japanese. *Int Orthop.* 2011;35(6):839–843. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1073-x>.
- Zhai G., Hart D.J., Kato B.S., MacGregor A., Spector T.D. Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(2):222–225. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.09.004>.
- Valdes A.M., Hart D.J., Jones K.A., Surdulescu G., Swarbrick P., Doyle D.V. et al. Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2497–2507. <https://doi.org/10.1002/art.20443>.
- Abd Elazeem M.I., Abdelaleem E.A., Mohamed R.A. Genetic influence of growth and differentiation factor 5 gene polymorphism (*104T/C) on the development of knee osteoarthritis and its association with disease severity. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(2):98–103. <https://doi.org/10.1515/eur-jrheum.2017.160093>.
- Gok K., Cemeroglu O., Cakirbay H., Gunduz E., Acar M., Cetin E.N. et al. Relationship between cytosine-adenine repeat polymorphism of ADAMTS9 gene and clinical and radiologic severity of knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(4):821–827. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12849>.
- Wu X., Kondragunta V., Kornman K.S., Wang H.Y., Duff G.W., Renner J.B., Jordan J.M. IL-1 receptor antagonist gene as a predictive biomarker of progression of knee osteoarthritis in a population cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(7):930–938. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.04.003>.
- Kerkhof H.J., Lories R.J., Meulenbelt I., Jonsdottir L., Valdes A.M., Arp P. et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):499–510. <https://doi.org/10.1002/art.27184>.

23. Kerna I., Kisand K., Tamm A.E., Lintrop M., Veske K., Tamm A.O. Missense single nucleotide polymorphism of the *ADAM12* gene is associated with radiographic knee osteoarthritis in middle-aged Estonian cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(8):1093–1098. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.02.006>.
24. Styrkarsdóttir U., Lund S.H., Thorleifsson G., Zink F., Stefansson O.A., Sigurdsson J.K. et al. Meta-analysis of Icelandic and UK data sets identifies missense variants in SMO, IL11, COL11A1 and 13 more new loci associated with osteoarthritis. *Nat Genet*. 2018;50(12):1681–1687. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0247-0>.
25. Boer C.G., Hatzikotoulas K., Southam L., Stefánsdóttir L., Zhang Y., Coutinho de Almeida R. et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*. 2021;184(18):4784–4818.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038>.
26. Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L., Eparza-Gordillo J., Haberland V., Zheng J. et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nat Genet*. 2019;51(2):230–236. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0327-1>.
27. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A., Bender D. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>.
28. Полоников А.В., Клесова Е.Ю., Азарова Ю.Э. Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1):15–31. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2>.
29. Polonikov A.V., Klyosova E.Yu., Azarova I.E. Bioinformatic tools and internet resources for functional annotation of polymorphic loci detected by genome wide association studies of multifactorial diseases (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):15–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2>.
30. Chen W., Jiang X., Luo Z. WWP2: a multifunctional ubiquitin ligase gene. *Pathol Oncol Res*. 2014;20(4):799–803. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9838-y>.
31. Styrkarsdóttir U., Stefansson O.A., Gunnarsdóttir K., Thorleifsson G., Lund S.H., Stefansson L. et al. GWAS of bone size yields twelve loci that also affect height, BMD, osteoarthritis or fractures. *Nat Commun*. 2019;10(1):2054. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09860-0>.
32. Meng W., Adams M.J., Palmer C.N.A., Shi J., Auton A., Ryan K.A. et al. Genome-wide association study of knee pain identifies associations with *GDF5* and *COL27A1* in UK Biobank. *Commun Biol*. 2019;2:321. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0568-2>.
33. Boer C.G., Yau M.S., Rice S.J., Coutinho de Almeida R., Cheung K., Styrkarsdóttir U. et al. Genome-wide association of phenotypes based on clustering patterns of hand osteoarthritis identify *WNT9A* as novel osteoarthritis gene. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):367–375. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217834>.
34. Wilkinson J.M., Zeggini E. The Genetic Epidemiology of Joint Shape and the Development of Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(3):257–276. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00702-6>.
35. Hatzikotoulas K., Roposch A., Shah K.M., Clark M.J., Bratherton S., Limbani V. et al. Genome-wide association study of developmental dysplasia of the hip identifies an association with *GDF5*. *Commun Biol*. 2018;1:56. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0052-4>.
36. García-Alvarado F., Rosales-González M., Arellano-Pérez-Vertti D., Espino-Silva P., Meza-Velazquez M., Ruiz-Flores P. Association Between the SNP rs143383 + 104T/C in the *GDF5* Gene and the Risk of Knee Osteoarthritis in a Population from Northern Mexico-A Case-Control Study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(8):503–506. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0142>.
37. Li Y., Liu F., Xu X., Zhang H., Lu M., Gao W. et al. A novel variant near LSP1P3 is associated with knee osteoarthritis in the Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2020;39(8):2393–2398. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04995-8>.
38. Mohasab D.M.F., Saba E.K.A., Saad N.L.M., Sarofeem A.D.H. Genetic Association Between Growth Differentiation Factor 5 Single Nucleotide Polymorphism and Primary Knee Osteoarthritis in a Group of Egyptian Patients: A Pilot Study. *Mediterr J Rheumatol*. 2019;30(2):114–122. <https://doi.org/10.31138/mjr.30.2.114>.
39. Dai J., Shi D., Zhu P., Qin J., Ni H., Xu Y. et al. Association of a single nucleotide polymorphism in growth differentiate factor 5 with congenital dysplasia of the hip: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R126. <https://doi.org/10.1186/ar2540>.
40. Francis-West P.H., Abdelfattah A., Chen P., Allen C., Parish J., Ladher R. et al. Mechanisms of *GDF-5* action during skeletal development. *Development*. 1999;126(6):1305–1315. <https://doi.org/10.1242/dev.126.6.1305>.
41. Coleman C.M., Tuan R.S. Functional role of growth/differentiation factor 5 in chondrogenesis of limb mesenchymal cells. *Mech Dev*. 2003;120(7):823–836. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(03\)00067-4](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(03)00067-4).
42. Reynard L.N., Bui C., Syddall C.M., Loughlin J. CpG methylation regulates allelic expression of *GDF5* by modulating binding of SP1 and SP3 repressor proteins to the osteoarthritis susceptibility SNP rs143383. *Hum Genet*. 2014;133(8):1059–1073. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1447-z>.
43. Kania K., Colella F., Riemen A.H.K., Wang H., Howard K.A., Aigner T. et al. Regulation of Gdf5 expression in joint remodelling, repair and osteoarthritis. *Sci Rep*. 2020 3;10(1):157. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57011-8>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Чурносов М.И.
 Написание текста – Новакова О.Н.
 Сбор и обработка материала – Новакова О.Н.
 Обзор литературы – Новаков В.Б., Новакова О.Н.
 Анализ материала – Чурносов М.И.
 Статистическая обработка – Чурносов М.И.
 Редактирование – Новаков В.Б., Новакова О.Н.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Новакова О.Н., Чурносов М.И.

Contribution of authors:

Study concept and design – Mikhail I. Churnosov
 Text development – Olga N. Novakova
 Collection and processing of material – Olga N. Novakova
 Literature review – Vitaly B. Novakov, Olga N. Novakova
 Material analysis – Mikhail I. Churnosov
 Statistical processing – Mikhail I. Churnosov
 Editing – Vitaly B. Novakov, Olga N. Novakova
 Approval of the final version of the article – Olga N. Novakova, Mikhail I. Churnosov

Информация об авторах:

Новаков Виталий Борисович, аспирант Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач – травматолог-ортопед, Городская больница №2 г. Белгорода; 308036, Россия, Белгород, ул. Губкина, д. 46; v.novakov@bk.ru
Новакова Ольга Николаевна, к.б.н., доцент, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; litovkina@bsu.edu.ru
Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Vitaliy B. Novakov, Postgraduate Student of the Medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; Traumatologist-Orthopedist, Belgorod City Hospital No. 2; 46, Gubkin St., Belgorod, 308036, Russia; v.novakov@bk.ru
Olga N. Novakova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; litovkina@bsu.edu.ru
Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; churnosov@bsu.edu.ru

Ранние и отдаленные последствия для новорожденных при синдроме задержки роста плода: данные ретроспективного исследования за 2019–2021 годы

А.П. Гасанбекова, Н.А. Ломова[✉], natasha-lomova@yandex.ru, Е.Д. Долгополова, Е.В. Титова, Т.Э. Карапетян, И.И. Рюмина

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

Резюме

Введение. Актуальность проблемы задержки роста плода не вызывает сомнений. На сегодняшний день установлено, что ЗРП осложняет 15% всех беременностей в мире, увеличиваясь до 25% при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе и осложненной беременности. По данным ряда исследований известно, что ЗРП приводит в более позднем возрасте к развитию таких заболеваний, как метаболический синдром, ожирение, ишемическая болезнь сердца, гипертония, сахарный диабет 2-го типа.

Цель. Выявить клиничко-анамнестические факторы риска развития формирования ЗРП и оценить ранние неонатальные исходы здоровья новорожденных при различных формах ЗРП (ранняя и поздняя).

Материалы и методы. Работа была построена на ретроспективном обзоре карт, включающем 2 000 историй родов женщин, родоразрешенных в центре с 2019 по 2021 г. Было отобрано 145 историй родов с ЗРП согласно критериям включения и исключения и 66 историй родов с нормально протекающей беременностью. Краткосрочные итоги ЗРП были проанализированы на основе данных медицинских карт новорожденных, долгосрочные исходы ЗРП были определены после последующего изучения 64 случаев детей за 12 мес., наблюдающихся на территории детской поликлиники центра.

Результаты. К значимым клиническим факторам риска реализации ЗРП следует относить: ИМТ матери, вызванную беременностью гипертензию/преэклампсию, гестационный сахарный диабет на фоне нормальных массо-ростовых показателей матери и маловодие. Среди младенцев с ЗРП отмечено увеличение таких осложнений, как дыхательная недостаточность, гипертрофия миокарда, недостаточность кровообращения и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, они ассоциированы с повышением риска перинатальной смертности и увеличением младенческой смертности.

Выводы. Задержка роста плода имеет значительное неблагоприятное воздействие на здоровье плода и новорожденного и его отдаленные прогнозы.

Новорожденные с задержкой роста имеют более высокую заболеваемость и смертность, требуют более длительного пребывания в стационаре и, соответственно, больших больничных расходов.

Ключевые слова: задержка роста плода, ранние и отдаленные последствия, ретроспективное исследование, заболеваемость, факторы риска

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (государственный регистрационный номер 121040600408-4).

Для цитирования: Гасанбекова А.П., Ломова Н.А., Долгополова Е.Л., Титова Е.В., Карапетян Т.Э., Рюмина И.И. Ранние и отдаленные последствия для новорожденных при синдроме задержки роста плода: данные ретроспективного исследования за 2019–2021 годы. *Медицинский совет.* 2023;17(6):172–179. <https://doi.org/10.21518/ms2022-002>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early and long-term consequences for newborns with fetus growth retardation. Retrospective study data for 2019–2021

Aida P. Gasanbekova, Natalia A. Lomova[✉], natasha-lomova@yandex.ru, Elena L. Dolgoplova, Elena V. Titova, Tamara Eh. Karapetyan, Irina I. Rymina

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

Abstract

Introduction. The urgency of the problem of fetal growth retardation is beyond doubt. To date, it has been established that IUGR complicates 15% of all pregnancies in the world, increasing to 25% with a burdened obstetric and gynecological history and complicated pregnancy. According to a number of studies, it is known that FGR leads at a later age to the development of diseases such as metabolic syndrome, obesity, coronary heart disease, hypertension, and type 2 diabetes.

Objective. To identify clinical and anamnestic risk factors for the development of IUGR and assess early neonatal health outcomes for newborns with various forms of IUGR (early and late).

Materials and methods. The work was based on a retrospective review of maps, including 2000 birth histories of women who gave birth at the Center from 2019 to 2021. We selected 145 birth histories with IUGR, according to the inclusion and exclusion criteria and 66 birth histories with a normal pregnancy. Short-term outcomes of IUGR were analyzed on the basis of data from medical records of newborns, long-term outcomes of IUGR were determined after a subsequent study of 64 cases of children at 12 months old, observed on the territory of the Center's children's polyclinic

Results. Significant clinical risk factors for the implementation of IGR should include: maternal BMI, pregnancy-induced hypertension/preeclampsia, gestational diabetes mellitus against the background of normal maternal weight and height, and oligohydramnios. Among infants with IGR, an increase in complications such as respiratory failure, myocardial hypertrophy, circulatory failure and disseminated intravascular coagulation is associated with an increased risk of perinatal mortality and an increase in infant mortality.

Conclusions. IGR has a significant adverse effect on the health of the fetus and newborn and its long-term prognosis. Newborns with growth retardation have higher morbidity and mortality, require longer hospital stays, and consequently require higher hospital costs.

Keywords: fetal growth retardation, early and long-term effects, retrospective study, morbidity, risk factors

Acknowledgments. The study was conducted with support from the Ministry of Health of the Russian Federation as part of the government assignment (state registration number 121040600408-4).

For citation: Gasanbekova A.P., Lomova N.A., Dolgoplova E.L., Titova E.V., Karapetyan T.Eh., Ryumina I.I. Early and long-term consequences for newborns with fetus growth retardation: retrospective study data for 2019–2021. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):172–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-002>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы задержки роста плода (ЗРП) не вызывает сомнений. ЗРП – термин, характеризующий патологически маленький плод, который не достиг своего потенциала роста и имеет высокий риск перинатальных осложнений (отмечается замедление показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) < 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии либо значения ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля) [1].

На сегодняшний день установлено, что ЗРП осложняет 15% всех беременностей в мире, увеличиваясь до 25%

при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе и осложненной беременности. По данным отечественных авторов, до 60% новорожденных, родившихся недоношенными, имеют задержку роста плода [2–4]. Существует большое количество как иностранных, так и отечественных классификаций ЗРП. На сегодняшний момент международный консенсус Delphi установил критерии диагностики ЗРП с его разделением на раннее и позднее начало [1]. Критерии представлены в *табл. 1*.

При синдроме ЗРП отмечается более высокая заболеваемость и смертность новорожденных [4–6]. Установлено, что ЗРП в дальнейшем приводит к неврологическим последствиям, таким как органическое поражение головного

● **Таблица 1.** Критерии диагностики задержки роста плода с ранним и поздним началом на основе критериев международного консенсуса Delphi

● **Table 1.** Diagnostic criteria for early- and late-onset intrauterine growth retardation based on an international Delphi consensus criteria

Фенотип	
Ранняя ЗРП	Поздняя ЗРП
Диагноз установлен впервые до 32 нед. беременности при отсутствии врожденных аномалий	Диагноз установлен впервые ≥ 32 нед. беременности при отсутствии врожденных аномалий
Абсолютные критерии	Абсолютные критерии
окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го перцентиля или нулевой диастолический кровоток в артериях пуповины	окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го перцентиля
Относительные критерии	Относительные критерии
- окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 10-го перцентиля в сочетании с - пульсационным индексом в маточных артериях > 95-го перцентиля и/или - пульсационным индексом в артериях пуповины > 95-го перцентиля	необходимо как минимум два из трех следующих критериев: 1) окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 10-го перцентиля, 2) замедление динамики прироста окружности живота и/или предполагаемой массы плода, пересекающих более двух квартилей на перцентильных графиках роста, 3) церебрально-плацентарное отношение < 5-го перцентиля или пульсационный индекс в артериях пуповины > 95-го перцентиля

мозга, паралич, поведенческие расстройства, снижение способности к обучению и короткая продолжительность концентрации внимания [7–9]. Во взрослом возрасте люди с ЗРП в анамнезе имеют значительно повышенный риск реализации СД2, ожирения, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, дислипидемии, синдрома резистентности к инсулину (или метаболическому синдрому) и другим заболеваниям [10–14].

При ЗРП отмечаются компенсаторные гемодинамические и метаболические реакции у плода как ответ на неблагоприятные внутриматочные условия, что может привести к стойким изменениям в функции и структуре целого ряда органов и систем [15].

Цель исследования: ретроспективный анализ клинико-анамнестических факторов риска с оценкой ранних и отдаленных (первый год жизни) последствий для новорожденных при ранней и поздней формах ЗРП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования нами был проведен анализ 2 000 историй родов женщин, родоразрешенных в центре с 2019 по 2021 г. Было отобрано 145 историй родов с ЗРП (42 с ранней и 103 с поздней) согласно критериям включения и исключения и 66 историй родов с нормально протекающей беременностью. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Оценивались такие факторы, как возраст и индекс массы тела (ИМТ) матери во время беременности, осложнения беременности (например, гестационная артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет и пр.), а также гестационный возраст, пол и масса тела новорожденных, наличие или отсутствие асфиксии в родах или другие осложнения.

Также проведен анализ краткосрочных исходов у новорожденных с ЗРП и последующее наблюдение в течение первых 12 мес. жизни. Краткосрочные результаты этого исследования касаются исходов в течение 28 дней после рождения, т. е. в неонатальном периоде. Новорожденные госпитализировались в отделение новорожденных (в случае подгруппы условно здоровых с физиологическим течением неонатального периода – совместное пребывание с матерью) и отделение реанимации и интенсивной

терапии новорожденных с последующим переводом в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Характеристики детей, включая гестационный возраст (ГВ), массу тела (МТ), длину тела (ДТ), основную причину и продолжительность госпитализации, прогноз, регистрировались для каждого новорожденного.

Анализ отдаленных исходов новорожденных с ЗРП включал последующее наблюдение на протяжении 12 мес. жизни. Всего было обследовано 145 детей, рожденных с ЗРП. В течение 12 мес. в научно-консультативном педиатрическом отделении наблюдалось 64 пациента.

Статистический анализ

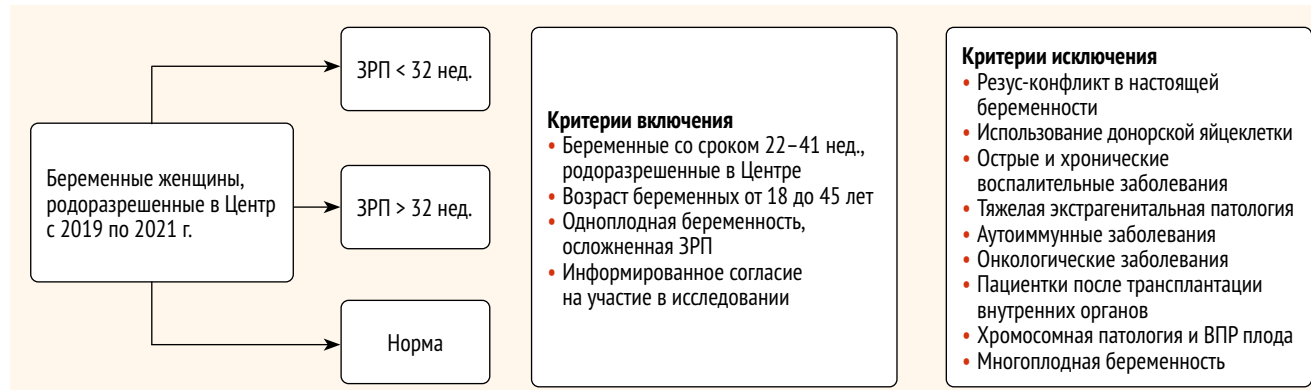
Анализ данных проводился с помощью StatTech v. 2.8.5 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Все данные в норме распределения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения двух групп использовали t-тест. Данные с ненормальным распределением выражаются как медианы, а сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Тест χ^2 использовался для сравнения перечисления данных. Многофакторный логистический регрессионный анализ был использован для оценки факторов риска, связанных с ЗРП, и рассчитывал нечетные отношения (ОШ) и 95%-ные доверительные интервалы (ДИ), $p < 0,05$ считался статистически значимым. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что все женщины были сопоставимы по возрасту, отличий в группах получено не было. При оценке антропометрических данных матерей выявлено, что масса тела пациенток с ранней формой ЗРП (Me 67 (60; 80)) и поздней формой ЗРП (Me 67 (60; 74)) статистически значимо отличалась и была ниже, чем у женщин с нормально протекающей беременностью (Me 74 (68; 82), $p < 0,01$).

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования

● **Figure 1.** Study design



В первом триместре 21,4% беременных с ранней ЗРП и 6,8% беременных с поздней ЗРП получали препараты низкомолекулярных гепаринов (НМГ) ($p = 0,011$). Это можно объяснить высоким риском реализации ЗРП, выявленным при первом скрининге и последующем назначении антикоагулянтной терапии в профилактических дозировках среди пациенток с сопутствующими факторами риска. Однако, по данным последних исследований, отечественные и зарубежные источники предлагают отказаться от рутинного профилактического использования гепаринов при высоком риске реализации ЗРП [16], что и осуществлено на сегодняшний день. Анализ второго триместра беременности показал, что при ранней и поздней формах ЗРП беременность осложнялась истмико-цервикальной недостаточностью в 7,1 и 9,7% ($p < 0,04$).

Ранняя форма ЗРП сопровождалась отеками ($p < 0,02$) и преэклампсией (ПЭ) ($p < 0,02$), что можно объяснить общностью этиологии и механизмов патогенеза ранних форм ЗРП и ПЭ, обусловленных эндотелиальной дисфункцией.

Терапия НМГ у пациенток с ранней (21 (50,0%)) и поздней ЗРП (9 (8,7%)) продолжалась во втором триместре, $p < 0,01$, что связано с реализацией плацентарной недостаточности.

Анализируя течение третьего триместра, следует отметить, что часть пациенток с ранней формой ЗРП были уже родоразрешены, и поэтому количество пациенток, страдающих гестационной артериальной гипертензией (23,3%) и плацентарной недостаточностью (46,1%), в группе поздней ЗРП относительно увеличилось в сравнении с ранней ЗРП (19 и 35,7% соответственно) и достоверно отличалось от группы с нормально протекающей беременностью ($p < 0,01$).

Интересно отметить, что гестационный сахарный диабет был выявлен в обеих группах, ранней и поздней ЗРП в 9,5 и 9,8% соответственно, достоверно значимые отличия были получены при сравнении с группой нормы ($p < 0,01$).

В 5,8% случаев при поздней ЗРП в третьем триместре отмечались признаки внутриутробной гипоксии плода по данным тестов функциональной диагностики ($p = 0,04$). При анализе результатов ультразвуковой доплерометрии 3-го триместра нарушение фетоплацентарного кровотока при ранней форме ЗРП отмечалось в 62,5% случаях, а при поздней в 42,6% ($p < 0,01$), нарушения маточно-плацентарного кровотока при ранней и поздней ЗРП встречались практически с одинаковой частотой – в 64,3 и 57% случаев ($p > 0,01$). При нормально протекающей беременности нарушение кровотоков не регистрировалось.

Частота маловодия (по данным УЗИ) при ранней и поздней ЗРП существенно отличалась и составила 33,3 и 3,9% случаев соответственно ($p < 0,001$).

При анализе сроков родоразрешения были установлены статистически значимые различия в группе ранней ЗРП (Ме 34 (32–37)) и поздней ЗРП (Ме 37 (35–38), $p < 0,001$). В результате сопоставления групп ранней и поздней ЗРП по методу родоразрешения были выявлены статистически значимые различия. Кесарево сечение как метод родоразрешения был выбран в 85% случаев при ранней форме ЗРП и в 60,2% в группе поздней ЗРП ($p = 0,003$).

Шансы кесарева сечения в группе поздней ЗРП были ниже в 3,968 раза по сравнению с группой ранней ЗРП, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,252; 95% ДИ: 0,097–0,652).

При оценке новорожденных длина и масса тела в группах ранней и поздней ЗРП достоверно отличались и в среднем составили для ранних форм ЗРП 44 см и 1 850 г, а для поздней – 46 см и 2 060 г ($p < 0,04$). Оценены по шкале Апгар дети с ранней формой ЗРП на 1-й мин – 7 баллов, на 5-й мин – 8 баллов, что имело достоверное различие с поздней формой ЗРП и нормой ($p < 0,03$). Новорожденные группы ранней ЗРП, ввиду более большого процента недоношенности, в 61,9% случаев имели дыхательные нарушения ($p < 0,01$).

Гипертрофия миокарда была обусловлена адаптационными механизмами внутриутробного роста плода с задержкой при ранней форме и составила 14,3%, в поздней – 3,9% ($p < 0,03$).

К сожалению, в группе ранней ЗРП было констатировано четыре смерти недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении, что составило 20% ($p < 0,02$).

При анализе временных интервалов, затраченных на выхаживание новорожденных с ЗРП, в т.ч. недоношенных младенцев, выявлено существенное увеличение времени госпитализации (увеличение на 23,1%), а также увеличение госпитальных расходов (увеличение на 22,6%) среди маленьких пациентов с ЗРП ($p < 0,05$).

Сводные данные оценки состояния новорожденных при рождении и краткосрочных исходов представлены в табл. 2, 3.

Под наблюдением невролога в течение 12 мес. находилось 66 и 63% детей из групп соответственно. При оценке неврологического статуса у 92% детей первого года жизни из группы ранней ЗРП и у 74,1% в группе поздней ЗРП был выявлен ряд нарушений (рис. 2). Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом мышечного гипотонуса при ранней форме ЗРП отмечалось в 25%, при поздней – в 11% (рис. 2, 3).

Интерес представляет факт задержки речевого развития, невротических реакций детского возраста и наблюдение у логопеда в 3,7% случаев у детей из группы поздней ЗРП ($p = 1,000$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что уровень заболеваемости ЗРП составляет 7,25%. Данный показатель, согласно большому количеству исследований, накопленных на сегодняшний день, равен уровню заболеваемости данной патологией во всем мире.

К значимым клиническим факторам риска реализации ЗРП следует относить: ИМТ матери, вызванную беременностью гипертензию/преэклампсию, гестационный сахарный диабет на фоне нормальных массо-ростовых показателей матери и маловодие. Инфекционные и генетические факторы риска на сегодняшний день являются общепризнанными и несущими существенный вклад

- **Таблица 2.** Оценка состояния новорожденных с задержкой роста плода при рождении
- **Table 2.** Health assessment of IUGR newborns at birth

Показатели	Группы	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Срок при родоразрешении (нед.)	Ранняя форма ЗРП	34	32–37	<0,001
	Поздняя форма ЗРП	37	35–38	
	Норма	40	39–40	$p_{\text{Поздняя} - \text{Ранняя ЗРП}} < 0,001$ $p_{\text{Норма} - \text{Ранняя ЗРП}} < 0,001$ $p_{\text{Норма} - \text{Поздняя ЗРП}} < 0,001$
Длина (см)	Ранняя форма ЗРП	44	38–47	<0,01 $p_{\text{Норма} - \text{Ранняя ЗРП}} < 0,01$ $p_{\text{Норма} - \text{Поздняя ЗРП}} < 0,01$
	Поздняя форма ЗРП	46	43–47	
	Норма	53	51–54	
Масса тела при рождении (г)	Ранняя форма ЗРП	1 865	1 320–2 161	<0,01 $p_{\text{Норма} - \text{Ранняя ЗРП}} < 0,01$ $p_{\text{Норма} - \text{Поздняя ЗРП}} < 0,01$
	Поздняя форма ЗРП	2 060	1 546–2 348	
	Норма	3 512	3 336–3 762	
Апгар 1	Ранняя форма ЗРП	7	7–8	<0,01 $p_{\text{Поздняя ЗРП} - \text{Ранняя ЗРП}} = 0,01$ $p_{\text{Норма} - \text{Ранняя ЗРП}} < 0,01$ $p_{\text{Норма} - \text{Поздняя ЗРП}} < 0,01$
	Поздняя форма ЗРП	8	7–8	
	Норма	8	8–8	
Апгар 5	Ранняя форма ЗРП	8	7–9	<0,01 $p_{\text{Норма} - \text{Ранняя ЗРП}} < 0,01$ $p_{\text{Норма} - \text{Поздняя ЗРП}} < 0,01$
	Поздняя форма ЗРП	8	8–9	
	Норма	9	9–9	

Примечание. Ранняя форма ЗРП (n = 42), поздняя форма ЗРП (n = 103), группа контроля (n = 66).

в развитие ЗРП. Однако в проведенной нами работе эти факторы риска были отнесены к критериям исключения.

Индукцированная беременностью артериальная гипертензия/преэклампсия вызывает системный спазм мелких артерий, нарушение перфузии, приводящие к снижению плацентарного кровотока и плацентарной дисфункции, влияющей на оксигенацию плода, всасывание питательных веществ и, следовательно, развитие плода, что приводит к ЗРП [17].

Маловодие связано с плацентарной недостаточностью, а его прогрессирование – с неблагоприятным фактором, отображающим стадию декомпенсации плацентарной перфузии. A. Spinillo et al. в своей работе, опубликованной в журнале Placenta, продемонстрировали, что при беременности с ЗРП уменьшение объема амниотической жидкости прямо коррелирует с гистологическими признаками недостаточной перфузии плаценты, окрашиванием мембран меконием и повреждением сосудов плода. Эти результаты подтверждают клиническое представление о том, что маловодие у беременных с ЗРП является фактором риска гипоксии плода и, возможно, увеличения неблагоприятных неонатальных исходов [18].

Гестационный сахарный диабет (ГСД) на фоне нормальных массо-ростовых показателей матери является одним из серьезных факторов риска ЗРП [19]. Патогенез ГСД до конца не ясен, но недавние исследования показали, что его развитие может быть результатом сочетания генетических, эпигенетических и экологических факторов. Влияние генетических и эпигенетических факторов

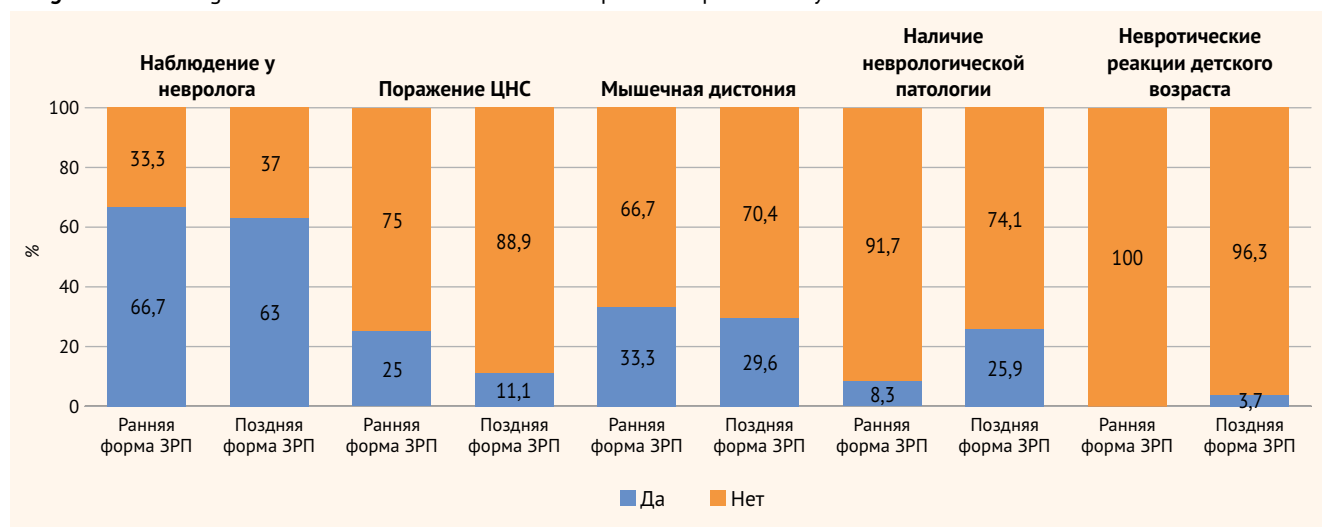
- **Таблица 3.** Краткосрочные исходы новорожденных с задержкой роста плода

- **Table 3.** Short-term outcomes of IUGR newborns

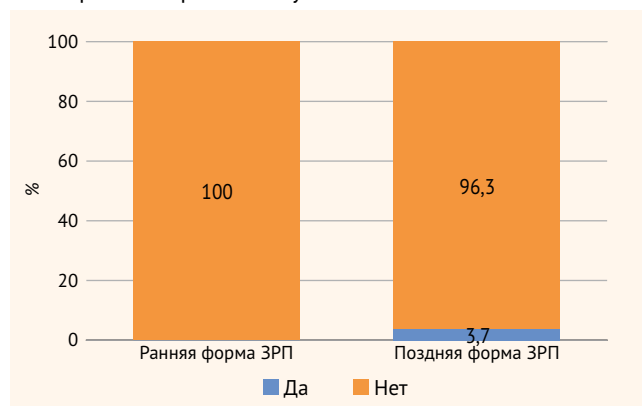
Показатели		Ранняя ЗРП (n = 42)	Поздняя ЗРП (n = 103)	p
Доношенность	Доношенные	14 (30,0)	51 (49,5)	0,03
	Недоношенные	28 (70,0)	52 (50,5)	
Дыхательные нарушения (ДН, ТТН, РДС, пневмония):		4 (9,5)	0 (0,0)	<0,01
Неонатальная желтуха		4 (9,5)	2 (1,9)	0,06
Гипертрофия миокарда		6 (14,3)	4 (3,9)	0,03
Внутрижелудочковое кровоизлияние		2 (4,8)	0 (0,0)	0,08
Дискинезии желудочно-кишечного тракта		9 (21,4)	11 (10,7)	0,09
Недостаточность кровообращения	I степени	0 (0,0)	4 (3,9)	0,32
	II степени	2 (4,8)	0 (0,0)	0,08
ДВС-синдром		6 (14,3)	6 (5,8)	0,11

в патофизиологии ГСД и связанных с ним плацентарно-ассоциированных осложнений может приводить не только к макросомии плода, но и к задержке внутриутробного роста [19]. У детей как с ЗРП, так и с макросомией наблюдаются изменения в составе тела, нарушения обме-

● **Рисунок 2.** Неврологические нарушения у детей с задержкой речевого развития
 ● **Figure 2.** Neurological disorders in children with developmental speech delay



● **Рисунок 3.** Наблюдение у логопеда детей с задержкой речевого развития
 ● **Figure 3.** Follow-up by a speech therapist of children with developmental speech delay



на веществ, предрасполагающие к осложнениям в более позднем возрасте, таким как ожирение, метаболический синдром и нервно-психические расстройства [20].

По данным ряда авторов, с диагностической целью сегодня объектом оценки должны являться биохимические сывороточные маркеры, ультразвуковое и доплеровское исследование маточных и спиральных артерий, объем и васкуляризация плаценты, характер роста в первом триместре. Современные оценки предлагают комбинированные алгоритмы, использующие эти стратегии, с целью лучшего прогнозирования реализации ЗРП, однако стратегии лечения на сегодняшний день еще не разработаны [21, 22].

Среди недоношенных детей с ЗРП отмечен повышенный риск перинатальной смерти и неонатальных осложнений [23].

Среди младенцев с ЗРП отмечено увеличение таких осложнений, как асфиксия, гипербилирубинемия, полици- темия, легочное кровоизлияние, апноэ и диссеминиро- ванное внутрисосудистое свертывание крови. Они ассо- циированы с повышением риска перинатальной смерт- ности и увеличением младенческой смертности (увели- чение в этой группе в 7,4 раза).

Также следует отметить существенное увеличение времени госпитализации (увеличение на 23,1%), а также госпитальных расходов (увеличение на 22,6%) среди маленьких пациентов с ЗРП, что соответствует данным отечественных и зарубежных исследователей [24, 25].

ВЫВОДЫ

Общая частота задержки роста плода среди когорты пациенток, родоразрешенных в центре с 2019 по 2021 г., составляет 7,25%.

Новорожденные с задержкой роста имеют более высо- кую заболеваемость и смертность, требуют более длитель- ного пребывания в стационаре и, соответственно, больших больничных расходов, чем условно здоровые младенцы. ЗРП может неблагоприятно влиять на здоровье плода и новорожденного не только в ближайшем будущем, но и в отдаленном времени, что требует дальнейших иссле- дований и разработки новых персонализированных под- ходов как к ведению беременности и родов, так и индиви- дуальному подходу к кормлению и наблюдению на протя- жении первого года жизни среди данной когорты детей. MC

Поступила / Received 01.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.12.2022

Принята в печать / Accepted 23.12.2022

Список литературы / References

- Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A.A., Baker P.N. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–339. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>.
- Dall'Asta A., Brunelli V., Prefumo F., Frusca T., Lees C.C. Early onset fetal growth restriction. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:2. <https://doi.org/10.1186/s40748-016-0041-x>.
- Savchev S., Figueras F., Sanz-Cortes M., Cruz-Lemini M., Triunfo S., Botet F., Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36:99–105. <https://doi.org/10.1159/000355525>.
- Kliegman R.M. Intrauterine growth restriction. In: Martin R.J., Fanoff A.A., Walsh M.C. (eds.). *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine [M]*. 9th ed. Louis, USA: Elsevier Mosby; 2011, pp. 245–275.

5. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):222. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.715006>.
6. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski A.F., Harel S. Neuropsychological Outcome of Children With Intrauterine Growth Restriction: A 9-Year Prospective Study. *Pediatrics.* 2006;118(1):91–100. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2343>.
7. Eleftheriades M., Creatsas G., Nicolaidis K. Fetal growth restriction and postnatal development. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1092:319–330. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.047>.
8. Leitner Y, Fattal-Valevski A., Geva R., Eshel R., Toledano-Alhadeef H., Rotstein M. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol.* 2007;22(5):580–587. <https://doi.org/10.1177/0883073807302605>.
9. Meher S, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurological outcomes in small for gestational age babies: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(Suppl. 1):A103. <https://doi.org/10.1002/uog.14818>.
10. Rueda-Clausen C.F., Morton J.S., Davidge S.T. Effects of hypoxia induced intrauterine growth restriction on cardiopulmonary structure and function during adulthood. *Cardiovasc Res.* 2009;81:713–722. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn341>.
11. Pylipow M., Spector L.G., Puumala S.E., Boys C., Cohen J., Georgieff M.K. Early postnatal weight gain, intellectual performance, and body mass index at 7 years of age in term infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr.* 2009;154:201–206. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.015>.
12. Brown L.D., Rozance P.J., Thorn S.R., Friedman J.E., Hay W.W. Jr. Acute supplementation of amino acids increases net protein accretion in IUGR fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(3):E352–364. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00059.2012>.
13. Leitner Y, Harel S, Geva R, Eshel R, Yaffo A, Many A. The neurocognitive outcome of IUGR children born to mothers with and without preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2206–2208. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.684164>.
14. Salam R.A., Das J.K., Anum A., Lassi Z., Bhutta Z. et al. Maternal undernutrition and intrauterine growth restriction. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2013;8(6):559–567. <https://doi.org/10.1586/17474108.2013.850857>.
15. Maršál K. Physiological adaptation of the growth-restricted Fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:37–52. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.006>.
16. Martins J.G., Biggio J.R., Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):B2-B17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>.
17. Balogun O.A., Khanagura R.K., Kregel H.R., Amro F.H., Sibai B.M., Chauhan S.P. Preterm Preeclampsia with Severe Features: Composite Maternal and Neonatal Morbidities Associated with Fetal Growth Restriction. *Am J Perinatol.* 2018;35(8):785–790. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617456>.
18. Spinillo A., Cesari S., Bariselli S., Tzialla C., Gardella B., Silini E.M. Placental lesions associated with oligohydramnios in fetal growth restricted (FGR) pregnancies. *Placenta.* 2015;36(5):538–544. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.02.007>.
19. Saravanan P; Diabetes in Pregnancy Working Group; Maternal Medicine Clinical Study Group; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):793–800. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30161-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30161-3).
20. Briana D.D., Fotakis Ch., Kontogeorgou A., Gavrilis S., Georgatzi S., Zoumpoulakis P., Malamitsi-Puchner A. Early Human-Milk Metabolome in Cases of Intrauterine Growth – Restricted and Macrosomic Infants. *J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(8):1510–1518. <https://doi.org/10.1002/jpen.1783>.
21. Albu A.R., Anca A.F., Horhoianu V.V., Horhoianu I.A. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life.* 2014;7(2):165–171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197512>.
22. Blue N.R., Page J.M., Silver R.M. Recurrence Risk of Fetal Growth Restriction: Management of Subsequent Pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):419–436. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.03.002>.
23. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:222–225. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.715006>.
24. Рюмина И.И., Маркелова М.М., Нароган М.В., Орловская И.В., Перепелкина А.Е., Рындин А.Ю. и др. Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(1):117–124. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-117-124>.
25. Ryumina I.I., Markelova M.M., Narogan M.V., Orlovskaya I.V., Perepelkina A.E., Ryndin A.Yu. et al. Experience in implementing the International Standards for Assessing Newborn Growth INTERGROWTH-21st. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(1):117–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-117-124>.
25. Liu J., Wang X.F., Wang Y., Wang H.W., Liu Y. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e210. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000210>.

Вклад авторов:

Написание текста – Гасанбекова А.П., Ломова Н.А.
 Сбор и обработка материала – Гасанбекова А.П., Ломова Н.А., Долгополова Е.Л.
 Перевод на английский язык – Карапетян Т.Э.
 Анализ материала – Гасанбекова А.П., Ломова Н.А., Титова Е.В., Карапетян Т.Э.
 Статистическая обработка – Титова Е.В., Долгополова Е.Л.
 Редактирование – Рюмина И.И.

Contribution of authors:

Text development – Aida P. Gasanbekova, Natalia A. Lomova
 Collection and processing of material – Aida P. Gasanbekova, Natalia A. Lomova, Elena L. Dolgoplova
 Translation into English – Tamara Eh. Karapetyan
 Material analysis – Aida P. Gasanbekova, Natalia A. Lomova, Elena V. Titova, Tamara Eh. Karapetyan
 Statistical processing – Elena V. Titova, Elena L. Dolgoplova
 Editing – Irina I. Ryumina

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:

Гасанбекова Аида Пирмагомедовна, аспирант акушерского 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/0000-0002-2882-8163>; aidoxxa21@mail.ru

Ломова Наталья Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник акушерского 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/0000-0002-6090-586X>; natasha-lomova@yandex.ru

Долгополова Елена Леонидовна, аспирант акушерского 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/0000-0003-2572-9028>; dolgopolovae93@mail.ru

Титова Елена Витальевна, младший научный отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2001-8761>; e_titova@oparina4.ru

Карапетян Тамара Эдуардовна, д.м.н., старший научный сотрудник акушерского 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/0000-0003-0025-3182>; tomamed02@mail.ru

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>; i_ryumina@oparina4.ru

Information about authors:

Aida P. Gasanbekova, Postgraduate Student of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2882-8163>; aidoxxa21@mail.ru

Natalia A. Lomova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6090-586X>; natasha-lomova@yandex.ru

Elena L. Dolgopolova, Postgraduate Student of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2572-9028>; dolgopolovae93@mail.ru

Elena V. Titova, Junior Researcher of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2001-8761>; e_titova@oparina4.ru

Tamara Eh. Karapetyan, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0025-3182>; tomamed02@mail.ru

Irina I. Ryumina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>; i_ryumina@oparina4.ru

Мастоцитоз: ретроспективный анализ пятнисто-папулезной кожной формы

Е.И. Касихина^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Н.Н. Потекаев^{1,3}, М.А. Кочетков¹, О.В. Жукова^{1,2}, М.Н. Острецова², М.А. Медникова², А.М. Богдель²

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. В статье приведены данные ретроспективного анализа особенностей дебюта и клинических проявлений пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (ППКМ) у 96 детей, а также частоты отсутствия регресса кожных высыпаний с возрастом у 33 взрослых.

Цель. Провести ретроспективный анализ дебюта, клинических проявлений и динамики пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (ППКМ).

Материалы и методы. Для анализа использовались сведения из амбулаторных карт 96 детей и 33 взрослых, находившихся на лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ».

Результаты. Мономорфный тип ППКМ был диагностирован у 28 (29,2%) пациентов, полиморфный – у 68 (70,8%) пациентов. Высыпания в возрасте до двух лет дебютировали у 92,6% детей с полиморфным типом и у 35,7% – с мономорфным типом. В клинической картине мономорфного типа преобладали мелкие пятна коричневого или желто-коричневого цвета с локализацией на коже нижних конечностей и туловища. Высыпания при полиморфном типе были представлены пятнами, папулами, бляшками коричневого или красно-коричневого цвета, размеры которых варьировали от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Феномен Дарье определялся в 82,3% случаев. У пациентов с полиморфным типом общепопуляционный уровень триптазы (<11,4 мкг/л) определялся достоверно чаще, чем у пациентов с мономорфным типом ($p < 0,05$). Повышенный уровень триптазы был выявлен у 53,6% детей и у 69,7% взрослых с мономорфными высыпаниями. Кожный зуд был зафиксирован у 49,0% детей. Буллезные высыпания развивались только при полиморфном типе. Наиболее часто регистрируемыми системными проявлениями были желудочно-кишечные симптомы и головные боли.

Выводы. Полученные результаты позволяют предположить, что пациенты с ранним дебютом заболевания с полиморфными и вариабельными по размерам высыпаниями показывают более благоприятный исход.

Ключевые слова: пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, полиморфный тип, мономорфный тип, дебют, регресс, триптаза

Для цитирования: Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Кочетков М.А., Жукова О.В., Острецова М.Н., Медникова М.А., Богдель А.М. Мастоцитоз: ретроспективный анализ пятнисто-папулезной кожной формы. *Медицинский совет.* 2023;17(6):180–185. <https://doi.org/10.21518/ms2022-005>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mastocytosis: retrospective analysis of maculopapular cutaneous form

Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Nikolay N. Potekae^{1,3}, Mikhail A. Kochetkov¹, Olga V. Zhukova^{1,2}, Maria N. Ostretsova², Maria A. Mednikova², Alexandra M. Bogdel²

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Avenue, Moscow, 119071, Russia

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The article presents the data of a retrospective analysis of the debut and clinical manifestations of the types of maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM) in 96 children, and the frequency of non-regression of skin rashes with age in 33 adults.

Aim. To conduct a retrospective analysis of the onset, clinical manifestations and dynamics of maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM).

Materials and methods. Outpatient records of 96 children and 33 adults, who were treated and monitored at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, were statistically analyzed.

Results. Monomorphic type of MPCM was diagnosed in 28 (29.2%) patients, polymorphic – in 68 (70.8%) patients. In 92.6% of children with a polymorphic type and in 35.7% with a monomorphic type, the rash debuted at the age of two years. The clinical picture of the monomorphic type was dominated by multiple small brown or yellow-brown spots. Rashes in the polymorphic type were spread, represented by brown or reddish-brown spots, papules, plaques ranging in size from several millimeters to several

centimeters. The positive phenomenon of Unna-Darier was determined in 82.3% of cases. In patients with polymorphic type, the general population level of tryptase ($<11.4 \mu\text{g/l}$) was determined significantly more often than in patients with monomorphic type ($p < 0.05$). Elevated tryptase level was found in 53.6% of children and 69.7% of adults with monomorphic rashes. Pruritus was the most common cutaneous symptom, occurring in 49.0% of children. Bullous eruptions developed only in patients with polymorphic type. The most frequently reported systemic manifestations were gastrointestinal symptoms and headaches.

Conclusions. The obtained results suggest that patients with early onset of the disease with polymorphic and variable lesions show a more favorable outcome.

Keywords: maculopapular cutaneous mastocytosis, polymorphic type, monomorphic type, debut, regression, tryptase

For citation: Kasikhina E.I., Potekaev N.N., Kochetkov M.A., Zhukova O.V., Ostretsova M.N. Mednikova M.A., Bogdel A.M. Maculopapular cutaneous mastocytosis: a retrospective analysis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-005>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз у детей представляет собой группу состояний, связанных с пролиферацией аномальных популяций тучных клеток в коже [1]. Согласно устоявшемуся мнению ученых, заболевание считается редким (орфанным) [2–4]. Единичные эпидемиологические исследования показали, что распространенность мастоцитоза составляет 0,9–1,3 случаев на 10 тыс. населения [2]. Предполагается, что ежегодная первичная заболеваемость варьирует от 5 до 10 новых случаев на 1 млн населения [4]. Примерно 65% пациентов с мастоцитозом составляют дети, 35% – взрослые [3]. Семейные случаи редки и, как правило, ассоциированы с доминантным типом наследования [5, 6]. Патогенез заболевания связан с возникновением спонтанных мутаций рецептора c-KIT (независимо от лиганда), приводящих к его активации, и стимуляции клональной пролиферации тучных клеток [7]. Вариабельность клинической картины (кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, боль в животе, анафилаксия) обусловлена высвобождением определенных медиаторов активированных тучных клеток (ТК). Формы заболевания зависят от степени инфильтрации ТК органов одной или нескольких систем органов (кожа, костный мозг, желудочно-кишечный тракт, печень и селезенка) [8]. Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяет три клинические формы мастоцитоза: кожный мастоцитоз (тучноклеточная инфильтрация, ограниченная кожей, КМ), системный мастоцитоз (СМ) и тучноклеточная саркома, которые определяются экстракутанной инфильтрацией ТК по крайней мере одного органа, часто сочетающейся с поражением кожи [9]. Кожный мастоцитоз диагностируется преимущественно в детском возрасте. У детей выделяют пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитому кожи. СМ редко встречается в детском возрасте. Наиболее частой формой КМ является пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, ранее называвшийся «пигментной крапивницей» (составляет примерно 70% случаев КМ у детей и у 50% взрослых с диагностированным мастоцитозом) [3, 6]. Несмотря на большую частоту встречаемости ППКМ относительно других форм КМ, его естественное течение, клинические проявления, симптомы и сопутствующие заболевания

остаются плохо изученными. Трудности рутинной клинической диагностики мастоцитоза специалистами педиатрического и терапевтического профиля обусловлены вариабельной клинической картиной в зависимости от возраста дебюта заболевания, противоречивой информацией о частоте системных проявлений и развитии осложнений, неоднозначным подходом к интерпретации лабораторных исследований и отсутствием междисциплинарных клинических рекомендаций по ведению этой категории больных. В научной литературе имеются единичные публикации, посвященные анализу тяжести клинических проявлений у пациентов с ППКМ и прогностическим маркерам тяжелого течения. Существует мнение, что симптомы, связанные с дегрануляцией ТК, такие как зуд, крапивница, флашинг-реакции, ангионевротический отек, спазмы в животе, вздутие живота, диарея, рвота, тошнота, не зависят от клинической формы мастоцитоза. Есть данные, что у детей с мастоцитозом могут развиваться неврологические (агрессивное поведение, тревога, депрессия, потеря концентрации внимания) и респираторные симптомы (насморк, чихание, кашель, бронхоспазм, осиплость голоса). В то же время на практике указанные выше клинические проявления у детей крайне редко ассоциируются врачами с мастоцитозом [10].

M. Barnes et al. установили корреляцию между выраженностью кожных симптомов и тяжестью системных проявлений при ППКМ [10]. Другие исследования продемонстрировали, что высокие уровни триптазы в сыворотке и распространенный кожный процесс напрямую связаны с симптомами, связанными с активацией тучных клеток, такими как зуд, флашинг-реакции, массивное образование волдырей и боли в животе [11].

В течение многих лет считалось, что ППКМ регрессирует до наступления подросткового возраста [12]. Однако результаты объединенного ретроспективного анализа показали, что солитарные мастоцитомы разрешались со скоростью 10% в год, в то время как проявления ППКМ разрешались ежегодно только на 1,9% [13]. Большинство катamnестических наблюдений показывают возможность разрешения процесса с течением времени, хотя у части пациентов высыпания на коже продолжают сохраняться и во взрослом возрасте [3, 14].

Цель работы – провести ретроспективный анализ дебюта, клинических проявлений и динамики ППКМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа использовались сведения из амбулаторных карт 96 детей и 33 взрослых, находившихся на лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ». Проведен ретроспективный анализ особенностей дебюта и клинических проявлений пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза у детей, а также частоты отсутствия регресса кожных высыпаний с возрастом. Данные были извлечены из медицинской документации (учетная форма №025/у «Медицинская карта амбулаторного больного»).

Статистический анализ

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Оценка достоверности результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводилась с расчетом средней ошибки (m) для средней арифметической, границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$). Анализ данных был выполнен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мономорфный тип ППКМ был диагностирован у 28 (29,2%) пациентов, полиморфный – у 68 (70,8%) пациентов. Распределение возраста дебюта мастоцитоза у детей в зависимости от типа ППКМ и пола отражено в *табл. 1*.

Соотношение мальчиков и девочек составило 1,34:1. На дебют в возрасте до 2 лет указали родители 63 (92,6%) детей с полиморфным типом ППКМ. Средний возраст начала заболевания при полиморфном типе составил $4,2 \pm 3,9$ мес. Семейные случаи мастоцитоза были выявлены у 2 (2,1%) пациентов с ППКМ. У 28 (64,3%) пациентов высыпания, соответствующие клинике мономорфного типа ППКМ, появлялись в возрасте старше 2 лет. Средний возраст начала заболевания при мономорфном типе составил $4,0 \pm 0,25$ года. Среди взрослых с пигментной крапивницей дебют в подростковом возрасте отмечали 3 (9,0%) пациента.

Положительный феномен Унны – Дарье различной степени выраженности определялся у 79 (82,3%) пациентов с ППКМ (*табл. 2*). У детей с полиморфным типом ППКМ положительный феномен определялся в 79,4% случаев, с мономорфным типом – в 89,3% случаев.

В клинической картине мономорфного типа преобладали множественные мелкие пятна коричневого или желто-коричневого цвета диаметром от нескольких миллиметров до 1 см округлых или овальных очертаний. Сыпь локализовалась симметрично на нижних конечностях и теле. Высыпания при полиморфном типе были представлены пятнами, папулами, бляшками, размеры которых варьировали от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, коричневого или красно-коричневого цвета. Высыпания имели тенденцию к постепенному распространению и локализовались на коже волосистой части головы, лица, шеи, туловища, ягодиц, паховой области,

верхних и нижних конечностей. У детей с полиморфным типом в возрасте до 3 лет существует высокая вероятность образования пузырей [15, 16]. В нашем исследовании пузыри были зафиксированы у 9 (13,2%) пациентов. Зуд различной степени интенсивности отмечали 35 (51,5%) детей с полиморфным типом ППКМ. Преимущественно слабый и непостоянный зуд беспокоил 12 (42,9%) детей с мономорфным типом заболевания. Флашинг-реакции более характерны для пациентов с полиморфным вариантом течения ППКМ. Кожные и системные симптомы, связанные с высвобождением медиаторов при дегрануляции тучных клеток, отражены в *табл. 3*.

● **Таблица 1.** Распределение возраста дебюта у детей в зависимости от типа ППКМ и пола

● **Table 1.** Distribution of the age of debut in children depending on the type of MPCM and gender

Возраст дебюта высыпаний	Полиморфный тип (n = 68)				Мономорфный тип (n = 28)			
	Мальчики		Девочки		Мальчики		Девочки	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 6 мес.	28	41,2	17	25,0	1	3,6	4	14,2
От 6 до 12 мес.	6	8,8	4	5,9	1	3,6	1	3,6
От 12 до 24 мес.	3	4,4	5	7,4	3	10,7	-	-
От 2 до 15 лет	2	2,9	3	4,4	11	39,3	7	25,0
Итого	39	57,4	29	42,6	16	57,2	12	42,8

● **Таблица 2.** Выраженность феномена Унны – Дарье у детей с разными типами ППКМ

● **Table 2.** The severity of the Unna-Darier phenomenon in children with different types of MPCM

Показатели	Резко положительный (с формированием пузыря)	Положительный (формирование зудящего волдыря)	Слабоположительный (гиперемия)	Отрицательный
Полиморфный тип (n = 68)	6	43	5	14
Мономорфный тип (n = 28)	-	7	18	3
Итого (абс/%)	6 (6,3%)	50 (52,0%)	23 (24,0%)	17 (17,7%)

● **Таблица 3.** Частота кожных и системных проявлений, выявленных у пациентов с ППКМ (Абс/%)

● **Table 3.** Frequency of cutaneous and systemic manifestations detected in patients with MPCM (Abs/%)

Показатели	Зуд	Пузыри	Флашинг-реакции	Головная боль	Боли в животе	Анафилаксия
Полиморфный тип (n = 68)	35 (51,5%)	9 (13,2%)	12 (17,6%)	6 (8,8%)	6 (8,8%)	1 (1,4%)
Мономорфный тип (n = 28)	12 (42,9%)	0 (0%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Итого (n = 96)	47 (49,0%)	9 (9,3%)	13 (13,5%)	6 (6,3%)	6 (6,3%)	1 (1,0%)

● **Таблица 4.** Показатели уровней сывороточной триптазы у пациентов с мастоцитозом (Абс/%)

● **Table 4.** Serum tryptase levels in patients with mastocytosis (Abs/%)

Показатели	0–11,4 мкг/л	11,4–20,0 мкг/л	20,0–50,0 мкг/л
Полиморфный тип (n = 68)	57 (83,8 %)	7 (10,3 %)	4 (5,9 %)
Мономорфный тип (n = 28)	13 (46,4%)	10 (35,7 %)	5 (17,9 %)
Пигментная крапивница у взрослых (n = 33)	10 (30,3%)	11 (33,3%)	12 (36,4%)

● **Таблица 5.** Частота регресса высыпаний у пациентов, достигших возраста 17 лет

● **Table 5.** The frequency of regression of rashes in patients who have reached the age of 17 years

Длительность заболевания	Полиморфный тип	Мономорфный тип	Всего
<8 лет	3	-	3
С 8 до 15 лет	7	-	7
>15 лет	6	15	21
Итого	16	15	31

Системные проявления мастоцитоза были зафиксированы только у детей с полиморфным типом (табл. 4).

У пациентов с полиморфным типом ППКМ общепопуляционный уровень триптазы (<11,4мкг/л) определялся достоверно чаще, чем у пациентов с мономорфным типом ($p < 0,05$). Повышенный уровень триптазы был выявлен у 53,6% пациентов с мономорфным типом и у 69,7% взрослых с пигментной крапивницей. Анализируемые уровни триптазы у пациентов значительно варьировали между нормальными и повышенными значениями (среднее значение $9,3 \pm 15,7$; диапазон 1,4–50,6 мкг/л). Повышение уровня общего IgE выше возрастной нормы было выявлено у 53 (77,9 %) пациентов с полиморфным типом ППКМ. Среди пациентов с мономорфным типом повышение этого показателя было отмечено у 3 (10,7%) детей.

Первоочередным вопросом при консультировании родителей, дети которых страдают мастоцитозом, является продолжительность заболевания. Нами проанализированы данные 31 пациента с ППКМ, достигших возраста 17 лет (табл. 5). Дети с полиморфными высыпаниями имели менее продолжительное течение заболевания. Можно предположить, что пациенты с полиморфным типом могут представлять собой подгруппу детей со спонтанным регрессом мастоцитоза. Кожный процесс, протекающий по мономорфному варианту, продолжал персистировать в подростковом и взрослом возрасте. Следует отметить, что полиморфные высыпания начинались в большинстве случаев в младенчестве, в то время как мономорфные преимущественно дебютировали в возрасте после 2 лет, что дополнительно позволяет предположить, что высыпания у части пациентов с моно-

● **Таблица 6.** Дифференциальный диагноз типов ППКМ

● **Table 6.** Differential diagnosis of types of MPCM

Признак	Полиморфный тип	Мономорфный тип
Дебют	Чаще до 2 лет	Чаще после 2 лет
Размер высыпаний	Вариабельный (сочетание разных по размеру элементов)	Мелкие
Первичные морфологические элементы	Пятна, папулы, волдыри, пузыри	Пятна
Локализация	Волосистая часть головы, лицо, туловище, верхние и нижние конечности	Туловище, нижние конечности
Феномен Унны – Дарье	Чаще положительный	Чаще сомнительный
Уровень сывороточной триптазы	Чаще в пределах общепопуляционных значений (<11,4мкг/л)	Повышен
Уровень общего IgE	Характерно превышение возрастной нормы	Чаще не превышает норму
Спонтанный регресс в пубертате	Характерно	Редко
Персистенция высыпаний во взрослом возрасте	Нет	Характерно

морфным типом могут представлять собой дебют мастоцитоза, имеющий продолжение в зрелом возрасте. В то же время необходимы дальнейшие исследования, особенно проспективные, для подтверждения этой гипотезы.

ОБСУЖДЕНИЕ

КМ является, как правило, доброкачественным заболеванием, которое может дебютировать в любом возрасте и сопровождаться развитием разнообразных клинических проявлений, обусловленных местным и системным действием медиаторов тучных клеток, включая зуд, полиморфные высыпания на коже и боль в животе с диареей. ППКМ – одна из самых частых клинических форм КМ. Неоднородность клинической картины, рост частоты дебюта в препубертате и потребность в более четких критериях прогноза течения заболевания и исходов привели к выделению двух типов течения ППКМ [9, 13].

Полученные нами данные свидетельствуют об определенных различиях типов пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (табл. 6).

Преобладание среди заболевших представителей мужского пола и преимущественное начало ППКМ в возрасте до 2 лет в нашем исследовании соответствует демографическим данным, представленным в крупном мета-анализе, обобщившем многолетние сведения о мастоцитозе у детей [6]. Так, только 7,4% пациентов с полиморфным типом ППКМ сообщили о начале заболевания в возрасте от 2 до 15 лет.

Кожный зуд был самым распространенным кожным симптомом, возникающим у 49,0% детей. Наши результа-

ты близки с результатами исследования М. Barnes et al., согласно которым зуд беспокоил 43% пациентов [10].

Однако в отличие от М. Barnes et al., мы обнаружили более высокую частоту положительного феномена Унны – Дарье (82,3% против 70,0% пациентов), что согласуется с данными других исследований [6, 12, 15, 16]. Несмотря на то что определение феномена Унны – Дарье является важным шагом в диагностике мастоцитоза, следует признать, что отрицательный результат не исключает диагноз «ППКМ», учитывая, что у 17,7% пациентов в нашем исследовании этот характерный признак заболевания отсутствовал. Образование пузырей было зафиксировано только у 9 (9,3%) детей с полиморфным типом. Можно предположить, что не всегда факт появления пузырей был сообщен родителями или задокументирован. О более высокой частоте встречаемости образования пузырей (23–44%) при ППКМ сообщается как в исследовании М. Barnes et al., так и в других работах, посвященных мастоцитозу у детей [10, 12, 17]. Наиболее распространенными системными проявлениями были желудочно-кишечные симптомы, что также совпадает с данными литературы [10, 11]. Проанализировав показатели исходного уровня сывороточной триптазы, мы склонны полагать, что исследование может быть полезно для информирования родителей о тяжести симптомов, которые могут возникнуть у ребенка. С другой стороны, необходимы дальнейшие исследования для определения роли триптазы в клиническом течении различных форм кожного мастоцитоза. Кроме того, учитывая, что всего 9 (9,4%) детей в анализируемой выборке имели исходные уровни триптазы выше 20 мкг/л, для лучшего понимания течения мастоцитоза в этой подгруппе необходима разработка индивидуального диагностического алгоритма. Наше исследование носило ретроспективный характер, что выражалось в ограниченном наборе данных по каждому пациенту и присущей вариабельности в сборе данных врачами, включая описание морфологии поражения.

Кроме того, только у 24,0% пациентов заболевание развилось в возрасте старше 2 лет, что ограничивает эффективное сравнение клинко-лабораторных данных между двумя возрастными группами. Также трудно определить, были ли системные симптомы напрямую связаны с ППКМ или другими причинами, такими как инфекция.

ВЫВОДЫ

Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз – сложная клиническая форма мастоцитоза, развивающаяся как у детей, так и взрослых с разнообразными клиническими проявлениями и вариабельным течением, особенно в тех ситуациях, когда патогномичный для данного заболевания феномен Унны – Дарье является отрицательным. В процессе первичной диагностики ППКМ у взрослых и детей следует обращать внимание на симптомы, связанные с активностью медиаторов тучных клеток. Дети с ППКМ требуют динамического наблюдения с помощью клинко-лабораторных методов исследования, что позволяет контролировать активность процесса и своевременно корректировать медикаментозное лечение. Чаще всего у детей встречается полиморфный вариант, имеющий тенденцию к спонтанному регрессу в период полового созревания, в то время как у детей с мономорфным вариантом мастоцитоз часто сохраняется во взрослом возрасте. По данным ретроспективного анализа можно предположить, что пациенты с ранним дебютом заболевания с полиморфными и вариабельными по размерам высыпаниями показывают более благоприятный исход. Это наблюдение подразумевает анализ вариантов течения, которые в долгосрочной перспективе могут способствовать индивидуализации консультирования, диспансерного наблюдения и терапии детей с кожным мастоцитозом. MC

Поступила / Received 18.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2022

Принята в печать / Accepted 18.11.2022

Список литературы / References

1. Metcalfe D.D. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946–956. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-078097>.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):283–295. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.01.003>.
3. Cohen S.S., Skovbo S., Vestergaard H., Kristensen T., Møller M., Bindslev-Jensen C. et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521–528. <https://doi.org/10.1111/bjh.12916>.
4. Hartmann K., Henz B.M. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):682–695. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04123.x>.
5. Wöhrl S., Moritz K.B., Bracher A., Fischer G., Stingl G., Loewe R. A c-kit mutation in exon 18 in familial mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):839–841. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.394>.
6. Méni C., Bruneau J., Georgin-Lavialle S., Le Saché de Peufelhoux L., Damaj G., Hadj-Rabia S. et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):642–651. <https://doi.org/10.1111/bjd.13567>.
7. Hoermann G., Gleixner K.V., Dinu G.E., Kundi M., Greiner G., Wimazal F. et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy*. 2014;69(6):810–813. <https://doi.org/10.1111/all.12409>.
8. Siebenhaar F., von Tschirnhaus E., Hartmann K., Rabenhorst A., Staubach P., Peveling-Oberhag A. et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016;71(6):869–877. <https://doi.org/10.1111/all.12842>.
9. Valent P., Akin C., Dean D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420–1427. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>.
10. Barnes M., Van L., DeLong L., Lawley L.P. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):271–275. <https://doi.org/10.1111/pde.12291>.
11. Alvarez-Twose I., Vano-Galvan S., Sanchez-Munoz L., Morgado J.M., Matito A., Torrelo A. et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(6):813–821. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x>.
12. Azana J.M., Torrelo A., Mediero I.G., Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol*. 1994;11(2):102–106. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1994.tb00560.x>.
13. Le M., Miedzybrodzki B., Olynch T., Chapdelaine H., Ben-Shoshan M. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med*. 2017;129(8):896–901. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1364124>.
14. Uzzaman A., Maric I., Noel P., Kettelhut B.V., Metcalfe D.D., Carter M.C. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correla-

- tion with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(4):629–634. <https://doi.org/10.1002/pbc.22125>.
15. Lange M., Hartmann K., Carter M.C., Siebenhaar F., Alvarez-Twose I., Torrado I. et al. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2586. <https://doi.org/10.3390/ijms22052586>.
 16. Klaiber N., Kumar S., Irani A.M. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(11):80. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0748-4>.
 17. Kiszewski A.E., Duran-Mckinster C., Orozco-Covarrubias L., Gutiérrez-Castrellón P., Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(3):285–290. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00830.x>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Касихина Е.И., Потекаев Н.Н.

Написание текста – Касихина Е.И., Кочетков М.А., Жукова О.В., Острецова М.Н., Медникова М.А.

Сбор и обработка материала – Касихина Е.И., Кочетков М.А., Острецова М.Н., Медникова М.А., Богдель А.М.

Редактирование – Потекаев Н.Н.

Contribution of authors:

Study concept and design – Elena I. Kasikhina, Nikolay N. Potekaev

Text development – Elena I. Kasikhina, Mikhail A. Kochetkov, Olga V. Zhukova,

Collection and processing of the material – Elena I. Kasikhina, Mikhail A. Kochetkov, Maria N. Ostretsova, Maria A. Mednikova, Alexandra M. Bogdel,

Maria N. Ostretsova, Maria A. Mednikova

Editing – Nikolay N. Potekaev

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Кочетков Михаил Анатольевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-5788-4666>; 1012246@mail.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Медникова Мария Александровна, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-4094-0430>; mashulyamed@mail.ru

Богдель Александра Михайловна, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-9513-0945>; al.bogdel92@gmail.com

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; Dermatovenereologist, Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Avenue, Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Avenue, Moscow, 119071, Russia; Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Mikhail A. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Avenue, Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5788-4666>; 1012246@mail.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 17, Leninskiy Avenue, Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Maria A. Mednikova, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4094-0430>; mashulyamed@mail.ru

Alexandra M. Bogdel, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9513-0945>; al.bogdel92@gmail.com

Топические глюкокортикостероиды: от высокой клинической эффективности к проблеме бесконтрольного применения (обзор клинических случаев)

М.М. Тлиш, <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>, tlsh_mm@mail.ru

М.Е. Шавилова✉, <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>, marina@netzkom.ru

Н.Л. Сычева, <https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>, nfaustova@mail.ru

Ф.А. Псавок, <https://orcid.org/0000-0002-9556-1956>, psavok_fatima@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Глюкокортикостероиды за счет выраженной биологической активности широко используются в различных областях медицинской практики. Многообразие эффектов этих гормональных средств делает их важной частью лечения дерматологических больных. Данная группа препаратов оказывает выраженное позитивное влияние на различные звенья патогенеза многих хронических дерматозов за счет противовоспалительного, сосудосуживающего, иммуносупрессивного и антипролиферативного эффектов. Создание комбинированных наружных препаратов, содержащих глюкокортикостероид в комплексе с антибактериальным и/или противогрибковым компонентом, стало значимым достижением в дерматологической практике. За счет быстрого купирования признаков воспаления, а также дополнительного антибактериального и противогрибкового действий данные наружные средства стали особенно привлекательными для пациентов. Широкая реклама и безрецептурная продажа препаратов, содержащих глюкокортикостероиды, приводят к тому, что значимая часть больных обращается за консультацией к дерматологу только после неэффективного их использования. При этом их бесконтрольное применение может приводить к целому ряду побочных эффектов, включающих как патологические изменения кожи, так и выраженные негативные системные реакции. Данный факт значительно изменяет клиническую картину заболевания, ограничивает возможности ранней лабораторной диагностики инфекции, что нередко удлиняет сроки верификации диагноза и затрудняет терапию. В статье приведены собственные клинические наблюдения пациентов с микозами кожи, которые длительно применяли комбинированные топические препараты, содержащие глюкокортикостероиды. Это привело к атипичному клиническому течению инфекции и потребовало проведения дополнительной диагностики с помощью гистологического исследования. Анализ клинических наблюдений призван акцентировать внимание врачей первичного звена здравоохранения на данной проблеме, что может повысить информированность пациентов о рисках использования топических препаратов, имеющих в составе глюкокортикостероиды.

Ключевые слова: комбинированные топические препараты, побочные эффекты, патологические изменения кожи, негативные системные реакции, микозы, гистологическое исследование

Для цитирования: Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Сычева Н.Л., Псавок Ф.А. Топические глюкокортикостероиды: от высокой клинической эффективности к проблеме бесконтрольного применения (обзор клинических случаев). *Медицинский совет*. 2023;17(6):186–192. <https://doi.org/10.21518/ms2023-043>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical glucocorticosteroids: from high clinical efficacy to the problem of uncontrolled use (case report)

Marina M. Tlish, <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>, tlsh_mm@mail.ru

Marina E. Shavilova✉, <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>, marina@netzkom.ru

Natalia L. Sycheva, <https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>, nfaustova@mail.ru

Fatima A. Psavok, <https://orcid.org/0000-0002-9556-1956>, psavok_fatima@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Due to their pronounced biological activity, glucocorticosteroids are widely used in various fields of medical practice. The variety of effects of these hormones makes them an important part of the treatment of dermatological patients. This group of drugs has a pronounced positive effect on various links in the pathogenesis of many chronic dermatoses due to anti-inflammatory, vasoconstrictive, immunosuppressive and antiproliferative effects. The creation of combined external preparations containing a glucocorticosteroid in combination with an antibacterial and/or antifungal component has become a significant achievement in dermatological practice. Due to the rapid relief of signs of inflammation, as well as additional antibacterial and antifungal

effects, these external agents have become especially attractive to patients. Widespread advertising and over-the-counter sale of drugs containing glucocorticosteroids leads to the fact that a significant part of patients seek advice from a dermatologist only after their ineffective use. At the same time, their uncontrolled use can lead to a number of side effects, including both pathological changes in the skin and pronounced negative systemic reactions. This fact significantly changes the clinical picture of the disease, limits the possibilities of early laboratory diagnosis of infection, which often prolongs the time for verification of the diagnosis and complicates therapy. The article presents our own clinical observations of patients with skin mycoses who have been using combined topical preparations containing glucocorticosteroids for a long time. This led to an atypical clinical course of the infection and required additional diagnostics using histological examination. The analysis of clinical observations is intended to focus the attention of primary care physicians on this problem, which can increase patient awareness of the risks of using topical drugs containing glucocorticosteroids.

Keywords: combined topical preparations, side effects, pathological skin changes, negative systemic reactions, mycoses, histological examination

For citation: Tlish M.M., Shavilova M.E., Sycheva N.L., Psavok F.A. Topical glucocorticosteroids: from high clinical efficacy to the problem of uncontrolled use (case report). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):186–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-043>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикостероиды (ГКС) за счет выраженной биологической активности, прежде всего противовоспалительной, широко используются в медицинской практике [1]. Данная группа препаратов имеет показания к применению при заболеваниях ревматологического, сердечно-легочного, неврологического, гематологического профиля, а также используется как компонент комплексной терапии при некоторых инфекциях [2].

Исследования показали, что клетки кожи обладают способностью к стероидогенезу, а баланс уровней ГКС поддерживается с помощью специализированных ферментов (11 β -гидроксистероиддегидрогеназ), которые экспрессируются кератиноцитами, фибробластами, а также обнаруживаются в потовых железах [3, 4]. При этом ГКС участвуют в метаболических процессах, пролиферации и дифференцировке клеток кожи.

Многообразие эффектов данных гормонов делает их важной частью лечения дерматологических больных. ГКС обладают выраженным позитивным влиянием на различные звенья патогенеза многих хронических дерматозов за счет противовоспалительного, сосудосуживающего, иммуносупрессивного и антипролиферативного эффектов. Включение их в состав наружных средств позволяет воздействовать непосредственно на очаги поражения, не прибегая к системной терапии. Несмотря на это, требуется определенная осторожность в их применении из-за возможного развития побочных эффектов и риска формирования резистентности к нестероидным противовоспалительным лекарственным средствам [5].

Бесконтрольное применение ГКС может приводить к целому ряду побочных эффектов, включающих как патологические изменения кожи, так и выраженные негативные системные реакции. Среди нежелательных кожных реакций наиболее часто встречаются атрофия, телеангиоэктазии, фолликулит, обострение существующей инфекции, спровоцированные стероидами розацеа и акне, нарушение пигментации, фотосенсибилизация [6]. Несмотря на то что при наружном применении доза ГКС

в разы меньше, чем при системной терапии, их длительное применение, особенно на большой площади кожных покровов, может приводить к формированию экзогенного синдрома Иценко – Кушинга [7].

За счет широкого спектра терапевтических свойств положительный эффект топических ГКС наступает быстро, что особенно нравится пациентам. В связи с этим больные нередко пренебрегают рекомендациями врача, используя данные препараты без показаний, длительно или на большой площади кожного покрова.

Первый топический ГКС представили в 1952 г. В. Sulzberger и V.H. Witten, и уже к 1979 г. А.М. Kligman и P.J. Frosch ввели термин «стероидная зависимость», опубликовав отчет и определив ее параметры [8]. Отмена ГКС приводит к прекращению сосудосуживающего действия, что сопровождается стойкой вазодилатацией и симптомами обострения воспаления в виде эритемы. Это дополнительно усугубляется индуцированной ГКС атрофией, в результате которой отсутствует поддержка сосудистой сети. Воспаление также опосредовано суперантигенами микроорганизмов, избыточный рост которых связан с иммуносупрессивным эффектом ГКС, что клинически проявляется появлением папул и пустул. Зависимость от топических ГКС возникает не только при кратковременном использовании сильнодействующих препаратов, но и при длительном применении менее активных средств [8, 9].

Несмотря на то что ряд противогрибковых и антибактериальных средств дополнительно обладает противовоспалительным действием, создание комбинированных наружных препаратов, содержащих ГКС, стало значимым достижением в дерматологической практике [10, 11]. Применение данных препаратов наиболее оправдано при гипергической воспалительной реакции, возникающей на фоне пиодермий, микозов или смешанной инфекции [12]. Но при этом необходимо учитывать не только клиническую эффективность, но и принципы наружной кортикостероидной терапии, прежде всего ограниченность сроков применения. После достижения положительной динамики кожного патологического процесса

необходимо переходить на терапию препаратами, не содержащими стероиды. Также следует избегать назначения данных средств в области складок кожи и на лице. Сочетанный механизм действия комбинированных наружных препаратов с ГКС, учитывающий сразу несколько этиологических факторов, делает данные наружные средства особенно привлекательными для пациентов.

Широкая реклама и безрецептурная продажа препаратов, содержащих ГКС, приводит к тому, что значимая часть больных обращается за консультацией к дерматологу только после неэффективного их применения. В исследовании R.G. Chaudhary et al. среди 2 730 первичных обращений пациентов с подозрением на дерматофитию 503 (18,4%) пациента имели в анамнезе применение ТКС-содержащего крема [13]. Согласно данным S. Shrestha et al., среди 614 амбулаторных дерматологических пациентов, применявших топические ГКС, дерматофития была диагностирована у 425 (69,2%), а различные нежелательные явления наблюдались у 554 (88,6%) пациентов [14]. Данный факт значительно изменяет клиническую картину заболевания, ограничивает возможности ранней лабораторной диагностики инфекции, что нередко удлиняет сроки верификации диагноза и затрудняет терапию. В связи с этим приводим собственные клинические наблюдения пациентов с микозами кожи, которые длительно применяли комбинированные топические препараты, содержащие ГКС.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Больной А., 32 года, консультирован на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России в сентябре 2022 г. Обратился с жалобами на распространенные высыпания, сопровождающиеся зудом.

Из анамнеза выяснено, что впервые высыпания появились около двух месяцев назад после употребления спиртных напитков. Локализовались на груди в виде нескольких отечных пятен. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно применял крем, содержащий бетаметазон. В течение 2 нед. элементы побледнели, однако в последующем высыпания стали увеличиваться в размере. Обострение сыпи связывал с употреблением кондитерских изделий. Обратился к дерматологу в поликлинику по месту жительства, был выставлен диагноз «Токсидермия». Назначены антигистаминный препарат (цетиризин 10 мг 1 раз в сутки), топический глюкокортикостероид (бетаметазон 2 раза в день), гипоаллергенная диета. В течение двух недель отмечал незначительное улучшение: высыпания побледнели, уменьшился зуд. Еще через неделю заметил появление нескольких новых элементов на плечах, в связи с чем обратился к дерматологу в частную клинику. При микроскопическом исследовании соскоба чешуек с очагов на коже был обнаружен мицелий гриба. Выставлен диагноз «Микоз гладкой кожи». Назначен крем, содержащий бетаметазон, клотримазол и гентамицин, 2 раза в день в течение 2 нед. Отмечал незначительное улучшение, ожидая большего регресса, сам дополнительно стал использовать крем, содержащий

метилпреднизолона ацепонат. В течение месяца высыпания распространились на кожу живота и спины, в связи с чем обратился в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ ККВД, где при повторном микроскопическом исследовании соскоба с очагов поражения на коже мицелий гриба обнаружен не был. При осмотре под люминесцентным фильтром свечение отсутствовало. С предварительным диагнозом «Токсидермия? Эритема многоформная?» был направлен на консультацию на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России.

При осмотре: высыпания располагались симметрично на коже ушей, шеи, груди, живота, спины и в области плеч. Представлены множественными эритематозными пятнами округлой и овальной формы, с четкими границами, диаметром от 1 до 5 см. Крупные элементы (3–5 см в диаметре) имели более бледную центральную часть и валик по периферии за счет папул и более яркой эритемы. Местами пятна сливались друг с другом в виде дуг и колец, образуя обширные очаги с фестончатыми очертаниями. На поверхности элементов определялись единичные чешуйки (рис. 1А, В).

По данным лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, реакция микропреципитации на сифилис, общий анализ мочи) патологических изменений выявлено не было.

При более детальном расспросе пациента было выяснено, что дома живет кот, который периодически выходит гулять на улицу и у которого есть очаги выпадения шерсти. Высыпаний у других членов семьи, со слов больного, не было.

С предварительным диагнозом «Микоз гладкой кожи? Кольцевидная эритема Дарье?» пациент был направлен на биопсию кожи с гистологическим исследованием.

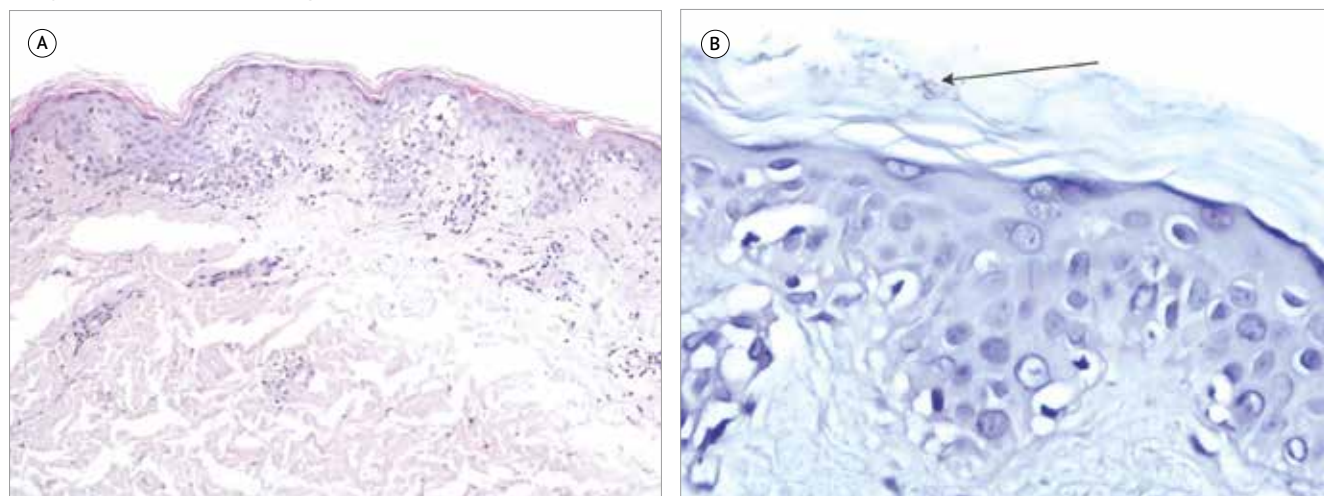
Результаты гистологического исследования биоптатов кожи плеча и передней грудной клетки: сетчатый гиперкератоз, участки паракератоза, в роговом слое – споры в виде округлых клеток. Эпидермис нормальной толщины. Участки вакуольной дистрофии и спонгиоза клеток мальпигиева слоя вплоть до образования внутриэпидермальных пузырьков. Экзоцитоз. В верхних отделах дермы отек, капилляры расширены, полнокровны. Умеренно выраженные периваскулярные и перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов, меланофагов и эозинофилов. Обнаружены немногочисленные PAS-положительные нити и споры в роговом слое. Патоморфологический диагноз: морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует микозу кожи (рис. 2).

На основании жалоб больного (на распространяющиеся высыпания, зуд), анамнеза (постепенное прогрессирование сыпи на фоне длительного применения топических ГКС, обнаружение в соскобе мицелия гриба при обследовании в частной клинике, наличие дома кота с признаками грибковой инфекции), данных лабораторно-инструментальных исследований (обнаружение PAS-положительных нитей и спор грибов в роговом слое при гистологическом исследовании) был выставлен диагноз «Микоз гладкой кожи».

- **Рисунок 1.** Динамика кожного патологического процесса у больного А. до начала (А, В) и в процессе (С) терапии
 ● **Figure 1.** Dynamics of the skin pathological process in patient A. before (A, B) and during (C) therapy



- **Рисунок 2.** Больной А. Патоморфологические проявления микоза кожи
 ● **Figure 2.** Patient A. Pathological manifestations of skin mycosis



Примечание. А – в эпидермисе участки вакуольной дистрофии и спонгиоза клеток мальпигиева слоя. Внутриэпидермальные пузырьки. Экзоцитоз. В дерме слабо выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$; В – единичные PAS-положительные нити и споры в роговом слое (обозначено $\uparrow$). PAS-реакция с докраской ядер гематоксилином. Ув. $\times 400$.

Пациенту был назначен противогрибковый препарат системного действия тербинафин 250 мг 1 раз в сутки. При повторном осмотре через 3 нед. отмечена положительная динамика кожного патологического процесса – значительное уменьшение площади высыпаний, побледнение эритематозных пятен, отсутствие новых элементов сыпи (рис. 1С).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Больной С., 25 лет, в октябре 2022 г. направлен на консультацию на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России с жалобами на высыпания в паховой области, сопровождающиеся зудом.

Из анамнеза выяснено, что болеет около года, когда впервые летом 2021 г. появились высыпания в области

паховых складок. Самостоятельно применял крем бетаметазон, в течение первой недели отмечал улучшение, однако затем высыпания стали увеличиваться. Обратился к дерматологу в поликлинику по месту жительства, был выставлен диагноз «Паховая эпидермофития (клинически)». Назначены системный антимикотик тербинафин в дозе 250 мг 1 раз в сутки, наружно – крем, содержащий бетаметазон, клотримазол и гентамицин, 2 раза в день в течение 1 нед. После 2 нед. терапии отмечал улучшение, в связи с чем прием системного антимикотического препарата самостоятельно отменил. При появлении новых высыпаний периодически использовал назначенный комбинированный крем. Через 4 нед. высыпания распространились, повторно обратился к дерматологу. Был назначен крем с дифлукортолоном и изоконазолом 2 раза в день. Отмечал только незначительное улучшение.

● **Рисунок 3.** Динамика кожного патологического процесса у больного С. до начала (А) и в процессе (В) терапии
 ● **Figure 3.** Dynamics of the skin pathological process in patient S. before (A) and during (B) therapy



ние, в связи с чем через 3 нед. снова обратился в поликлинику, был назначен крем изоконазол 2 раза в день в течение месяца. На 2-й нед. терапии стал отмечать усиление яркости высыпаний, появление зуда. Обратился к дерматологу в поликлинику по месту жительства, был выставлен диагноз «Контактный дерматит», назначен антигистаминный препарат (цетиризин в дозе 10 мг 1 раз в сутки), крем с бетаметазоном, клотримазолом и гентамицином 2 раза в день 2 нед. Отмечал улучшение, но полного регресса высыпаний не наблюдал. В последующем при обострении кожного патологического процесса за медицинской помощью не обращался, самостоятельно использовал комбинированный крем с бетаметазоном, клотримазолом и гентамицином. В октябре 2022 г., в связи с распространением и усилением яркости высыпаний, обратился в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ ККВД, откуда был направлен на консультацию на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России с предварительным диагнозом «Паховая эпидермофития?».

При осмотре кожный патологический процесс локализовался на коже паховых складок с переходом на внутреннюю поверхность бедер, область мошонки, лобка и низа живота. Высыпания были представлены эритематозными пятнами красного цвета, образующими при слиянии очаги с «фестончатыми» очертаниями. Границы очагов четкие за счет более яркого воспалительного валика, единичных папул, пустул, эрозий (рис. 3А).

При анализе данных лабораторной диагностики (общий и биохимический анализ крови, реакция микропреципитации на сифилис, общий анализ мочи) патологии не выявлено. При микроскопии соскоба с очагов поражения мицелий гриба не обнаружен, в связи с чем с предварительным диагнозом «Паховая эпидермофития? Эритразма? Нейродермит? Контактный дерматит?» пациент был направлен на гистологическое исследование.

Результаты гистологического исследования биоптатов с кожи верхней трети левого бедра: участки гиперкератоза, в роговом слое обнаруживаются споры в виде округлых клеток. Умеренно выраженный акантоз. Участки вакуольной дистрофии и спонгиоза клеток мальпигиева слоя, вплоть до образования подроговых пузырьков и пустул. Экзоцитоз. В верхних отделах дермы отек, пролиферация капилляров, стенки сосудов утолщены, просветы расширены. Умеренно выраженные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с нейтрофилами. Обнаружены единичные PAS-положительные нити и споры в роговом слое. Патоморфологический диагноз: морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует микозу кожи (рис. 4).

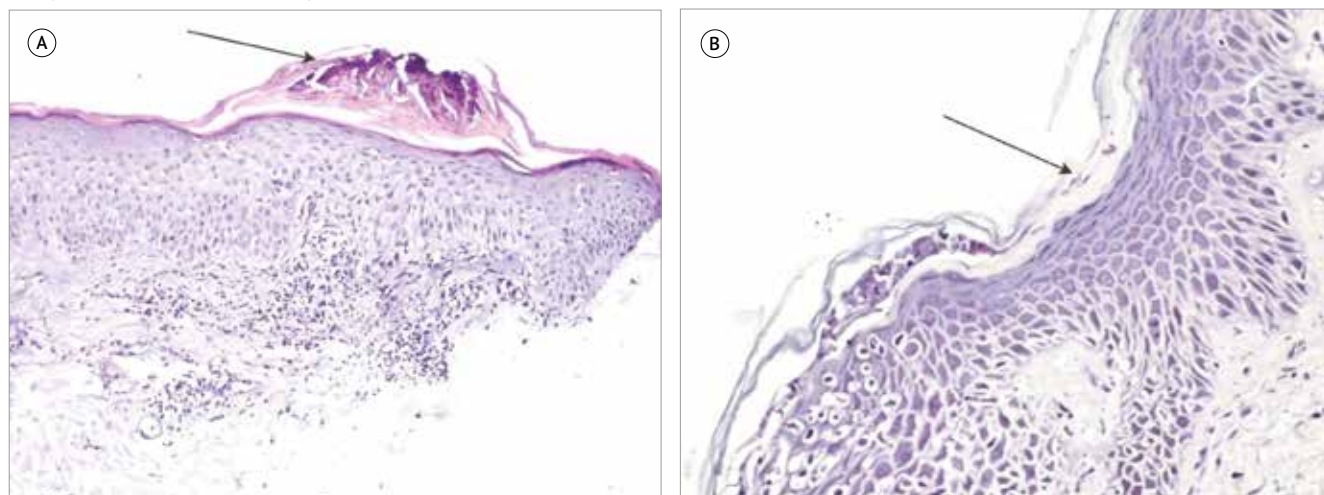
На основании жалоб больного (на сохраняющиеся длительное время высыпания, зуд), анамнеза (прогрессирование сыпи на фоне длительного применения препаратов, содержащих топические ГКС, и обострение после их отмены), данных лабораторно-инструментальных исследований (обнаружение PAS-положительных нитей и спор грибов в роговом слое при гистологическом исследовании) был выставлен диагноз «Микоз крупных складок».

Пациенту был назначен системный противогрибковый препарат итраконазол по схеме: 200 мг в сутки в течение 7 дней, затем 100 мг в сутки 2 нед., наружно крем тербинафин 2 раза в день. Через 2 нед. отмечена положительная динамика кожного патологического процесса – побледнение эритемы, поствоспалительная гиперпигментация, отсутствие новых элементов сыпи (рис. 3В).

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное применение топических ГКС изменяет клиническую картину заболевания и приводит к формированию атипичных морфологических вариантов микозов [15]. Согласно накопленным данным, комбинация

● **Рисунок 4.** Больной С. Патоморфологические проявления микоза кожи
 ● **Figure 4.** Patient S. Pathological manifestations of skin mycosis



Примечание. А – субкорнеальная пустула (обозначено ↑). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 100; В – PAS-положительные нити и споры гриба в роговом слое (обозначено ↑). PAS-реакция с докраской ядер гематоксилином. Ув. × 200.

противогрибкового препарата и ГКС может назначаться только при выраженном воспалительном процессе и использоваться в первые 1–2 нед. лечения с последующим переходом на монотерапию антимикотическим средством. При этом ее следует применять с особой осторожностью в интертригинозных областях, на лице и у детей [12, 16].

В приведенных клинических наблюдениях высокая противовоспалительная активность и широкая доступность топических препаратов, содержащих ГКС, способствовали бесконтрольному и длительному их применению пациентами, что затрудняло своевременную диагностику, сопровождалось развитием побочных реакций и прогрессированием грибковой инфекции.

В первом наблюдении самостоятельное применение пациентом топического ГКС способствовало прогрессированию инфекции и могло стать причиной формирования атипичной клинической картины микоза, что в последующем было неверно расценено дерматологом как токсидермия. Назначенные при этом антигистаминные препараты и топический ГКС действовали симптоматически только на воспаление и за счет местного иммуносупрессивного эффекта потенцировали дальнейшее развитие микотического процесса. После верной верификации диагноза в частной клинике и назначенной терапии пациент, ориентируясь на предыдущий опыт применения ГКС и ожидая более быстрого регресса высыпаний, самостоятельно добавил к лечению еще один препарат из данной группы, в связи с чем возникло распространение инфекции.

Во втором наблюдении больной также до обращения к врачу использовал топический ГКС, что привело к прогрессированию микоза. После постановки верного диагноза и назначения терапии на фоне регресса симптоматики пациент самостоятельно отменил прием системного противогрибкового препарата и в последующем длительно применял комбинированный крем, содержащий ГКС. При этом отмена ГКС могла спровоцировать обострение

кожного патологического процесса, которое было воспринято дерматологом как контактный дерматит. Назначенные антигистаминный препарат и комбинированный крем, содержащий ГКС, снизили выраженность воспалительной реакции. При этом, наблюдая положительный эффект препарата, пациент в последующем применял его длительно без консультаций у врача, в связи с чем на фоне грибковой инфекции развилось индуцированное стероидом поражение кожи.

Атипичная клиническая картина микозов кожи, а также ложноотрицательные результаты микроскопии, которые могли быть связаны с длительным применением пациентами кремов с антимикотическими компонентами в составе, потребовали проведения дополнительной диагностики с помощью гистологического исследования. После верификации верного диагноза, отмены топических ГКС и назначения системной антимикотической терапии в обоих случаях наблюдался регресс высыпаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ГКС в комплексной терапии поверхностных микозов кожи на начальном этапе способствует купированию воспалительных симптомов инфекции, а также снижает риск бактериальной суперинфекции и повышает эффективность противогрибковых средств, что сопровождается ростом комплаентности лечения. Однако последующее бесконтрольное применение кортикостероидной терапии сопровождается побочными эффектами и прогрессированием инфекционного процесса. Приведенные клинические наблюдения призваны акцентировать внимание врачей первичного звена здравоохранения на данной проблеме, что может повысить информированность пациентов о рисках использования топических ГКС.



Поступила / Received 23.01.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2023
 Принята в печать / Accepted 10.02.2023

Список литературы / References

1. Streh C., Ehlers L., Gaber T., Buttgerit F. Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol.* 2019;10:1744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01744>.
2. Noetzelin S., Breville G., Seebach J.D., Gastaldi G. Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: a narrative review and practical approach. *Swiss Med Wkly.* 2022;152:w30088. <https://doi.org/10.4414/SMW.2022.w30088>.
3. Niculet E., Bobeica C., Tatu A.L. Glucocorticoid-induced skin atrophy: the old and the new. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2020;13:1041–1050. <https://doi.org/10.2147/CCID.S224211>.
4. Slominski A.T., Zmijewski M.A. Glucocorticoids inhibit wound healing: novel mechanism of action. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):1012–1014. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.024>.
5. Kraft M., Soost S., Worm M. Topical and Systemic Corticosteroids. In: John S., Johansen J., Rustemeyer T., Elsner P., Maibach H. (eds.). *Kanerva's Occupational Dermatology*. Springer, Cham; 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68617-2_92.
6. Zaidi A., Saxena K., Koti V.R., Singh A., Khalid A., Jamil R.A. Clinical profile of cutaneous adverse effects induced by topical corticosteroids and their source of information. *Int J Res.* 2021;7(4):522–530.
7. Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Глузмин М.И., Комиссарова Н.Г., Ерохина Е.В., Гуменик С.Е. Синдром Иценко – Кушинга, индуцированный бесконтрольным применением топических ГКС. *Врач.* 2018;(2):54–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-13>.
8. Tlish M.M., Shavilova M.E., Gluzmin M.I., Komissarova N.G., Erokhina E.V., Gumenyuk S.E. The Itsenko – Cushing syndrome caused by the uncontrolled use of topical glucocorticosteroids. *Vrach.* 2018;(2):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-13>.
9. Lahiri K., Coondoo A. Topical steroid damaged/dependent face (TSDF): an entity of cutaneous pharmacodependence. *Indian J Dermatol.* 2016;61(3):265–272. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.182417>.
10. Hwang J., Lio P.A. Topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction"): an update of a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(3):1293–1298. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1882659>.
11. Bonamonte D., De Marco A., Giuffrida R., Conforti C., Barlusconi C., Foti C., Romita P. Topical antibiotics in the dermatological clinical practice: Indications, efficacy, and adverse effects. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13824. <https://doi.org/10.1111/dth.13824>.
12. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности терапии онихомикозов стоп (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019;(2):202–213. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-202-213>.
13. Tlish M.M., Shavilova M.E. Modern treatment options of toenail onychomycosis (a literature review). *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019;(2):202–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-202-213>.
14. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дубенский В.В., Новоселов В.С., Дубенский В.В. *Микоз кистей, стоп и туловища: клинические рекомендации.* М.; 2017. 26 с. Режим доступа: https://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017.
15. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Dubensky V.V., Novoselov V.S., Dubensky V.V. *Mycosis of the hands, feet and trunk: clinical recommendations.* Moscow; 2017. 26 p. (In Russ.) Available at: https://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017.
16. Chaudhary R.G., Rathod S.P., Jagat A., Baxi K., Ambasana A., Patel D. Prescription and usage pattern of topical corticosteroids among out-patient attendees with dermatophyte infections and its analysis: A cross-sectional, survey-based study. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(3):279–283. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_335_18.
17. Shrestha S., Joshi S., Bhandari S. Prevalence of misuse of topical corticosteroid among dermatology outpatients. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(231):834–838. <https://doi.org/10.31729/jnma.5271>.
18. Rengasamy M., Shenoy M.M., Dogra S., Asokan N., Khurana A., Poojary S. et al. Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists (IADVL) Task Force against Recalcitrant Tinea (ITART) Consensus on the Management of Glabrous Tinea (INTACT). *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(4):502–519. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_233_20.
19. Schaller M., Friedrich M., Papini M., Pujol R.M., Veraldi S. Topical antifungal-corticosteroid combination therapy for the treatment of superficial mycoses: conclusions of an expert panel meeting. *Mycoses.* 2016;59(6):365–373. <https://doi.org/10.1111/myc.12481>.

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:

Тлиш Марина Моссовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; tlish_mm@mail.ru

Шавилова Марина Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; marina@netzkom.ru

Сычева Наталья Леонидовна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; nfaustova@mail.ru

Псавок Фатима Александровна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; psavok_fatima@mail.ru

Information about the authors:

Marina M. Tlish, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; tlish_mm@mail.ru

Marina E. Shavilova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; marina@netzkom.ru

Natalia L. Sycheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; nfaustova@mail.ru

Fatima A. Psavok, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; psavok_fatima@mail.ru

Рецидивирующее течение atopического дерматита: терапевтические возможности контроля за заболеванием и продление ремиссий

О.Б. Тамразова^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, А.С. Стадникова², Е.А. Глухова², Н.Ф. Дубовец², А.С. Воробьева², Е.Р. Радченко²

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Атопический дерматит – распространенное воспалительное заболевание кожи, наиболее часто встречающееся среди детей. Заболевание характеризуется как хроническое, однако только 20% детей страдают тяжелой формой atopического дерматита, тогда как другие 80% к 8 годам достигают многолетней ремиссии. В статье представлены основные сведения об atopическом дерматите, включая статистические эпидемиологические данные, признаки тяжелого течения atopического дерматита, указаны критерии тяжести заболевания и основные аспекты ступенчатого подхода к терапии. Авторы уделили особое внимание факторам, ухудшающим течение atopического дерматита: роль аллергенов и провоцирующих факторов, вторичная инфекция, лекарственная гиперчувствительность, сочетанные заболевания, нарушение предписаний дерматолога. Несмотря на большой арсенал современных методов лечения, при длительном, упорном течении atopического дерматита может отсутствовать должный эффект от проводимой терапии, в связи с чем заболевание переходит в торпидное течение. Подобные клинические случаи требуют поиска новых терапевтических методов, в частности применения ингибиторов янус-киназ. В статье авторы описали клинический пример: пациент К. 17 лет с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом; пациент болен atopическим дерматитом с раннего детского возраста, кожный процесс носит рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений около двух раз в год. Описано успешное применение ингибитора янус-киназ, способного снизить передачу сигналов от множества цитокинов, способствующих развитию признаков и симптомов заболевания, у пациента с atopическим дерматитом тяжелого рецидивирующего течения, у которого наблюдалась недостаточная эффективность терапии стандартными методами.

Ключевые слова: atopический дерматит, подростковый возраст, системная терапия, ингибиторы янус-киназ, упадацитиниб

Для цитирования: Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Глухова Е.А., Дубовец Н.Ф., Воробьева А.С., Радченко Е.Р.

Рецидивирующее течение atopического дерматита: терапевтические возможности контроля за заболеванием и продление ремиссий. *Медицинский совет.* 2023;17(6):193–200. <https://doi.org/10.21518/ms2022-024>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The recurrent course of atopic dermatitis: therapeutic options for management of disease and prolongation of remissions

Olga B. Tamrazova^{1,2✉}, anait_tamrazova@mail.ru, Antonina S. Stadnikova², Evgeniia A. Glukhova², Nataliya F. Dubovets², Alexandra S. Vorobeveva², Elena R. Radchenko²

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a common inflammatory skin disease, which is most frequently occurred in children. The disease is characterized as chronic, but only 20% of children have severe atopic dermatitis, while the other 80% achieve a long-term remission by the age of 8. The article summarizes the main details about atopic dermatitis, including statistical epidemiological data, signs of a severe course of atopic dermatitis, criteria for determining the severity of the disease and the main aspects of a stepwise approach to the therapy. The authors paid special attention to the factors worsening the course of atopic dermatitis: the role of allergens and provoking factors, secondary infection, drug hypersensitivity, concomitant diseases, breach of dermatologist's prescriptions. Despite the large arsenal of modern therapeutic methods, the therapy of a long, persistent course of atopic dermatitis may not produce a proper effect, and this is the reason why the disease acquires a torpid course. Such clinical cases call for finding new therapeutic methods, in particular the use of Janus kinase inhibitors. In the article, the authors described a clinical case: a 17-year-old patient K. complained of widespread rashes on the skin of the trunk accompanied by intense itching; the patient had been suffering from atopic dermatitis since early childhood, the skin process had a recurrent character with alternating periods of remissions and exacerbations about 2 times a year. The case describes the successful use of Janus kinase inhibitor that was capable to reduce the signaling of many cytokines that contribute to the development of signs and symptoms of the disease, in a patient with severe relapsing atopic dermatitis, who showed insufficient efficacy of therapy with standard methods.

Keywords: atopic dermatitis, adolescence, systemic therapy, Janus kinase inhibitors, upadacitinib

For citation: Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Glukhova E.A., Dubovets N.F., Vorobeva A.S., Radchenko E.R. The recurrent course of atopic dermatitis: therapeutic options for management of disease and prolongation of remissions. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):193–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-024>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – это распространенное воспалительное заболевание кожи, неотъемлемыми характеристиками которого являются длительное рецидивирующее течение, наличие зуда, определенная эволютивная динамика, а также наследственная предрасположенность [1]. АтД средней и тяжелой степени рассматривается как системное заболевание, которое утяжеляет течение сопутствующих патологий, в т. ч. сердечно-сосудистых, нервно-психических и злокачественных заболеваний [2].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В клинических рекомендациях АтД описывают как хроническое заболевание, что характеризуется длительным течением с периодами обострений и ремиссий. Данные статистики свидетельствуют о том, что во всем мире АтД страдают 20% детей, а среди взрослых этот показатель составляет 2–8%¹. Результаты многолетних наблюдений показывают, что примерно 20% детей болеют АтД в средней и тяжелой форме, тогда как остальные 80% детей к 8 годам и раньше достигают многолетней ремиссии [3, 4]. К признакам тяжелого течения АтД относят: обширные поражения кожных покровов (рис. 1), наличие плотных пруригинозных папул или лихенификаций в раннем детском возрасте (рис. 2), выраженный постоянный зуд, нарушение физического или психического здоровья, которые значительно влияют на качество жизни пациента.

Для оценки степени тяжести АтД были предложены следующие шкалы: глобальная оценка исследователя (IGA), индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и индекс EASI (Eczema Area and Severity) [5]. Эти системы оценок используются в первую очередь при клинических испытаниях и редко в клинической практике, поскольку они, как правило, не предназначены для этой цели. Кроме того, индекс EASI не отражает субъективной оценки тяжести заболевания самим пациентом. Для практических целей в дополнении к шкалам, которые оценивают врачи, была разработана пациент-ориентированная оценка экземы (РОЕМ; Patient-Oriented Eczema Measure). Тест РОЕМ специально разработан для измерения тяжести АтД с точки зрения пациента и использует 7 вопросов, касающихся наличия симптомов и их частоты [6]. По данным международного исследования, в котором приняли участие около 1000 детей или их родителей из 34 стран,

среди всех симптомов пациенты и родители выделили наиболее важные, которые включают зуд, болезненность, ощущение жара или воспаления кожи, наличие трещин, кровоточивости, мокнутия, поражение открытых участков кожного покрова, площадь поражения кожи, нарушение сна и плач ребенка [7]. Национальный институт здравоохранения и улучшения качества медицинской помощи Великобритании разработал практическое руководство по клинической оценке степени тяжести АтД, которое также включает оценку влияния заболевания на качество жизни пациента и психосоциальное здоровье (табл.).

- **Рисунок 1.** Распространенный атопический дерматит, осложненный *Malassezia*-инфекцией, у подростка 15 лет
- **Figure 1.** Extended atopic dermatitis complicated by *Malassezia* infection in a 15-year-old adolescent



- **Рисунок 2.** Пруригинозные элементы и лихенификация у подростка с атопическим дерматитом в возрасте 13 лет
- **Figure 2.** Pruriginous elements and lichenification in a 13-year-old adolescent with atopic dermatitis



¹ Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. Part I. EDF-Guidelines. 2018. Available at: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>.

● **Таблица.** Клиническая оценка степени тяжести атопического дерматита*

● **Table.** Clinical assessment of the degree of severity of atopic dermatitis*

Категория	Описание
Легкая степень	Проявления АтД в виде участков сухости кожного покрова, очагов эритемы светло-розового цвета, слабый зуд; оказывает незначительное влияние на повседневную активность, сон и психосоциальное здоровье
Средняя степень	Проявления АтД в виде участков сухости кожного покрова, очагов эритемы ярко-розового цвета с участками утолщения кожи и/или наличия папул, с умеренными линейными или прерывистыми расчесами; оказывает умеренное влияние на повседневную активность, сон и психосоциальное здоровье
Тяжелая степень	Проявления АтД в виде обширных участков сухости кожного покрова, очагов эритемы темно-красного цвета с выраженным утолщением кожи и/или наличия папул, с выраженными линейными или прерывистыми следами расчесывания, с экссудацией, наличием рубцов, мокнутия, трещин, кровоточивости, изменение пигментации, сильный постоянный зуд; резкое ограничение повседневной активности, психосоциальные нарушения, бессонница

* Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG57]. 2007.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

К факторам, ухудшающим течение АтД, относят: низкую приверженность к лечению или неправильное использование лекарственных средств, влияние провоцирующих факторов, присоединение вторичной бактериальной или вирусной инфекции, развитие аллергической реакции на наружные лекарственные препараты или другие аллергены. Перед началом системной терапии необходимо выявить и исключить возможные факторы, ухудшающие течение АтД.

Несоблюдение предписаний дерматолога. У большинства пациентов при непоследовательной терапии и неприменении средств по уходу за кожей заболевание приобретает персистирующий характер. По данным опроса, около 50% пациентов с АтД не соблюдают предписанного режима терапии [8–10]. К основным причинам отклонения от рекомендаций врача относят: неудовлетворительное материальное положение семьи, опасения по поводу возможных побочных реакций лекарственных средств, неприязнь пациентов к наружным лекарственным препаратам и недостаточная осведомленность о принципах базовой терапии колик [11]. Распространенность топической кортикостероидной фобии, проявляющейся беспокойством или страхом в отношении применения топических кортикостероидов, среди пациентов и членов их семей во всем мире достигает до 80% и является одной из основных причин неудовлетворительной приверженности лечению [12–14].

Роль аллергенов и провоцирующих факторов. Решающую роль в развитии и обострении АтД исследователи отводят пищевым раздражителям, лекарствам, стрессу, неблагоприятным метеоусловиям (холодный ветер), аэро-аллергенам (домашняя пыль, плесень, перхоть и шерсть животных, бытовая химия, парфюмерия и т.д.), гипергидро-

зу при физической нагрузке и т.п. [15]. В некоторых случаях у пациентов с хроническим рецидивирующим течением АтД наблюдается недиагностированная пищевая аллергия или сенсибилизация к аллергенам окружающей среды. К лабораторным методам диагностики аллергических заболеваний относят: кожные (скарификационные, или Prik-тест), провокационные (по строгим показаниям) тесты и определение уровней специфических IgE-антител к аллергенам с помощью тест-систем Immulite или Immuno CAP. Такой подход позволяет разработать и рекомендовать наиболее безопасную и рациональную элиминационную диету с учетом спектра сенсибилизации. Необоснованная элиминация многих пищевых продуктов у детей младшего возраста с ограниченным рационом питания повышает риски развития дефицитных состояний, особенно белково-энергетической недостаточности [16].

Вторичная инфекция. У пациентов с АтД повышен риск развития тяжелых инфекционных поражений кожи (*Staphylococcus aureus*, герпес-вирусы, дерматофиты) [17, 18]. Исследователи доказали, что пораженная кожа при АтД чаще заселяется *S. aureus*, чем непораженная кожа [19]. В 2016 г. опубликован большой метаанализ 95 исследований, результаты которого доказывают, что у пациентов с АтД в 70% случаев отмечается колонизация *S. aureus* на пораженной коже, в 39% на неповрежденной коже (в сравнении с 3% здоровых пациентов, которые являются бессимптомными носителями данных микроорганизмов) [20]. Соответственно, *S. aureus* является одним из наиболее распространенных патогенов, выявляемых при вторичном инфицировании у пациентов с АтД. Характеризуется появлением гнойного отделяемого и корок медово-желтого цвета (рис. 3). Даже при отсутствии явных клинических признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции колонизация *S. aureus* может усугублять течение АтД. Сочетание простого герпеса с АтД у детей младшего возраста и подростков может привести к развитию тяжелой формы герпес-вирусной инфекции – герпетической экземы, патогномичным признаком которой является появление везикул куполообразной формы с пупковидным западением в центре и воспалительным валиком по периферии, эрозий, геморрагических корок в области хронического дерматоза (рис. 4).

Лекарственная гиперчувствительность. Реакция гиперчувствительности замедленного типа на наружные лекарственные средства или химические вещества, входящие в состав местных препаратов, является одной из возможных причин плохого ответа на лечение. Аллергический контактный дерматит может быть вызван: химическими веществами, входящими в состав смягчающих средств (например, ланолин, пропиленгликоль, ароматические добавки, консерванты), топическими иммуносупрессивными средствами (например, кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина), а также топическими антибактериальными средствами (например, бацитрацин, неомицин) [21–27]. При подозрении на наличие контактного аллергического дерматита необходимо провести аппликационный тест (патч-тест) для определения возможных контактных аллергенов.

Сочетанные заболевания. АтД может служить отправной точкой развития «атопического марша» – типичного последовательного прогрессирования аллергических заболеваний от АтД с сопутствующей в большинстве случаев пищевой аллергией до формирования в дальнейшем бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита [28]. По результатам когортного исследования, проведенного в Канаде, в состав которого вошли 2 311 детей с АтД, было выявлено, что диагностированная кожными прик-тестами аллергическая сенсibilизация в годовалом возрасте в семь раз увеличивала риск развития БА в возрасте 3 лет [29]. У пациентов с АтД отмечается повышенный риск развития не только острой крапивницы на пищевые продукты (рис. 5), но и анафилаксии [30, 31]. Исследователи показали, что проникновение пищевых аллергенов через нарушенный кожный барьер у пациентов с АтД является одним из факторов пищевой сенсibilизации с последующим развитием аллергической реакции [32, 33]. Обсервационное исследование, проведенное в Великобритании с участием 512 детей в возрасте до 3 до 15 мес. с выраженным АтД, показало, что потребление арахиса в домашних условиях, которое коррелирует с уровнем белка арахиса в домашней пыли, связано с двукратным увеличением риска сенсibilизации к арахису с последующим развитием пищевой аллергии на арахис [34]. Также пациенты с АтД имеют повышенный риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, мерцательная аритмия) и онкологических заболеваний (неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз) [35, 36]. Кроме того, среди сопутствующих заболеваний у пациентов с АтД часто встречаются психические расстройства, такие как синдром дефицита внимания, неспособность к обучению, депрессия, тревога и суицидальные мысли [37–40]. Такая закономерность может быть вызвана тяжелым течением АтД, сопровождаемого нарушением сна, интенсивным зудом и чувством стыда перед окружающими.

ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Основные принципы лечения АтД включают в себя: увлажнение кожи, применение фармакологической терапии, а также выявление и устранение аллергенов и других провоцирующих факторов. В связи со склонностью АтД к хроническому рецидивирующему течению в настоящее время сохраняется потребность в поиске новых эффективных и доступных методов лечения среднетяжелых и тяжелых форм заболевания.

Одним из актуальных направлений разработки и внедрения новых методов лечения АтД является селективное ингибирование янус-киназ. Ингибиторы янус-киназ способны снизить передачу сигналов от множества цитокинов [41]. Способность к неполному обратимому селективному ингибированию определенного JAK-пути приводит к частичному снижению активности цитокинов, что может иметь значение для протекания других важных физиологических процессов. Ингибиторы янус-киназ показали большую эффективность без ущерба для безопасности

● **Рисунок 3.** Нуммулярная (микробная) экзема у 3-летнего ребенка с atopическим дерматитом

● **Figure 3.** Nummular (microbial) eczema in a 3-year-old child with atopic dermatitis



● **Рисунок 4.** Герпетическая экзема у 14-летнего подростка с atopическим дерматитом

● **Figure 4.** Herpetic eczema in a 14-year-old adolescent with atopic dermatitis



● **Рисунок 5.** Атопический дерматит и крапивница у 8-летней девочки

● **Figure 5.** Atopic dermatitis and urticaria in an 8-year-old girl



в случаях резистентности к генно-инженерной биологической терапии.

Янус-киназы представляют собой группу внутриклеточных ферментов, включающую JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу-2 (TYK2), которые являются ключевыми компонентами сигнального пути JAK-STAT, передающего сигналы от цитокиновых рецепторов и приводящего к активации процессов транскрипции [42, 43]. На клеточном уровне активация сигнального пути JAK индуцирует миграцию,

дифференциацию, пролиферацию клеток, а также апоптоз. Таким образом, сигнальный путь JAK-STAT играет важную роль в осуществлении иммунологических процессов, в т. ч. регуляции нескольких иммунных путей, участвующих в патогенезе АтД: Th2, Th22, Th1 и Th17 [42, 43]. Исследователи показали повышенную выработку цитокинов и активацию сигнального пути JAK-STAT в пораженной коже у пациентов с АтД [44, 45]. Ключевые цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31, ИЛ-22, ТСЛП), вовлеченные в патогенез АтД, используют для передачи сигнала JAK-STAT сигнальный путь и связаны с иммунными клетками, кератиноцитами и периферическими сенсорными нейронами, вызывающими воспаление и зуд [46]. Стимулируя Th2-цитокины, сигнальные пути JAK-STAT подавляют выработку структурных белков кожи, таких как филаггрин. Кроме того, пути JAK-STAT вовлечены в активацию эозинофилов, созревание В-клеток, активизацию выработки эпидермальных хемокинов и подавление антимикробных пептидов [47, 48]. Поэтому сигнальный путь JAK-STAT был признан перспективной мишенью для терапевтического воздействия и созданные ингибиторы янус-киназы в настоящее время уже применяются для лечения АтД.

Первым ингибитором янус-киназы, показавшим высокую эффективность при АтД и впоследствии одобренным FDA для лечения АтД, стал упадацитиниб, селективно и обратимо ингибирующий янус-киназу первого типа. Поскольку АтД чаще встречается в детском и молодом возрасте, важно подчеркнуть, что эффективность и безопасность применения упадацитиниба была подтверждена в крупных исследованиях с участием не только взрослых, но и подростков в возрасте 12 лет и старше [49, 50]. Так, в двух репликативных многоцентровых рандомизированных исследованиях участвовало 847 и 836 пациентов соответственно (подростки 12–17 лет и взрослые 18–75 лет с АтД от среднетяжелой до тяжелой степени), которые принимали упадацитиниб в дозе 15 и 30 мг/сут перорально или плацебо [49]. На 16-й нед. во всех терапевтических группах зарегистрировано значительно более выраженное клиническое улучшение по сравнению с плацебо. Упадацитиниб в дозе 30 мг обеспечивал максимальный клинический эффект. Так, в исследовании Measure Up 1 у 62% пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 30 мг, было достигнуто состояние «чистой или почти чистой кожи» по общей оценке исследователя [IGA] и у 80% пациентов отмечалось улучшение не менее чем на 90% по шкале EASI на 16-й нед. В обоих исследованиях количество пациентов, у которых наблюдалось клинически значимое уменьшение зуда, было больше в группах пациентов, получавших упадацитиниб, чем в группе плацебо, при этом у части пациентов улучшения наблюдались уже на следующий день в группе получавших упадацитиниб в дозе 30 мг и через день в группе получавших 15 мг. Развитие побочных реакций отмечалось достаточно редко. Из неблагоприятных явлений, возникших на фоне лечения упадацитинибом, были описаны: акне (около 17% в группе пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 30 мг по сравнению с 2% в группе плацебо), инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, повышение уровня креатинфосфокиназы и др.

В результате исследования было показано, что монотерапия упадацитинибом может быть эффективным вариантом лечения и имеет положительное соотношение пользы и риска у подростков и взрослых с АтД средней и тяжелой степени тяжести. Приводим собственное клиническое наблюдение применения упадацитиниба у подростка с тяжелым течением АтД.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К. 17 лет обратился в ДГКБ им. З.А. Башляевой 27.05.2022 г. с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом. При уточнении анамнеза пациент болен АтД с раннего детского возраста, заболевание носит рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений около двух раз в год. На протяжении последних двух лет течение АтД приобрело непрерывно рецидивирующий характер, устойчивый к терапии. Пациент неоднократно проходил стационарное лечение, получал короткие курсы системных ГКС, стандартную наружную противовоспалительную терапию, антигистаминную и десенсибилизирующую терапию с кратковременным положительным эффектом. Кроме того, периодически наблюдалось вторичное инфицирование кожных высыпаний, ввиду которого пациент получал внутрь и наружно антибактериальные препараты с кратковременным положительным эффектом. В возрасте 6 лет у пациента был дебют аллергического ринита. При обследовании у врача-аллерголога была выявлена бытовая, грибковая, эпидермальная и пыльцевая аллергия.

Учитывая тяжелое рецидивирующее течение АтД, отсутствие стойкого положительного эффекта от традиционной системной противовоспалительной терапии, пациенту было решено начать терапию ингибиторами янус-киназы – препаратом упадацитиниб.

При осмотре у пациента на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы застойно-розового цвета с четкими границами, мелко-пластинчатым шелушением на поверхности, множественными эскориациями, покрытыми серозно-геморрагическими корками (рис. 6А, В, С). Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью с муковидным шелушением; отмечались выраженная сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, белый стойкий дермографизм, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи. Основной субъективной жалобой пациентки являлся выраженный зуд в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составила 58 баллов. По результатам лабораторных исследований были определены следующие показатели: в клиническом анализе крови – эозинофилы 18%, IgE общий – 500,5 МЕ/мл.

Пациенту был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, тяжелой степени тяжести, непрерывно-рецидивирующее течение. Аллергический ринит, персистирующего течения. Бытовая, эпидермальная, пыльцевая, грибковая сенсibilизация».

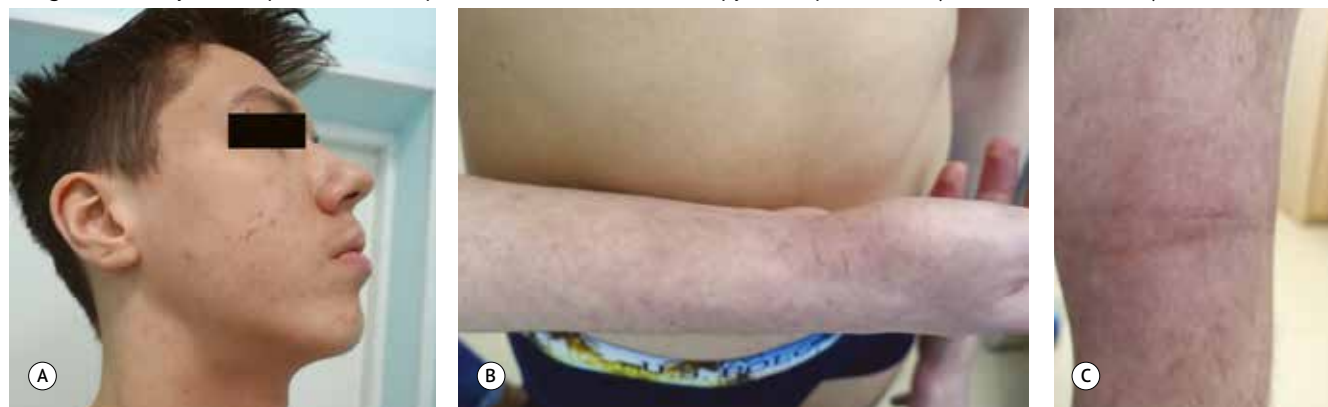
● **Рисунок 6.** Пациент К., 17 лет, atopический дерматит тяжелого течения, кожный процесс до начала лечения упадацитинибом (SCORAD – 68 баллов)

● **Figure 6.** A 17-year-old patient K., severe atopic dermatitis, skin process before treatment with upadacitinib (SCORAD – 68 scores)



● **Рисунок 7.** Пациент К., 17 лет. Кожный процесс через пять недель приема препарата упадацитиниб (SCORAD – 25 баллов)

● **Figure 7.** A 17-year-old patient K., skin process after five-week therapy with upadacitinib (SCORAD – 25 scores)



Пациенту была назначена следующая терапия: препарат упадацитиниб в дозе 15 мг/сут в сочетании со стандартной наружной терапией (комбинированные ГКС с антибактериальным и противогрибковым компонентом, эмоленты). Через пять недель после приема препарата упадацитиниб в сочетании со стандартной наружной терапией отмечался регресс высыпаний и зуда на 60–70% по сравнению с исходным состоянием.

Объективно через 5 нед. терапии препаратом упадацитиниб: на коже шеи, верхних и нижних конечностей отмечались очаги эритемы светло-розового цвета с фиолетовым оттенком, с нечеткими границами, шелушение на поверхности отсутствовало (рис. 7А, В, С). Кожа век характеризовалась умеренно повышенной складчатостью; отмечались сухость кожных покровов, гиперлинеарность ладоней и подошв, лихенификация кожи локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи, оценка SCORAD составила 25 баллов. В отношении лабораторных показателей отмечалось снижение содержания эозинофилов в крови до 16%, IgE общего – до 140,5 МЕ/мл. В настоящий момент пациент продолжает терапию препаратом упадацитиниб амбулаторно под наблюдением у дерматолога. В целом пациент с проявлениями сочетанных atopических заболеваний, не отвечающий на стандартные методы терапии АД, хорошо перенес лечение упадацитинибом, что подтверждает хорошую безопасность и высокую эффективность данного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность упадацитиниба в терапии тяжелого АД. За 5 нед. терапии был достигнут быстрый эффект в отношении снижения индекса SCORAD – с 58 до 25 баллов, который сохранялся в дальнейшем на протяжении всего наблюдения пациента.

Согласно статистическим эпидемиологическим данным, около 20% детей болеют АД в средней и тяжелой форме, сопровождающимся обширным поражением кожного покрова, наличием плотных пруригинозных папул или лихенификаций, выраженным постоянным зудом, нарушением физического или психического здоровья. Несмотря на большой арсенал современных методов лечения, при длительном, упорном течении заболевания может отсутствовать должный эффект от проводимой терапии, в связи с чем приходится констатировать «торпидное» течение АД. Подобное течение заболевания требует поиска новых эффективных и доступных методов лечения. Одним из современных методов лечения АД является селективное ингибирование янус-киназ.



Поступила / Received 10.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2022
Принята в печать / Accepted 02.12.2022

Список литературы / References

- Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–598. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211>.
- Silverwood R.J., Forbes H.J., Abuabara K., Ascott A., Schmidt M., Schmidt S.A.J. et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*. 2018;23(361):1786. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1786>.
- Mancini A.J., Kaulback K., Chamlin S.L. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x>.
- Kim J.P., Chao L.X., Simpson E.L., Silverberg J.I. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681–687. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>.
- Schmitt J., Langan S., Deckert S., Svensson A., von Kobyletzki L., Thomas K. et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1337. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.008>.
- Spuls P.I., Gerbens L.A.A., Simpson E., Apfelbacher C.J., Chalmers J.R., Thomas K.S. et al. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *Br J Dermatol*. 2017;176:979. <https://doi.org/10.1111/bjd.15179>.
- von Kobyletzki L.B., Thomas K.S., Schmitt J., Chalmers J.R., Deckert S., Aoki V. et al. What Factors are Important to Patients when Assessing Treatment Response: An International Cross-sectional Survey. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:86. <https://doi.org/10.2340/00015555-2480>.
- Beattie P.E., Lewis-Jones M.S. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(5):549. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01357.x>.
- Zuberbier T., Orlov S.J., Paller A.S., Taieb A., Allen R., Hernanz-Hermosa J.M. et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:226. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.031>.
- Krejci-Manwaring J., Tusa M.G., Carroll C., Camacho F., Kaur M., Carr D. et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):211. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.073>.
- Ohya Y., Williams H., Steptoe A., Saito H., Ikura Y., Anderson R., Akasawa A. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2001;117:852. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01475.x>.
- Stalder J.F., Aubert H., Anthoine E., Futamura M., Marcoux D., Morren M.-A. et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: International feasibility study of the TOPICOP score. *Allergy*. 2017;72:1713. <https://doi.org/10.1111/all.13189>.
- El Hachem M., Gesualdo F., Ricci G., Diociaiuti A., Giraldi L., Ametrano O. et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Ital J Pediatr*. 2017;43:22. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0330-7>.
- Li A.W., Yin E.S., Antaya R.J. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1036. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2437>.
- Тамразова О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами atopического дерматита. *PMЖ*. 2013;(2):108. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Patogeneticheskaya_terapiya_detey_stradayuschih_tyaghelymi_formami_atopicheskogo_dermatita.
- Tamrazova O.B. Pathogenetic therapy of children suffering from severe forms of atopic dermatitis. *RMJ*. 2013;(2):108. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Patogeneticheskaya_terapiya_detey_stradayuschih_tyaghelymi_formami_atopicheskogo_dermatita.
- Ревякина В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д., Шавкина М.И., Мухортык В.А. Фенотипы пищевой аллергии у детей. *Вопросы питания*. 2016;85(1):75–80. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/426.html?Ssr=20013461c911ffffff27c_07e501150b1409-a84.
- Revyakina V.A., Larkova I.A., Kuvshinova E.D., Shavkina M.I., Mukhortykh V.A. Phenotypes of food allergy in children. *Voprosy Pitaniya*. 2016;85(1):75–80. (In Russ.) Available at: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/426.html?Ssr=20013461c911ffffff27c_07e501150b1409-a84.
- Sun D., Ong P.Y. Infectious complications in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):75–93. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.08.01508>.
- Klinnert M.D., Booster G., Copeland M., Darr J.M., Meltzer L.J., Miller M. et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):42–48. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.023>.
- Di Domenico E.G., Cavallo I., Capitanio B., Ascenzioni F., Pimpinelli F., Morrone A., Ensolì F. Staphylococcus aureus and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Microorganisms*. 2019;7(9):301. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090301>.
- Tótté J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., van Belkum A., van Zuuren E.J., Pasmans S.G.M.A. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695. <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>.
- Karlberg A.T., Bergström M.A., Börje A., Luthman K., Nilsson J.L.G. Allergic contact dermatitis-formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers. *Chem Res Toxicol*. 2008;21:53. <https://doi.org/10.1021/bx7002239>.
- Coloe J., Zirwas M.J. Allergens in corticosteroid vehicles. *Dermatitis*. 2008;19:38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18346395>.
- Iliev D., Wüthrich B. Occupational protein contact dermatitis with type I allergy to different kinds of meat and vegetables. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998;71:289. <https://doi.org/10.1007/s004200050283>.
- Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:771. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304110-00005>.
- Pirker C., Möslinger T., Wantke F., Götz M., Jakrsch R. Ethylmercuric chloride: the responsible agent in thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis*. 1993;29:152. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03514.x>.
- VanArsdel P.P.Jr., Larson E.B. Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease. Utility and limitations. *Ann Intern Med*. 1989;110:304. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-4-304>.
- Corazza M., Mantovani L., Maranini C., Bacilieri S., Virgili A. Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses. *Eur J Dermatol*. 2000;10(7):533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11056424>.
- Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>.
- Tran M.M., Lefebvre D.L., Dharmia C., Dai D., Lou W.Y.W., Subbarao P. et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:601. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>.
- Eigenmann P.A., Calza A.M. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(2):95. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2000.00071.x>.
- García C., El-Qutob D., Martorell A., Febrer I., Rodríguez M., Cerdá J.C., Félix R. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35:15. <https://doi.org/10.1157/13099090>.
- Bartnikas L.M., Gurish M.F., Burton O.T., Leisten S., Janssen E., Oettgen H.C. et al. Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:451. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.032>.
- Brough H.A., Simpson A., Makinson K., Hankinson J., Brown S., Douiri A. et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):867. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.011>.
- Brough H.A., Liu A.H., Sicherer S., Makinson K., Douiri A., Brown S.J. et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):164. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.007>.
- Silverwood R.J., Forbes H.J., Abuabara K., Ascott A., Schmidt M., Schmidt S.A.J. et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*. 2018;361:k1786. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1786>.
- Mansfield K.E., Schmidt S.A.J., Darvalics B., Mulick A., Abuabara K., Wong A.Y.S. et al. Association Between Atopic Eczema and Cancer in England and Denmark. *JAMA Dermatol*. 2020;156(10):1086–1097. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1948>.
- Yaghmaie P., Koudelka C.W., Simpson E.L. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):428. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.041>.
- Slattery M.J., Essex M.J., Paletz E.M., Vanness E.R., Infante M., Rogers G.M., Gern J.E. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):668. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.05.003>.
- Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x>.
- Wan J., Mitra N., Hooper S.R., Hoffstad O.J., Margolis D.J. Association of Atopic Dermatitis Severity With Learning Disability in Children. *JAMA Dermatol*. 2021;157(6):651–657. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0008>.
- Rodrigues M.A., Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(1):33–40. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1577549>.
- Howell M.D., Fitzsimons C., Smith P.A. JAK/STAT inhibitors and other small molecules cytokine antagonists for the treatment of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(4):367–375. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.02.012>.
- Stark G.R., Cheon H., Wang Y. Responses to cytokine and interferons that depend upon JAKs and STATs. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(1):a028555. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028555>.

44. Esaki H., Ewald D.A., Ungar B., Rozenblit M., Zheng X., Xu H. et al. Identification of novel immune and barrier genes in atopic dermatitis by means of laser capture microdissection. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):153–163. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.037>.
45. Suarez-Farinas M., Ungar B., Correa da Rossa J., Ewald D.A., Rozenblit M., Gonzalez J. et al. RNA sequencing atopic dermatitis transcriptome profiling provides insights into novel disease mechanisms with potential therapeutic implication. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1218–1227. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.003>.
46. Bao L., Zhang H., Chan L.S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013;2(3):e24137. <https://doi.org/10.4161/jkst.24137>.
47. Gunduz O. JAK/STAT pathway modulation: Does it work in dermatology? *Dermatology.* 2019;32(3):e12903. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964573>.
48. Howell M.D., Kuo F.I., Smith P.A. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02342>.
49. Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., Papp K.A., Pangan A.L., Blauvelt A. et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397(10290):2151–2168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2).
50. Reich K., Teixeira H.D., de Bruin-Weller M., Bieber T., Soong W., Kabashima K. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2169–2181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00589-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00589-4).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Глухова Е.А.

Написание текста – Тамразова О.Б., Стадникова А.С.

Сбор и обработка материала – Дубовец Н.Ф.

Обзор литературы – Воробьева А.С., Радченко Е.Р.

Перевод на английский язык – Дубовец Н.Ф.

Анализ материала – Глухова Е.А.

Статистическая обработка – Воробьева А.С., Радченко Е.Р.

Редактирование – Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Глухова Е.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Глухова Е.А., Воробьева А.С., Радченко Е.Р.

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga B. Tamrazova, Antonina S. Stadnikova, Evgeniia A. Glukhova

Text development – Olga B. Tamrazova, Antonina S. Stadnikova

Collection and processing of material – Nataliya F. Dubovets

Literature review – Alexandra S. Vorobeve, Elena R. Radchenko

Translation into English – Nataliya F. Dubovets

Material analysis – Evgeniia A. Glukhova

Statistical processing – Alexandra S. Vorobeve, Elena R. Radchenko

Editing – Olga B. Tamrazova, Antonina S. Stadnikova, Evgeniia A. Glukhova

Approval of the final version of the article – Olga B. Tamrazova, Antonina S. Stadnikova, Evgeniia A. Glukhova, Alexandra S. Vorobeve, Elena R. Radchenko

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, факультет повышения квалификации медицинских работников, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>; anait_tamrazova@mail.ru

Стадникова Антонина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

Глухова Евгения Александровна, врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>; evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Дубовец Наталия Федоровна, врач-педиатр, заведующая приемным отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>

Воробьева Александра Сергеевна, к.м.н., врач-педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>

Радченко Елена Равильевна, врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-5717-7171>; elen.radchenko@list.ru

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatovenereologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>; anait_tamrazova@mail.ru

Antonina S. Stadnikova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>; tonya-st@yandex.ru

Evgeniia A. Glukhova, Dermatovenereologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>; evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Nataliya F. Dubovets, Pediatrician, Head of the Emergency Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>

Alexandra S. Vorobeve, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>

Elena R. Radchenko, Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5717-7171>; elen.radchenko@list.ru

Патоморфология мастоцитоза кожи

Е.И. Касихина^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Н.Н. Потекаев^{2,3}, О.Р. Катунина^{2,3}, М.Н. Острецова¹, О.В. Жукова^{1,2}, М.А. Медникова¹

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Мастоцитоз развивается в любом возрасте в результате инфильтрации тучными клетками кожи и других органов. Актуальность данной работы определяется отсутствием в отечественной и зарубежной литературе систематизированных данных о патоморфологических особенностях клинических форм и типов кожного мастоцитоза, определенных Консенсусной европейско-американской группой по мастоцитозу и классификацией ВОЗ в 2016 г. Вариабельность клинических проявлений на коже у детей и взрослых, сложности в интерпретации лабораторных исследований создают проблему верификации диагноза и дальнейшего ведения больных.

Цель. Определить основные патогистологические особенности клинических форм и типов кожного мастоцитоза.

Материал и методы. В статье использовались данные обследования пациентов, находившихся на лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в 2019–2022 гг.

Результаты. Систематизированы литературные и собственные данные, касающиеся характерных патоморфологических паттернов, которые имеют значение для диагностики мастоцитоза с поражением кожи у детей и взрослых. Патоморфологический субстрат высыпаний при диффузном кожном мастоцитозе и мастоцитоме представлял собой массивный инфильтрат из тучных клеток в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Гистологическая картина при мономорфном типе пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (ППКМ) у детей отличалась относительно меньшей плотностью инфильтрации тучными клетками папиллярной дермы по сравнению с другими клиническими формами мастоцитоза. Также у детей плотность тучных клеток в пораженной коже была значительно выше по сравнению со взрослыми. Кроме того, у взрослых с ППКМ папиллярная дерма в наблюдениях была менее инфильтрирована тучными клетками, что подтверждает мнение о том, что мономорфный тип ППКМ у детей фенотипически сходен с ППКМ у взрослых.

Выводы. Дальнейшее проспективное наблюдение за пациентами может позволить сделать выводы о прогностическом значении патоморфологического исследования при мастоцитозе у взрослых и детей.

Ключевые слова: мастоцитоз кожи, гистология, мастоцитоз у детей, мастоцитомы, системный мастоцитоз

Для цитирования: Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Катунина О.Р., Острецова М.Н., Жукова О.В., Медникова М.А. Патоморфология кожного мастоцитоза. *Медицинский совет.* 2023;17(6):201–208. <https://doi.org/10.21518/ms2023-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathomorphology of cutaneous mastocytosis

Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Nikolay N. Potekaev^{2,3}, Oksana R. Katunina^{2,3}, Maria N. Ostretsova¹, Olga V. Zhukova^{1,2}, Mariya A. Mednikova²

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Mastocytosis as a result of mast cell infiltration of the skin and other organs develops at any age. The relevance of this work is determined by the lack of systematic data on the pathomorphological features of the clinical forms and types of cutaneous mastocytosis, defined by the Consensus European-American Mastocytosis Group and the WHO classification in 2016. The variability of dermatological clinical manifestations in children and adults, the difficulties in interpreting laboratory tests create a problem for verifying the diagnosis and further treatment.

The aim. To determine the main pathohistological features of clinical forms and types of cutaneous mastocytosis.

Material and methods. The article includes data from patients who were treated and monitored at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology in 2019–2022.

Results. The literature and own data on the characteristic pathomorphological patterns that are important for the diagnosis of mastocytosis with skin lesions in children and adults are systematized. The pathological substrate of lesions in diffuse cutaneous mastocytosis and mastocytoma was a massive infiltrate of mast cells in the papillary and reticular layers of the dermis. The histological picture in the monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM) in children was character-

ized by a relatively lower density of mast cell infiltration of the papillary dermis compared to other clinical forms of mastocytosis. Also, in children, the density of mast cells in the affected skin was significantly higher compared to adults. In addition, in adults with PPCM, the papillary dermis was less infiltrated with mast cells. This confirms the opinion that the monomorphic type of MPCM in children is phenotypically similar to MPCM in adults.

Conclusions. Further prospective follow-up of patients may allow conclusions to be drawn about the prognostic value of pathological examination in mastocytosis in adults and children.

Keywords: cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis, children, adults, histopathology, cutaneous mastocytoma

For citation: Kasikhina E.I., Potekaev N.N., Katunina O.R., Ostretsova M.N., Zhukova O.V., Mednikova M.A. Pathomorphology of cutaneous mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):201–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-109>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз развивается в любом возрасте в результате инфильтрации тучными клетками (ТК) кожи и других органов [1]. С момента открытия и первого описания тучных клеток немецким ученым-микробиологом Р. Ehrlich в 1878 г. и вплоть до недавнего времени ТК рассматривалась только как эффекторная клетка острых аллергических реакций [2]. С конца XX в. интерес к более детальному изучению ТК перевел их в статус важных иммунорегуляторных клеток, участвующих во многих физиологических и иммунопатологических реакциях. Исследованиями было показано, что ТК являются нормальными резидентами слизистых оболочек и кожи [3]. В дерме здорового человека количество ТК может варьировать в зависимости от анатомического расположения. Например, в коже челюстно-лицевой области обнаруживается больше тучных клеток, чем в коже туловища, а поверхностные слои дермы содержат больше тучных клеток, чем более глубокие [4]. Количество ТК может изменяться при патологических иммунных реакциях, инфекционных и других заболеваниях. Патологическая роль ТК доказана в развитии аллергических реакций немедленного типа и анафилаксии, артрита, атеросклероза и канцерогенеза. С другой стороны, функция ТК определена как протективная благодаря их участию в процессе восстановления поврежденных тканей и в защите хозяина от бактерий, паразитов, ядов [5]. Многогранные возможности и функции ТК реализуются за счет синтеза и высвобождения из гранул множества медиаторов: биогенных аминов (гистамин), протеаз и ферментов (триптаза, химотриптаза, карбоксипептидаза, кислые гидролазы), цитокинов и хемокинов (ФНО- α (фактор некроза опухоли), катепсин G, лейкотриены, интерлейкины) [6]. Клетки-предшественники ТК экспрессируют рецептор тирозинкиназы KIT, мутация которого (c-kit, CD117) приводит к аномальной сигнальной активности и пролиферации клеток. CD117 в организме человека представляет собой протоонкоген. Его измененные варианты ассоциированы с некоторыми типами опухолей и мастоцитозом [7]. Таким образом, мастоцитоз представляет собой гетерогенную группу нарушений с участием ТК и их CD34+/CD117+-предшественников. Это группа редких клональных заболеваний костномозгового происхождения, характеризую-

щихся аномальным ростом и/или накоплением клональных ТК преимущественно в коже и костном мозге [8].

Мастоцитоз может развиваться у людей любого возраста, но клинический фенотип мастоцитоза в детстве отличается от такового во взрослом возрасте. У детей мастоцитоз в основном ограничен кожей (кожный мастоцитоз – КМ), тогда как у подавляющего большинства взрослых пациентов диагностируют системный мастоцитоз (СМ) [9]. Для СМ характерно гистопатологическое выявление повышенного количества ТК по крайней мере в одном органе за пределами кожи, и практически всегда для формирования окончательного диагноза СМ необходимо исследование костного мозга [10]. Наличие системности процесса у большинства взрослых с СМ сопровождается поражением кожи. В 2016 г. учеными Европейской сети компетенций по мастоцитозу (ECNM) была разработана классификация мастоцитоза, которая в дальнейшем была одобрена ВОЗ [4]. Согласно классификации, у взрослых поражение кожи обычно представляет собой мономорфный тип пятнисто-папулезного КМ (ППКМ), ранее известный как пятнистый вариант мастоцитоза (или пигментная крапивница), тогда как у детей может развиваться несколько клинических форм: одиночные и множественные мастоцитомы, диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ), полиморфный и мономорфный типы пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза [4]. Данная классификация удобна для фенотипирования поражений кожи, т. к. позволяет стратифицировать мастоцитоз у детей на различные категории в зависимости от осложнений и прогноза. Установление диагноза мономорфного типа ППКМ с определенной долей вероятности может быть связано с развитием СМ у детей или персистирующего течения в подростковом и взрослом возрастах [11, 12]. В то же время исследования последних лет демонстрируют высокую вариабельность клинических проявлений КМ. В частности, дифференцировать мономорфный тип от полиморфного только по клинической картине в ряде случаев сложно, что, в свою очередь, может приводить к ошибкам при оценке долгосрочного прогноза [11, 12]. Следовательно, результат патоморфологического исследования биоптата необходим для установления правильного диагноза и, таким образом, обеспечения более точной прогностической информации о течении заболевания.

Диагностика мастоцитоза кожи у детей официально требует оценки типичных поражений кожи, связанных с положительным феноменом Дарье – Унны, и при необходимости – результата одного из двух второстепенных критериев: гистологических признаков увеличенного количества тучных клеток в биоптатах и/или наличия активирующей KIT-мутации [4, 10].

Данные о патогистологических особенностях различных подтипов КМ в доступной литературе скудны и разрозненны. Первые сообщения об измерении количества ТК в коже различных участков тела были опубликованы в 1950 г. В 90-х гг. прошлого столетия было установлено, что количество ТК в норме может варьировать от 44 до 50 ТК/мм² [13]. Количество ТК > 75–100/мм² считается патологическим независимо от места биопсии [14]. Р. Drabent et al. продемонстрировали на большой группе пациентов с мастоцитозом (103 человека, включая детей и взрослых), что процентное содержание ТК > 40% является специфичным для мастоцитоза [15]. Авторами был предложен показатель распределения ТК в коже (ТК/мм²), который позволил проводить дифференциальный диагноз мастоцитоза с воспалительными заболеваниями, в патогенезе которых определена роль тучных клеток (атопический дерматит, псориаз, пруриго, простой лихен, красный плоский лишай, мелазма). Средний показатель количества ТК был достоверно выше при мастоцитозе (202 ТК/мм²), чем при воспалительных заболеваниях (38,2 ТК/мм²) и в образцах контрольной группы без признаков воспаления (25,1 ТК/мм²) [15]. В среднем количество тучных клеток увеличивается в 4–8 раз в пораженной дерме пациентов с КМ по сравнению с таковым в коже здоровых людей (около 40 ТК/мм²) и примерно в 2–3 раза по сравнению с таковыми в коже пациентов с воспалительными кожными заболеваниями [15].

На сегодняшний день нет окончательного единого мнения о количестве тучных клеток в пораженной коже у пациентов с мастоцитозом, на основании которого можно классифицировать заболевание по типам. Есть данные, что у пациентов с мастоцитозом число ТК в дерме может значительно варьировать, а в некоторых случаях даже не отличаться от такового в здоровой коже [16].

Предполагается, что у детей полиморфный вариант ППКМ демонстрирует большее количество тучных клеток по сравнению с мономорфным вариантом. Однако количество тучных клеток, как правило, существенно выше у пациентов с ДКМ и мастоцитомами [3].

Морфологические изменения дермы в основном заключаются в увеличении количества меланоцитов и отложении значительного количества пигмента меланина на разных уровнях слоя. Наиболее характерной для мастоцитоза является инфильтрация дермы мастоцитами, располагающимися сгруппированно или рассеянно в периваскулярных зонах и вокруг придатков кожи. При везикуло-буллезных проявлениях обнаруживаются пузыри [17, 18].

Большинство зарубежных и российских авторов [17, 18] склоняются к двум сценариям развития гистологических изменений при мастоцитозе:

1. Умеренно выраженный рассеянный клеточный инфильтрат, локализующийся в верхней трети дермы, представленный в основном тучными клетками веретенообразной формы с удлинёнными ядрами, плотным хроматином и немного эозинофильной инфильтрированной цитоплазмой, немногочисленными гранулами, с четкой метахромазией.
2. Диффузный инфильтрат, занимающий почти всю дерму, иногда доходящий до гиподермы, окружающий сально-волосные фолликулы и потовые железы, состоящий преимущественно из тучных клеток овальной и кубовидальной формы с округлым ядром, резко выраженной эозинофилией цитоплазмы и большим количеством гранул, принимающих более гомогенный вид при окраске анилиновыми красителями.

В зарубежной литературе предпринимались единичные попытки систематизировать морфологические изменения в зависимости от клинических форм заболевания [19]. При ППКМ наблюдался рассеянный периваскулярный инфильтрат в верхней трети дермы; при мастоцитоме – диффузный, опухолевидный инфильтрат из тучных клеток, пронизывающий всю дерму и доходящий до гиподермы [7, 19].

Цель исследования – определить основные патогистологические особенности клинических форм и типов кожного мастоцитоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа использовались данные обследования пациентов, находившихся на лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в 2019–2022 гг.

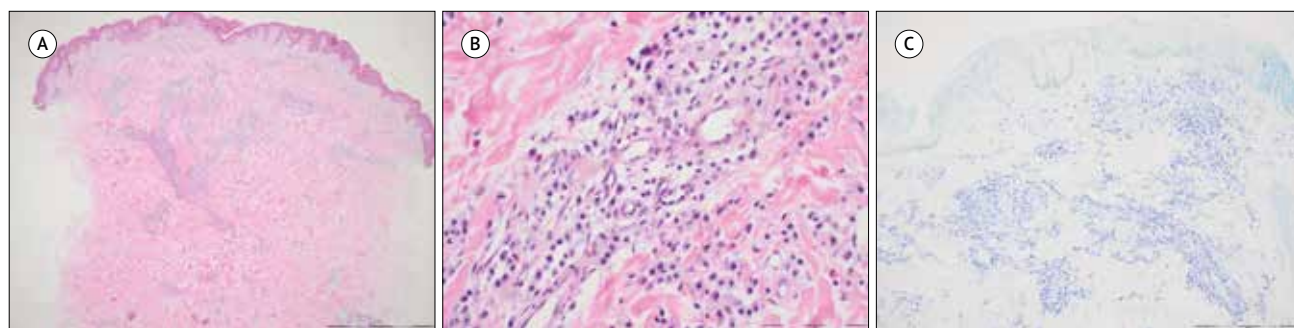
Патоморфологические изменения при мономорфном типе ППКМ

При мономорфном типе ППКМ эпидермис обычно не изменен, но иногда наблюдается небольшой акантоз, местами межклеточный отек. В базальном и отдельных случаях в нижних отделах шиповатого слоя определяется увеличение содержания пигмента. Дермо-эпидермальная граница четкая. Дерма несколько отечна, усилен сосудистый рисунок, эндотелий сосудов набухший, просветы расширены, иногда заполнены эритроцитами, встречаются отдельные экстравазаты.

У детей клеточный инфильтрат может быть довольно густым и охватывать сосуды в виде муфт. Периваскулярные инфильтраты состоят преимущественно из тучных клеток с примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов. Тучные клетки овальной и кубовидальной форм. При окраске толудиновым синим определяется яркая метахромазия цитоплазмы. Большинство тучных клеток встречаются в виде дегранулированных форм со свободно лежащими в тканях гранулами. Контуры дегранулированных клеток размыты. Вокруг волосных фолликулов, сальных и потовых желез наблюдаются скопления тучных клеток (*рис. 1*).

У взрослых пациентов клинические проявления кожного пятнисто-папулезного мастоцитоза характеризуются пятнистыми мономорфными высыпаниями. В данных случаях

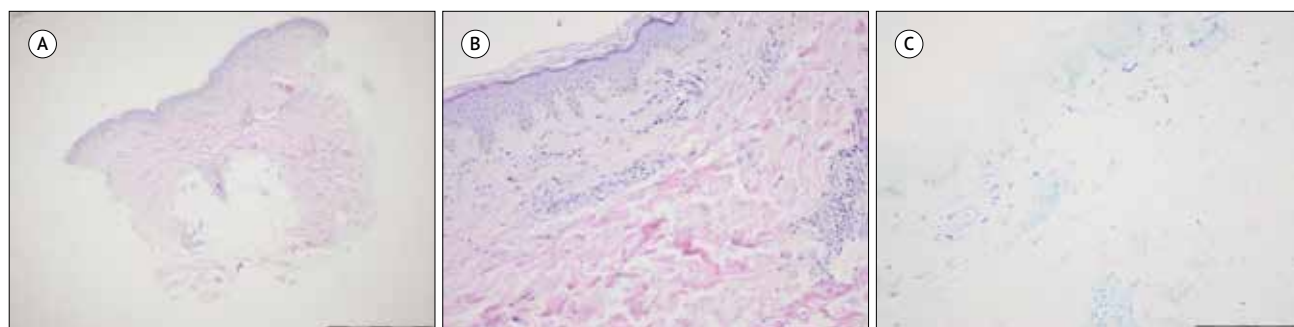
- **Рисунок 1.** Мономорфный тип ППКМ, пациент Д., 17 лет
- **Figure 1.** Monomorphic type of MPCM, patient D., 17 years old



А – фрагмент кожи без подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины. В дерме поверхностные и глубокие периваскулярные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 40$; В – инфильтраты образованы тканевыми тучными клетками, в цитоплазме которых присутствуют базофильные гранулы. В составе инфильтратов определяется небольшая примесь эозинофильных гранулоцитов. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 400$; С – при окрашивании толуидиновым инфильтрат образован преимущественно тканевыми тучными клетками. Окраска толуидиновым синим, увеличение $\times 200$

A – a fragment of skin without subcutaneous adipose tissue, lined with an epidermis of normal thickness. There are superficial and deep perivascular infiltrates in the dermis. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 40$; B – infiltrates are formed by tissue mast cells with basophilic granules in the cytoplasm. In the infiltrates, a small admixture of eosinophilic granulocytes is determined. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 400$; C – the infiltrate is formed mainly by tissue mast cells. Stained with toluidine blue, magnification $\times 200$

- **Рисунок 2.** Мономорфный тип ППКМ, пациентка Т., 57 лет
- **Figure 2.** Monomorphic type of MPCM, patient T., 57 years old



А – фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины с гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 40$; В – в дерме поверхностные периваскулярные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$; В – при окрашивании толуидиновым синим в составе инфильтрата выявляется примесь тканевых тучных клеток вытянутой формы. Часть тучных клеток распространяется интерстициально. Окраска толуидиновым синим, увеличение $\times 200$

A – a skin fragment with a subcutaneous adipose tissue area, lined with an epidermis of normal thickness with hyperpigmentation of keratinocytes of the basal layer. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 40$; B – superficial perivascular infiltrates in the dermis. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 200$; C – an admixture of tissue mast cells of an elongated shape is detected in the infiltrate. Some mast cells spread interstitially. Stained with toluidine blue, magnification $\times 200$

могут наблюдаться рассеянные периваскулярные инфильтраты. Основу их составляют тучные клетки, фибробласты, гистиоциты, эозинофилы. Тучные клетки располагаются вокруг сосудов, определяются в небольшом количестве, часть этих клеток обнаруживается вне связи с сосудами в количестве от 5–7 до 30–35 в поле зрения. В отдельных клетках наблюдается легкая метахромазия, хотя в большинстве тучных клеток метахромазия выраженная. Тучные клетки чаще имеют вытянутую, веретенообразную форму, иногда встречаются клетки овальной и округлой форм (рис. 2).

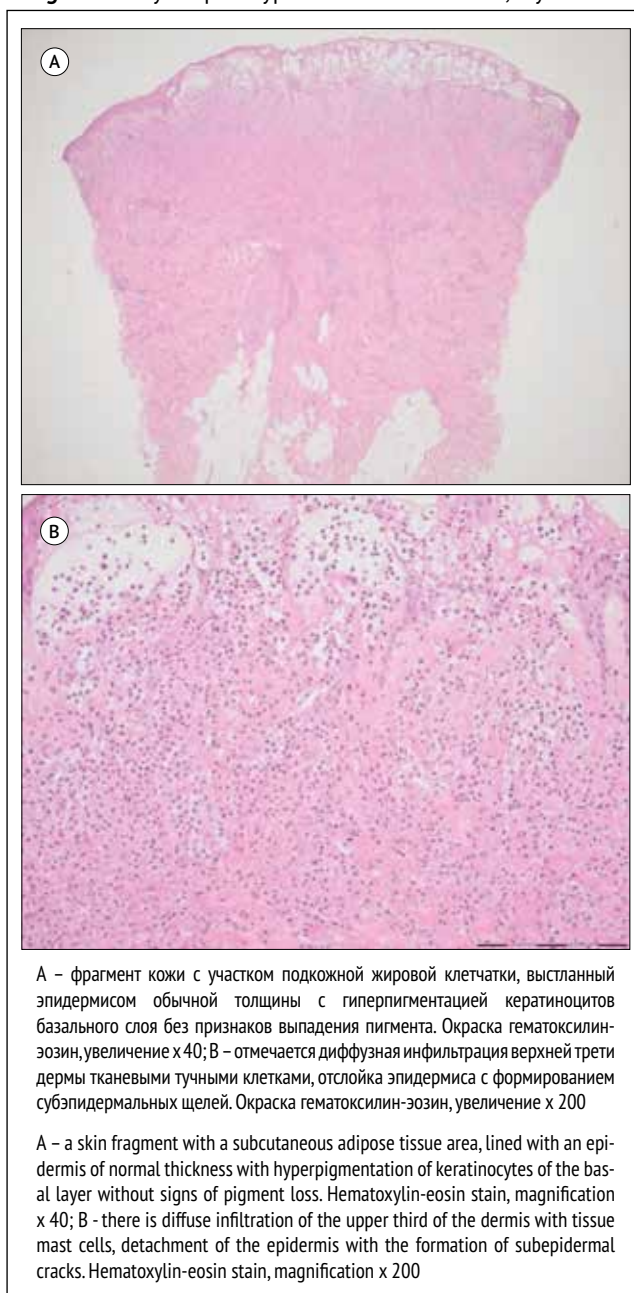
В отличие от детей у взрослых реже наблюдаются дегранулированные клетки со свободнолежащими гранулами. Встречаются единичные молодые формы тучных клеток с интенсивно окрашенной цитоплазмой, продолговатой формы. Коллагеновые волокна могут быть набух-

шими, иногда фрагментированы в верхней части дермы, слабо окрашиваются пикрофуксином. Эластическая сеть под эпидермисом и в зоне инфильтрата в большинстве случаев разрежена, а иногда и совсем отсутствует. В более глубоких слоях эластическая сеть не изменена.

Патоморфологические изменения при полиморфном типе ППКМ

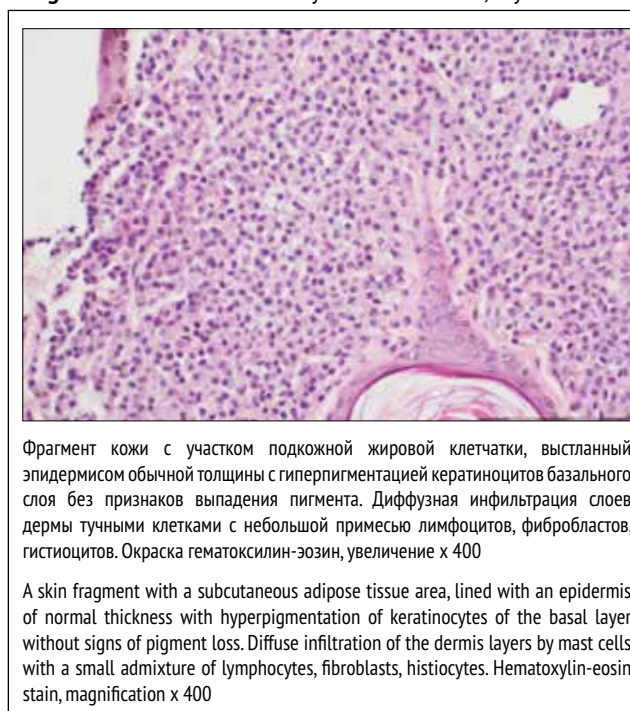
При морфологическом исследовании кожи, взятой из очагов поражения при полиморфном типе ППКМ, эпидермис обычной толщины, в отдельных участках базального слоя наблюдается скопление пигмента. В единичных случаях обнаруживаются субэпидермальные пузыри. Базальная мембрана четкая. В верхней трети дермы (сосочковый слой) наблюдается небольшой отек. Сосудис-

- **Рисунок 3.** Полиморфный тип ППКМ. Пациентка С., 3 года
 ● **Figure 3.** Polymorphic type of МРКМ. Patient S., 3 years old



тый рисунок усилен, эндотелий набухший, просветы капилляров расширены. Определяется густая инфильтрация вокруг сосудов, состоящая из лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов и скопления ТК с округлым или овальным ядром, цитоплазма которых слегка базофильна. Наряду с периваскулярными инфильтратами, встречаются скопления клеток в межтучном веществе. При окраске толuidиновым синим периваскулярные сливающиеся инфильтраты состоят преимущественно из большого количества кубоидальных тучных клеток с выраженной метакромазией цитоплазмы. Контуры таких клеток размыты – «клетки тени». Коллагеновые волокна в верхней трети дермы и в зоне инфильтрата гомогенизированы и фрагментированы. Эластическая сеть в верхней части дермы разрежена, а в зоне инфильтрата отсутствует (рис. 3).

- **Рисунок 4.** Мастоцитомы кожи. Пациент Р., 1 год
 ● **Figure 4.** Cutaneous mastocytoma. Patient R., 1 year old



Патоморфологические изменения при мастоцитоме

У больных мастоцитомой в эпидермисе наблюдается неравномерный акантоз, увеличение содержания меланина в клетках базального и нижних отделах шиповатого слоя. Базальная мембрана четкая. В дерме наблюдается небольшой отек. Просветы сосудов расширены, иногда заполнены эритроцитами, эндотелий набухший. Массивный клеточный инфильтрат при мастоцитоме занимает почти всю толщу дермы и доходит до гиподермы. Его основу составляют главным образом тучные клетки с небольшой примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов. Могут встречаться участки со значительным содержанием эозинофилов в инфильтрате. Клетки представлены выраженным ядерным полиморфизмом с двудольными и многодольными ядрами [20, 21]. Тучные клетки овальной и кубоидальной форм, значительная часть их дегранулирована, контуры размыты, цитоплазма слабоокрашена. В окружающих тканях обнаруживается множество свободнолежащих гранул. Скопления тучных клеток в виде капсулы наблюдаются также вокруг потовых и сальных желез и особенно вокруг волосных фолликулов. Коллагеновые волокна в верхней части дермы гомогенизированы, фрагментированы, а в более глубоких слоях набухшие. Эластическая сеть полностью отсутствует (рис. 4).

Патоморфологические изменения при диффузном кожном мастоцитозе

Для диффузного КМ характерна диффузная инфильтрация тучными клетками папиллярной и ретикулярной дермы. Некоторые авторы при диффузной форме кожного мастоцитоза отмечали наличие в верхней части дермы полосовидного инфильтрата, состоящего из ТК неправильной округлой и овальной формы [22]. Для диффузного КМ патогномонично развитие субэпидермальных

пузырей и фиброза. В то же время следует учитывать, что фиброз трудно оценить в дерме на ранней стадии заболевания. Кроме того, фиброз кожи никогда не наблюдается в случаях с малым количеством тучных клеток (рис. 5).

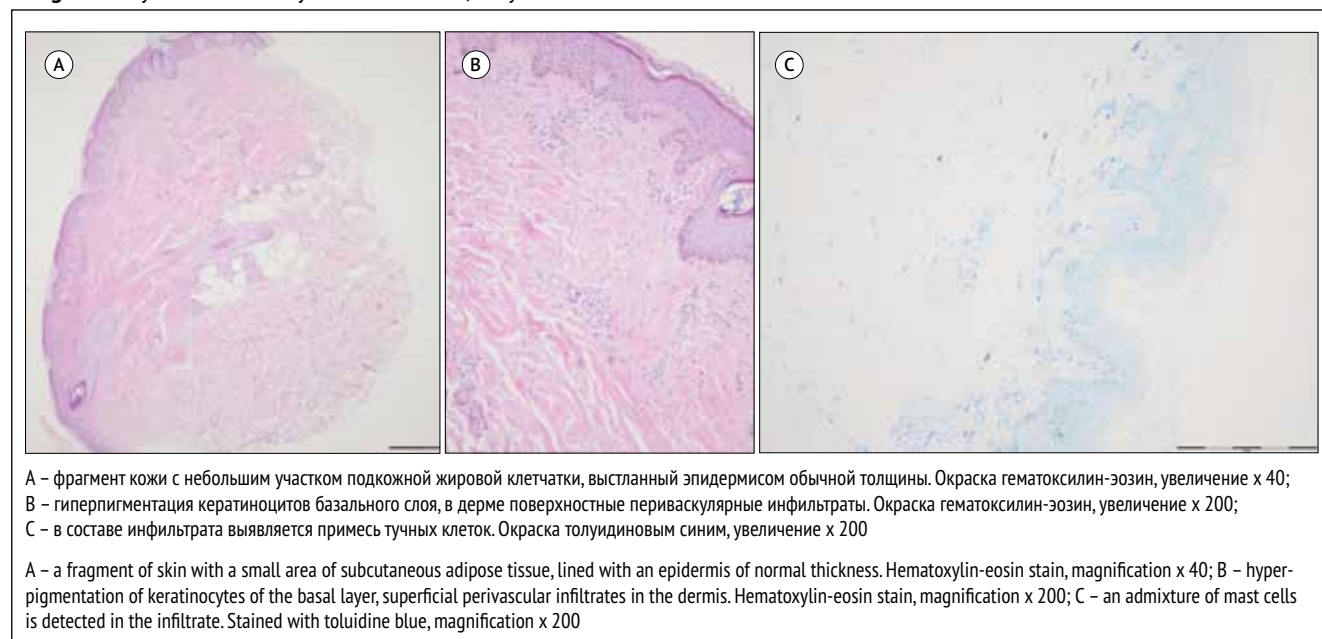
Патоморфологические признаки, характерные для системного мастоцитоза

Вовлечение кожи при системном мастоцитозе наиболее характерно для индолентного системного мастоцитоза. Микроскопическое описание среза кожи у большинства пациентов демонстрирует пигментацию базального слоя эпидермиса. Сосочковый слой дермы может быть отечным, в нем отмечается периваскулярная инфильтрация из веретеновидных клеток с наличием в цитоплазме базофильных гранул, примесь мелких лимфоидных клеток (рис. 6).

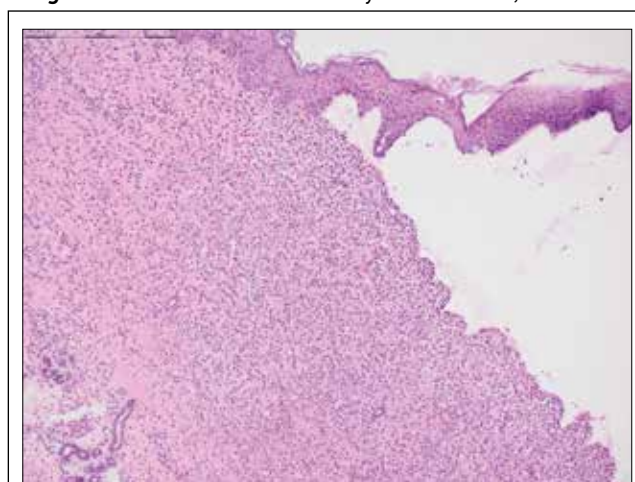
Необходимо отметить, что при всех клинических разновидностях мастоцитоза, наряду с тучными клетками, в инфильтрате имеется примесь лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов и значительное количество эозинофилов. Эозинофилия в биоптатах пораженных тканей и в крови обусловлена тем, что ТК в числе других медиаторов выделяет хемотаксический фактор эозинофилов [1].

Обнаружение при цитологическом и гистохимическом исследовании ТК с крупными ядрами, митотически активных, содержащих увеличенное количество метакроматических гранул, указывает на злокачественный характер процесса. Кроме того, по мнению некоторых авторов, изменение выраженности метакромазии ТК при различных значениях pH при окраске толуидиновым синим также позволяет дифференцировать добро- и злокачественность процесса при мастоцитозе. Отдельные авторы считают, что преобладание незрелых ТК при гистологическом исследовании, особенно у взрослых, свидетельствует о возможном развитии злокачественного мастоцитоза [1].

● **Рисунок 6.** Системный мастоцитоз. Пациентка Г., 55 лет
● **Figure 6.** Systemic mastocytosis. Patient G., 55 years old



● **Рисунок 5.** Диффузный кожный мастоцитоз. Пациент С., 2 мес.
● **Figure 5.** Diffuse cutaneous mastocytosis. Patient S., 2 months old



Морфологическое исследование биоптата кожи. Плотный лимфомоноцитарный инфильтрат в верхней половине дермы. Отслойка эпидермиса с формированием субэпидермального пузыря. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 100

Dense lymphomonocytic infiltrate in the upper dermis. Hematoxylin-eosin stain, x100; Detachment of the epidermis with the formation of a subepidermal layer. Hematoxylin-eosin stain, magnification x 100

Консенсусная группа по мастоцитозу рекомендует использовать антитела против триптазы в качестве стандартного иммуногистохимического маркера для обнаружения и количественного определения тучных клеток в срезах кожи [4]. Опытный дерматовенеролог может также распознать нормальные тучные клетки в срезах, окрашенных по Гимзе или толуидиновым синим, но гипогранулированные тучные клетки можно не заметить с помощью гистохимического окрашивания и их легче обнаружить иммуногистохимическим методом с использованием антител к триптазе [3].

По мнению Н.С. Потекаева, обнаружение в гистологическом препарате увеличенного количества тучных клеток не может однозначно указывать на мастоцитоз, т. к. тучно-клеточная пролиферация может наблюдаться как реакция (реактивная мастоцитоплазия) при целом ряде заболеваний, особенно опухолевой природы (гемангиома, дерматофиброма, гистиоцитома, лимфома, лимфогранулематоз и др.). В то же время отсутствие тучных клеток не позволяет в полной мере и отвергнуть диагноз («старый» очаг – тучные клетки в небольшом количестве, нарушение техники биопсии – дегрануляция тучных клеток и др.) [18].

Выводы

Мастоцитоз является редким заболеванием. Вариабельность клинической картины при разных клинических формах и типах заболевания затрудняет своевременную диагностику мастоцитоза у взрослых и детей. К сожалению, в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации, затрагивающие проблему патоморфологии мастоцитоза [1, 17, 18]. Согласно рекомендациям Консенсусной европейско-американской группы по мастоцитозу и ВОЗ с 2016 г. при появлении характерных высыпаний необходимо определять феномен Дарье – Унны, который является важным диагностическим крите-

рием кожного мастоцитоза. В случаях отрицательного результата феномена Дарье – Унны и развития у пациента атипичных высыпаний рекомендация по гистологическому исследованию биоптата кожи считается следующим обязательным шагом в диагностическом алгоритме [4, 10]. Патоморфологический субстрат высыпаний при диффузном кожном мастоцитозе и мастоцитоме представляет собой плотный инфильтрат из ТК. Гистологическая картина при мономорфном типе ППКМ отличается относительно меньшей плотностью инфильтрации ТК сосочкового слоя дермы по сравнению с другими клиническими формами мастоцитоза у детей. Также у детей плотность ТК в пораженной коже значительно выше по сравнению со взрослыми. Кроме того, у взрослых с ППКМ верхняя треть дермы (папиллярная дерма) в наблюдениях была менее инфильтрирована ТК, что подтверждает мнение о том, что мономорфный тип ППКМ у детей фенотипически сходен с ППКМ у взрослых. Таким образом, дальнейшее проспективное наблюдение за пациентами может позволить сделать выводы о прогностическом значении патоморфологического исследования при мастоцитозе у взрослых и детей.



Поступила / Received 10.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Горячева С.Р., Колошейнова Т.И., Вахрушева М.В., Ковригина А.М. и др. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев). *Терапевтический архив*. 2014;86(12):127–134. <https://doi.org/10.17116/terarkh20148612127-134>. Melikjan A.L., Subortseva I.N., Goriacheva S.R., Kolosheina T.I., Vakhrusheva M.V., Kovrigina A.M. et al. Mastocytosis. Review of the literature and description of clinical cases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(12):127–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh20148612127-134>.
2. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntniss der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen. *Arch Anat Physiol*. 1879;(3):166–169.
3. Reber L.L., Sibillano R., Mukai K., Galli S.J. Potential effector and immunoregulatory functions of mast cells in mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2015;8(3):444–463. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.131>.
4. Hartmann K., Escribano L., Grattan C., Brockow K., Carter M. C., Alvarez-Twose I. et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>.
5. Rönnberg E., Melo F.R., Pejler G. Mast cell proteoglycans. *J Histochem Cytochem*. 2012;60(12):950–962. <https://doi.org/10.1369/0022155412458927>.
6. Metcalfe D.D., Mekori Y.A. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:487–514. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100312>.
7. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res*. 2013;3(2):159–172. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23593539>.
8. Chatterjee A., Ghosh J., Kapur R. Mastocytosis: a mutated KIT receptor induced myeloproliferative disorder. *Oncotarget*. 2015;6(21):18250–18264. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4213>.
9. Berezowska S., Flaig M.J., Rüff F., Walz C., Haferlach T., Krokowski M. et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol*. 2014;27(1):19–29. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.117>.
10. Valent P., Akin C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420–1427. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>.
11. Matito A., Azaña J.M., Torrelo A., Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):351–363. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.04.001>.
12. Wiechers T., Rabenhorst A., Schick T., Preussner L. M., Förster A., Valent P., et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1581–1590.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.034>.
13. Eady R.A., Cowen T., Marshall T.F., Plummer V., Greaves M.W. Mast cell population density, blood vessel density and histamine content in normal human skin. *Br J Dermatol*. 1979;100(6):623–633. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1979.tb08065.x>.
14. Janssens A.S., Heide R., den Hollander J.C., Mulder P.G., Tank B., Oranje A.P. Mast cell distribution in normal adult skin. *J Clin Pathol*. 2005;58(3):285–289. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.017210>.
15. Drabent P., Polivka L., Agopian J., Duong Van Huyen J.P., Thiebaut P.A., Dubreuil P. et al. Establishing diagnostic criteria for mastocytosis in skin biopsies. *Histopathology*. 2022;80(3):501–514. <https://doi.org/10.1111/his.14573>.
16. Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):259–270. <https://doi.org/10.2165/11588890-000000000-00000>.
17. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. *Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней*. 2-е изд. М.: Медицина; 2010. 512 с.
18. Paltsev M.A., Potekaev N.N., Kazantseva I.A., Kryazheva S.S. *Clinical and morphological diagnostics and principles of treatment of skin diseases*. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2010. 512 p. (In Russ.)
19. Скрипкин Ю.К. (ред.). *Кожные и венерические болезни*. В 4 томах. М.: Медицина; 1996. Т. 3. 432 с.
20. Skripkin Yu.K. (ed.). *Skin and venereal diseases*. In 4 volumes. Moscow: Meditsina; 1996. Vol. 3. 432 p. (In Russ.)
21. Di Raimondo C., Del Duca E., Silvaggio D., Di Prete M., Lombardo P., Mazzeo M. et al. Cutaneous mastocytosis: A dermatological perspective. *Australas J Dermatol*. 2021;62(1):e1–e7. <https://doi.org/10.1111/ajd.13443>.
22. Exposito-Serrano V., Agut-Busquet E., Leal Canosa L., Herrerías Moreno J., Saez A., Luelmo J. Pleomorphic mastocytoma in an adult. *J Cutan Pathol*. 2018;45(2):176–179. <https://doi.org/10.1111/cup.13080>.
23. Tirado M., Dobin S.M., Fernandez M.P., Rao A. Pleomorphic mastocytoma associated with loss of chromosome 5, PDGFRA, and HRAS mutations: A case of cutaneous mastocytosis with severe atypia and indolent behavior. *J Cutan Pathol*. 2021;48(1):116–122. <https://doi.org/10.1111/cup.13868>.
24. Hosking A.M., Makdisi J., Ortenzio F., de Feraudy S., Smith J., Linden K. Diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e348–e352. <https://doi.org/10.1111/pde.13651>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Касихина Е.И.**

Концепция и дизайн исследования – **Касихина Е.И., Потекаев Н.Н.**

Написание текста – **Касихина Е.И., Острецова М.Н., Медникова М.А.**

Сбор и обработка материала – **Касихина Е.И., Медникова М.А., Катунина О.Р.**

Обзор литературы – **Касихина Е.И., Острецова М.Н., Медникова М.А.**

Анализ материала – **Потекаев Н.Н., Касихина Е.И., Катунина О.Р.**

Редактирование – **Потекаев Н.Н., Касихина Е.И., Жукова О.В.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Потекаев Н.Н.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena I. Kasikhina**

Study concept and design – **Elena I. Kasikhina, Nikolay N. Potekaev**

Text development – **Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mariya A. Mednikova**

Collection and processing of material – **Elena I. Kasikhina, Mariya A. Mednikova, Oksana R. Katunina**

Literature review – **Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mariya A. Mednikova**

Material analysis – **Nikolay N. Potekaev, Elena I. Kasikhina, Oksana R. Katunina**

Editing – **Nikolay N. Potekaev, Elena I. Kasikhina, Olga V. Zhukova**

Approval of the final version of the article – **Nikolay N. Potekaev**

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Катунина Оксана Рахимовна, д.м.н., врач-патологоанатом, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>; katunina9@gmail.com

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Медникова Мария Александровна, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-4094-0430>; mashulyamed@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Oksana R. Katunina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>; katunina9@gmail.com

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Mariya A. Mednikova, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4094-0430>; mashulyamed@mail.ru

Конфокальная микроскопия роговицы в диагностике увеитов неинфекционной этиологии

И.Ю. Разумова, <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>, torazumova@gmail.com

З.В. Сурнина✉, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

Л.М. Агаева, <https://orcid.org/0000-0002-9239-9156>, laovski.med@gmail.com

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а,б

Резюме

Увеиты являются одной из ведущих причин слепоты во всем мире. На долю увеитов приходится от 10 до 15% случаев полной потери зрения и до 35% – обратимой. Особенно тревожным является тот факт, что дебют увеитов регистрируется в молодом трудоспособном возрасте. Увеиты включают в себя гетерогенную группу заболеваний, состоящую как минимум из 30 нозологий, имеющих различную этиологию. Прогноз заболевания напрямую зависит от своевременного выявления его этиологии. В обзоре литературы анализируются широко применяемые методы диагностики пациентов с неинфекционными увеитами. Отдельное внимание уделено преимуществам конфокальной микроскопии роговицы (КМР) как наиболее современному неинвазивному методу диагностики, который позволяет провести детальную количественную оценку роговичных субэпителиальных нервных сплетений и дендритных клеток, количество которых увеличивается при воспалительных процессах, а также провести качественный анализ роговичных преципитатов и клеток эндотелия. При КМР высокая разрешающая способность достигается фокусированием в одной точке осветителя и объектива, что позволяет исключить ухудшающий разрешение расфокусированный свет, характерный для более традиционной световой микроскопии. Ограниченное поле зрения компенсируется быстрым сканированием отображаемой области, формируя составное изображение. Раннее выявление увеитов, являющихся внесуставным проявлением спондилоартритов, позволяет провести соответствующее своевременное лечение тяжелого системного заболевания. Предполагается, что использование новых подходов при диагностике увеитов позволит предотвратить развитие тяжелых осложнений, вплоть до полной потери зрения, и значительно улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: конфокальная микроскопия роговицы, нервные волокна роговицы, роговичные преципитаты, клетки Лангерганса, увеит, HLA-B27

Для цитирования: Разумова И.Ю., Сурнина З.В., Агаева Л.М. Конфокальная микроскопия роговицы в диагностике увеитов неинфекционной этиологии. *Медицинский совет*. 2023;17(6):209–213. <https://doi.org/10.21518/ms2022-009>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Corneal confocal microscopy in the diagnosis of non-infectious etiology uveitis

Irina Yu. Razumova, <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>, torazumova@gmail.com

Zoya V. Surnina✉, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

Lala M. Agaeva, <https://orcid.org/0000-0002-9239-9156>, laovski.med@gmail.com

Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases; 11ab, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Uveitis is one of the leading causes of blindness worldwide. Uveitis accounts for 10 to 15% of cases of complete vision loss and up to 35% of reversible vision loss. Particularly alarming is the fact that the debut of uveitis is recorded at a young working age. Uveitis includes a heterogeneous group consisting of at least 30 nosologies associated with various etiologies. The prognosis of the disease directly depends on the timely detection of its etiology. The review analyzes widely used methods for diagnosing patients with non-infectious uveitis. Special attention is paid to the advantages of confocal microscopy of the cornea, as the most modern non-invasive method that allows a detailed quantitative assessment of corneal subepithelial nerve plexuses and dendritic cells, the number of which increases during inflammatory processes, as well as a qualitative analysis of corneal precipitates and endothelial cells. Early detection of uveitis, which is an extra-articular manifestation of spondyloarthritis, allows appropriate treatment of severe systemic disease. It is assumed that the use of new approaches in the diagnosis of uveitis will prevent the development of severe complications up to complete loss of vision and improve the quality of life of patients.

Keywords: corneal confocal microscopy, corneal nerve fibers, corneal precipitates, Langerhans cells, uveitis, HLA-B27

For citation: Razumova I.Yu., Surnina Z.V., Agaeva L.M. Corneal confocal microscopy in the diagnosis of non-infectious etiology uveitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):209–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-009>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Увеит относится к одному из угрожающих зрению заболеваний, являясь при этом третьей причиной слепоты во всем мире. В настоящее время на долю увеитов приходится примерно от 15 до 35% потери зрения [1–4]. Наиболее часто дебют увеитов регистрируется в молодом возрасте, в среднем в 30,7 лет [5]. Увеиты – гетерогенная группа заболеваний, общими признаками которых является воспаление сосудистого тракта глаза.

Увеиты разделяют:

- по этиологии – на инфекционные, инфекционно-аллергические; аллергические неинфекционные; увеиты при системных и синдромных заболеваниях; посттравматические увеиты (ранения, контузии, послеоперационные, фактогенные, симпатическая офтальмия); увеиты при других патологических состояниях (нарушения обмена, нейроэндокринные, токсико-аллергические); увеиты невыясненной этиологии;
- по локализации – на передний увеит (ирит, передний циклит, иридоциклит); периферический (парспланит); задний (хориоидит, хориоретинит); панувеит;
- по течению – на острый и хронический;
- по типу воспаления – на негранулематозный и гранулематозный.

В 25–40% случаев увеит ассоциирован с каким-либо системным заболеванием.

УВЕИТЫ И СЕРОНЕГАТИВНЫЕ СПОНДИЛОАРТРИТЫ

Среди ревматических заболеваний наиболее частой причиной увеита являются заболевания из группы серонегативных спондилоартритов (СпА). В группу СпА входят такие заболевания, как анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), артрит при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), болезнь Бехчета, а также HLA-B27-ассоциированный увеит [6].

Увеит при СпА составляет 15% всех известных типов увеитов и 50% – передних увеитов. СпА – группа воспалительных заболеваний позвоночника и суставов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими признаками и имеющих общую генетическую основу [7]. Основным генетическим маркером этой группы заболеваний является антиген гистосовместимости *HLA-B27*, который выявляется при СпА с частотой до 90–92% [8]. Ключевую роль в развитии увеита при СпА играют макрофаги [9, 10], экспрессирующие фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и другие провоспалительные цитокины, что было подтверждено в исследованиях [11–13].

Увеит составляет 50% всех внесуставных проявлений СпА. У части больных СпА передний увеит (ПУ) является доминирующим клиническим проявлением, определяющим тяжесть состояния. Он начинается остро, продолжается обычно менее 3 мес. и обладает склонностью к рецидивированию. С точки зрения Н. Zeidler и В. Amor,

HLA-B27-ассоциированный увеит в отсутствии явных признаков поражения опорно-двигательного аппарата можно рассматривать как экстраартикулярный вариант СпА. Такая позиция, по мнению авторов, способствует своевременной диагностике СпА в случаях, когда воспаление глаз предшествует поражению опорно-двигательного аппарата, и при малосимптомном течении СпА у больных ПУ, что предотвращает развитие осложнений основного заболевания и возможную инвалидность по зрению [14–16].

КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ РОГОВИЦЫ

К сожалению, в некоторых клинических случаях даже тщательное офтальмологическое исследование и точное описание анатомических особенностей не помогают в постановке правильного диагноза увеита. В таких случаях появляется необходимость в проведении соответствующих лабораторных, генетических исследований и более продвинутых методов визуализации, таких как конфокальная микроскопия роговицы.

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) становится незаменимым инструментом для изучения заболеваний роговицы, таких как вирусный и нейропаралитический кератиты, кератоконус и дистрофии роговицы, синдром сухого глаза, состояния после рефракционных операций. Часто данная методика применима у пациентов с диабетической сенсомоторной нейропатией и при нейропатиях малых нервных волокон различного генеза (наследственная нейропатия Шарко – Мари – Тута, полинейропатия при болезни Фабри, полинейропатия, возникшая после химиотерапии) [17]. Этот метод, позволяющий исследовать структуру роговицы на всех клеточных уровнях с помощью непрерывного конфокального сканирования, предлагает быструю и неинвазивную визуализацию роговицы *in vivo* с изображениями, сравнимыми с изображениями гистохимических методов *ex vivo* [18].

Конфокальная микроскопия получила широкое применение для визуализации роговицы с начала 1990-х годов, хотя первое устройство было смоделировано американским исследователем М. Minsky в 1955 г. [19]. В КМР высокая разрешающая способность достигается фокусированием в одной точке осветителя и объектива, что позволяет исключить ухудшающий разрешение расфокусированный свет, характерный для более традиционной световой микроскопии. Ограниченное поле зрения компенсируется быстрым сканированием отображаемой области, формируя составное изображение. С начала 2000-х годов и по настоящее время были опубликованы исследования, демонстрирующие результаты применения КМР в диагностике иридоциклита, синдрома Познера – Шлоссмана и гетерохромного циклита Фукса [20–26].

Одними из основных объектов интереса ученых стали роговичные преципитаты (РП), являющиеся характерными патологическими признаками воспалительного процесса. Они расценены как скопление воспалительных клеток на эндотелиальной поверхности роговицы, часто принимают различные морфологические формы, которые

могут помочь при выявлении причины возникновения увеита. Например, гранулематозные преципитаты характерны для саркоидоза, болезни Фогта – Коянаги – Харады и туберкулеза. Негранулематозные преципитаты характерны для увеитов при СпА и болезни Бехчета [27].

В 2004 г. M. Wertheim et al. выделили и описали 6 подтипов РП [28]. Данная классификация была пересмотрена и дополнена впоследствии М. Мосан в 2008 г., Р. Махендрадас – в 2010 г. [21, 24]. В 2012 г. Н. Liang et al. выявили наиболее частые типы роговичных преципитатов при различных заболеваниях [29]. По мнению М. Мосан et al., у большинства пациентов одновременно имеется более 1 подтипа РП [21, 25], и лишь у отдельных пациентов РП одинаковы по всей протяженности эндотелия и совпадают в случае двустороннего воспаления, с точки зрения М. Wertheim [28].

Еще одним из основных критериев воспалительной реакции, помимо роговичных преципитатов, имеющих большой потенциал в диагностике увеитов, признаны клетки Лангерганса (КЛ), представляющие собой дендритные клетки, нетипичные полигональные макрофаги [30]. Дендритные клетки играют важную иммуногенную роль в различных тканях. Они активируют врожденный и адаптивный иммунный ответ на воздействие патогенов при различных подтипах переднего увеита [31–33]. При КМР КЛ определялись в виде гиперрефлективных разветвленных структур в субэпителиальной области (базальный эпителий/боуменовский слой с вкраплениями в суббазальном нервном сплетении) роговицы на глубине 40–60 мкм [34]. Выделяют три различные формы КЛ: без дендритоподобных отростков, с короткими дендритоподобными отростками, а также с длинными дендритоподобными отростками, чаще указывающими на активацию КЛ под воздействием воспалительных или хемотаксических факторов [35, 36].

А. Zhivov et al. в 2005 и 2007 гг. выявили и продемонстрировали наличие т. н. резидентных дендритных клеток (РДК) в роговице здоровых людей, локализованных в эпителии и строме в небольшом количестве (около 30%) [36, 37]. При анализе было выявлено увеличение количества и плотности РДК в роговицах здоровых добровольцев по направлению от центральной части роговицы к периферии на примере модели трансплантации роговицы [37, 38]. Так, при воспалении роговицы (например, при герпетическом кератите) и раздражении (как при ношении контактных линз) было описано увеличение их количества в центральной части роговицы [25, 34, 39]. Н. Namgah et al. показали, что иммунологическая функция РДК роговицы идентична функции клеток Лангерганса в эпидермисе [40].

Существенное значение для клиницистов имеет исследование нервных волокон роговицы НВР, учитывая их ключевую роль в обеспечении чувствительности, трофической функции и их связь с различными группами рецепторов, которые представлены механорецепторами, полимодальными ноцицепторами и холодовыми рецепторами [41]. КМР предлагает уникальный метод изучения изменений НВР при глазных и системных заболеваниях

и состояниях после операции на роговице без изменения микроокружения ткани. С помощью данного метода хорошо визуализируются субэпителиальное и суббазальное нервные сплетения, волокна которых в норме выглядят яркими длинными тяжами, имеющими параллельный ход. Волокна глубокого стромального нервного сплетения представлены в виде тонких, ярких рефлектирующих полос, расположенных вертикально или по косой параллельно друг другу, часто определяется бифуркация в виде буквы Y [17].

Преимуществом КМР является возможность морфологической оценки состояния НВР, а именно их четкообразности, извилистости, рефлективности, дугообразной деформации волокон стромального слоя. С.Э. Автисовым и соавт. в 2019 г. были получены количественные показатели извилистости и направленности НВР при помощи оригинального программного обеспечения Liner 1.2 с последующим построением роз-диаграмм направленности [30].

Предметом исследования с применением метода КМР могут быть изменения эндотелия роговицы. Эндотелиальные клетки необратимо повреждаются различными факторами, включая хирургическую и механическую травму, воспаление и инфекцию, а также в связи с различными формами дистрофий [42]. Об изменениях эндотелиальных клеток, в т. ч. снижении плотности, полимегацитизме и плеоморфизме клеток, сообщалось С. Pillai et al. в 2000 г. в исследованиях пациентов с диагнозом одностроннего увеита различной этиологии [43]. В исследовании Labbe et al. 2008 г. плотность эндотелиальных клеток в глазах с синдромом Фукса и в контралатеральных глазах существенно не отличались, что, по мнению авторов, объясняется некорректностью парных сравнений плотности эндотелиальных клеток при наличии оперативных вмешательств в анамнезе, т. к. одним из наиболее главных источников потери эндотелиальных клеток у пациентов с синдромом Фукса является предшествующая операция по удалению катаракты.

Современная операция фактоэмульсификации приводит к потере эндотелиальных клеток примерно на 7,5–10% [20, 44, 45]. Полученные данные КМР соответствуют результатам зеркального микроскопического исследования А. Brooks et al. [46]. Исследования авторов подтверждают необходимость исключать сосуществующие источники повреждения эндотелия при увеитах.

Следует подчеркнуть, что КМР является вспомогательным диагностическим методом и не заменяет собой клинические алгоритмы, используемые в практике для диагностики увеитов. Одним из ограничений данного метода является сложность получения изображений с периферии роговицы. При перемещении иммерсионной линзы ближе к лимбу получают только косые изображения роговицы с ограниченным полем зрения и периферическая часть роговицы визуализируется неадекватно [42]. Но, как правило, изменения, наблюдаемые в роговице пациентов с увеитами, локализуются в центральной и нижней парацентральной части роговицы и могут быть легко визуализированы с помощью КМР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однозначно можно сказать, что использование КМР помогает клиницисту делать точные выводы о структуре нервов роговицы и иммунном ответе на заболевание и травму, позволяя непосредственно наблюдать *in vivo* и оценивать особенности НВР (как маркеров увеального процесса) и КЛ, состояние которых коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса. КМР привносит объективность и стандартизацию в клинические

исследования и практику. Таким образом, использование конфокальной микроскопии роговицы в дифференциальной диагностике увеитных синдромов может помочь клиницисту своевременно и правильно определить тип увеита и назначить соответствующую терапию, предотвратить развитие тяжелых осложнений, вплоть до полной потери зрения, и улучшить качество жизни пациентов.



Поступила / Received 21.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2022

Принята в печать / Accepted 14.09.2022

Список литературы / References

- Grumet P, Kodjikian L, de Parisot A, Errera M.H., Sedira N., Heron E. et al. Contribution of diagnostic tests for the etiologic assessment of uveitis, data from the ULISSE study (Uveitis: Clinical and medicoeconomic evaluation of a standardized strategy of the etiologic diagnosis). *Autoimmun Rev.* 2018;17(4):331–343. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.018>.
- Barisani-Asenbauer T, Maca S., Mejdoubi L., Emminger W., Machold K., Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):57. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-57>.
- Bodaghi B., Cassoux N., Wechsler B., Hannouche D., Fardeau C., Papo T. et al. Chronic Severe Uveitis. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(4):263–270. <https://doi.org/10.1097/00005792-200107000-00005>.
- de Parisot A., Kodjikian L., Errera M., Sedira N., Heron E., Pérard L. et al. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol.* 2017;178:176–185. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.029>.
- Kurup S.K. Uveitis, fundamentals and clinical practice 4th edition by Robert B. Nussenblatt and Scott M. Whitcup. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(8):1253. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1690-0>.
- Mitulescu T., Voinea L., Predeteanu D., Banica L., Stavaru C., Matache C. Abnormalities in soluble CD147/MMPs/TIMPs axis in Ankylosing Spondylitis patients with and without a history of Acute Anterior Uveitis. *Rev Rom Lab Med.* 2014;22(4):479–496. <https://doi.org/10.2478/rrlm-2014-0039>.
- Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А. и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;(6):657–660. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2159>.
- Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A. et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;(6):657–660. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2159>.
- Разумова И.Ю., Годзенко А.А., Воробьева О.К., Гусева И.А. Проспективное исследование увеитов при системных аутоиммунных заболеваниях группы спондилоартритов и их ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B27. *Вестник офтальмологии*. 2016;(4):4–9. <https://doi.org/10.17116/oftalma.201613244-9>.
- Razumova I.Yu., Godzenko A.A., Vorobeva O.K., Guseva I.A. Uveitis in the spondyloarthritis patients and its association with HLA-B27 histocompatibility antigen prospective study. *Vestnik Oftalmologii*. 2016;(4):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma.201613244-9>.
- Javaux C., El-Jammal T., Neau P., Fournier N., Gerfaud-Valentin M., Perard L. et al. Detection and Prediction of Macrophage Activation Syndrome in Still's Disease. *J Clin Med.* 2021;11(1):206. <https://doi.org/10.3390/jcm11010206>.
- Wan L., Gao Y., Gu J., Chi H., Wang Z., Hu Q. et al. Total metabolic lesion volume of lymph nodes measured by 18F-FDG PET/CT: a new predictor of macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):97. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02482-2>.
- Whitcup S.M. The initiating stimuli for uveitis. *Eye (Lond)*. 1997;11(2):167–170. <https://doi.org/10.1038/eye.1997.46-corpusID:27105753>.
- Колеченкова И.В. Современный взгляд на патогенез увеитов. *Российская детская офтальмология*. 2014;(4):42–47. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article.aspx?15680>.
- Kolechenkova I.V. Modern view on the pathogenesis of uveitis. *Russian Ophthalmology of Children*. 2014;(4):42–47. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?15680>.
- Sonoda K.-N., Sasa Yu., Qiao H., Tsutsumi Ch., Hisatomi T., Komiyana S. et al. Immunoregulatory Role of Juncal Macrophages. The Macrophages Produce RANTES to Suppress. *J Immunol.* 2003;171(5):2652–2659. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.5.2652>.
- Zeidler H., Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification Criteria for Peripheral Spondyloarthritis in general the Spondyloarthritis Concept in Progress. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):1–3. <https://doi.org/10.1136/ard2010.1325645>.
- Годзенко А.А., Разумова И.Ю., Бочкова А.Г. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2011;(6):38–42. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/657>.
- Godzenko A.A., Razumova I.Yu., Bochkova A.G. Clinical uveitis evaluation and its value in the diagnosis of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;(6):38–42. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/657>.
- Oh B.L., Lee J.S., Lee E.Y., Lee H.Y., Yu H.G. Recurrent anterior uveitis and subsequent incidence of ankylosing spondylitis: a nationwide cohort study from 2002 to 2013. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1522-2>.
- Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В. Анатомо-функциональные особенности и методы исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2018;(6):102–106. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061102>.
- Avetisov S.E., Chernenkova N.A., Surnina Z.V. Anatomical and functional features of corneal nerve fibers and methods of their evaluation. *Vestnik Oftalmologii*. 2018;(6):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061102>.
- Cruzat A., Qazi Y., Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf.* 2017;15(1):15–47. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.09.004>.
- Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning*. 1988;10(4):128–138. <https://doi.org/10.1002/sca.4950100403>.
- Labbe A., Dupas B., Offret H., Baudouin C., Labetoulle M. Evaluation of keratic precipitates and corneal endothelium in Fuchs' heterochromic cyclitis by in vivo confocal microscopy. *Br J Ophthalmol.* 2008;93(5):673–677. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.146100>.
- Mocan M., Kadayifcilar S., Irkek M. Keratic precipitate morphology in uveitic syndromes including Behçet's disease as evaluated with in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)*. 2008;23(5):1221–1227. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.239>.
- Kanavi M., Soheilian M., Naghshegar N. Confocal Scan of Keratic Precipitates in Uveitic Eyes of Various Etiologies. *Cornea*. 2010;29(6):650–654. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3181c2967e>.
- Kanavi M., Soheilian M., Yazdani S., Peyman G. Confocal Scan Features of Keratic Precipitates in Fuchs Heterochromic Iridocyclitis. *Cornea*. 2010;29(1):39–42. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3181ac6f74>.
- Mahendradas P., Shetty R., Narayana K., Shetty R. In Vivo Confocal Microscopy of Keratic Precipitates in Infectious Versus Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2010;117(2):373–380. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.016>.
- Mocan M.C., Irkek M., Mikropoulos D.G., Bozkurt B., Orhan M., Konstas A.G. In vivo confocal microscopic evaluation of the inflammatory response in non-epithelial herpes simplex keratitis. *Curr Eye Res.* 2012;37(12):1099–1106. <https://doi.org/10.3109/02713683.2012.707270>.
- Hong Y., Wang M., Wu L. In vivo Confocal Microscopy of Posner-Schlossman Syndrome: Comparison with herpes simplex keratitis, HLA-B27 anterior uveitis and acute attack of primary angle closure. *Sci Rep.* 2017;7(1):9832. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10496-7>.
- McKay K., Jacobs D. In Vivo Confocal Microscopy of Keratic Precipitates in Uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2019;59(4):95–103. <https://doi.org/10.1097/iao.0000000000000290>.
- Wertheim M., Mathers W.D., Planck S.J., Martin T.M., Suhler E.B., Smith J.R., Rosenbaum J.T. In Vivo Confocal Microscopy of Keratic Precipitates. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(12):1773–1781. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.12.1773>.
- Liang H., Baudouin C., Dault P., Garrigue J.S., Brignole-Baudouin F. Ocular safety of cationic emulsion of cyclosporine in an in vitro corneal wound-healing model and an acute in vivo rabbit model. *Mol Vis.* 2012;18:2195–2204. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22919267>.

30. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Троицкая Н.А., Патеюк Л.С., Велиева И.А., Гамидов А.А., Сидамонидзе А.Л. Результаты лазерной конфокальной микроскопии роговицы при вирусных увеитах (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии*. 2019;(1):53–58. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501153>.
Avetisov S.E., Surnina Z.V., Troitskaia N.A., Pateiuk L.S., Velieva I.A., Gamidov A.A., Sidamonidze A.L. Results of laser confocal microscopy of the cornea in viral uveitis (a preliminary report). *Vestnik Oftalmologii*. 2019;(1):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501153>.
31. Postole A., Knoll A., Auffarth G., Mackensen F. In vivo confocal microscopy of inflammatory cells in the corneal subbasal nerve plexus in patients with different subtypes of anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(11):1551–1556. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307429>.
32. Frank G., Buella K., Maker D., Harvey S., Hendricks R. Early Responding Dendritic Cells Direct the Local NK Response To Control Herpes Simplex Virus 1 Infection within the Cornea. *J Immunol*. 2011;188(3):1350–1359. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101968>.
33. Kaisho T., Akira S. Dendritic-cell function in Toll-like receptor- and MyD88-knockout mice. *Trends Immunol*. 2001;22(2):78–85. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(00\)01811-1](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(00)01811-1).
34. Niederer R., McGhee C. Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(1):30–58. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.11.001>.
35. Hamrah P., Huq S., Liu Y., Zhang Q., Dana M. Corneal immunity is mediated by heterogeneous population of antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol*. 2003;74(2):172–178. <https://doi.org/10.1189/jlb.1102544>.
36. Zhivov A., Stave J., Vollmar B., Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(10):1056–1061. <https://doi.org/10.1007/s00417-004-1075-8>.
37. Zhivov A., Stave J., Vollmar B., Guthoff R. In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Langerhans Cell Density and Distribution in the Corneal Epithelium of Healthy Volunteers and Contact Lens Wearers. *Cornea*. 2007;26(1):47–54. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31802e3b55>.
38. Mastropasqua L., Nubile M., Lanzini M., Carpineto P., Ciancaglini M., Pannellini T. et al. Epithelial Dendritic Cell Distribution in Normal and Inflamed Human Cornea: In Vivo Confocal Microscopy Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(5):736–744.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.06.057>.
39. Rosenberg M., Tervo T., Müller L., Moilanen J., Vesaluoma M. In Vivo Confocal Microscopy After Herpes Keratitis. *Cornea*. 2002;21(3):265–269. <https://doi.org/10.1097/00003226-200204000-00006>.
40. Hamrah P., Liu Y., Zhang Q., Dana M.R. Alterations in corneal stromal dendritic cell phenotype and distribution in inflammation. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(8):1132–1140. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.8.1132>.
41. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Черненкова Н.А., Тюрина А.А. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;(2):81–85. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602181>.
Avetisov S.E., Surnina Z.V., Novikov I.A., Chernenkova N.A., Tyurina A.A. The effect of the tear film on the results of a direct assessment of the sensitivity of the cornea. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;(2):81–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602181>.
42. Mocan M., Kadayifcilar S., Irkeç M. In vivo confocal microscopic evaluation of keratic precipitates and endothelial morphology in Fuchs' uveitis syndrome. *Eye (Lond)*. 2011;26(1):119–125. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.268>.
43. Pillai C., Dua H.S., Azuara-Blanco A., Sarhan A.R. Evaluation of corneal endothelium and keratic precipitates by specular microscopy in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(12):1367–1371. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.12.1367>.
44. Green W., Muir M. Corneal complications of cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 1994;5(4):98–104. <https://doi.org/10.1097/00055735-199408000-00014>.
45. Wilczynski M., Drobniewski I., Synder A., Omulecki W. Evaluation of Early Corneal Endothelial Cell Loss in Bimanual Microincision Cataract Surgery (MICS) in Comparison with Standard Phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(6):798–803. <https://doi.org/10.1177/112067210601600603>.
46. Brooks A., Grant G., Gullies W. Differentiation and Assessment of Corneal Endothelial Changes Associated with Diseases of the Anterior Segment of the Eye. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1987;15(1):65–70. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1987.tb00306.x>.

Информация об авторах:

Разумова Ирина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а,б; medzoe@yandex.ru

Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а,б; torazumova@gmail.com

Агаева Лала Мамедалиевна, ординатор, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а,б; lalovski.med@gmail.com

Information about the authors:

Irina Yu. Razumova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Pathology of the Retina and Optic Nerve, Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases; 11ab, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; torazumova@gmail.com

Zoya V. Surnina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pathology of Optical Media of the Eye, Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases; 11ab, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; medzoe@yandex.ru

Lala M. Agaeva, Resident, Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases; 11ab, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; lalovski.med@gmail.com

Количественная оценка структурных изменений роговицы на фоне длительного ношения контактных линз по результатам конфокальной микроскопии

З.В. Сурнина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

В.В. Аверич, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4123>, veronikky@mail.ru

Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а

Резюме

Введение. В статье рассмотрена объективная оценка состояния морфофункционального статуса роговицы на фоне длительного ношения мягких контактных линз (МКЛ).

Цель. Оценить качественное и количественное изменение микроструктуры роговицы с помощью лазерной конфокальной микроскопии на фоне многолетнего ношения МКЛ, а также комбинированной слезозаместительной терапии на основе трегалозы и гиалуроновой кислоты.

Материалы и методы. В исследование включены 62 пациента (124 глаза), разделенные на три группы. В первые две входили 32 пациента (64 глаза) с миопией различной степени, использующие в качестве оптической коррекции МКЛ в течение 7–15 лет (в среднем 11 лет): первая группа – 15 пациентов (30 глаз), использующих слезозаместительную терапию в виде препарата на основе трегалозы и гиалуроновой кислоты 2 раза в день в течение 3 мес., вторая группа – 17 пациентов (34 глаза), не получавших какой-либо слезозаместительной терапии. Лазерную конфокальную микроскопию роговицы проводили на гейдельбергском ретинальном томографе HRT III с последующей цифровой обработкой снимков при помощи авторских программных обеспечений с акцентом на состоянии нервных волокон и дендритиформных макрофагов (клеток Лангерганса).

Результаты и обсуждение. Лазерная конфокальная микроскопия роговицы с оценкой структуры нервных волокон роговицы и клеток Лангерганса может быть использована в ходе динамического наблюдения за состоянием переднего отрезка глаза у пользователей МКЛ. При выявлении патологических изменений пациенту может быть рекомендована корнеотрофическая терапия и (или) переход на другой тип контактных линз.

Заключение. Применение слезозаместительного препарата на основе трегалозы и гиалуроновой кислоты улучшает субъективную переносимость МКЛ, а также позволяет в значительной степени снизить выраженность эпителиопатии у пациентов, длительно использующих МКЛ в качестве оптической коррекции.

Ключевые слова: лазерная конфокальная микроскопия, роговица, мягкие контактные линзы, слезозаместительная терапия, трегалоза, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Сурнина З.В., Аверич В.В. Количественная оценка структурных изменений роговицы на фоне длительного ношения контактных линз по результатам конфокальной микроскопии. *Медицинский совет.* 2023;17(6):214–219. <https://doi.org/10.21518/ms2022-027>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Quantitative assessment of structural changes in the cornea against the background of long-term wearing of contact lenses according to the results of confocal microscopy

Zoya V. Surnina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

Veronika V. Averich, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4123>, veronikky@mail.ru

Research Institute of Eye Diseases; 11A, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Introduction. The article presents an objective assessment of the morphofunctional status of the cornea during the long-term wear of soft contact lenses (SCLs).

Aim. To assess the qualitative and quantitative changes in the cornea microstructure using the laser confocal microscopy during the long-term wear of SCLs, as well as combined tear replacement therapy based on formulations consisting of trehalose and hyaluronic acid.

Materials and methods. The study included 62 patients (124 eyes) divided into three groups. The first two groups included 32 patients (64 eyes) with different degrees of myopia, using SCLs as an optical correction for 7–15 years (11 years on average): Group 1 included 15 patients (30 eyes) using tear replacement therapy in the form of a drug containing trehalose and hyaluronic acid twice a day for 3 months, Group 2 included 17 patients (34 eyes) who did not receive any tear replacement therapy. The laser corneal confocal microscopy was performed using Heidelberg Retinal Tomograph III followed by digital image processing aided by author software with the focus on the state of nerve fibers and dendritiform macrophages (Langerhans cells).

Results and discussion. The laser corneal confocal microscopy with assessment of the structure of the corneal nerve fibers and Langerhans cells can be used for the dynamic monitoring of the state of the anterior segment of the eye in SCL users. When pathological changes are detected, a patient may be recommended the corneotrophic therapy and (or) switching to another type of contact lenses.

Conclusion. The use of tear replacement medications containing trehalose and hyaluronic acid improves the subjective tolerance of SCLs and also makes it possible to significantly reduce the severity of epitheliopathy in patients, who use SCLs as optical correction for a long time.

Keywords: laser confocal microscopy, cornea, soft contact lenses, tear replacement therapy, trehalose, hyaluronic acid

For citation: Surnina Z.V., Averich V.V. Quantitative assessment of structural changes in the cornea against the background of long-term wearing of contact lenses according to the results of confocal microscopy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):214–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-027>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день контактные линзы (КЛ) являются одним из самых востребованных видов оптической коррекции аметропий. По оценкам, в мире насчитывается более 140 млн пользователей КЛ [1], а постоянное совершенствование технологий изготовления КЛ с каждым годом позволяет расширять список показаний к их назначению: помимо коррекции рефракционных нарушений, линзы назначаются для контроля прогрессирования миопии, лечения амблиопии, с косметическими, диагностическими и терапевтическими целями при различных глазных патологиях [2, 3]. Однако, наряду с их несомненной эффективностью, линзы оказывают и неблагоприятное воздействие на структуры переднего отрезка глаза, в частности на роговицу [4–15]. Основными звеньями, лежащими в основе патологических изменений структур роговицы, являются механическое воздействие КЛ и гипоксический стресс [4, 11–15].

Внедрение в клиническую практику метода конфокальной микроскопии позволяет неинвазивно и прижизненно на морфологическом уровне оценить структурные особенности роговицы как в норме, так и при различных патологических состояниях [16, 17]. В настоящее время с помощью данного метода довольно подробно описаны морфологические изменения роговицы, характерные для длительного ношения КЛ [4–6, 10, 11, 18–20].

К основным изменениям в слое эпителия относят:

- эпителиопатию различной степени выраженности;
- изменение ядер эпителиоцитов;
- появление микроцист;
- полиморфизм клеток базального слоя;
- увеличение плотности клеток Лангерганса [4–6, 11, 18–20].

Визуализируемые суббазальные нервные волокна роговицы (НВР) имели неравномерный ход и были изогнуты [21–23]. Значимые изменения в строении приходились на ее передние и средние слои, в которых

отмечали нарушение прозрачности экстрацеллюлярного матрикса, снижение визуализации ядер кератоцитов и увеличение числа так называемых депозитов или клеточных телец [4, 10, 11]. Задний стромальный слой характеризовался наличием гиперрефлективных кератоцитов на фоне повышения увеличения отражательной способности межклеточного вещества [4, 10, 11]. Для эндотелиального слоя роговицы на фоне длительного ношения КЛ характерен полиморфизм и полимегатизм клеток, в ряде случаев имел место отек ядер эндотелиоцитов и формирование апоптозных телец [4, 11]. Описанные изменения всех слоев роговицы ассоциированы с многолетним (более 10 лет) ношением КЛ и являются наглядной картиной постепенной декомпенсации клеточного метаболизма и дезадаптации всех структур роговой оболочки в ответ на длительный гипоксический и механический фактор, обусловленный наличием на глазу КЛ. Однако основное количество научных работ по данной тематике носят в большей степени описательный характер. В последние годы авторами предпринимались попытки количественного анализа плотности кератоцитов, клеток воспаления и иммунного ответа в слоях переднего эпителия, а также объективной оценки состояния НВР [6, 21–23]. Но в силу обследования различных когорт пациентов и полученных противоречивых результатов до сих пор нет полноценного и согласованного понимания состояния НВР и иммунного статуса роговицы на фоне длительного использования КЛ.

Помимо этого, к негативному воздействию КЛ на глаз относят дестабилизацию прероговичной слезной пленки, опосредованную изменением морфологии эпителия роговицы и конъюнктивы, с постепенным возникновением признаков синдрома сухого глаза [24–26]. В настоящее время для медикаментозной коррекции такого состояния успешно используется слезозамес-

тительная терапия на основе гиалуроновой кислоты и трегалозы [27–31]. Гиалуроновая кислота за счет водородных связей способна удерживать большое количество молекул воды. Являясь в то же время стимулятором регенерационных процессов, она способствует улучшению состояния эпителия роговицы и конъюнктивы [27, 28]. В свою очередь, трегалоза (дисахарид, который содержится во многих растениях, а также в организме животных) обладает защитными и стабилизирующими свойствами в отношении мембран клеток, предотвращая денатурацию белков и разложение липидов [28–31]. Комбинация этих двух веществ увлажняет и обеспечивает определенную протекцию глазной поверхности в течение длительного времени, в частности, у пользователей мягких КЛ (МКЛ).

Таким образом, более детальное изучение роговицы у пользователей КЛ и потенциальное влияние слезозаместительной терапии на ее микроструктуру с применением количественных методов оценки является чрезвычайно актуальным, что и определило цель настоящей работы.

Цель – оценить качественное и количественное изменение микроструктуры роговицы с помощью лазерной конфокальной микроскопии у пользователей МКЛ на фоне их многолетнего ношения, а также комбинированной слезозаместительной терапии на основе трегалозы и гиалуроновой кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 62 человека (124 глаза): 32 пациента (64 глаза) с миопией различной степени, использующие в качестве оптической коррекции МКЛ в течение 7–15 лет (в среднем 11 лет), и 30 человек (60 глаз) – группа контроля, имеющая аметропию слабой степени и использующая только очковую коррекцию. Пользователи МКЛ, в свою очередь, были разделены на две группы. В первую были включены 15 пациентов (30 глаз), использующих слезозаместительную терапию в виде глазных капель Гилан Ультра комфорт 2 раза в день в течение 3 мес. Вторую группу составили 17 пациентов (34 глаза), не получавших какую-либо слезозаместительную терапию на фоне ношения МКЛ.

В данное исследование включены пациенты, носящие МКЛ плановой (двухнедельной и ежемесячной) замены из силикон-гидрогелевого материала. Мониторинг состояния переднего отрезка глаза и контроль посадки МКЛ осуществляли с помощью биомикроскопии, авторефрактометрии. Радиус кривизны КЛ соответствовал индивидуальным параметрам кератометрии и составлял 8,4–8,8 мм. Диаметр линзы варьировал от 14,2 до 14,5 мм, исходя из диаметра роговицы и полного перекрывания перелимбальной сосудистой сети. Тест на смещение МКЛ не превышал 1 мм.

Лазерную конфокальную микроскопию роговицы проводили на гейдельбергском ретинальном томографе HRT III со специальной насадкой для роговицы Rostock

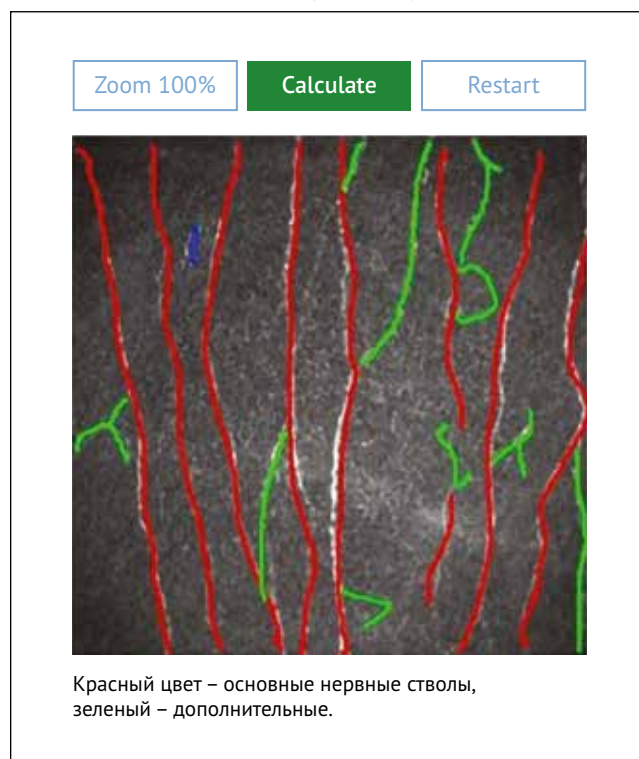
Cornea. Анализ конфокальных снимков НБР выполняли при помощи авторских программных обеспечений Liner 1.2 S и Liner Calculate. Дополнительно проводили оценку цифровых значений коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервных волокон, характеризующих извитость нервов, их длину и плотность. Помимо этого, оценивали количество и размер дендритиформных макрофагов (клеток Лангерганса).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех участников эксперимента были выявлены изменения структуры роговицы той или иной степени выраженности. Наименее выраженные изменения роговицы были зафиксированы в группе контроля: на фоне интактных слоев роговицы в 3 случаях (3 глаза) регистрировалось увеличение количества макрофагов в передних слоях, нервные волокна были вытянуты, однонаправлены (рис. 1).

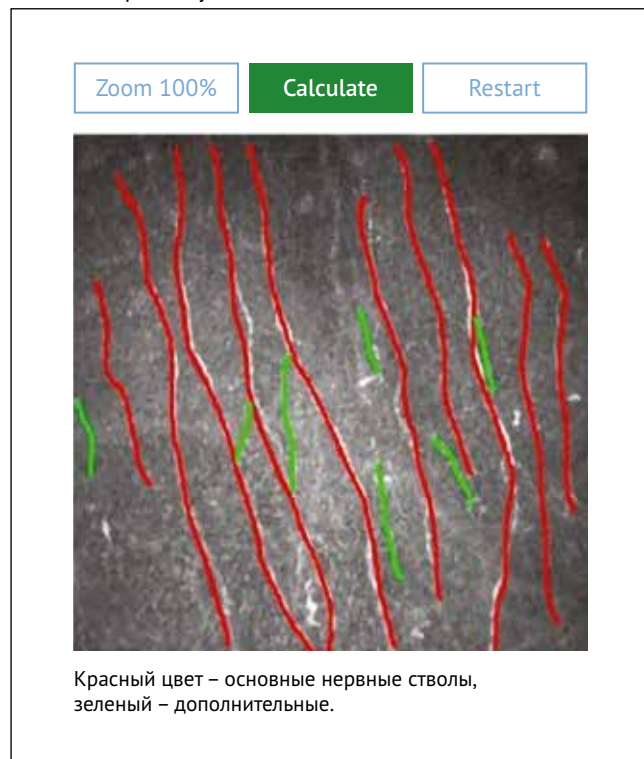
Невыраженные нарушения роговицы удалось обнаружить у пациентов 1-й группы, которым проводилась инстилляцией слезозаместительного препарата на основе трегалозы и гиалуроновой кислоты. При этом нами были отмечены такие изменения эпителиальных слоев роговицы, как локальная эпителиопатия, полиморфизм клеток базального слоя. Нервные волокна были частично извиты, их ход нарушен, при этом длина и плотность основных нервных стволов оставались в пределах относительной нормы (рис. 2). Также отмечали незначительные изменения

- **Рисунок 1.** Результаты конфокальной микроскопии: структура нервных волокон у участника группы контроля
- **Figure 1.** Confocal microscopy findings: the structure of nerve fibers in the control group subject



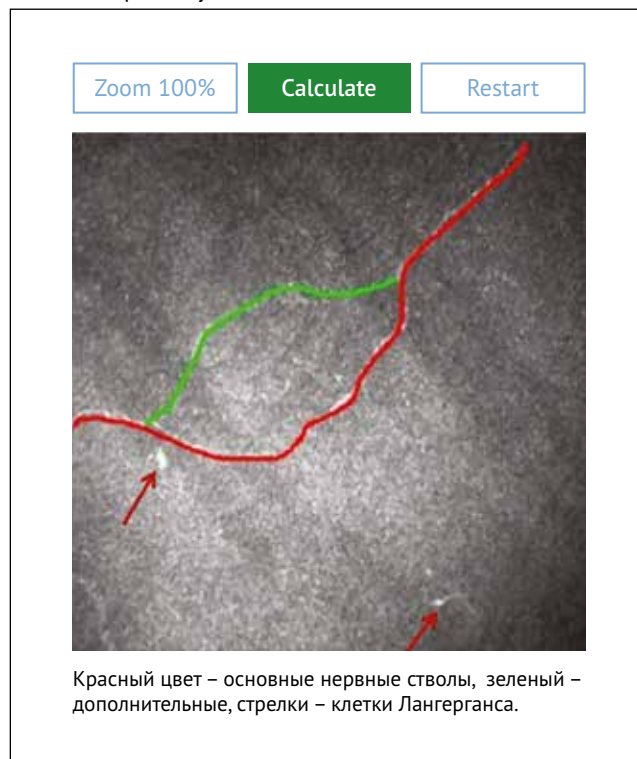
● **Рисунок 2.** Результаты конфокальной микроскопии: структура нервных волокон и клеток Лангерганса участника 1-й группы

● **Figure 2.** Confocal microscopy findings: the structure of nerve fibers and Langerhans cells in the Group 1 subject



● **Рисунок 3.** Результаты конфокальной микроскопии: структура нервных волокон и клеток Лангерганса участника 2-й группы

● **Figure 3.** Confocal microscopy findings: the structure of nerve fibers and Langerhans cells in the Group 2 subject



в структуре передней стромы, заключавшиеся в увеличении количества гиперрефлектирующих кератоцитов. Слои средней и задней стромы, а также эндотелий роговицы остался интактным.

У участников 2-й группы были выявлены более выраженные структурные изменения, чем у участников 1-й группы. Эпителиопатия была более выражена, также отмечали полиморфизм и полимегати́зм клеток переднего эпителия. Нервные волокна были более извитыми, чем у участников 1-й группы, что отразилось в увеличении коэффициента анизотропии направленности НВР и в обратно пропорциональном снижении коэффициента симметричности, при этом длина и плотность НВР выражено не менялись (рис. 3).

У всех участников исследования обнаружено увеличение количества клеток Лангерганса (макрофагов) на фоне ношения КЛ. Количество воспалительных макрофагов не коррелировало со степенью выраженности синдрома сухого глаза и длительностью ношения КЛ, а также не зависело от анатомо-морфометрических показателей НВР. Данную ситуацию можно объяснить относительно коротким периодом наблюдения за пациентами.

Нами была выявлена сильная прямая корреляционная связь между показателем анизотропии направленности НВР и длительностью ношения КЛ ($r = 0,74$, $p < 0,005$). Однако корреляционная связь между длиной НВР,

● **Таблица.** Средние значения извитости, длины и плотности нервных волокон роговицы у участников исследования, $M \pm \delta$

● **Table.** Mean values of tortuosity, length and density of corneal nerve fibers in study subjects, $M \pm \delta$

Показатель	Группа 1	Группа 2	Контроль
Kaniz	$3,17 \pm 0,75$	$3,02 \pm 0,68$	$4,49 \pm 0,81$
Ksym	$0,96 \pm 0,04$	$0,95 \pm 0,05$	$0,93 \pm 0,03$
Длина НВР, мм/мм ²	98 ± 2	74 ± 3	109 ± 2
Плотность НВР, волокно/мм ²	7 ± 1	5 ± 1	9 ± 1
Количество макрофагов, в поле зрения	5 ± 1	17 ± 1	21 ± 2

Примечание. НВР – нервные волокна роговицы.

их плотностью и длительностью ношения КЛ не была обнаружена. Отмечали тенденцию к снижению длины и плотности НВР на фоне длительного ношения КЛ. Как было отмечено ранее, такая ситуация, возможно, объяснима относительно коротким периодом наблюдения за пациентами.

Наглядно данные по структуре НВР представлены в таблице.

ВЫВОДЫ

1. Лазерная конфокальная микроскопия роговицы с оценкой структуры НВР и клеток Лангерганса может быть использована в ходе динамического наблюдения за состоянием переднего отрезка

глаза у пользователей МКЛ. При выявлении патологических изменений пациенту может быть рекомендована корнеотрофическая терапия и (или) переход на другой тип КЛ.

2. Отмечены сильные корреляционные связи между степенью нарушения НВР и длительностью ношения КЛ ($r = 0,74$, $p < 0,005$).

3. Применение слезозаменителя Гилан Ультра комфорт улучшает индивидуальную переносимость МКЛ, а также позволяет в значительной степени снизить выраженность эпителиопатии у пациентов, длительно использующих МКЛ в качестве оптической коррекции.



Поступила / Received 04.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.12.2022

Принята в печать / Accepted 30.12.2022

Список литературы / References

- Lim C.H.L., Stapleton F., Mehta J.S. Review of Contact Lens-Related Complications. *Eye Contact Lens*. 2018;44(Suppl. 2):S1–S10. <https://doi.org/10.1097/icl.0000000000000481>.
- Lim L., Lim E.W.L. Therapeutic Contact Lenses in the Treatment of Corneal and Ocular Surface Diseases – A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(6):524–532. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000331>.
- Ma X., Ahadian S., Liu S., Zhang J., Liu S., Cao T. et al. Smart Contact Lenses for Biosensing Applications. *Adv Intell Syst*. 2021;3(5):2000263. <https://doi.org/10.1002/aisy.202000263>.
- Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Влияние многолетнего ношения контактных линз на состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии. *Вестник офтальмологии*. 2008;124(6):25–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11709774>. Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. The effect of long-term wearing of contact lenses on the state of the cornea according to confocal microscopy. *Vestnik Oftalmologii*. 2008;124(6):25–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11709774>.
- Паштаев Н.П., Бодрова С.Г., Бородин Н.В., Зарайская М.М., Майчук Н.В. Влияние мягких контактных линз на структуру и биомеханические свойства роговицы. *Офтальмохирургия*. 2009;4(4):10–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15518928>. Pashtaev N.P., Bodrova S.G., Borodina N.V., Zaiskaya M.M., Maichuk N.V. Influence of soft contact lenses on the structure and biomechanical properties of the cornea. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2009;4(4):10–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15518928>.
- Patel S.V., McLaren J.W., Hodge D.O., Bourne W.M. Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(4):995–1003. Available at: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2200179>.
- Jalbert I., Stapleton F. Effect of lens wear on corneal stroma: preliminary findings. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1999;27(3-4):211–213. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1606.1999.00205.x>.
- Wiffen S.J., Hodge D.O., Bourne W.M. The effect of contact lens wear on the central and peripheral corneal endothelium. *Cornea*. 2000;19(1):47–51. <https://doi.org/10.1097/00003226-200001000-00010>.
- Holden B.A., Sweeney D.F., Vannas A., Nilsson K.T., Efron N. Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(11):1489–1501. Available at: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2159548>.
- Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves in soft contact lens wear. A comparative study using confocal microscopy. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2003;23(2):163–174. <https://doi.org/10.1046/j.1475-1313.2003.00106.x>.
- Hollingsworth J.G., Efron N. Confocal microscopy of the corneas of long-term rigid contact lens wearers. *Cont Lens Anterior Eye*. 2004;27(2):57–64. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2004.02.002>.
- Stapleton F., Chao C., Golebiowski B. Topical Review: Effects of Contact Lens Wear on Corneal, Conjunctival, and Lid Margin Sensitivity. *Optom Vis Sci*. 2019;96(10):790–801. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001429>.
- Lin M.C., Yeh T.N. Mechanical complications induced by silicone hydrogel contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2013;39(1):115–124. <https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e31827c77fd>.
- Lin M.C., Soliman G.N., Song M.J., Smith J.P., Lin C.T., Chen Y.Q., Polse K.A. Soft contact lens extended wear affects corneal epithelial permeability: hypoxic or mechanical etiology? *Cont Lens Anterior Eye*. 2003;26(1):11–16. [https://doi.org/10.1016/S1367-0484\(02\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S1367-0484(02)00088-7).
- Covey M., Sweeney D.F., Terry R., Sankaridurg P.R., Holden B.A. Hypoxic effects on the anterior eye of high-Dk soft contact lens wearers are negligible. *Optom Vis Sci*. 2001;78(2):95–99. <https://doi.org/10.1097/00006324-200102000-00009>.
- Jalbert I., Stapleton F., Papas E., Sweeney D.F., Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(2):225–236. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.2.225>.
- Chiou A.G., Kaufman S.C., Kaufman H.E., Beuerman R.W. Clinical corneal confocal microscopy. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(5):482–500. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.06.010>.
- Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(4):398–436. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.03.003>.
- Alipour F., Soleimanzade M., Latifi G., Aghaie S.H., Kasiri M., Dehghani S. Effects of Soft Toric, Rigid Gas-Permeable, and Mini-Scleral Lenses on Corneal Microstructure Using Confocal Microscopy. *Eye Contact Lens*. 2020;46(2):74–81. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000612>.
- Zhivov A., Stave J., Vollmar B., Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of langerhans cell density and distribution in the corneal epithelium of healthy volunteers and contact lens wearers. *Cornea*. 2007;26(1):47–54. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31802e3b55>.
- López-De La Rosa A., Arroyo-Del Arroyo C., Cañadas P., López-Miguel A., Calonge M., Enríquez-De-Salamanca A., González-García M.J. Are Contact Lens Discomfort or Soft Contact Lens Material Properties Associated with Alterations in the Corneal Sub-Basal Nerve Plexus? *Curr Eye Res*. 2018;43(4):487–492. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1420804>.
- Liu Q., Xu Z., Xu Y., Zhang J., Li Y., Xia J. et al. Changes in Corneal Dendritic Cell and Sub-basal Nerve in Long-Term Contact Lens Wearers With Dry Eye. *Eye Contact Lens*. 2020;46(4):238–244. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000691>.
- Kocabeyoglu S., Colak D., Mocan M.C., Irkek M. Sensory Adaptation to Silicone Hydrogel Contact Lens Wear Is Not Associated With Alterations in the Corneal Subbasal Nerve Plexus. *Cornea*. 2019;38(9):1142–1146. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002031>.
- Guillon M., Maissa C. Dry eye symptomatology of soft contact lens wearers and nonwearers. *Optom Vis Sci*. 2005;82(9):829–834. <https://doi.org/10.1097/01.opx.0000178060.45925.5d>.
- Koh S. Contact Lens Wear and Dry Eye: Beyond the Known. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(6):498–504. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000329>.
- Pili K., Kaštelan S., Karabatić M., Kasun B., Čulig B. Dry eye in contact lens wearers as a growing public health problem. *Psychiatr Danub*. 2014;26(Suppl. 3):528–532. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25536992/>.
- Yang Y.J., Lee W.Y., Kim Y.J., Hong Y.P. A Meta-Analysis of the Efficacy of Hyaluronic Acid Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2383. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052383>.

28. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. *Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с.
Brzhesky V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. *Dry eye syndrome and ocular surface diseases: clinic, diagnosis, treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p. (In Russ.)
29. Эскина Э.Н., Паршина В.А., Степанова М.А. Опыт применения препарата на основе трегалозы у пациентов после эксимерлазерных операций. *Офтальмология*. 2016;13(3):213–218. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-3-213-218>.
- Eskina E., Parshina V.A., Stepanova M. The experience of tregaloza based lubricant usage for patients who underwent excimer laser surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2016;13(3):213–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-3-213-218>.
30. Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(5):610–612. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.5.610>.
31. Laihia J., Kaarniranta K. Trehalose for Ocular Surface Health. *Biomolecules*. 2020;10(5):809. <https://doi.org/10.3390/biom10050809>.

Информация об авторах:

Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; medzoe@yandex.ru

Аверич Вероника Валерьевна, к.м.н., младший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; veronikky@mail.ru

Information about the authors:

Zoya V. Surnina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pathology of the Optical Media of the Eye, Research Institute of Eye Diseases; 11A, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; medzoe@yandex.ru

Veronika V. Averich, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Pathology of the Optical Media of the Eye, Research Institute of Eye Diseases; Research Institute of Eye Diseases; 11A, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; veronikky@mail.ru

Биоэквивалентность и иммуногенность биоаналога инсулина лизпро по сравнению с референтным препаратом

Т.Л. Каронова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru
 А.Т. Черникова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>, arabicaa@gmail.com
 А.Ю. Майоров², <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Введение. Инсулинотерапия – единственный метод лечения сахарного диабета (СД) 1-го типа и один из вариантов интенсификации терапии СД 2-го типа. Производство собственных биоаналогов инсулина увеличит надежность обеспечения больных препаратами, а также потенциально снизит расходы государства на здравоохранение.

Цель. Оценить эквивалентность показателей фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) инсулина РинЛиз® 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Хумалог® 100 МЕ/мл (Lilly France, Франция), а также сопоставимость показателей его безопасности – эффективности и иммуногенности.

Материалы и методы. Клиническое исследование было проведено в два этапа. Первый этап выполнен в дизайне двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования оценки ФД и ФК с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа (ГЭК) с участием 28 здоровых добровольцев (NCT03604575). Во время ГЭК производился регулярный забор крови для оценки концентрации глюкозы и инсулина. На основании измерения гликемии корректировали скорость инфузии глюкозы (СИГ). Эти данные использованы для расчета параметров ФД: суммарная площадь под кривой зависимости «СИГ – время» (AUC_{GIR}) и максимальная СИГ за период наблюдения (GIR_{max}); параметров ФК: суммарная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» (AUC_{ins}) и максимальная концентрация инсулина в крови за период ГЭК ($C_{ins,max}$). Второй этап проведен в дизайне многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах с оценкой частоты возникновения иммунного ответа через 26 нед. терапии (NCT04023344). Сопоставимость ИП считалась доказанной, если 90%-ные доверительные интервалы для отношения геометрических средних ФК и ФД находились в пределах 80–125%.

Результаты. В ходе проведенного исследования установлено, что препараты инсулина РинЛиз® и Хумалог® имеют схожие профили ФК и ФД. Отношение средних геометрических значений AUC_{GIR} и GIR_{max} находились в пределах 80–125% и составляли 106 [95–118] и 108 [97–121] % соответственно. Эквивалентность также была подтверждена при оценке соотношений средних геометрических значений AUC_{ins} и $C_{ins,max}$, которые составили 91 [86–97] и 94 [91–97] %. На втором этапе исследования частота возникновения иммунного ответа через 26 нед. терапии между группами также не различалась.

Выводы. Полученные данные демонстрируют биоэквивалентность и иммуногенность инсулина РинЛиз® оригинальному препарату Хумалог® по показателям ФК, ФД и по параметрам безопасности.

Ключевые слова: инсулин лизпро, биосимиляр, клиническое исследование, фармакокинетика, фармакодинамика, клэмп, иммуногенность

Благодарности. Памяти Александра Юрьевича Майорова, внесшего неоценимый вклад в создание и изучение отечественных инсулинов.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принципами Надлежащей клинической практики и локальными регуляторными требованиями. Протоколы исследований были одобрены Министерством здравоохранения РФ (разрешения №483 от 04.09.2015; №644 от 11.12.2017), а также независимыми этическими комитетами при клинических центрах, на базе которых были проведены исследования.

Для цитирования: Каронова Т.Л., Черникова А.Т., Майоров А.Ю. Биоэквивалентность и иммуногенность биоаналога инсулина лизпро по сравнению с референтным препаратом. *Медицинский совет.* 2023;17(6):220–232. <https://doi.org/10.21518/ms2023-052>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bioequivalence and immunogenicity of insulin LisPro biosimilar compared to reference drug

Tatiana L. Karonova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru
 Alena T. Chernikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>, arabicaa@gmail.com
 Alexander Y. Mayorov², <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia

² Endocrinology National Medical Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Introduction. Insulin therapy is the only treatment for type 1 DM and one of the options for intensifying the treatment for type 2 DM. The production of own insulin biosimilars will increase patients access to the providing drugs and can potentially reduce medical costs on healthcare for government.

Aim. Compare the equivalence of pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD), safety, efficacy, and immunogenicity between insulin biosimilar RinLis®, 100 IU/ml (LLC GEROPHARM, Russia) to original Humalog®, 100 IU/ml (Lilly France, France).

Materials and methods. The clinical trial was conducted in two phases. Phase I – randomized double-blind, two-arm crossover study of PK and PD using hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC) method in 28 healthy volunteers (NCT03604575). During HEC regular blood sampling was performed to assess glucose and insulin concentrations. The glucose infusion rate (GIR) was adjusted based on glycemia measurement. These data were used to calculate the PD parameters: the total area under the GIR-time curve (AUC_{GIR}) and the maximum GIR over the observation period (GIR_{max}); PK parameters: the total area under the concentration – time curve (AUC_{ins}) and the maximum insulin concentration over the HEC (C_{ins, max}). Phase II – randomized multicenter open-label comparative study in parallel groups with an assessment the frequency of an immune response after 26 weeks of therapy (NCT04023344). The comparability of the studied drugs was considered proven if 90% confidence intervals (CI) for the ratio of geometric means of FC and PD were in the range of 80–125%.

Results. In the course of the study, it was revealed that RinLis® and Humalog® insulin had comparable PK and PD profiles. The ratio of the geometric mean values of the AUC_{GIR} and GIR_{max} were in the range of 80–125% and amounted to 106 [95–118] % and 108 [97–121] %, respectively. The equivalence also was confirmed by the ratio of the geometric mean values of the AUC_{ins} и C_{ins, max}, which amounted to 91 [86–97] % and 94 [91–97] %. In the second phase of the study after 26 weeks of therapy the frequency of immune response between two groups did not differ.

Conclusion. The obtained data have demonstrated the bioequivalence and immunogenicity of RinLis® insulin to the original Humalog® in terms of PK, PD and safety parameters.

Keywords: insulin lispro, biosimilar, clinical trial, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clamp, immunogenicity

Acknowledgments. In memory of Aleksander Yu. Mayorov, who made an invaluable contribution to the creation and study of Russian insulins.

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association, the principles of Good Clinical Practice and local regulatory requirements. The study protocols were approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (permission No. 483 dated 09/04/2015; No. 644 dated 11/12/2017), as well as by an independent ethics committee at the clinical centers.

For citation: Karonova T.L., Chernikova A.T., Mayorov A.Y. Bioequivalence and immunogenicity of insulin LisPro biosimilar compared to reference drug. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):220–232. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-052>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международной федерации диабета, 463 млн человек страдают сахарным диабетом (СД) с прогнозом ежегодного роста и достижения цифры 552 млн к 2030 г. [1]. Инсулинотерапия – единственный метод лечения СД1 и один из вариантов интенсификации терапии СД2 [2]. Хороший гликемический контроль является не только целью лечения диабета, но и важным фактором профилактики развития хронических осложнений СД, включая сердечно-сосудистые заболевания, которые представляют собой ведущую причину смертности трудоспособного населения [3, 4].

Поскольку инсулин является биологическим препаратом, его производство, особенно аналогов инсулина, достаточно дорого и обременительно для государственной экономики [5]. Несмотря на это, производство собственных биоаналогов инсулина позволит расширить возможности терапии СД, увеличить надежность обеспе-

чения больных препаратами, увеличить конкуренцию производителей и в итоге повысить доступность препаратов для людей, страдающих СД, а также потенциально снизить расходы государства на здравоохранение [6, 7].

Биоаналог – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения [8].

Референтный препарат – это препарат, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности биоаналогового лекарственного препарата (биоаналога). В качестве референтного лекарственного препарата для медицинского применения чаще всего используется оригинальный лекарственный препарат [8].

В связи с тем, что препараты инсулина относятся к биологическим лекарственным средствам, производство их аналогов строго регламентируется международным,

а также российским законодательством, где отражены необходимые условия взаимозаменяемости¹. Программа доказательства биосимилярности включает: исследование физико-химических свойств, *in vitro* биологическую активность (включая сравнительное исследование аффинности к обоим инсулиновым рецепторам), а также клинические исследования (КИ) с оценкой фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и клинической безопасности (иммуногенности) [9].

Для изучения фармакологических свойств препаратов инсулина в соответствии с российскими и международными рекомендациями используется метод гиперинсулинемического эугликемического клэмпа (ГЭК) – золотой стандарт в выявлении возможных различий ФК/ФД свойств оригинального препарата и его биоаналогов [9].

Современные требования к разработке аналогов инсулина путем модификации молекулярной структуры инсулина человека основаны на фармакокинетических профилях, которые пытаются имитировать физиологическую секрецию инсулина [10]. Аналоги инсулина ультракороткого действия (ИУКД) являются более эффективными, чем рекомбинантный человеческий инсулин, благодаря более быстрому всасыванию и началу действия, лучше имитируют физиологический прандиальный пик инсулина и приводят к снижению постпрандиального уровня глюкозы [11–13]. Потенциально это позволяет лучше контролировать уровень глюкозы, снижает количество эпизодов гипогликемии и сокращает время между инъекцией инсулина и приемом пищи, улучшая качество жизни пациента. Таким образом, ИУКД сегодня являются одними из препаратов выбора для больных как СД1, так и СД2, находящихся на многократных инъекциях инсулина [2].

Инсулин лизпро – это первый аналог инсулина, разработанный путем модификации молекулярной структуры инсулина человека, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*англ.* Food and Drug Administration, FDA) для лечения больных СД1 и СД2 [14]. Отличие молекулы инсулина лизпро – обратный порядок аминокислотной последовательности лизина и пролина в позициях 28 и 29 β-цепи, что делает его фармакокинетический профиль практически идентичным профилю активности эндогенного инсулина.

В связи с востребованностью данного инсулина фармацевтическая компания ООО «Герофарм» разработала биоаналог – РинЛиз – оригинального препарата Хумалог.

Цель – оценить эквивалентность показателей фармакокинетики и фармакодинамики инсулина РинЛиз® 100 МЕ/мл («Герофарм») в сравнении с оригинальным препаратом Хумалог® 100 МЕ/мл (Lilly France) путем проведения гиперинсулинемического эугликемического клэмпа, а также сопоставимости показателей его безопасности – эффективности и иммуногенности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование было проведено в два этапа. На первом этапе проведена оценка биоэквивалентности исследуемого препарата (ИП) референтному препарату (РП) на базе клинического центра ООО «БиоЭк» (Санкт-Петербург) в дизайне двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования ФК и ФД с использованием метода ГЭК. В исследование было включено 28 добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет, европеоидной расы, с индексом массы тела в диапазоне от 18,5 до 27 кг/м², с верифицированным диагнозом «здоров» по данным медицинской документации, а также подтвержденным по результатам стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. В исследование не включались лица с отягощенным семейным анамнезом (верифицированный диагноз «сахарный диабет» у ближайших родственников) или имеющие уровень глюкозы плазмы натощак равный или выше 6,1 ммоль/л; уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой в ходе перорального глюкозотолерантного теста, равный или выше 7,8 ммоль/л; уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) выше 6%, а также имеющие эпизоды гипогликемии в анамнезе. Полный список критериев невключения доступен на сайте ClinicalTrials.gov (NCT03604575).

Каждый доброволец прошел 5 визитов с периодом «отмывки». Визит 1 – скрининг. Визит 2 – исследовательский период I – ГЭК с подкожной инъекцией ИП/РП в дозе 0,3 МЕ/кг. Период «отмывки» – 14 дней после окончания периода I. Визит 3 – повторный сокращенный скрининг – оценка безопасности перед вторым периодом исследования. Визит 4 – исследовательский период II – ГЭК с подкожной инъекцией ИП/РП в дозе 0,3 МЕ/кг. Визит 5 – заключительная оценка безопасности процедур исследования. В период I была проведена процедура рандомизации: лица, прошедшие скрининг, случайным образом были рандомизированы 1:1 в одну из двух групп: первая группа получала ИП в первый период и РП во второй период. Вторая группа, наоборот, получила РП в первый период и ИП во второй период (*рис. 1*).

Все включенные в исследование лица были заранее госпитализированы, проведена оценка соблюдения рекомендуемых ограничений, включая тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе, тест на содержание наркотических веществ в моче. Каждый доброволец получал стандартизированный ужин, таким образом,

¹ Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev.1). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf; Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev.1). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_rev1_en.pdf; Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf; Clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins – Scientific guideline (EMA/CHMP/89249/2004). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins-scientific-guideline#current-effective-version-section>; Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence_rev1_en.pdf; Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-first-version_en.pdf; Решение №89 от 3 ноября 2016 года «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89.

● **Рисунок 1.** Графическая схема проведения первого этапа клинического исследования
 ● **Figure 1.** Graphic image of the I stage of the Clinical Trial



инъекции ИП предшествовал 12-часовой период голодания, а сама процедура ГЭК проводилась натощак. Перед началом процедуры ГЭК осуществляли физикальный осмотр добровольцев с оценкой жизненно важных показателей (ЖВП) для исключения отклонений в состоянии здоровья. Для начала процедуры ГЭК базальный уровень гликемии должен был соответствовать эугликемии и находиться в диапазоне 4,4–5,6 ммоль/л в течение 1 ч до инъекции. Далее добровольцу выполняли однократную подкожную инъекцию ИП в область подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки. Время инъекции ИП регистрировалось как время начала ГЭК (0'). При регистрации начала действия ИП начинали управляемую в/в инфузию 20%-ного раствора глюкозы (Infusomat fmS, B. Braun, Германия) для поддержания установленного целевого уровня гликемии 4,4–5,6 ммоль/л (80–100 мг/дл), контроль которого проводился каждые 5 мин с использованием высокоточных глюкометров (StatStrip, Nova Biomedical, США). Также каждые 5 мин, согласно полученным данным гликемии, производили контроль и коррекцию скорости инфузии глюкозы (СИГ), мг/кг/мин (GIR). Для оценки концентрации инсулина лизпро (пмоль/л) во время каждого ГЭК у всех участников производили забор крови в точках: 60, 30, 0 минут до введения ИП и 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 210, 240, 300, 360, 420, 480 мин после введения ИП (ELISA kit, Mercodia, Швеция). Для подтверждения факта угнетения выброса эндогенного инсулина на фоне подкожного введения ИП осуществляли забор образцов крови для оценки уровня С-пептида (нг/мл) до введения ИП и далее каждые 2 ч (ELISA kit).

На основании значений СИГ были оценены следующие первичные конечные точки ФД: суммарная площадь под кривой зависимости «СИГ – время» в интервале от 0' до 8,5 ч ($AUC_{GIR\ 0-8,5}$) и максимальная СИГ за период наблюдения (GIR_{max}), а также вторичные конечные точки: время достижения максимальной СИГ ($tGIR_{max}$), время между введением ИП и началом инфузии глюкозы ($tGIR_{lag}$)

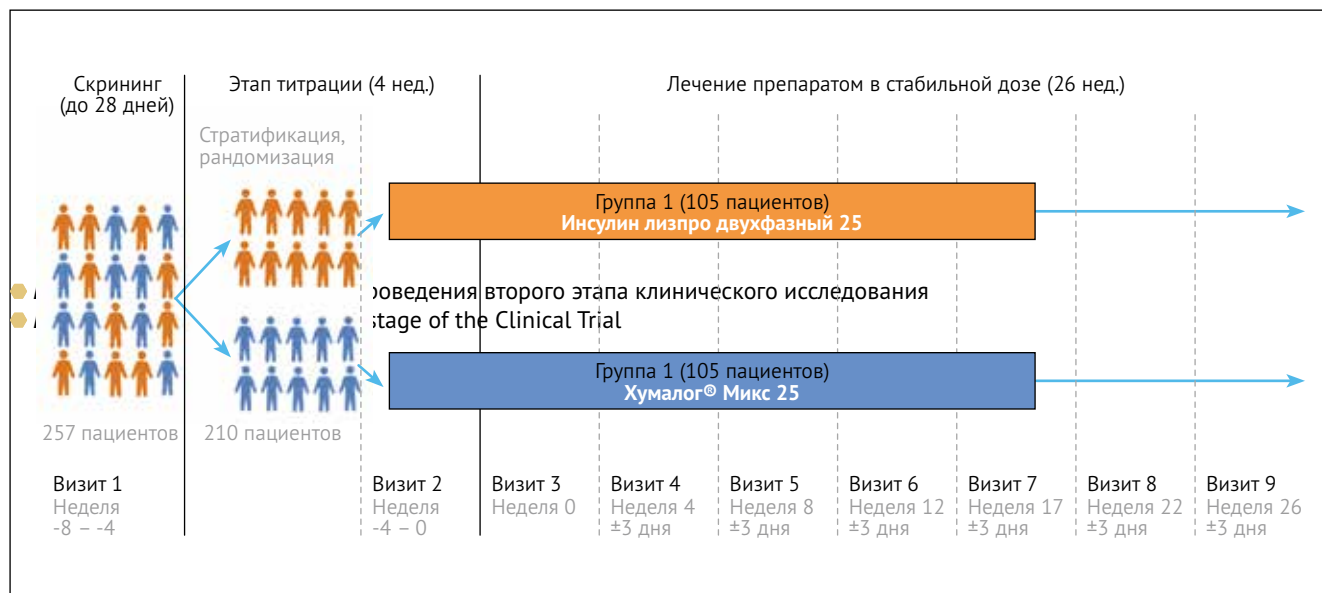
и частичные площади под кривыми зависимости «СИГ – время» в интервалах от 0' до 1, 2 ч после инъекции ИП ($AUC_{GIR\ 0-1}$, $AUC_{GIR\ 0-2}$).

Для сравнительной оценки профилей ИП были проанализированы следующие первичные конечные точки ФК: суммарная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» в интервале от 0' до 8 ч ($AUC_{ins.\ 0-8}$) и максимальная концентрация инсулина в крови за период наблюдения ($C_{ins.\ max}$), а также вторичные конечные точки: время достижения максимальной концентрации инсулина (t_{max}), период полувыведения инсулина ($t_{1/2}$), частичная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» в интервале от 0' до 2 ч ($AUC_{ins.\ 0-2}$), а также площадь под кривой зависимости концентрации от времени, экстраполированной на бесконечность ($AUC_{ins.\ 0-\infty}$).

Второй этап КИ доказательства нехудшей иммуногенности, эффективности и безопасности исследуемого препарата проведен в дизайне многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах (две равные группы с рандомизацией 1:1).

Исследование III фазы по оценке иммуногенности, согласно нормативным документам Евразийского экономического союза и Европейского медицинского агентства, было выполнено с тем же активным веществом – инсулин лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25) в сравнении с инсулином Хумалог Микс 25. Выбор для исследования иммуногенности комбинированных инсулинов обусловлен наибольшим ожидаемым иммуногенным потенциалом как препаратов с наибольшей белковой нагрузкой данных производителей. Таким образом, ожидается что инсулин РинЛиз Микс 25 будет более иммуногенен по сравнению с инсулином РинЛиз, т. к. фракция суспензии протамина содержит протамин сульфат. Полученные результаты могут быть экстраполированы на инсулин РинЛиз как на менее иммуногенный препарат инсулина.

Исследование по оценке иммуногенности было проведено на базе 18 клинических центров, расположенных на территории РФ. Схематичное изображение дизайна исследования представлено на рис. 2.



В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, европеоидной расы, с индексом массы тела от 18,5 до 35,0 кг/м², с подтвержденным не менее 6 мес. до скрининга диагнозом «СД2», уровнем HbA1c 7,6–12%, находящиеся на стабильной сахароснижающей терапии в течение трех месяцев (n = 210). В исследование не были включены лица, имеющие: 1) уровень антиинсулиновых антител (АИА) выше 10 ЕД/мл; 2) суточную потребность в инсулине выше 1,5 ЕД/кг; 3) получающие терапию тремя и более пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП); 4) в анамнезе эпизоды гипогликемии, сопровождающиеся судорогами или потерей сознания в течение последних 6 мес.; 5) в анамнезе кетоацидоз или лечение по поводу неконтролируемого СД в течение последних 6 мес.; 6) регулярный прием иммунодепрессантов и/или иммуномодулирующей терапии. Полный список критериев не включения доступен на сайте ClinicalTrials.gov (NCT04023344).

Исследование состояло из трех этапов максимальной продолжительностью 34 нед.: скрининг (до 4 нед.), титрация дозы инсулина (до 4 нед.) и период лечения стабильными дозами (26 нед.). Больные, прошедшие скрининг, были рандомизированы в одну из двух групп терапии ИП (n = 105) или РП (n = 105) два раза в сутки. Для распределения участников в группы исследования был использован метод блоковой рандомизации с учетом исходного уровня HbA1c (7,6–9,0% или более 9,0%) и анамнеза предшествующей терапии инсулином (ранее не получавшие или получающие в настоящее время инсулин).

Участники исследования использовали предварительно заполненные инсулиновые шприц-ручки. В период титрации проводился подбор дозы инсулина для достижения оптимального уровня гликемического контроля в соответствии с индивидуальной целью лечения [2]. По завершении периода титрации фиксировалась стабильная доза ИП/РП на период лечения. Терапию

ПССП участники продолжали получать в той же дозе, в какой получали до включения в исследование, за исключением препаратов сульфонилмочевины, которые было рекомендовано отменить в период титрации с учетом высокого риска гипогликемии. Для поддержания стабильного уровня гликемии все участники исследования должны были самостоятельно измерять уровень глюкозы в капиллярной крови не менее четырех раз в день глюкометром Accu-Chek Active (Roche, Германия). Кроме того, три раза за исследование (на 4, 12 и 26-й нед.) пациент выполнял семиточечный тест, производя контроль гликемии натощак, через два часа после завтрака, перед обедом, через два часа после обеда, перед ужином, через два часа после ужина и в 3 ч ночи в течение трех дней, два из которых должны были быть последовательными. Данные о гликемии, введенных дозах инсулина, эпизодах гипогликемии, а также реакциях в месте введения ИП/РП участники ежедневно регистрировали в дневнике самоконтроля. В течение периода лечения стабильными дозами, не считая визита рандомизации, пациенты шесть раз (один раз в 4 нед.) амбулаторно посещали исследовательский центр, где оценивались ЖВП, заполнение дневника самоконтроля и регистрировались нежелательные явления (НЯ). Уровень HbA1c был оценен на скрининге, а также на 12-й и 26-й нед. терапии. Оценка уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) проводили на скрининге, в начале, а также на 12-й и 26-й нед. периода лечения стабильными дозами. Для изучения удовлетворенности лечением и субъективной оценки за контролем уровня глюкозы в крови перед рандомизацией все участники заполняли опросник DTSQs, а также после 26 нед. терапии – опросники DTSQs и DTSQc последовательно. Оценка комплаентности осуществлялась на основании данных дневника самоконтроля, а также учета возвращаемых шприц-ручек ИП/РП.

Для оценки иммуногенности были использованы следующие конечные точки: первичная – частота возникновения иммунного ответа, через 26 нед. терапии; вторичные: средняя концентрация и динамика уровня АИА на 12-й и 26-й нед. терапии. Критерием возникновения иммунного ответа считалось повышение концентрации АИА выше 10 ЕД/мл (ELISA kit). Дополнительно все образцы крови с иммунным ответом, а также при повышении концентрации АИА в 4 раза и более по сравнению с исходным уровнем были протестированы на наличие нейтрализующих антител к инсулину (iLite™ Insulin Assay Ready Cells, Euro Diagnostica, Швеция) [15].

Для оценки эффективности были использованы следующие конечные точки: 1) изменение уровня HbA1c через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (при скрининге); 2) изменение уровня ГПН через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (при скрининге); 3) изменение гликемического профиля по результатам семиточечного теста через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (в конце периода титрации дозы); 4) изменение дозы инсулина через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (в конце периода титрации дозы); 5) изменение массы тела через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (при скрининге); 6) динамика удовлетворенности текущим лечением диабета через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (при рандомизации).

Оценка безопасности в течении всего периода исследования проводилась на основании частоты и тяжести возникновения НЯ, отклонения от нормы ЖВП: артериального давления (АД, мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), частоты дыхательных движений (ЧДД/мин), температуры тела (°C), частоты возникновения местных реакций в месте инъекции ИП/РП, уровня калия в крови, отклонения от нормы других лабораторных показателей и ЭКГ. При оценке иммуногенности дополнительно оценивалась частота возникновения эпизодов гипогликемии (уровень глюкозы плазмы ниже 3,9 ммоль/л), данная конечная точка была дополнительно проанализирована по степени тяжести эпизодов, наличию симптомов, времени начала и длительности эпизода.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакетов программного обеспечения R, версия 3.5.0 для Windows. Площадь под кривой (AUC) была рассчитана методом трапеций. Дисперсионный анализ (ANOVA) был проведен для логарифмически преобразованных конечных точек параметров ФД (GIR_{max} и $AUC_{GIR\ 0-8,5}$) и ФК ($C_{ins.\ max}$ и $AUC_{ins.\ 0-8}$). Вывод о биоэквивалентности ИП и РП был сделан по оценке 90 и 95%-ного доверительного интервала (ДИ) при сравнении отношения средних геометрических значений параметров ФК и ФД соответственно. Препараты биоподобны, если границы ДИ полностью находятся в пределах 80–125% [9]. Ковариационный анализ (ANCOVA) был выполнен для оценки изменений непрерывных переменных по сравнению с исходным уровнем. Для каждой переменной в качестве ковариаты было выбрано исходное значение переменной, а в качестве фиксированных факторов – группа терапии и исследовательский центр.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам визита 1 – скрининга в I этап КИ было включено 28 здоровых мужчин-добровольцев. Исходная характеристика участников представлены в *табл. 1*. Как видно из представленных данных, статистически значимых различий между рандомизированными группами на этапе включения выявлено не было. Все включенные в исследование завершили все этапы, и их данные вошли в анализ ФК и ФД.

В оба периода ГЭК для подтверждения факта угнетения выброса эндогенного инсулина на фоне подкожного введения ИП была проанализирована динамика уровня С-пептида для каждой группы (*табл. 2*).

Уровни С-пептида значимо не отличались между исследуемыми группами до и после инъекции ИП во всех временных точках, оцененных согласно протоколу исследования, за исключением 360 мин второго периода (медиана составила 450 [289; 500] в группе ИП и 551 [459; 665] в группе РП, $p = 0,03$). Все полученные показатели находились в пределах референсного интервала (298–2350 пМ), что позволило сделать вывод о клинической незначимости

● **Таблица 1.** Демографическая и антропометрическая характеристика участников первого этапа клинического исследования (среднее $\pm$ стандартное отклонение)

● **Table 1.** Subjects' demographic and anthropometric characteristics including in the I stage of the Clinical Trial (mean $\pm$ standard deviation)

Показатель	Группа ИП (n = 14)	Группа РП (n = 14)	Всего (n = 28)	p
Масса тела (кг)	78 $\pm$ 7	75 $\pm$ 6	77 $\pm$ 6	>0,05 ^a
Рост (см)	180 $\pm$ 8	176 $\pm$ 5	178 $\pm$ 7	>0,05 ^b
ИМТ (кг/м ²)	24 $\pm$ 1	24 $\pm$ 1	24 $\pm$ 1	>0,05 ^a
Возраст (лет)	23 $\pm$ 2	24 $\pm$ 3	23 $\pm$ 3	>0,05 ^b

Примечание. ^a – t-критерий Стьюдента; ^b – U-критерий Манна – Уитни.

● **Таблица 2.** Динамика уровня С-пептида [пМ, медиана (межквартильный интервал)]

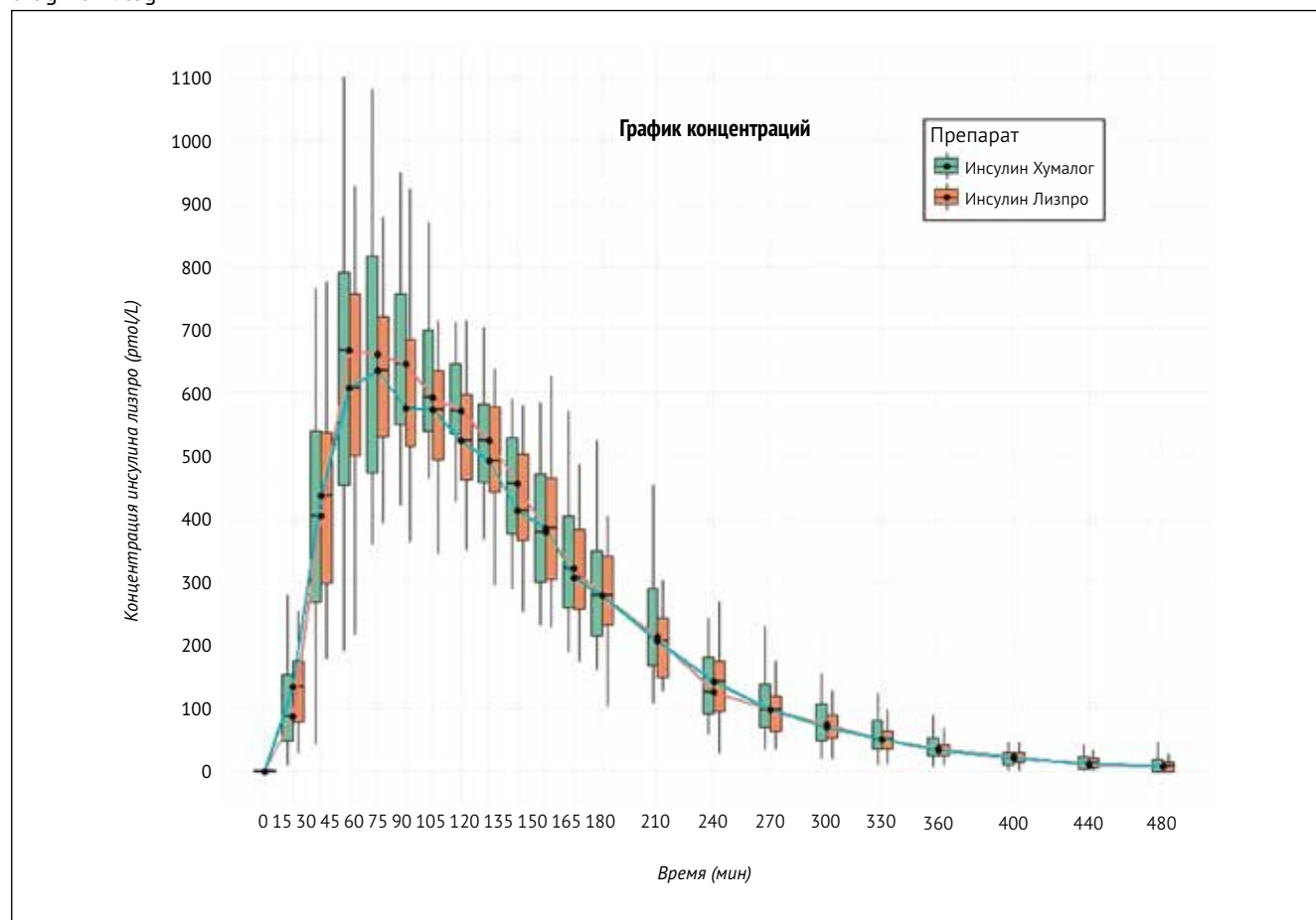
● **Table 2.** C-peptide level dynamics [пМ, median (interquartile interval)]

Период	Группа	0 мин	120 мин	240 мин	360 мин	480 мин
1	ИП	339 [266; 401]	404 [334; 487]	519 [294; 765]	482 [358; 744]	308 [266; 458]
	РП	410 [396; 433]	475 [196; 643]	585 [236; 711]	415 [327; 551]	390 [304; 449]
	p	0,19	0,88	0,92	0,39	0,64
2	ИП	385 [302; 439]	344 [244; 524]	509 [306; 567]	450 [289; 500]	323 [274; 384]
	РП	392 [284; 466]	418 [336; 575]	613 [511; 666]	551 [459; 665]	385 [298; 512]
	p	0,94	0,39	0,13	0,03	0,24

Примечание. p – U-критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 3.** Усредненные фармакокинетические кривые «концентрация – время» исследуемого препарата РинЛиз® (инсулин лизпро) и референтного препарата Хумалог®

● **Figure 3.** Averaged pharmacodynamic curves concentration – time of the test drug RinLiz® (Insulin Lizpro) and the reference drug Humalog®



выявленных различий. Кроме того, индивидуальные колебания концентрации С-пептида у всех добровольцев не превысили границы нормы, что свидетельствует об отсутствии продукции эндогенного инсулина в ответ на внутривенное введение раствора глюкозы, что подтверждает удовлетворительное качество проведения ГЭК.

ФК-профили «концентрация – время» ИП и РП имели сходную форму (рис. 3). Эквивалентность также была подтверждена при оценке соотношений средних геометрических значений $AUC_{ins, 0-8}$ и $C_{ins, max}$, которые составили 91 [86–97] и 94 [91–97] % соответственно. Описательная статистика для каждой из конечных точек ФК представлена в табл. 3.

Средние профили СИГ также были схожими после инъекции ИП и РП в дозе 0,3 МЕ/кг (рис. 4), что свидетельствует о сопоставимом эффекте снижения уровня глюкозы в крови. Отношение средних геометрических значений основных ФД параметров ИП и РП $AUC_{GIR 0-8,5}$ и GIR_{max} находились в пределах 80–125% и составляли 106 [95–118] и 108 [97–121] % соответственно. Время до начала действия инсулина и время достижения максимальной СИГ также были сопоставимы. Полученные данные позволили сделать вывод о биосимилярности ИП и РП по данным показателям. Описательная статистика для конечных точек ФД представлена в табл. 4.

● **Таблица 3.** Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов, результаты оценки эквивалентности

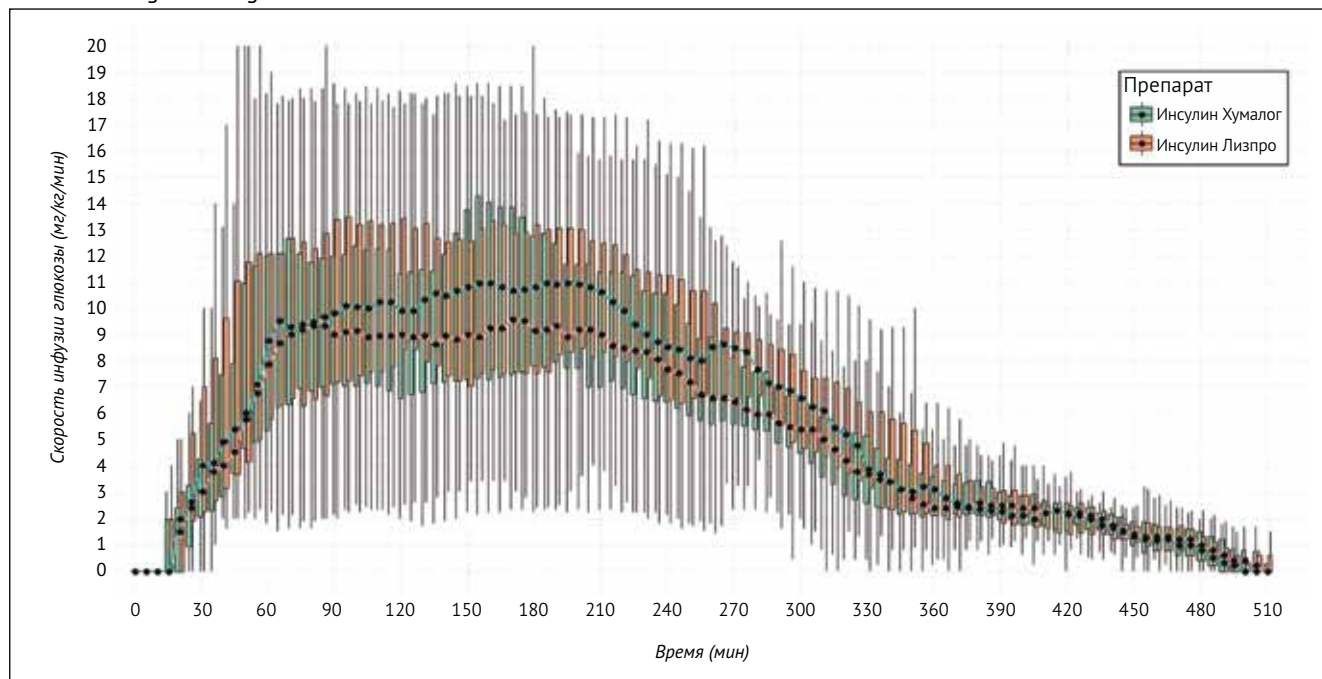
● **Table 3.** Pharmacokinetic parameters of the studied drugs, the results of the equivalence assessment

Параметр	Группа ИП ^а (n = 14)	Группа РП ^а (n=14)	Отношение ИП/РП [90% ДИ] ^б
$C_{ins, max}$ пмоль/л	678 ± 141	748 ± 182	91 [86–97]
$AUC_{ins, 0-8}$ пмоль/л×мин	104802 ± 18271	111029 ± 15312	94 [91–97]
$AUC_{ins, 0-2}$ пмоль/л×мин	57241 ± 11421	60001 ± 14334	
$AUC_{ins, 0-∞}$ пмоль/л×мин	105900 ± 18269	112233 ± 15614	
t_{max} мин	67 ± 26	75 ± 26	
$t_{1/2}$ мин	58 ± 12	56 ± 19	

Примечание. а – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; б – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФК-параметров приведен 90% ДИ, для ФД – 95% ДИ; результаты сравнения с помощью парного двустороннего t-критерия Стьюдента, для показателей t_{max} и $t_{1/2}$ применялся парный двусторонний критерий Вилкоксона; различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

● **Рисунок 4.** Усредненные фармакодинамические кривые «скорость инфузии глюкозы – время» исследуемого препарата РинЛиз® (инсулин лизпро) и референтного препарата Хумалог®

● **Figure 4.** Averaged pharmacodynamic curves glucose infusion rate – time of the test drug RinLiz® (Insulin Lizpro) and the reference drug Humalog®

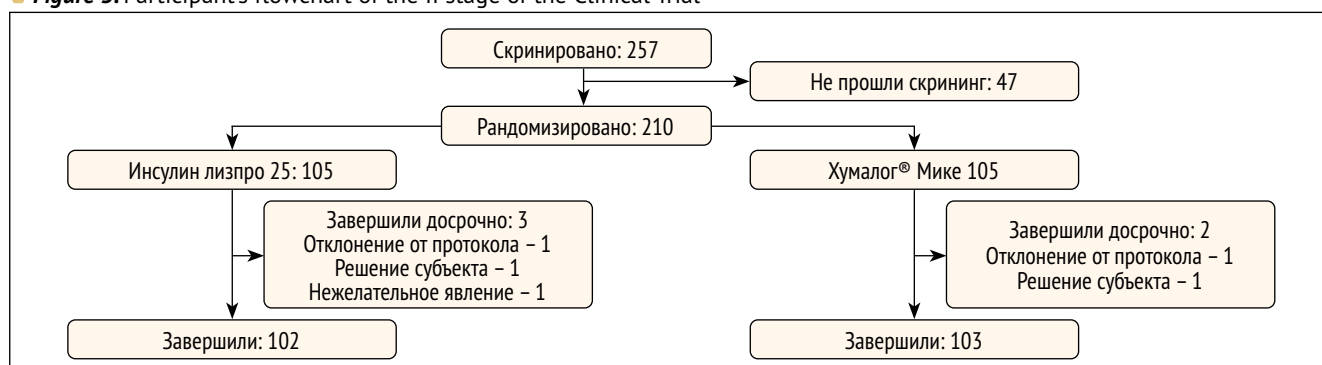


В ходе проведения первого этапа исследования серьезных НЯ (СНЯ) не наблюдалось. Было зарегистрировано одно НЯ легкой степени тяжести, не связанное с ИП, классифицированное в группу «инфекции неясной этиологии» (код 10021879, MedDRA). Возникновения местных реакций в месте инъекции ИП не обнаружено. Уровень калия в крови в течение обоих этапов исследования оставался стабильным.

На втором этапе КИ для доказательства нехудшей иммуногенности, эффективности и безопасности ИП было скринировано 257 больных СД2, из которых 210 были рандомизированы для дальнейшего участия в исследовании. Пять человек выбыли из исследования досрочно: три участника из группы ИП (один субъект отозвал информированное согласие, другой выбыл из-под наблюдения, у третьего было зарегистрировано НЯ); два участника из группы РП (один субъект отозвал информированное согласие, другой выбыл из-под наблюдения) (рис. 5).

● **Рисунок 5.** Дизайн второго этапа клинического исследования

● **Figure 5.** Participant's flowchart of the II stage of the Clinical Trial



● **Таблица 4.** Фармакодинамические параметры исследуемых препаратов, результаты оценки эквивалентности

● **Table 4.** Pharmacodynamic parameters of the studied drugs, the results of the equivalence assessment

Параметр	Группа ИП ^а (n = 14)	Группа РП ^а (n = 14)	Отношение ИП/РП [95% ДИ] ^б
GIR _{max} ^а , мг/кг/мин	13 ± 5	12 ± 5	106 [95–118]
AUC _{GIR 0–8,5^а} , мг/кг	3076 ± 1086	2850 ± 996	108 [97–121]
AUC _{GIR 0–1^а} , мг/кг	259 ± 148	226 ± 126	
AUC _{GIR 0–2^а} , мг/кг	868 ± 387	790 ± 372	
tGIR _{max} ^а , мин	121 ± 61	135 ± 57	
tGIR _{lag} ^а , мин	18 ± 7	20 ± 9	

Примечание. а – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; б – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФК-параметров приведен 90% ДИ, для ФД – 95% ДИ; результаты сравнения с помощью парного двустороннего t-критерия Стьюдента, для показателей t_{max} и t_{1/2} применялся парный двусторонний критерий Вилкоксона; различия между группами считали достоверными при p < 0,05.

● **Таблица 5.** Исходная демографическая, антропометрическая и анамнестическая характеристика участников второго этапа клинического исследования

● **Table 5.** Baseline subjects' demographic, anthropometric and anamnestic characteristics including in the II stage of the Clinical Trial

Параметр	РинЛиз Микс 25 [®] (ИП) (n = 105)	Хумалог Микс 25 [®] (РП) (n = 105)	p
Возраст, лет	57 ± 6	57 ± 7	0,71
Пол (женский), n (%)	72 (68,6)	70 (66,7)	0,88
Масса тела, кг	85 ± 12	86 ± 10	0,53
ИМТ, кг/м ²	31 ± 3	30 ± 2	0,21
Статус курения, n (%)			
Курит	6 (5,7)	10 (9,5)	0,54
Нет	94 (89,5)	89 (84,8)	
Бросил	5 (4,8)	6 (5,7)	
Длительность СД, лет	10 ± 6	10 ± 6	0,73
Предшествующая терапия ПССП, n (%)	92 (87,6)	96 (91,4)	0,36
Терапия препаратами сульфонилмочевины, n (%)			
Нет	78 (74,3)	62 (59,1)	0,06
Да, до рандомизации	21 (20,0)	33 (31,4)	
Да, продолжили после рандомизации	6 (5,7)	10 (9,5)	
Предшествующая инсулинотерапия, n (%)	74 (70,5)	78 (74,3)	0,64
Базальный инсулин	32 (43,2)	50 (64,1)	0,03
Смеси инсулина	21 (28,4)	15 (19,2)	
Базис-болюсная инсулинотерапия	18 (24,3)	13 (16,7)	
Болюсный инсулин	3 (4,1)	0	
HbA1c, %	9,37 ± 1,01	9,51 ± 1,13	0,53
ГПН, ммоль/л	11,89 ± 3,70	11,81 ± 3,56	0,71
Суточная доза инсулина, Ед/сут	40 ± 20	35 ± 19	0,76
Концентрация АИА, Ед/мл	2,74 ± 1,48	2,74 ± 1,26	0,45
DTSQs, сумма баллов	20 ± 8	21 ± 7	0,71

Исходная характеристика участников представлена в табл. 5. Как видно из представленных данных, статистически значимых различий между рандомизированными группами выявлено не было, за исключением предшествующей инсулинотерапии: большему количеству пациентов в группе РП исходно вводили только базальный инсулин.

Частота возникновения иммунного ответа через 26 нед. терапии между группами не различалась (табл. 6). Также не было получено статистически значимых различий в кон-

● **Таблица 6.** Частота возникновения иммунного ответа

● **Table 6.** Immunogenicity outcomes

Визит	РинЛиз Микс 25 [®] (ИП) (n = 105)	Хумалог Микс 25 [®] (РП) (n = 105)	p
Субъекты (n), у которых отмечено возникновение иммунного ответа			
Визит 6 (12 нед.)	14 (13,33)	11 (10,48)	0,65
Визит 9 (26 нед.)	9 (8,57)	4 (3,81)	0,16
Изменение титра АИА от исходного, Ед/мл			
Визит 6 (12 нед.)	3,38 ± 13,05 (p = 0,42)	1,05 ± 5,99 (p = 0,01)	0,07
Визит 9 (26 нед.)	2,73 ± 11,46 (p = 0,05)	0,63 ± 4,86 (p = 0,21)	0,06

центрациях антител между группами ни в одной из точек: средняя концентрация АИА на 12-й нед. составила 6,13 ± 12,93 Ед/мл в группе ИП и 3,78 ± 6,02 Ед/мл в группе РП, а к 26-й нед. терапии средняя концентрация АИА составила 5,48 ± 11,24 ед/мл в группе ИП и 3,37 ± 4,82 Ед/мл в группе РП. Динамика уровня АИА на 12-й и 26-й нед. терапии также не была статистически значимой в обеих группах. Ни концентрация АИА на 26-й нед., ни динамика уровня АИА к 26-й нед. терапии не повлияли на эффективность терапии (p = 0,73 и p = 0,72 соответственно) и дозы инсулина (p = 0,28 и p = 0,37 соответственно).

У 20 участников исследования (12 больных в группе ИП и 8 в группе РП) было зарегистрировано более чем четырехкратное увеличение концентрации АИА на 12-й, 26-й нед. терапии, или в обоих случаях, в данных пробах согласно протоколу выполнена оценка титра нейтрализующих антител к инсулину. Положительный титр нейтрализующих антител к инсулину был определен у 6 участников исследования (трех в группе ИП), но ни у одного из них не было клинических признаков, свидетельствующих о снижении эффективности терапии. Частота образования нейтрализующих антител к инсулину существенно не отличалась между группами (p = 0,64).

В ходе исследования была продемонстрирована сопоставимая эффективность ИП. Так, уровень HbA1c снизился по сравнению с исходным уровнем на 1,36 ± 1,22% в группе ИП (p < 0,001) и на 1,34 ± 1,16% в группе РП (p < 0,001) как на 12-й нед., так и на 26-й нед. терапии – на 1,59 ± 1,23% в группе ИП (p < 0,001) и на 1,60 ± 1,21% в группе РП (p < 0,001). Различий между группами по уровню HbA1c ни на 12-й нед. (p = 0,19), ни на 26-й нед. терапии (p = 0,38) также получено не было. Динамика изменения уровня HbA1c на 26-й нед. терапии от исходного уровня между группами составила 0,01 [-0,27–0,28] %. Таким образом, ДИ не превышает установленный предел наименьшей эффективности в 0,4%, демонстрируя, что ИП не уступает РП с точки зрения гипогликемической эффективности. К 26-й нед. терапии 26 (25%) участников исследования в группе ИП и 23 (22%) в группе РП достигли поставленной индивидуальной гликемической цели (p = 0,71).

Наблюдалось значимое снижение уровня ГПН по сравнению с исходным уровнем на $2,29 \pm 3,82$ ммоль/л в группе ИП ($p < 0,001$) и на $1,78 \pm 4,35$ ммоль/л в группе РП ($p = 0,001$) как на 12-й нед., так и на 26-й нед. терапии – на $2,55 \pm 4,24$ ммоль/л в группе ИП ($p = 0,001$) и на $1,98 \pm 4,22$ ммоль/л в группе РП ($p = 0,001$). Эти изменения не различались между группами ни на 12-й нед. ($p = 0,29$), ни на 26-й нед. ($p = 0,09$).

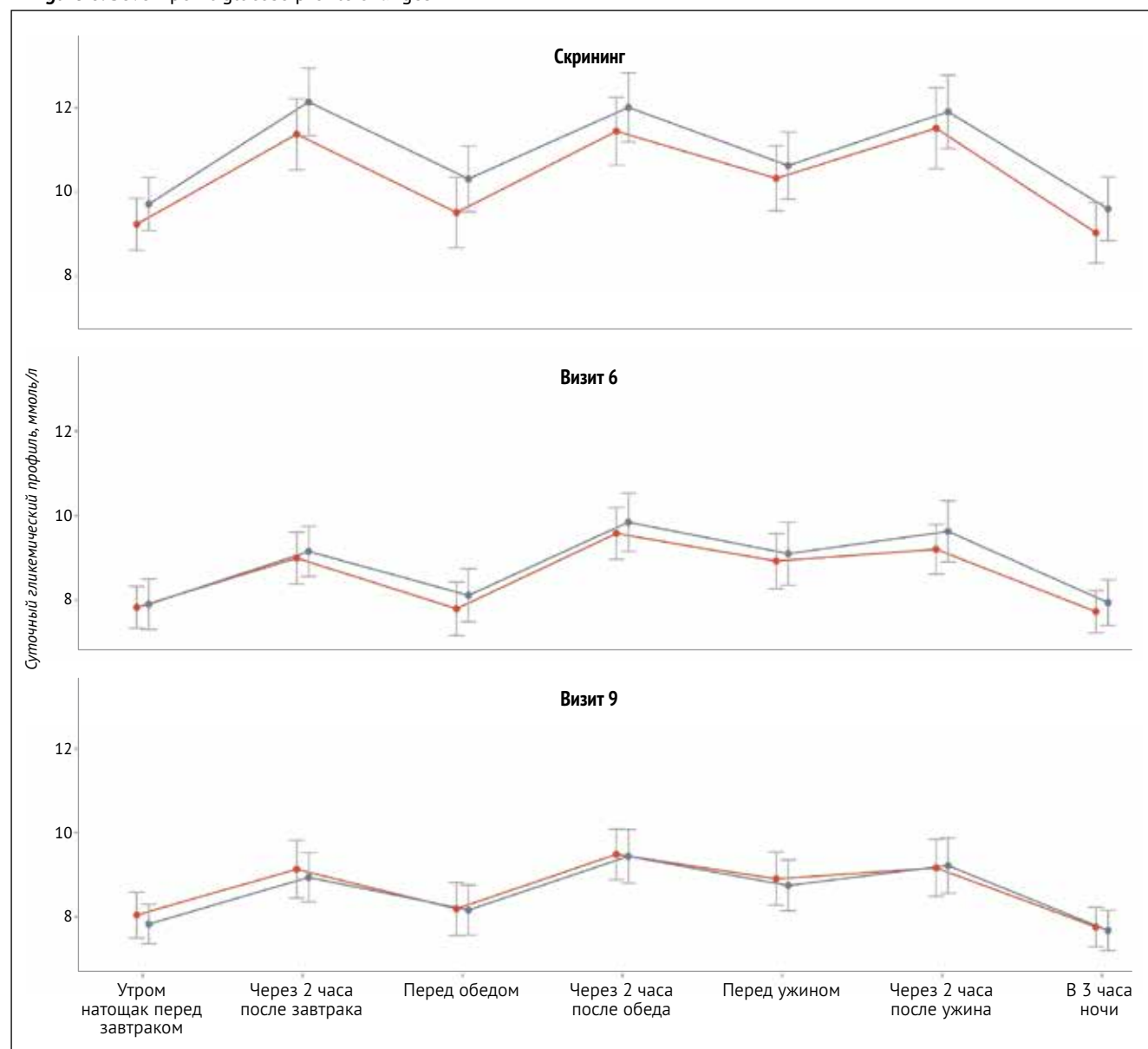
Также не было выявлено статистически значимых различий между группами при оценке результатов семиточечного теста ни на 12-й нед. ($p = 0,89$, $p = 0,81$, $p = 0,21$, $p = 0,43$, $p = 0,56$, $p = 0,21$, $p = 0,42$ натощак, через два часа после завтрака, перед обедом, через два часа после обеда, перед ужином, через два часа после ужина и в три часа ночи соответственно), ни на 26-й нед. терапии ($p = 0,41$, $p = 0,49$, $p = 0,83$, $p = 0,63$, $p = 0,81$, $p = 0,74$, $p = 0,76$ для указанных выше точек соответственно) (рис. 6).

Общая доза инсулина значимо возросла в обеих группах к 26-й нед. терапии по сравнению с дозой инсулина в период титрации: на $1,70 \pm 5,97$ ЕД/сут в группе ИП ($p = 0,004$) и на $1,36 \pm 4,79$ ЕД/сут в группе РП ($p = 0,005$). Однако межгрупповых различий получено не было ($p = 0,87$). Изменения доз как базального, так и болюсного инсулина также не были достоверными и не отличались между группами ($p = 0,87$ и $p = 0,89$ соответственно).

Масса тела пациентов увеличилась к 26-й нед. терапии по сравнению с исходной на $0,69 \pm 2,33$ кг в группе ИП ($p = 0,004$) и на $0,63 \pm 2,29$ кг в группе РП ($p = 0,004$). Динамика массы тела между группами сравнения не отличалась ($p = 0,83$).

К окончанию исследования в обеих группах сравнения отмечена положительная динамика при оценке удовлетворенности текущего лечения по поводу СД. Отмечено увеличение общего балла по результатам опросника

● **Рисунок 6.** Результаты семиточечного теста
● **Figure 6.** Seven-point glucose profile changes



DTSQ – $7,72 \pm 8,44$ балла в группе ИП ($p < 0,001$) и $7,89 \pm 8,65$ балла в группе РП ($p < 0,001$), схожее между группами ($p = 0,25$). Общий балл по опроснику DTSQc составил $11,02 \pm 6,68$ в группе ИП и $12,05 \pm 6,28$ в группе РП, статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p = 0,31$).

При оценке безопасности частота НЯ, СНЯ, а также прекращения участия в исследовании из-за возникновения НЯ и/или побочных реакций на ИП/РП, о которых сообщалось в группе ИП, была аналогична таковой в группе РП. Структура НЯ, СНЯ и нежелательных реакций по частоте и степени тяжести отражена в *табл. 7*. Большинство НЯ были легкой степени тяжести. Один больной в группе терапии ИП досрочно был исключен из исследования по причине возникновения НЯ (инсульт, не связанный с исследуемым препаратом). Во всех шести случаях (пять в группе ИП и одно в группе РП), сообщавших о возникновении побочных реакций, их связь с исследуемым препаратом расценена исследователями клинических центров как маловероятная. За время проведения исследования было сообщено о пяти СНЯ (четыре в группе ИП и одно в группе РП). Ни одно из СНЯ не было связано с исследуемыми препаратами, однако двое из пяти участников прекратили прием исследуемого препарата инсулина, досрочно прекратив участие в исследовании.

Возникновение местных реакций в месте инъекции было зарегистрировано у одного больного в группе ИП. Реакций гиперчувствительности не наблюдалось ни в одной из групп. Также при оценке безопасности не было различий между группами в каких-либо лабораторных показателях или ЖВП.

Частота возникновения эпизодов гипогликемии и их характеристика представлена в *табл. 8*. Статистически значимых различий между группами при сравнении количества эпизодов гипогликемии получено не было ($p = 0,78$). Однако в группе ИП количество эпизодов гипогликемии было меньше на 2,32 наблюдения/пациенто-лет. Большинство эпизодов гипогликемии были легкими. Тяжелых гипогликемических эпизодов (с потерей сознания и/или потребовавших посторонней помощи) за время исследования зарегистрировано не было. Большинство эпизодов гипогликемии были симптоматическими, а бессимптомных эпизодов было меньше в группе ИП ($p < 0,001$). Количество пациентов с симптоматическими или бессимптомными эпизодами не отличалось между группами ($p = 0,34$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперинсулинемический зугликемический клэмп – классический метод изучения фармакологии оригинальных и биоаналоговых лекарственных препаратов. Данный метод исследования позволяет одновременно проанализировать зависимости «концентрация препарата – время» для оценки фармакокинетики и «скорость инфузии глюкозы – время» для оценки фармакодинамики на одной

● **Таблица 7.** Структура нежелательных явлений [n, (%)]

● **Table 7.** Adverse events [n, (%)]

Событие	РинЛиз Микс 25 [®] (ИП) (n = 105)	Хумалог Микс 25 [®] (РП) (n = 105)
Субъекты, имевшие НЯ	38 (36,2)	32 (30,5)
Всего НЯ	n = 57	n = 48
Легкая	44 (77,2)	38 (79,2)
Средняя	12 (21,1)	10 (20,8)
Тяжелая	1	0
НЯ особого интереса		
Реакции в месте введения	1	0
Реакции гиперчувствительности	0	0

● **Таблица 8.** Характеристика эпизодов гипогликемии [n, (%)]

● **Table 8.** Hypoglycemic events [n, (%)]

Характеристика	РинЛиз Микс 25 [®] (ИП) (n = 105)		Хумалог Микс 25 [®] (РП) (n = 105)	
	субъекты	события, наблюдений/пациенто-лет	субъекты	события, наблюдений/пациенто-лет
Всего, пациенто-лет		50,75		51,07
<3,9 ммоль/л	54 (51,4)	452 (8,91)	57 (54,3)	316 (6,19)
<3,0 ммоль/л	24 (22,9)	97 (1,91)	21 (20,0)	39 (0,76)
Наличие симптомов				
Симптоматическая	49 (46,7)	358 (7,05)	43 (41,0)	194 (3,75)
Бессимптомная	21 (20,0)	87 (1,71)	27 (25,7)	121 (2,34)
Неизвестно	3 (2,9)	7 (0,14)	1 (1,0)	1 (0,02)

популяции и сделать вывод о подобии или различии двух изучаемых препаратов инсулина.

При этом стоит отметить, что СИГ – общепринятый суррогатный маркер, который непосредственно измеряет эффект изучаемого препарата инсулина, заключающийся в утилизации экзогенно поступившей глюкозы [4–6, 16, 17]. Данный метод является высокочувствительным к возможным отличиям между препаратами. Прогностическая ценность определения СИГ на потенциальные клинические различия инсулинотерапии является выше, чем у гликированного гемоглобина.

В соответствии с регуляторными требованиями статистическая оценка эквивалентности препаратов сравнения была проведена при сравнении ДИ конечных точек ФК и ФД заранее определенным границам эквивалентности, рекомендованным европейскими и отечественными требованиями к изучению биоподобных лекарственных препаратов (80–125%).

Второй этап КИ был проведен для установления сходства ИП с точки зрения иммуногенности и безопасности, а также для подтверждения сходной эффективности препаратов.

Нехудшая иммуногенность была подтверждена на основании оценки уровня АИА, динамики уровня АИА, частоты развития иммунного ответа и образования нейтрализующих антител к инсулину с использованием всех предварительно установленных конечных точек. По результатам проведенного исследования не было зарегистрировано иммунного ответа, который мог бы привести к какому-либо изменению эффективности ИП или снизить его безопасность. Образующиеся АИА не влияли на контроль гликемией и на потребность в инсулине в обеих группах. Результаты анализа данных о НЯ показали отсутствие различий по частоте и количеству регистрации НЯ и побочных реакций, а также по тяжести зарегистрированных эпизодов.

Результаты сравнения частоты возникновения эпизодов гипогликемии показали отсутствие различий по их частоте, тяжести, времени наступления. В группе ИП бессимптомных эпизодов гипогликемии было меньше, однако абсолютная разница в количестве наблюдений/пациенто-лет (2,32 наблюдения/пациенто-лет) была сопоставима с показателями, наблюдаемыми в других исследованиях биоаналогов инсулина при СД2 [18, 19]. Вместе с тем при заслепленном медицинском мониторинге были отмечены пациенты с неадекватно высокими дозами инсулина: у них регистрировалась большая частота эпизодов гипогликемии, а также более низкие значения гликемии при оценке семиточечного теста, чем у большинства других субъектов исследования. Монитор исследования указал на это наблюдение исследователям клинического центра. На момент анализа данных в группе ИП было больше пациентов с частыми эпизодами гипогликемии. Таким образом, препараты сопоставимы по всем регистрируемым параметрам безопасности.

Эффективность в соответствии с современными требованиями оценивалась по динамике уровня HbA1c. Оба препарата статистически и клинически значимо снижали уровень гликированного гемоглобина от исходного. При этом статистических различий между ИП и РП в отношении степени снижения HbA1c обнаружено не было. При оценке других параметров эффективности (ГПН, среднесуточная доза инсулина) также не было получено достоверных различий между исследуемыми группами, что в совокупности подтверждает сопоставимую эффективность ИП. Также в исследовании была получена сопоставимая между группами удовлетворенность лечением – между группами не было получено статистически значимых различий по общему баллу опросников DTSQs(c).

Транслируя полученные в ходе второго этапа исследования результаты с комбинированных инсулинов на инсулины с заведомо меньшей иммуногенностью, можно утверждать о биоподобности инсулина РинЛиз (ООО «Герофарм», Россия) оригинальному лекарственному препарату – инсулину Хумалог (Lilly France, Франция).

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам проведенного исследования показана эквивалентность фармакокинетики и фармакодинамики, а также нехудшая иммуногенность биоаналога инсулина РинЛиз по сравнению с оригинальным инсулином Хумалог.



Поступила / Received 08.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2023
Принята в печать / Accepted 28.02.2023

Список литературы / References

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;24(1):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macro vascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Forouhi N.G., Wareham N.J. Epidemiology of diabetes. *Medicine (United Kingdom).* 2019;47(1):22–27. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.10.004>.
- Bommer C., Sagalova V., Heesemann E., Manne-Goehler J., Atun R., Barnighausen T. et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care.* 2018;41:963–670. <https://doi.org/10.2337/dci17-1962>.
- de Mora F. Biosimilars: A Value Proposition. *BioDrugs.* 2019;33:353–356. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00360-7>.
- Heinemann L. Biosimilar insulin and costs: what can we expect? *J Diabetes Sci Technol.* 2015;10(2):457–462. <https://doi.org/10.1177/1932296815605337>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Викулова О.К. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет.* 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739/9880>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Vikulova O.K. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739/9880>.
- Миронов А.Н. (ред.). *Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналога инсулина человека. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-плюс; 2014. Режим доступа: https://disk.yandex.ru/i/1oL8AC8SzaF7v.* Mironov A.N. (ed.). *Development of bio-analogous (biosimilar) medicines containing human engineering insulin or analogues of human insulin as a pharmaceutical substance. Guidelines for the Expertise of Medicines. Vol. IV. Moscow: Polygraph-plus; 2014. (In Russ.) Available at: https://disk.yandex.ru/i/1oL8AC8SzaF7v.*
- Hirsch I.B. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005;352(2):174–183. <https://doi.org/10.1056/NEJMr040832>.
- Del Sindaco P., Ciofetta M., Lalli C., Perriello G., Pampanelli S., Torlone E. et al. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med.* 1998;15(7):592–600. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<592::AID-DIA625>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<592::AID-DIA625>3.0.CO;2-J).
- Nielsen F.S., Jørgensen L.N., Ipsen M., Voldsgaard A.I., Parving H.H. Long-term comparison of human insulin analogue B10Asp and soluble human insulin in IDDM patients on a basal/bolus insulin regimen. *Diabetologia.* 1995;38(5):592–598. <https://doi.org/10.1007/BF00400729>.
- Rolla A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of insulin analogues and premixed insulin analogues over human insulins: impact on efficacy and safety. *Am J Med.* 2008;121(6):S9–S19. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.03.022>.
- Sharma A.K., Taneja G., Kumar A., Sahu M., Sharma G., Kumar A. et al. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sci.* 2019;219:90–99. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.01.011>.

15. Абраменко Н.Б., Внукова П.И., Головина Е.С., Макаренко И.Е., Мосиян А.А., Никифорова А.Г. и др. Разработка и валидация методики определения нейтрализующих антител к инсулину (гларгин) в плазме крови человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(3):70–78. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-70-78>. Abramenko N.B., Vnukova P.I., Golovina E.S., Makarenko I.E., Mosikyan A.A., Nikiforova A.G. et al. Development and Validation of Approach for the Detection of Neutralizing Antibodies Against Insulin (Glargine) in Human Blood Plasma. *Drug Development & Registration*. 2019;8(3):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-70-78>.
16. Heise T., Zijlstra E., Nosek L., Heckermann S., Plum-Mörschel L., Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):962–972. <https://doi.org/10.1111/dom.12703>.
17. Singh B., Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010;1(2):36–47. <https://doi.org/10.4239/wjd.v1.i2.36>.
18. Derwahl K.M., Bailey T.S., Wernicke-Panten K., Ping L., Pierre S. Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 2 Diabetes, Also Using Insulin Glargine: SORELLA 2 Study. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(1):49–58. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.02812626>.
19. Hollander P.A., Carofano W.L., Lam R.L.H., Golm G.T., Eldor R., Crutchlow M.F. et al. Efficacy and safety of MK-1293 insulin glargine compared with originator insulin glargine (Lantus) in type 2 diabetes: A randomized, open-label clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(9):2229–2237. <https://doi.org/10.1111/dom.13363>.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Contribution of the authors. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; karonova@mail.ru

Черникова Алена Тимуровна, к.м.н., младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; arabicaa@gmail.com

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Information about the authors:

Tatiana L. Karonova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher, Head of Clinical Endocrinology Laboratory of the Institute of Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia; karonova@mail.ru

Alena T. Chernikova, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of Clinical Endocrinology Laboratory of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia; arabicaa@gmail.com

Aleksander Yu. Mayorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Diabetes Prediction and Innovation, Diabetes Institute of Endocrinology, National Medical Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Современный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – эртуглифлозин

Н.А. Петунина[✉], napetunina@mail.ru, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, И.А. Кузина, Н.С. Мартиросян, А.Ю. Сочнева

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

Резюме

Сахарный диабет общепризнан одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют более высокую частоту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с лицами, не имеющими нарушений углеводного обмена. Установлено, что гипергликемия является основным фактором риска развития ишемической болезни сердца и смертности. В реальной клинической практике врачи сталкиваются с проблемой выбора при назначении новых сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Современные возможности и подходы к терапии СД2 способствовали созданию перспективного класса сахароснижающих препаратов, блокирующих почечную реабсорбцию глюкозы, – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Уникальный механизм ингибирования НГЛТ-2 способствует не только улучшению гликемического контроля, но и оказывает кардио- и нефропротективные эффекты у пациентов с СД2 и с высоким кардиоваскулярным риском. Согласно современным рекомендациям при выборе тактики лечения пациентов с СД2 и наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или подтвержденных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний предпочтение отдается агонистам рецепторов ГПП-1 и/или иНГЛТ-2 в сочетании с препаратом первой линии – метформином. В данной статье представлены основные результаты эффективности и безопасности применения эртуглифлозина в ряде клинических исследований и его благоприятного влияния не только на гликемический контроль, но и на кардио- и нефропротективные эффекты. В статье также отражены ключевые результаты обширной программы рандомизированных клинических исследований VERTIS (eValuation of ERTugliflozine efficacy and Safety; оценка эффективности и безопасности эртуглифлозина): с включением пациентов с СД2 и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (VERTIS CV), с СД2 и хронической болезнью почек 3-й стадии (VERTIS RENAL), а также VERTIS MONO, VERTIS MET, VERTIS SITA, VERTIS SU и VERTIS FACTORIAL.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия, сахароснижающая терапия, кардиопротективные и нефропротективные эффекты, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Тельнова М.Э., Кузина И.А., Мартиросян Н.С., Сочнева А.Ю. Современный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – эртуглифлозин. *Медицинский совет.* 2023;17(6):234–240. <https://doi.org/10.21518/ms2022-032>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2 – ertugliflozin

Nina A. Petunina[✉], napetunina@mail.ru, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Irina A. Kuzina, Narine S. Martirosyan, Alexandra Yu. Sochneva

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

Abstract

Diabetes mellitus, a well-known risk of cardiovascular disease (CVD), in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) Hyperglycemia has been found to be an increased risk of coronary heart disease and mortality. In real clinical practice, physicians are faced with the problem of choice when prescribing new hypoglycemic drugs in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Modern possibilities and approaches to the treatment of DM2 have contributed to the creation of a promising class of hypoglycemic drugs that block renal glucose reabsorption - inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT-2). The unique mechanism of SGLT2 inhibition not only improves glycemic control, but also has cardio- and nephroprotective effects in patients with DM2 and at high cardiovascular risk. According to current recommendations, when choosing the tactics of treating patients with DM2 and the presence of risk factors for cardiovascular diseases or confirmed atherosclerotic cardiovascular diseases, preference is given to GLP-1 and/or iSGLT-2 receptor agonists in combination with the first-line drug, metformin. This article presents the main results of the efficacy and safety of ertugliflozin in a number of clinical studies and its beneficial effect not only on glycemic control, but also on cardio- and nephroprotective effects. The article also reflects the key results of an extensive program of randomized clinical trials VERTIS (acronym for eValuation of ERTugliflozine efficacy and Safety; evaluation of the efficacy and safety of ertugliflozin): including patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease (VERTIS CV), with type 2 diabetes and CKD 3rd stage (VERTIS RENAL), as well as VERTIS MONO, VERTIS MET, VERTIS SITA, VERTIS SU and VERTIS FACTORIAL.

Keywords: type 2 diabetes, hyperglycemia, hypoglycemic therapy, cardioprotective and nephroprotective effects, chronic kidney disease

For citation: Petunina N.A., Goncharova E.V., Telnova M.E., Kuzina I.A., Martirosyan N.S., Sochneva A.Yu. Modern inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2 – ertugliflozin. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):234–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-032>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является распространенным хроническим заболеванием во всем мире и связан с неблагоприятными социально-экономическими последствиями [1].

По более ранним прогнозам, к 2040 г. численность взрослого населения с СД должна будет увеличиться до 642 млн человек, из которых 90% с СД 2-го типа (СД2) [2]. Однако, по данным атласа Международной федерации диабета, уже на 2021 г. заболеваемость СД составила 537 млн человек, а к 2030 г. их число достигнет 643 млн и 783 млн к 2045 г. [3, 4].

СД общепризнан как основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а пациенты с СД2 имеют более высокую частоту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с другими патологиями [1].

Известно, что гипергликемия является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [3].

Кроме того, СД2 является одной из ведущих причин хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности (ТПН). В то же время более чем у 40% людей с диабетом может развиваться ХБП [5]. Также известно, что ХБП ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР), который возрастает по мере ухудшения почечной функции [6].

В реальной клинической практике врачи сталкиваются с проблемой выбора при назначении новых сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2 и высоким ССР. Длительное время в российских и зарубежных клинических рекомендациях в качестве терапии 1-й линии для пациентов с СД2 рассматривается метформин. По клиническим рекомендациям 2019 г. Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (ЕАСД, EASD) назначение метформина следует рассматривать у пациентов с избыточной массой тела и СД2 без ССЗ и с умеренным ССР [3]. Кроме того, изучение новых патогенетических механизмов, которые отвечают за поддержание хронической гипергликемии, способствовало в последние годы созданию новых классов сахароснижающих препаратов (ССП) [7]. Среди них такой перспективный класс СПП, блокирующих почечную реабсорбцию глюкозы, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Данный механизм ингибирования иНГЛТ-2 способствует не только улучшению гликемического контроля, но и оказывает кардио- и нефропротективные эффекты

у пациентов с СД2. Обладая уникальным механизмом действия, на уровне почки индуцируя хроническую глюкозурию, иНГЛТ-2 обеспечивают множество клинических преимуществ, включая снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), массы тела, артериального давления. Но особое внимание данная группа препаратов привлекла, когда продемонстрировала снижение сердечно-сосудистых и почечных событий у больных с СД2. Одним из препаратов иНГЛТ-2, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), является эртуглифлозин, который продемонстрировал хорошие эффекты в отношении гликемического контроля, снижения веса и снижения артериального давления [8, 9].

Механизм действия данной группы препаратов основан на блокировании реабсорбции избыточного количества глюкозы в проксимальных почечных канальцах и экскреции до 80 г глюкозы в сут. [10], что способствует снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 0,8–0,9% [7].

Учитывая современные рекомендации, иНГЛТ-2 применяются у пациентов с СД2 как в монотерапии, так и в комплексе с другим сахароснижающим средством. Согласно Российским алгоритмам специализированной помощи больным СД от 2021 г., при выборе тактики лечения пациентов с СД2 и наличием факторов риска ССЗ или подтвержденных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) предпочтение отдается иНГЛТ-2 в сочетании с препаратом 1-й линии – метформином [7].

В то же время Американская ассоциация диabetологов (ADA) и Европейская ассоциация по изучению СД (EASD) в феврале 2020 г. представили совместные рекомендации по лечению СД2, согласно которым, вне зависимости от исходного уровня HbA_{1c} или индивидуальных целевых показателей гликемии, иНГЛТ-2 следует назначать в дополнение к метформину пациентам с СД2 и сердечной недостаточностью (СН), особенно со сниженной фракцией выброса (ФВ), при наличии или отсутствии АССЗ [11].

ЭРТУГЛИФЛОЗИН

Эртуглифлозин является недавно одобренным высокоселективным иНГЛТ-2, разработанным для лечения СД2 [12]. Эффект препарата является дозозависимым. Блокируя обратный захват глюкозы из первичной мочи, он приводит почти к максимальной глюкозурии у пациентов с СД2 в дозах 5 и 15 мг, обеспечивая 87%-ное и 96%-ное от максимально возможного ингибирование

SGLT2 соответственно. Препарат в любой зарегистрированной дозировке одобрен к применению 1 раз в сут., независимо от приема пищи, что является весомым фактором приверженности пациентов к лечению. Эртуглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450, что дает возможность рекомендовать данный препарат одновременно с другими лекарственными средствами [12].

С целью оценки эффективности и безопасности эртуглифлозина была запланирована и практически в полном объеме реализована обширная программа исследований III фазы VERTIS.

Так, в исследовании S.G. Terra et al. (VERTIS MONO) оценивали влияние эртуглифлозина на уровень гликемии при добавлении к немедикаментозной терапии у пациентов, которые не достигли целевых показателей компенсации СД2 на фоне только диетотерапии и модификации образа жизни. После 26 нед. комплексного лечения уровень HbA_{1c} снизился по сравнению с исходными показателями на 0,99 и 1,16% для доз эртуглифлозина 5 мг и соответственно 15 мг [13]. На фоне приема эртуглифлозина продемонстрировано значительное снижение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии. Важно отметить, что достигнутое улучшение гликемического контроля отмечалось на протяжении всего 52-нед. периода исследования [14, 15].

Также было проведено еще одно клиническое рандомизированное исследование (VERTIS MET) для оценки эффективности при применении эртуглифлозина у пациентов с СД2, получавших метформин. На фоне проведения комплексного лечения после 26 нед. среднее изменение по сравнению с исходным уровнем HbA_{1c} составило -0,7 и -0,9% для эртуглифлозина 5 и 15 мг соответственно [15, 16].

Представляют интерес результаты другого исследования (VERTIS SITA), в котором оценивались эффективность и безопасность комбинации эртуглифлозина и ситаглиптина по сравнению с плацебо у пациентов с СД2, с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена на фоне немедикаментозной терапии [17]. Продemonстрировано, что через 26 нед. терапии уровень HbA_{1c} снизился в группах рандомизированных для плацебо на 0,4%. В группе, где пациенты получали комбинацию эртуглифлозина 5 мг и ситаглиптина 100 мг, снижение значения HbA_{1c} составило 1,6%. В то же время на фоне приема эртуглифлозина 15 мг и ситаглиптина 100 мг – уровень HbA_{1c} снизился на 1,7%. Кроме того, показатели ГПН и постпрандиальной гликемии были значительно снижены в группах, где пациенты принимали эртуглифлозин в добавлении к ситаглиптину по сравнению с плацебо [17].

В другом 52-нед. исследовании (VERTIS SU) оценивали безопасность и эффективность эртуглифлозина по сравнению с глимепиридом у пациентов с СД2 в комбинации с метформином, при недостаточном контроле гликемии на фоне приема метформина. Продemonстрировано снижение значений HbA_{1c} на 0,6, 0,6 и 0,7% в группах пациентов, которые получали 5 мг эртуглифлозина, 15 мг эртуглифлозина и глимепирид соответственно [18].

Так, выявленное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходными показателями (на 52-й нед. исследования) было сопоставимо в группе эртуглифлозина 5 мг (-0,6%; $n = 448$), в группах эртуглифлозина 15 мг (-0,6%; $n = 440$) и глимепирида, средняя доза которого составила 3,0 мг (-0,7%; $n = 437$). В данных исследуемых группах на 52-й нед. исследования уровень HbA_{1c} менее 7,0% был достигнут у 34,4, 38,0 и 43,5% пациентов соответственно, что сопровождалось снижением ГПН на 1,0, 1,3, и 0,9 ммоль/л относительно исходных показателей. Существенные различия были продемонстрированы в отношении влияния и на массу тела. Так, после 52 нед. лечения по сравнению с исходными данными масса тела снизилась на 3,0 кг в группе эртуглифлозина 5 мг и на 3,4 кг в группе пациентов, которые принимали 15 мг эртуглифлозина, и отмечено увеличение на 0,9 кг в группе пациентов на фоне терапии глимепирида. Подобная тенденция была выявлена в отношении влияния исследуемых препаратов на показатели систолического артериального давления (САД), которое снижалось на 2,2 и 3,8 мм рт. ст. в группах эртуглифлозина 5 и 15 мг и повышалось на 1,0 мм рт. ст. в группе глимепирида. Кроме того, частота симптоматической гипогликемии была выше при применении глимепирида. Следовательно, эртуглифлозин не уступает глимепириду в отношении снижения уровня HbA_{1c} при добавлении к метформину у пациентов с СД2. Данные результаты были подтверждены и в другом исследовании [19].

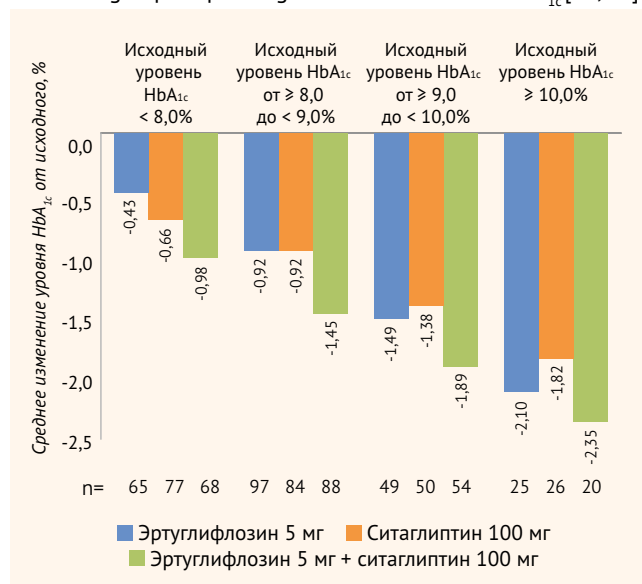
Таким образом, было продемонстрировано, что комбинация метформина и эртуглифлозина в дозе 15 мг не уступала схеме совместного применения глимепирида и метформина в отношении снижения уровня HbA_{1c} через 52 нед. лечения. Обе исследуемые дозы эртуглифлозина обеспечивали клинически значимый гликемический контроль и приводили к снижению как массы тела, так и показателей САД. По сравнению с глимепиридом эртуглифлозин имел более низкую частоту симптоматической гипогликемии, документально подтвержденной и тяжелой гипогликемии.

Оценка эффективности комбинации эртуглифлозина с ситаглиптином при добавлении каждого из препаратов к метформину проводилась в исследовании VERTIS FACTORIAL [19]. На фоне проведенной 26-нед. терапии отмечено значительное снижение уровня HbA_{1c} в группах, которые получали комбинацию эртуглифлозина 5 мг или 15 мг с ситаглиптином 100 мг/сут (-1,5% для обоих; $n = 243$ и 244).

В группах, где добавляли к метформину эртуглифлозин 5 мг (1,0%; $n = 250$), или эртуглифлозин 15 мг (1,1%; $n = 248$), или ситаглиптин 100 мг (1,1%; $n = 247$), показатели эффективности были менее значимыми. Так, на 26-й нед. терапии доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} менее 7,0%, была существенно выше в группах совместного применения эртуглифлозина с ситаглиптином (рис. 1), чем в группах, где только добавлялся эртуглифлозин (5 или 15 мг) или ситаглиптин к метформину ($p < 0,001$ для всех сравнений) [20, 21].

В то же время исследование сердечно-сосудистой безопасности было продемонстрировано в протоколе

● **Рисунок 1.** Анализ сахароснижающей эффективности в подгруппах в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} [20, 21]
 ● **Figure 1.** Analysis of the blood glucose lowering efficacy in the subgroups depending on the initial level of HbA_{1c} [20, 21]



VERTIS CV (Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in type 2 diabetes mellitus participants with vascular disease), оценивающего сердечно-сосудистые исходы эртуглифлозина у пациентов с СД2, результаты которого впервые были представлены на конгрессе ADA в июне 2020 г.

Исследование VERTIS CV – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое управляемое событиями исследование фазы III в параллельных группах, которое включало основное исследование сердечно-сосудистых исходов и 3 дополнительных исследования гликемии. Включено было 8 246 пациентов с СД2 и АССЗ, которые были рандомизированы в группы плацебо или эртуглифлозина 5 или 15 мг. Так, средний возраст составил 64 года, средняя продолжительность СД2 – 12,9 года, средние значения индекса массы тела – 32,0 кг/м² и уровень HbA_{1c} в интервале между 7,0 и 10,5% (среднее значение 8,2%) [22].

Отличительной особенностью исследования VERTIS CV послужило включение больных только с АССЗ (99,9% пациентов), что сопоставимо с характеристикой пациентов в исследовании EMPA-REG OUTCOME, а также наибольший процент больных с СН (23,7% пациентов) по сравнению с предыдущими протоколами (EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI-58 и CANVAS). Характерной чертой результатов исследований EMPA-REG OUTCOME и CANVAS в исследовании VERTIS CV стало то, что не было зафиксировано преимущество назначения эртуглифлозина в отношении снижения частоты наступления первичной конечной точки – неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) (относительный риск (ОР) 0,97; 95% ДИ 0,85–1,11; $p < 0,001$). Анализ данных комбинированной конечной точки, включающей в себя наступление сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН, также не продемонстрировал превосход-

ства эртуглифлозина по сравнению с плацебо (ОР 0,88; 95% ДИ 0,75–1,03; $p = 0,11$ для доказательства «превосходства»). Так, частота наступления сердечно-сосудистой смерти достоверно не снизилась на фоне применения данного препарата (ОР 0,92; 95% ДИ 0,77–1,11; $p = 0,39$). Примечательно, что частота госпитализации по поводу СН в исследовании VERTIS CV уменьшилась на 30% (ОР 0,7; 95% ДИ 0,54–0,9; $p = 0,006$ для доказательства «превосходства») в основной группе по сравнению с группой контроля. Следовательно, результаты исследования, оценивающего сердечно-сосудистые исходы эртуглифлозина, продемонстрировали, что снижение частоты госпитализации по поводу СН является уникальным эффектом группы иНГЛТ-2 [22].

Также представляет интерес 18-нед. субисследование (VERTIS CV substudy) пациентов, которым добавляли эртуглифлозин к инсулинотерапии (≥ 20 ЕД/сут).

Из 8 246 пациентов, рандомизированных в VERTIS CV, 1 065 были включены в субстадию: 68,2% мужчин, средние значения возраста 64,8 года, длительность заболевания СД2) 16,7 года, HbA_{1c} 8,4%. Основная цель субисследования состояла в том, чтобы оценить влияние эртуглифлозина по сравнению с группой плацебо на HbA_{1c} , а также оценить безопасность и переносимость эртуглифлозина. Вторичной целью была оценка влияния эртуглифлозина на уровень глюкозы в ГПН, массу тела, уровень HbA_{1c} , САД, диастолическое артериальное давление (ДАД), также учитывали дозу получаемого инсулина.

Продemonстрировано то, что добавление эртуглифлозина к инсулину (≥ 20 ЕД/сут) у пациентов с СД2 и АССЗ обеспечило клинически значимое улучшение гликемического контроля, а также способствовало снижению массы тела и САД по сравнению с группой плацебо у пациентов с СД2 и ССЗ. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), связанными с лечением, были генитальные кандидозные инфекции у женщин (3,5%). Частота симптоматической гипогликемии была одинаковой в разных группах лечения [23].

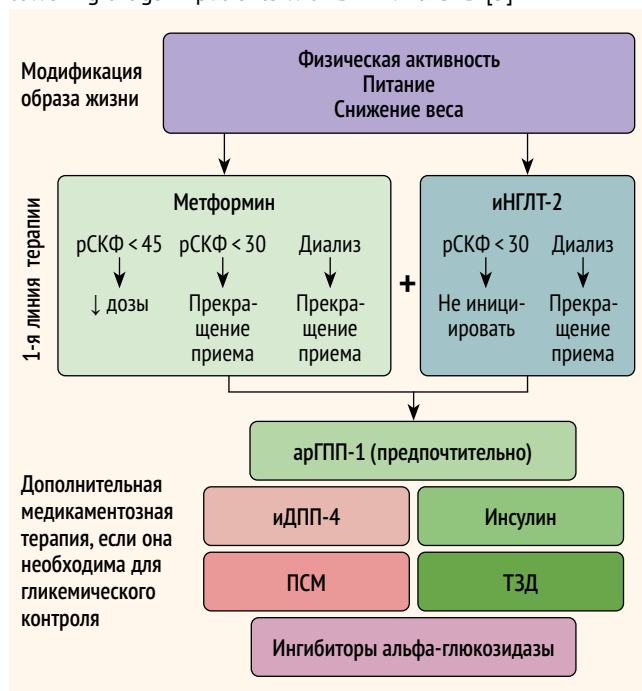
ПРИМЕНЕНИЕ ЭРТУГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

Долгое время основой профилактики и лечения АССЗ и ХБП являлась коррекция таких модифицируемых параметров, как контроль липидов, артериального давления, глюкозы, модификация образа жизни и питания, отказ от курения. В дополнение к указанным стратегиям профилактики и лечения СД и его осложнений за последние годы появились новые препараты и технологии. Среди них следует отметить особую роль иНГЛТ-2 в профилактике и лечении ХБП у пациентов с СД.

Общество KDIGO (Болезнь почек: улучшение глобальных результатов, Kidney Disease: Improving Global Outcomes) в 2020 г. на основании имеющихся данных обновило клиническое руководство по ведению диабета при ХБП и внесло рекомендации по приоритетам иНГЛТ-2 как препаратов 1-й линии терапии наряду с препаратами метформина (рис. 2) [5].

● **Рисунок 2.** Лечебный алгоритм подбора сахароснижающих препаратов у больных СД2 и ХБП [5]

● **Figure 2.** Therapeutic algorithm for selecting blood glucose lowering drugs in patients with DM2 and CKD [5]



Примечание. арГПП-1 – агонисты рецепторов ГПП-1; ТЗД – тиазолидиндионы; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ПСМ – производные сульфонилмочевины.

Данные недавно завершившихся исследований, которые легли в основу современных клинических рекомендаций, свидетельствуют о том, что иНГЛТ-2 способны оказывать долгосрочное положительное влияние на почечные исходы [5, 7, 24–26]. В ранее упомянутое исследование VERTIS CV были включены пациенты с СД2 и установленным АССЗ с исходной рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Помимо сердечно-сосудистых событий в исследовании VERTIS CV были проанализированы почечные исходы.

В данном исследовании отношение рисков смерти от почечных причин составило 0,92, а заместительная почечная терапия или удвоение уровня креатинина в сыворотке крови – 0,81 (95,8% ДИ от 0,63 до 1,04). Таким образом, значительного преимущества эртуглифлозина в отношении почечного комбинированного исхода (смерть от почечных причин, заместительная почечная терапия или удвоение уровня креатинина в сыворотке) не наблюдалось. В то же время предыдущие исследования других ингибиторов НГЛТ-2 показали последовательное снижение риска как альбуминурии, так и клинических почечных комбинированных исходов. Однако следует учесть тот момент, что определения почечных конечных точек различаются в разных исследованиях, следовательно оправдан дальнейший анализ исследования VERTIS CV с учетом этих особенностей [24, 25, 27–29].

Безопасность и эффективность эртуглифлозина также оценивали в двойном слепом рандомизированном исследовании VERTIS RENAL в течение 52 нед. у пациентов

с ХБП. В данном исследовании приняли участие 468 пациентов с исходным средним значением гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 8,2% и 3-й стадией ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составила ≥ 30 , но < 60 мл/мин/1,73 м²).

Умеренное снижение средней рСКФ по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группах, получавших эртуглифлозин на 6-й нед. (первое посещение после рандомизации), за которым последовало небольшое увеличение по сравнению с исходным уровнем с последующим сохранением ниже начальных значений до 52-й нед. лечения. Анализ через 2 нед. после завершения периода лечения по сравнению с начальными значениями показал, что рСКФ вернулась к исходному уровню. Аналогичные результаты были получены в дополнительном анализе, включавшем пациентов, досрочно прекративших прием исследуемого препарата. При анализе общей когорты пациентов доля по снижению рСКФ более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем на 26-й и 52-й нед. была выше в группах, принимавших эртуглифлозин 5 мг и эртуглифлозин 15 мг (на 26-й нед. 10,3 и 8,7% соответственно; на 52-й нед. 13,5 и 14,0% соответственно), чем в группе плацебо (на 26-й нед. 2,6%, на 52-й нед. 7,3%). Снижение рСКФ $> 50\%$ не наблюдалось ни у одного пациента в группе 5 мг эртуглифлозина, у одного (0,7%) в группе эртуглифлозина 15 мг и у 2 пациентов (1,3%) в группе плацебо. Наблюдаемые в данном исследовании после прекращения лечения обратимые изменения рСКФ подтверждают фармакологическую активность эртуглифлозина в данной популяции пациентов, а также гипотезу о том, что снижение рСКФ, наблюдаемое при применении иНГЛТ-2, не является результатом повреждения почек и гемодинамически опосредовано. Связанные с почками НЯ (определяемые как острое повреждение почек, острая преренальная недостаточность или почечная недостаточность) были зарегистрированы в 0,6, 2,5 и 1,3% случаев соответственно. В целом в исследовании VERTIS RENAL эртуглифлозин показал хорошую переносимость, а профиль безопасности в значительной степени соответствовал таковому, наблюдаемому в клинических исследованиях 3-й фазы у пациентов с СД2 и нормальной функцией почек. Наблюдаемая более высокая частота гиповолемии в исследовании в том числе свидетельствует о фармакологической активности препарата у пациентов с ХБП 3-й стадии. Стоит отметить, что большая часть пациентов с гиповолемией принимали диуретики [30].

Механизмы иНГЛТ-2, способствующие нефропротекции, продолжают активно изучаться. Среди протекторных факторов называют усиление проксимального канальцевого натрийуреза, восстановление тубулогломерулярной связи и, как следствие, сокращение объема плазмы, а также снижение системной и канальцевой гипертензии. Использование иНГЛТ-2 также продемонстрировало способность ослабления оксидативного стресса и воспаления при ХБП на моделях.

В предварительном ретроспективном анализе исследования VERTIS RENAL была оценена связь между эртуглифлозином и циркулирующими биомаркерами повреж-

дения почечных канальцев, воспаления, фиброза, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у участников с СД2 и ХБП 3-й стадии. В данный анализ был включен 231 участник исследования VERTIS RENAL, который дал согласие на забор образцов для дополнительного анализа. Участники ретроспективного анализа с СД2 и ХБП 3-й стадии (рСКФ 30–60 мл/мин на 1,73 м²) были рандомизированы в группы эртуглифлозина (5 или 15 мг 1 раз в день) или плацебо. В нем изучалась связь между эртуглифлозином и циркулирующими биомаркерами повреждения почечных канальцев, воспаления, фиброза, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Наиболее значимое наблюдение данного исследования было ассоциировано со снижением циркулирующих уровней KIM-1 (молекула повреждения почек 1, Kidney Injury Molecule-1) при лечении эртуглифлозином по сравнению с плацебо через 26 и 52 нед. (рис. 3), независимо от исходной функции почек, что дает предположение о канальцевых защитных эффектах молекулы. KIM-1 является биомаркером острого и хронического повреждения почечных канальцев. Таким образом, эртуглифлозин ассоциировался с устойчивым снижением KIM-1 у пациентов с СД2 и 3-й стадией ХБП независимо от исходной функции почек [31].

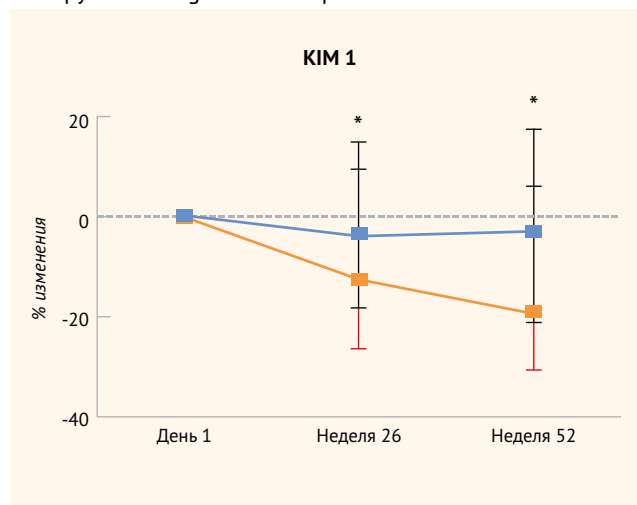
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты иНГЛТ-2 представляют собой современную группу сахароснижающей терапии, которые приводят к глюкозурии, снижению веса и значений HbA_{1c}.

Эртуглифлозин показал хороший профиль эффективности и безопасности, в том числе со стороны сердечно-сосудистых и почечных событий.

● **Рисунок 3.** Изменение молекулы-1 повреждения почек (KIM-1) после лечения эртуглифлозином и плацебо

● **Figure 3.** Change in kidney injury molecule-1 (KIM-1) after therapy with ertugliflozin and placebo



* $p < 0,05$

Эти данные были продемонстрированы в 7 рандомизированных исследованиях III фазы, включая VERTIS CV с участием пациентов с СД2 и установленным АССЗ и VERTIS RENAL с участием пациентов с СД2 и ХБП 3-й стадии.

Благодаря хорошему профилю эффективности и безопасности эртуглифлозин представляет собой еще один важный инструмент в управлении углеводного обмена у пациентов с СД2.

Поступила / Received 28.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2022
Принята в печать / Accepted 22.12.2022

Список литературы / References

- Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., Manne-Goeher J., Atun R., Barnighausen T. et al. The Global Economic burden of Diabetes in Adults Aged 20–79 Years: a Cost-Of-Illness Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):423–430. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30097-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30097-9).
- Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J. Type 2 Diabetes. *Lancet.* 2017;389(10085):2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- Eknoyan G., Lameire N., Wheeler D.C., Jadoul M., Winkelmayer W.C., Arici M. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1–S115. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., 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>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Видулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2021;24(1S):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1S):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. *Drugs.* 2018;78(4):513–519. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0878-6>.
- Liu L., Shi F.H., Xu H., Wu Y., Gu Z.C., Lin H.W. Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2022;12:752440. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.752440>.
- Gerich J. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27(2):136–142. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x>.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487–493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
- Dagogo-Jack S., Liu J., Eldor R., Amorin G., Johnson J., Hille D. et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):530–540. <https://doi.org/10.1111/dom.13116>.
- Terra S.G., Focht K., Davies M., Frias J., Darekar A. et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):721–728. <https://doi.org/10.1111/dom.12888>.
- Aronson R., Frias J., Goldman A., Darekar A., Laurant B., Terra S.G. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1453–1460. <https://doi.org/10.1111/dom.13251>.
- Kovacic N., Chavez B. Ertugliflozin (Steglatro): A New Option for SGLT2 Inhibition. *P T.* 2018;43(12):736–742. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559584/>.

16. Rosenstock J., Frias J., Pall D., Charbonnel B., Pascu R., Saur D. et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):520–529. <https://doi.org/10.1111/dom.13103>.
17. Miller S., Krumins T., Zhou H., Huyck S., Johnson J., Golm G. et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):253–268. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0358-0>.
18. Hollander P., Liu J., Hill J., Johnson J., Jiang Z.W., Golm G. et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):193–207. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0354-4>.
19. Hollander P., Hill J., Johnson J., Wei Jiang Z., Golm G., Huyck S. et al. Results of VERTIS SU extension study: Safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1335–1343. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1583450>.
20. Pratley R.E., Eldor R., Raji A., Golm G., Huyck S.B., Oiu Y. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1111–1120. <https://doi.org/10.1111/dom.13194>.
21. Салухов В.В., Ильинская Т.А. Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2020;(7):32–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-32-41>.
22. Salukhovich V.V., Ilyinskaya T.A. New SGLT2 inhibitor ertugliflozin: safe and effective in the management of type 2 diabetes. *Meditinskiy Sovet.* 2020;(7):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-32-41>.
23. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S., Mancuso J., Huyck S., Masiukiewicz U. et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
24. Lingvay I., Greenberg M., Gallo S., Shi H., Liu J., Gantz I. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(7):1640–1651. <https://doi.org/10.1111/dom.14385>.
25. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., Von Eynatten M., Matthews M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
26. Neal B., Perkovic V., Matthews D.R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>.
27. The American Diabetes Association (ADA) "Standards of Medical Care in Diabetes" *Diabetes Care.* 2022;45(1):S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc22-SINT>.
28. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
29. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompaint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
30. Cherney D., Charbonnel B., Cosentino F., Dagogo-Jack S., McGuire D.K., Pratley R. et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia.* 2021;64(6):1256–1267. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05407-5>.
31. Grunberger G., Camp S., Johnson J., Huyck S., Terra S.G., Mancuso J.P. et al. Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):49–66. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0337-5>.
32. Liu H., Sridhar V.S., Lovblom L.E., Lytvyn Y., Burger D., Burns K. et al. Markers of Kidney Injury, Inflammation, and Fibrosis Associated With Ertugliflozin in Patients With CKD and Diabetes. *Kidney Int Rep.* 2021;6(8):2095–2104. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.022>.

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; napetunina@mail.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_ev@list.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; milena.telnova@mail.ru

Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; mia986@mail.ru

Мартirosян Нарине Степановна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; narinarine@mail.ru

Сочнева Александра Юрьевна, ординатор кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1609-9645>; alexandrasochneva@gmail.com

Information about the authors:

Nina A. Petunina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; napetunina@mail.ru

Ekaterina V. Goncharova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_ev@list.ru

Milena E. Telnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; milena.telnova@mail.ru

Irina A. Kuzina, Teaching Assistant of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; mia986@mail.ru

Narine S. Martirosyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; narinarine@mail.ru

Alexandra Yu. Sochneva, Resident of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1609-9645>; alexandrasochneva@gmail.com

Анализ конкуренции и уровня доминирования на рынке продуктов для лечения сахарного диабета в России

Н.И. Марков, <https://orcid.org/0000-0002-4341-0611>, marnickil@mail.ru

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

Резюме

Введение. В условиях роста количества больных сахарным диабетом для компаний и руководства страны высока значимость расстановки сил на рынке товаров для лечения сахарного диабета. От состояния конкуренции на рынке зависят регуляторные меры и управленческие решения.

Цель. Проанализировать динамику доминирования и конкуренции на рынках терапевтических товаров для лечения сахарного диабета и товаров для мониторинга и тестирования.

Материалы и методы. Было учтено разделение данных рынков по товарным группам, а также по коммерческому и государственному сегментам. В качестве инструментов анализа использованы индексы Герфиндаля – Хиршмана, Линда, скорректированный индекс Холла – Тайдмана, коэффициенты концентрации и матрица SV (strength / variety), расчеты производились на основе данных IQVIA с 2004 г. по 3-й квартал 2022 г.

Результаты. На рынке инсулинов и аналогов обнаружено доминирование трех зарубежных компаний, попавших в квадранты В4 и G. Рынок глюкозоснижающих препаратов самый конкурентный, он чаще других рынков попадал в квадрант RO, в доминирующую группу, в зависимости от сегмента, с разной частотой входили зарубежные и отечественные компании. На рынке других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма обнаружено доминирование как трех зарубежных и одной российской компаний в квадрантах В4 и G, так и большего количества компаний. На рынках тест-полосок, инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы и ланцетов устойчиво доминировали несколько зарубежных и одна российская компании, попавшие в квадранты В4 и G.

Выводы. Рынок товаров для лечения сахарного диабета имеет высокую концентрацию на его участках. Результаты показывают историческое развитие исследуемых рынков, роль коммерческого и государственного сегмента на них, служат фундаментом для исследований влияния событий внешней среды на российский рынок товаров для лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: анализ конкуренции, экономическое доминирование, матрица SV, индекс Герфиндаля – Хиршмана, фармацевтическое производство, сахарный диабет

Для цитирования: Марков Н.И. Анализ конкуренции и уровня доминирования на рынке продуктов для лечения сахарного диабета в России. *Медицинский совет.* 2023;17(6):242–263. <https://doi.org/10.21518/ms2023-018>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of competition and the level of dominance in the antidiabetics market of Russia

Nikolay I. Markov, <https://orcid.org/0000-0002-4341-0611>, marnickil@mail.ru

Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Amid reports of a growing number of diabetic patients, the antidiabetics market players positioning is highly important for companies and the country's leadership. The regulatory measures and management decisions depend on the competitive situation in the market.

Aim. Analysis of the changes in the level of dominance on the markets for antidiabetics and blood glucose monitors and meters.

Materials and methods. The distribution of these markets by product groups, as well as by commercial and public procurement segments has been taken into account. The Herfindahl-Hirschman and Linda indices, the adjusted Hall-Tideman index, concentration ratios and the SV matrix (strength/variety) were used as analysis tools, and the calculations were made on the basis of IQVIA data for the period from 2004 to the 3rd quarter of 2022.

Results. The dominance of three foreign companies that fell into the B4 and G quadrants was detected in the insulin and insulin analogues market. The glucose-lowering drugs market is the most competitive, it fell into the RO quadrant more often than other markets, and the dominant group, depending on the segment, included foreign and domestic companies with different frequency. The dominance of both three foreign and one Russian companies in the B4 and G quadrants, as well as a larger number of companies, was identified in the market for other alimentary tract and metabolism products. Several foreign and one Russian company that were identified into the B4 and G quadrants steadily dominated in the markets for blood glucose test strips, glucose monitors and meters and accessories, and lancets.

Conclusions. The antidiabetics market is highly concentrated in its segments. The results show the historical development of the studied markets, the role of the commercial and public procurement segments in them, and serve as the foundation for studying the impact of environmental events on the Russian antidiabetics market.

Keywords: analysis of competition, economic dominance, SV matrix, Herfindahl-Hirschman index, pharmaceutical manufacture, diabetes mellitus

For citation: Markov N.I. Analysis of competition and the level of dominance in the antidiabetics market of Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):242–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-018>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является стремительно распространяющимся заболеванием в России и по всему миру. По данным Международной федерации диабета (IDF), среди взрослого населения диабетом страдают 537 млн человек, при этом порядка 3 из 4 больных диабетом проживают в странах с низким или средним уровнем доходов, а порядка 1 из 2 диабетиков не знают о своем диагнозе¹. По данным Регистра сахарного диабета, в Российской Федерации по состоянию на 1 июля 2022 г. было выявлено 274 983 случая заболевания сахарным диабетом 1-го типа, или инсулинозависимым типом сахарного диабета, (СД1), а также 4 559 168 случаев заболевания сахарным диабетом 2-го типа, или инсулиннезависимым типом сахарного диабета, (СД2)², однако, по заявлению Минздрава, реальная цифра составляет порядка 10,5 млн случаев СД всех типов. СД являлся причиной 62 223 случаев временной нетрудоспособности за 2020 г. (82 066 случаев в 2019 г.)³, а также является одной из основных причин инвалидизации⁴.

В России существуют перспективы для улучшения системы здравоохранения в области СД, т. к., по отчету IDF о распространении в мире СД1, ожидаемая продолжительность жизни 10-летнего ребенка с обнаруженным СД1 находится в интервале от 40 до 54 лет на уровне других развивающихся стран, как Казахстан, Бразилия, Марокко (при этом аналогичный показатель в развитых и некоторых развивающихся странах попадает в интервалы от 55 до 69 лет или более 70 лет)⁵. Точная и своевременная диагностика значительно снижает количество смертельных исходов по причине неверно поставленного диагноза, что было испытано в ходе проведения информационных кампаний в развитых и развивающихся странах.

Ожидается, что в последующие годы «диабетический» и эндокринологический рынок будет расти [1]. При этом для рынка продуктов для лечения СД характерно разделение на продукты для терапии СД и продукты для мониторинга и тестирования [2]. Терапевтические продукты под-

разделяются на инсулины, оральные гипогликемические агенты, препараты для лечения диабетических осложнений, но существуют и прочие разделения, в них ключевым является отделение инсулинов от других препаратов.

Взгляд на рынок терапевтических продуктов для лечения сахарного диабета

По данным IQVIA, объем розничного сегмента лекарственных препаратов для больных СД составлял в 2021 г. 22,9 млрд руб., из которых 1,4 млрд руб. приходится на группу «Инсулины и аналоги», 19,1 млрд руб. – на группу «Глюкозоснижающие препараты, за исключением инсулинов» и 2,4 млрд руб. – на группу «Другие препараты для пищеварительного тракта и метаболизма». Объем государственного сегмента по аналогичным продуктам составил в 2021 г. 38,9 млрд руб., из которых 25,9 млрд руб. приходится на «Инсулины и аналоги», 12,5 млрд руб. – на «Глюкозоснижающие препараты, за исключением инсулинов» и 0,5 млрд руб. – на «Другие препараты для пищеварительного тракта и метаболизма»⁶. В данных IQVIA дополнительно указывается группа товаров «Препараты против ожирения». В этой группе единственный производитель PROMOMED, продажи которого составили в 2021 г. 317,1 млн руб. В силу монополии в данной группе товаров она в дальнейшем в статье рассматриваться не будет. На рынке инсулинов и аналогов ярко выражено влияние государственного сегмента, для других препаратов коммерческий сегмент имеет более значительные объемы. В данной работе будет проанализировано доминирование для каждой группы препаратов как для розничного, так и для государственного сегмента, что позволит сделать более полные выводы относительно расстановки сил производителей на рынке препаратов для больных СД.

На конкурентную обстановку на рынке лекарственных препаратов могут влиять факторы, выделенные в более ранних исследованиях российского фармацевтического рынка: в России ярко выражен государственный сегмент ЛП, составивший в 2021 г. более 50% при объеме 1166 млрд руб., по данным DSM Group; существуют вмешательства в ценообразование на рынке [3] в виде установки предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важные лекарственные препараты (ЖНВЛП), в список которых входят и препараты для лечения СД; в государственных закупках при прочих равных условиях существует правило, по которому предпочтение отдается отечественному производителю лекарственного препарата, что снижает уча-

¹ International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures. About Diabetes. 2022. Available at: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.

² Регистр сахарного диабета. Распространенность СД 1 и 2 типа в РФ. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>.

³ Росстат. Здравоохранение в России. Статистический ежегодник. 2021. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>.

⁴ Коммерсантъ. Минздрав: каждый 15-й россиянин страдает диабетом. Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/5546605>.

⁵ IDF. Type 1 diabetes estimates in children and adults. Available at: <https://diabetesatlas.org/2022-reports/>.

⁶ IQVIA. Diabetes Market. Available at: <https://www.iqvia.com/solutions/therapeutics/diabetes>.

стие зарубежных компаний в государственном сегменте торговли лекарственными препаратами. Также в России распространена практика производства дженериков [4, 5], что ужесточает конкуренцию в розничной торговле и создает барьеры для консолидации среди производителей ЛП. Однако в России существует единственная компания, которая осуществляет полный цикл производства инсулинов – компания «Герофарм»⁷, при этом среди ее конкурентов по диабетическому сегменту – зарубежные гиганты Novo Nordisk с производством полного цикла⁸, Sanofi-Aventis, Eli-Lilly. Несмотря на то что существуют мнения о способности российских компаний обеспечивать и более значительный спрос на инсулины⁹, значение зарубежных компаний с учетом структуры рынка терапевтических продуктов для сахарных диабетиков остается высоким, а также по отдельным категориям товаров может быть более выражена зависимость от импорта [6].

Если в более раннем исследовании конкуренции среди производителей ЛП на розничном рынке в России не было выявлено доминирования [7], то на рынке ЛП диабетической направленности может быть выявлено доминирование зарубежных компаний, ввиду наличия большого числа крупных иностранных игроков на рынке. Однако для лечения диабета необходимы не только ЛП, но и сопроводительный мониторинг состояния здоровья пациента.

Взгляд на рынок диабетических продуктов для мониторинга и тестирования

На данном рынке есть существенные отличия в поведении потребителей относительно рынка инсулинов и специфических ЛП. Когда пациенту прописывают инсулин, то у потребителя ограничена свобода выбора того товара, который он будет использовать при лечении. Альтернативы у пациента существуют, когда у ЛП есть аналоги или дженерики [8].

На рынке продуктов для мониторинга и тестирования ключевое значение имеет потребительский маркетинг: врач может прописать регулярное измерение показателей крови, а выбор приборов для мониторинга (например, глюкометров) остается за пациентом. Получается, что на рынке продуктов для мониторинга и тестирования у потребителя наблюдается широкий простор для выбора. Для этого рынка будут сильнее проявляться тренды, которые наблюдались в связи с пандемией COVID-19 [9], например, повышение значения торговли безрецептурными товарами в онлайн [10, 11]. Также у производителей открываются возможности для поставки не только дистрибьюторам, но и напрямую аптекам либо маркетплейсам [12].

На данном рынке товары, как и в случае с терапевтическими, необходимо классифицировать для более детального изучения доминирования.

По данным IQVIA, объем рынка розничной торговли аксессуарами, глюкометрами, тест-полосками и ланцетами в 2021 г. составил порядка 10,1 млрд руб., при этом

более 86% этого объема приходится на розничную торговлю тест-полосками, а рынок ланцетов составляет всего 2%, или 200,6 млн руб.¹⁰, что свидетельствует о главенствующей коммерческой роли тест-полосок для производителей глюкометров.

Объем государственного сегмента тест-полосок составлял в 2021 г. 8,69 млрд руб., при этом объем государственного сегмента глюкометров составлял всего 42,8 млн руб. Это свидетельствует о том, что совокупный рынок тест-полосок в России составляет более 17,3 млрд руб., при этом значимость коммерческого и государственного сегмента на нем сопоставима.

Доминирование на перечисленных участках рынка будет рассматриваться отдельно, потому что каждый из них является неотъемлемой частью рынка товаров для мониторинга: у всех перечисленных товаров схожая клиентская база, а также сами товары взаимно дополняют друг друга.

Среди российских производителей подобных товаров выделяется компания «ЭЛТА», которая производит и глюкометры, и тест-полоски, и прочее медицинское оборудование. При этом она не является самой крупной, и у нее существуют более крупные конкуренты в виде зарубежных Roche, Johnson & Johnson, Ascensia Diabetes Care. При этом, как и на рынке терапевтических продуктов, необходимых для больных СД, большинство компаний – иностранные.

Исследование конкуренции и доминирования на рынке продуктов для лечения СД является актуальным с точки зрения производителей товаров на данном рынке, ввиду возможности использования результатов для выстраивания плана дальнейших действий, а также увеличивающегося числа больных СД. С точки зрения государства, подобные исследования служат базой для принятия решений о регуляторной политике на данном рынке.

В России исследования конкуренции, посвященные данному рынку, немногочисленны. Существует исследование компании Technavio, в котором аналитики оценивали конкурентную среду на мировом рынке эндокринологии и диабета. В рамках своей работы они размещали 20 лидирующих компаний на матрице «Позиционирование производителя – Рыночное позиционирование» (Vendor positioning – Market positioning). По горизонтальной оси компании размещались по группам «Чистая игра» (Pure play), «Фокусирование на категории» (Category focused), «Фокусирование на отрасли» (Industry focused), «Диверсификация» (Diversified)¹¹. Доступ к исследованию Technavio закрыт, и оно не фокусируется на российском рынке. Примененный в нем метод не отражает исторических изменений ситуации на рынке, что подчеркивает актуальность текущей работы.

Цель данного исследования – оценка динамики конкуренции на российском рынке продуктов для лечения сахарного диабета. Отдельно будут рассмотрены рынки терапевтических продуктов для лечения сахарного диабета и рынки продуктов для мониторинга. При этом конкуренция будет оцениваться как на коммерческом, так и на госу-

⁷ Администрация СПб. Режим доступа: <https://www.gov.spb.ru/press/governor/233384/>.

⁸ Novo Nordisk. Режим доступа: <https://www.novonordisk.ru>.

⁹ ТАСС. Эксперт считает, что Россия имеет базу для производства отечественного инсулина. Режим доступа: <https://tass.ru/ekonomika/16301557>.

¹⁰ IQVIA. Blood Glucose Monitoring. Available at: <https://www.iqvia.com/library/infographics/continuous-glucose-monitoring>.

¹¹ Technavio. Endocrinology Drugs Market by Therapy Area, Distribution channel, and Geography - Forecast and Analysis 2023-2027. Available at: <https://www.technavio.com/report/endocrinology-drugs-market-industry-analysis&nowebp>

● **Таблица.** Матрица SV (Strength / Variety) [14]

● **Table.** SV matrix (Strength / Variety) [14]

	30% < CRSV < 65%	65% < CRSV < 100%
0,1 < HTSV < 1	Квадрант I ("IKEA") Суммарная доля доминирующих компаний невысока, при этом они друг от друга сильно отличаются. Такая ситуация характерна для отраслей, где низкий барьер для входа новых игроков, но при этом существуют крупные игроки, которые сильно выделяются	Квадрант G ("Gazprom") Доминирующее ядро составляет большую долю рынка, при этом внутри ядра компании сильно дифференцированы. Это означает, что на рынке присутствуют суперальфы, которые занимают ключевую позицию на рынке и способствуют созданию барьеров для роста более мелких компаний
0 < HTSV < 0,1	Квадрант RO ("Red Ocean") Сумма долей доминирующих компаний относительно невысокая при низкой дифференциации, что говорит о присутствии на рынке альфа-компаний, вынужденных конкурировать между собой и с бетами, и гаммами	Квадрант B4 («Большая четверка») Доминирующее ядро занимает большую долю при низкой дифференциации, что указывает на присутствие сопоставимых между собой крупных альфа-компаний на рынке. Цель игроков на таком рынке – не допустить попадания в доминирующую группу новых игроков

дарственном сегменте фармацевтического рынка. Анализ, проведенный с помощью анализа уровня концентрации и дифференциации, а также их исторических изменений с помощью матрицы SV (Strength / Variety), поможет получить подробную информацию о расстановке сил на рынке и о компаниях, которые представляют собой доминирующее ядро, а также наблюдать изменения на рынке, связанные с событиями, происходящими во внешней среде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первым шагом в анализе конкуренции и доминирования на каждом из рынков стоит провести оценки индекса Герфиндала – Хиршмана (HHI), который показывает, в какой мере рынок монополизирован или олигополизирован. Если HHI оказывается равен 10 000, то это будет означать, что на рынке единственный игрок занимает 100% рынка. Если HHI получился меньше 1000, то рынок можно считать конкурентным [13], доминирующей группы на нем с достаточной вероятностью выявлено не будет. Если HHI больше 2500 или находится в пределах от 1000 до 2500, то следует обратить внимание на данный рынок с точки зрения наличия на нем доминирующей группы. Инструмент, который будет применяться для этого – матрица SV (Strength / Variety) [14], для построения которой размер доминирующей группы определяется с помощью индекса Линда [15, 16]. Доминирование считается выявленным, когда индекс Линда прекращает убывание. Далее выявленный размер доминирующей группы применяется для вычисления параметров матрицы SV. Суммарная доля, которую занимают компании доминирующей группы, является их коэффициентом концентрации и обозначается как CRSV. Значение CRSV на матрице SV откладывается по горизонтали и измеряется в пределах от 30 до 100%.

Второй параметр, который вычисляется для матрицы SV, – скорректированный на размер доминирующей группы индекс Холла – Тайдмана. Он показывает, насколько значительно друг от друга отличаются компании внутри выявленной доминирующей группы. Данный показатель обозначается как HTSV и измеряется в пределах от 0 до 1, где 1 – очень высокая дифференциация, а 0 – очень низкая дифференциация компаний внутри доминирующей группы¹².

Интерпретируется матрица SV с помощью терминологии теории экономического доминирования (ТЭД), в которой приводится классификация компаний на рынке [17]: альфа-компании являются лидирующими, они обладают высокими институциональными возможностями, имеют средства на внедрение новых технологий в отрасли и являются пионерами в применении передовых инноваций, а также способны привлекать выгодное финансирование. Бета-компании не обладают институциональными возможностями альфа-компаний, но могут быть лидирующими в отдельных нишах. Гамма-компании – это все остальные компании, которые существуют на рынке. В *таблице* приведена матрица SV с пояснением к каждому ее квадранту.

Матрица SV уже применялась для анализа конкуренции и уровня доминирования на розничном фармацевтическом рынке России среди производителей ЛП, дистрибьюторов и аптечных сетей [7], а также на рынке аудиторских услуг [13], автомобильном рынке Бразилии и ЮАР [18, 19], рынке премиальных автомобильных брендов [20], международных рынках минеральных удобрений и систем образования [21, 22].

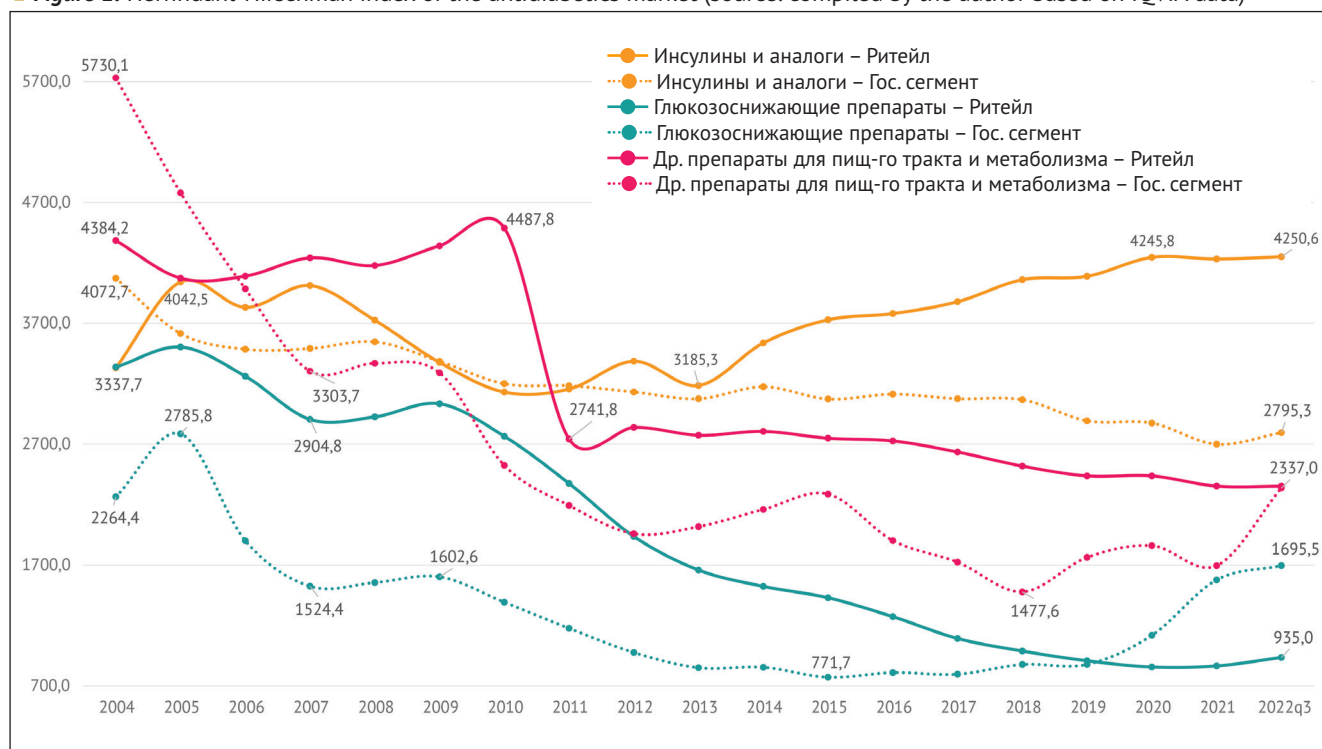
РЕЗУЛЬТАТЫ

В качестве источника для вычисления долей компаний на каждом сегменте рынка продуктов для больных СД в работе используются данные IQVIA. Источник этих данных – аудит IQVIA. При вычислении долей были использованы денежные показатели продаж по каждой группе товаров в коммерческом и государственном сегментах. При этом следует отметить, методология расчета долей может отличаться для рынка продуктов для мониторинга и тестирования. Ввиду того что большую долю продаж компаний на этом рынке составляют тест-полоски, то доли рынка, рассчитанные на основе натуральных показателей продаж (в единицах), будут хорошо отражать расстановку сил компаний по распространенности их продуктов на рынке. Однако для расчета долей компаний на основе натуральных показателей необходимо производить переоценку количества проданных тест-полосок, потому что часть тест-полосок идут в комплекте с глюкометром и такой товар заносится IQVIA в категорию «Медицинские инструменты и аксессуары по измерению

¹² С расчетом параметров матрицы SV более подробно можно ознакомиться на <https://svmatrix.online>.

● **Рисунок 1.** Индекс Герфиндаля – Хиршмана на рынке терапевтических продуктов для лечения сахарного диабета (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 1.** Herfindahl-Hirschman index of the antidiabetics market (source: compiled by the author based on IQVIA data)



уровня глюкозы в крови», а не в категорию «Тест-полоски». В связи с этим доли компаний в текущей работе будут рассчитаны на основе денежных показателей продаж. Первым шагом в анализе ситуации на каждом рынке будет анализ индекса Герфиндаля – Хиршмана, затем будет проведен анализ с помощью матрицы SV.

Индекс Герфиндаля – Хиршмана на рынке терапевтических товаров для лечения сахарного диабета

Данные о продажах терапевтических продуктов для лечения СД на российском рынке были доступны с 2004 по 2021 г. и за 3-й квартал 2022 г. Доли компаний были вычислены с учетом структуры рынка: товары были разделены на «Инсулины и аналоги», «Глюкозоснижающие препараты» (за исключением инсулинов), «Другие препараты для пищеварительного тракта и метаболизма». Также отдельно рассматриваются ритейл (коммерческий сегмент рынка) и государственный сегмент (все продажи, кроме ритейла). Результаты вычисления динамики ННН приведены на рис. 1.

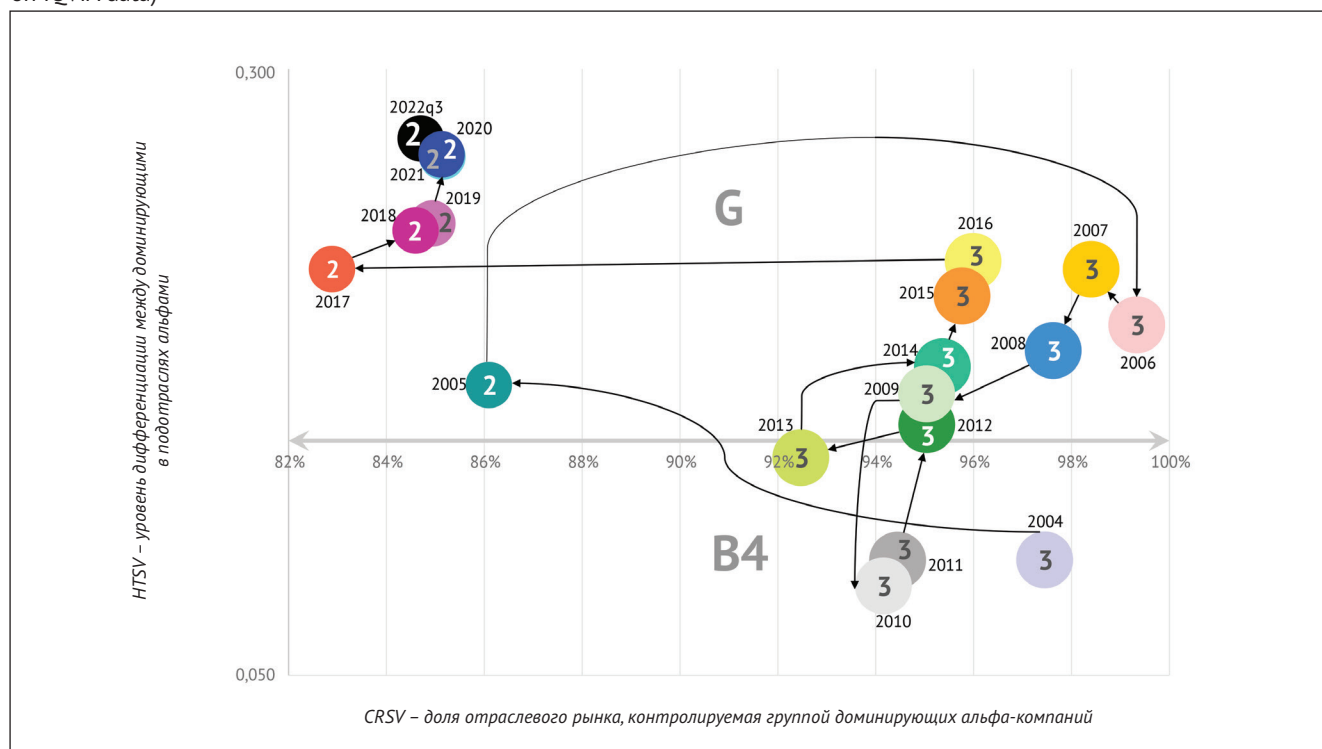
За рассматриваемый период концентрация внутри товарных рынков изменилась: если в период с 2004 по 2007 г. самым концентрированным был рынок «Других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма», то, начиная с 2011 г., самым концентрированным остается рынок «Инсулинов и аналогов». При этом на коммерческом сегменте ННН на рынке «Инсулинов и аналогов» стабильно растет начиная с 2013 г., и в 3-м квартале 2022 г. индекс составил более 4 250, что указывает на сильную концентрацию на рынке. На государственном сегменте рынка «Инсулинов и ана-

логов» наблюдалось незначительное понижение концентрации, которое к 2021 г. остается на высоком уровне – порядка 2700. Снижение концентрации на государственном сегменте происходило за счет того, что Novo Nordisk, стабильно занимавший до 2011 г. более 40% рынка, стал уступать свою долю конкурентам в виде Sanofi-Aventis и Eli Lilly. Также стоит упомянуть повышение доли «Герофарм» с 4 до 13,6% в период с 2016 по 2021 г., что также повлияло на снижение концентрации на рынке.

На рынке «других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма» самое значительное падение концентрации наблюдалось с 2004 по 2012 г. как в коммерческом, так и в государственном сегментах. В государственном сегменте компания Menarini изначально занимала первую позицию по доле, но затем вынуждена была конкурировать с крупными Woerwag Pharma и Viatris, а также с 2011 г. стала заметно прирастать доля «Фармстандарта», которая начиная с 2012 г. составляла каждый год от 20 до 40%, что указывает на действие предпочтений в отношении отечественных компаний в государственном сегменте. Прирост доли «Фармстандарта» и потерю доли Menarini можно было наблюдать и на коммерческом сегменте, однако в ритейле доля «Фармстандарта» колеблется в пределах от 20 до 30%.

Что касается рынка глюкозоснижающих препаратов (за исключением инсулинов), на нем тоже произошло понижение концентрации. В коммерческом сегменте это происходило за счет потери доли рынка компаниями Menarini и Servier, которые до 2009 г. суммарно занимали более 70% рынка, в последние годы за лидирующие

● **Рисунок 2.** Матрица SV на коммерческом сегменте рынка инсулинов и аналогов (составлено автором на основе данных IQVIA)
 ● **Figure 2.** SV matrix in the commercial segment of the insulins and insulin analogues market (compiled by the author based on IQVIA data)



позиции на рынке конкурируют Novo Nordisk, Novartis, Merck, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim. За годы корона-кризиса наблюдается повышение концентрации в государственном сегменте рынка глюкозоснижающих препаратов, это происходило за счет укрепления позиций AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis. Фармстандарт в государственном сегменте данного рынка выделяется несильно и занимает менее 10% рынка.

Исходя из анализа ННН на рынке терапевтических препаратов для лечения СД, можно утверждать, что самым конкурентным за последние годы является рынок глюкозоснижающих препаратов (кроме инсулинов), самым концентрированным является рынок инсулинов и аналогов. Рынок других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма обладает средним уровнем концентрации. Данные утверждения следует проверить с помощью построения матриц SV для каждого из перечисленных рынков, чтобы понять, как менялась конкурентная среда внутри них.

Матрицы SV на рынке терапевтических препаратов для лечения сахарного диабета

Первым будет рассмотрен рынок инсулинов и аналогов, который, исходя из ННН, оказался самым концентрированным на рынке терапевтических товаров. Следует отметить, что объем коммерческого сегмента инсулинов и аналогов составлял в 2020 г. 1,38 млрд руб., в 2021 г. – 1,42 млрд руб., в то время как объем за соответствующие периоды в государственном сегменте составил 26,4 млрд руб. и 25,8 млрд руб., что указывает на ключевую роль государственного сегмента для оперирующих на данном

рынке компаний. Матрица SV для коммерческого сегмента рынка инсулинов и аналогов представлена на рис. 2 (таблицы с результатами расчетов можно найти на <https://disk.yandex.ru/i/2aGAygpQBTlRSQ>).

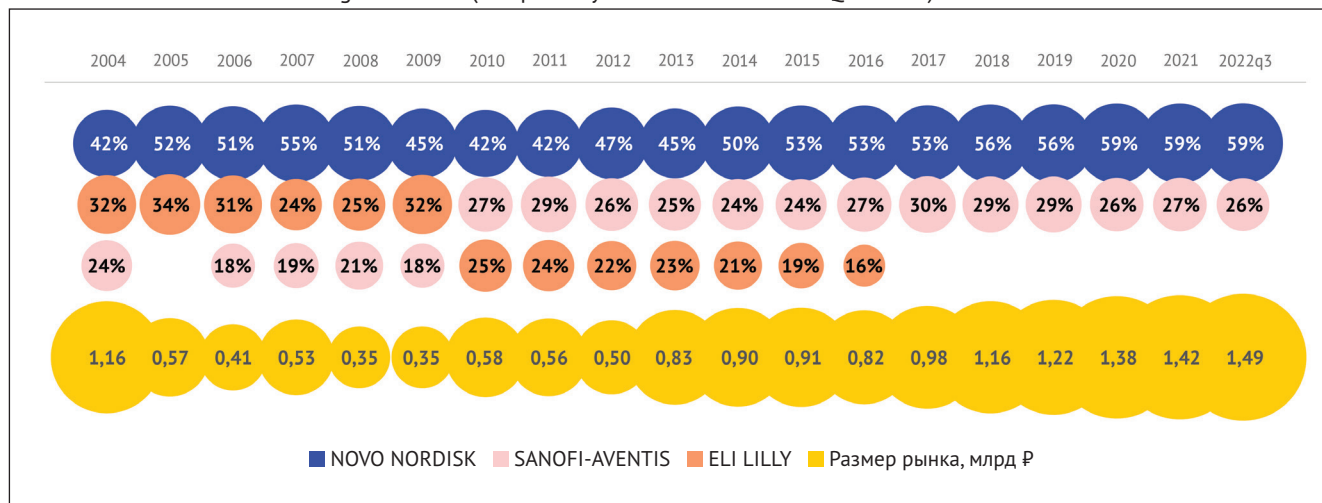
Как можно видеть из матрицы, коммерческий сегмент рынка инсулинов и аналогов находился в состоянии «естественной олигополии» в квадранте B4 в 2004, 2010, 2011 и 2013 гг. В другие периоды отрасль находилась в квадранте G, что означало наличие на рынке суперальфы, которая значительно превосходит конкурентов по рыночной силе. Такой суперальфой является Novo Nordisk. В доминирующее ядро за все время наблюдения входили только зарубежные компании Novo Nordisk, Sanofi-Aventis и Eli Lilly. Более детально динамику долей компаний, входящих в доминирующее ядро, можно увидеть на рис. 3.

Как можно заметить, начиная с 2017 г. доминирующими устойчиво остаются Novo Nordisk и Sanofi-Aventis, при этом их концентрация превосходит 80%, что говорит о значительной рыночной силе доминирующего ядра, при этом Novo Nordisk является суперальфа-компанией. При этом объем рынка падал до 2009 г., в то время как Eli Lilly теряла свою долю рынка. С 2010 до 2021 г. объем рынка возрос с 580 млн руб. до 1,42 млрд руб. (при этом за 3 квартала 2022 г. объем рынка уже превзошел 2021 г.), при этом Eli Lilly продолжала терять долю рынка, утратив доминирующее положение.

Далее стоит рассмотреть матрицу SV на государственном сегменте рынка инсулинов и аналогов, т. к. его объем значительно превосходит величину коммерческого сегмента (рис. 4).

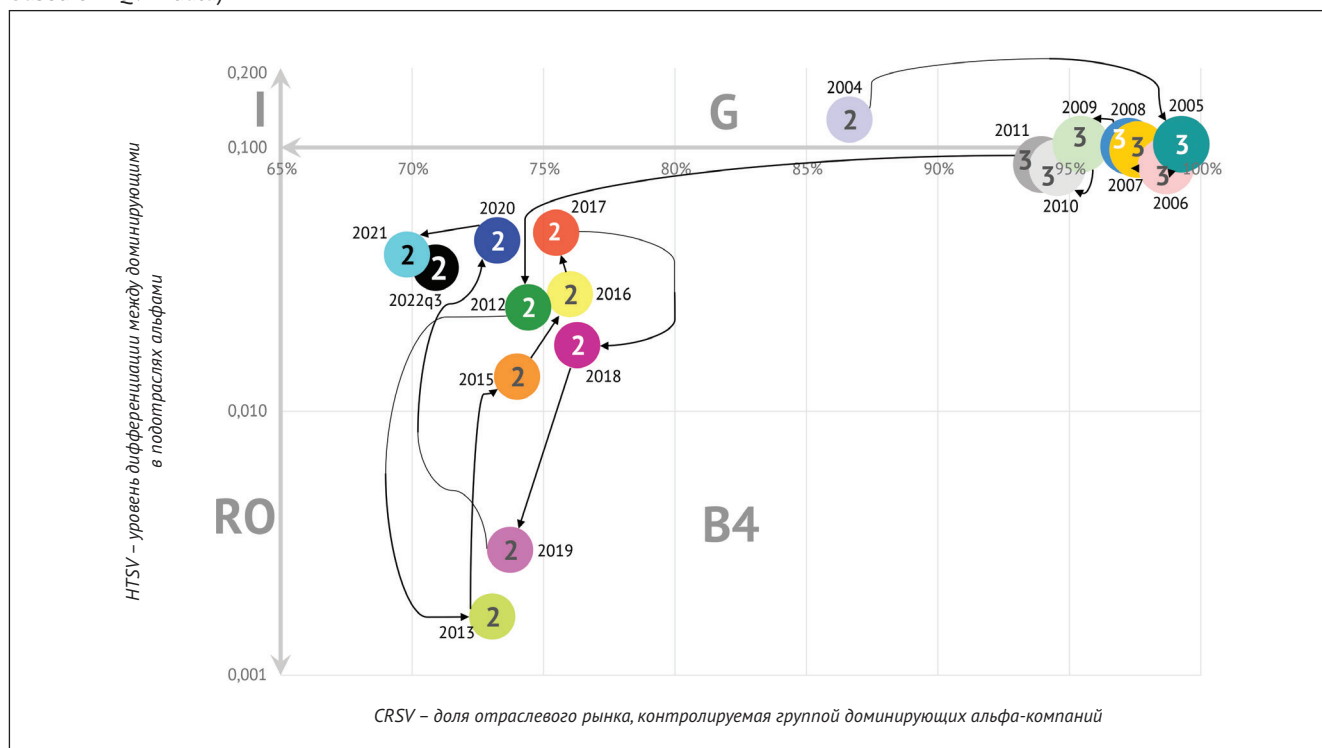
● **Рисунок 3.** Динамика долей рынка компаний, входящих в доминирующее ядро, на коммерческом сегменте рынка инсулинов и аналогов (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 3.** Changes in the market shares of the companies included in the dominant core in the commercial segment of the insulins and insulin analogues market (compiled by the author based on IQVIA data)



● **Рисунок 4.** Матрица SV в государственном сегменте рынка инсулинов и аналогов (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 4.** SV matrix in the public procurement segment of the insulins and insulin analogues market (compiled by the author based on IQVIA data)



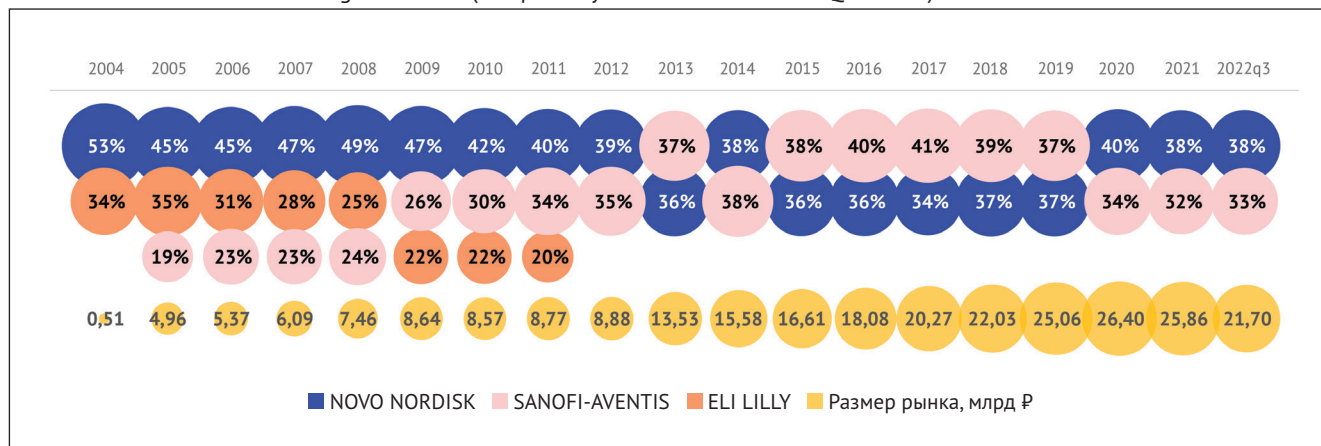
В государственном сегменте рынка инсулинов и аналогов в 2004, 2005 и 2008, 2009 гг. аналогично коммерческому сегменту наблюдалось существование суперальфа-компаний (отрасль находилась в квадранте G), при этом доминирующее ядро из трех компаний Novo Nordisk, Sanofi-Aventis и Eli Lilly занимало почти 100% рынка, что свидетельствовало о высокой концентрации отрасли. Начиная с 2010 г. отрасль находится в устойчивом состоянии естественной олигополии (в квадранте B4), при этом

на рынке доминируют две сопоставимые по величине компании – Novo Nordisk и Sanofi-Aventis. Более подробно изменение долей можно наблюдать на рис. 5.

Eli Lilly потеряла свою долю и уступила свое доминирующее положение конкурентам, однако снизилась и суммарная доля, которую занимают две лидирующие компании. Это связано в том числе с тем, что свое присутствие на рынке нарастили отечественные «Герофарм», «Фармстандарт», «Медсинтез». Суммарно эти три компании

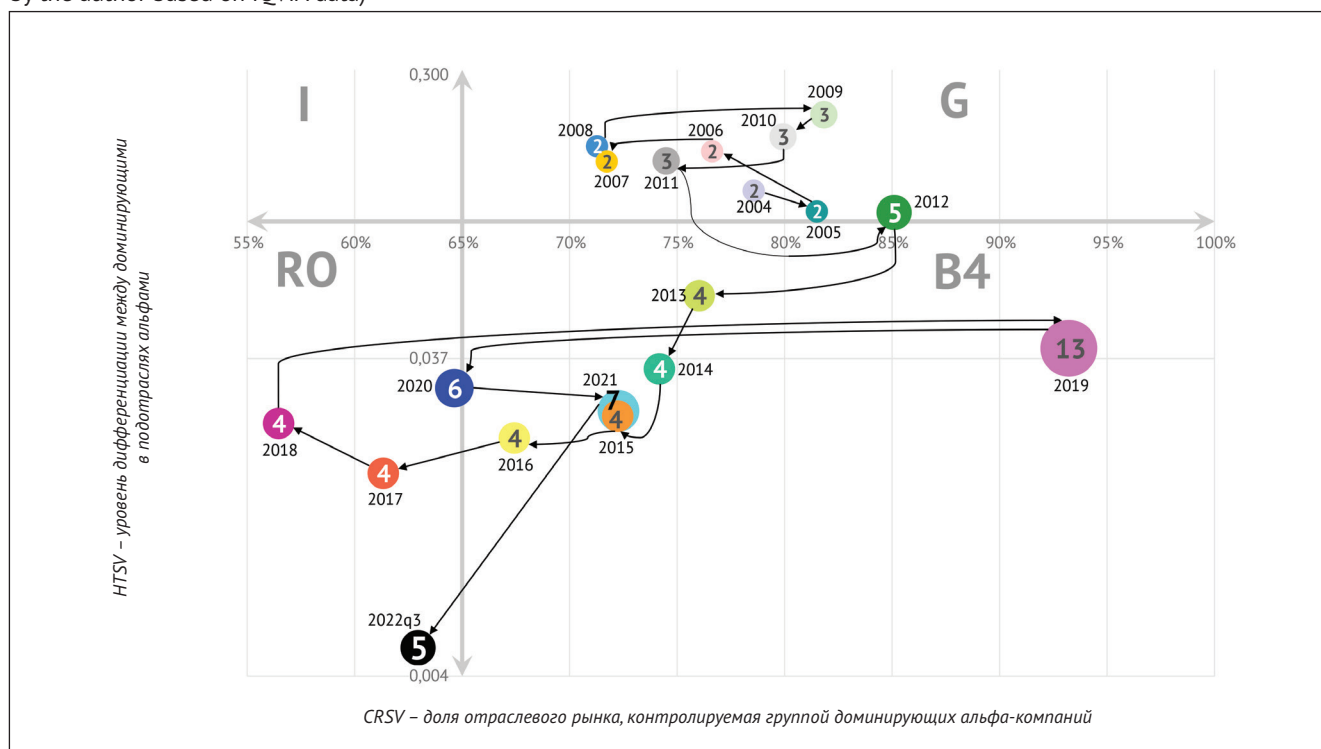
● **Рисунок 5.** Динамика долей рынка для компаний, вошедших в доминирующее ядро, на государственном сегменте рынка инсулинов и аналогов (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 5.** Changes in the market shares for the companies included in the dominant core, in the public procurement segment of the insulins and insulin analogues market (compiled by the author based on IQVIA data)



● **Рисунок 6.** Матрица SV в коммерческом сегменте рынка глюкозоснижающих препаратов, за исключением инсулинов (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 6.** SV matrix in the commercial segment of the market for glucose-lowering drugs, exclusive of insulins (compiled by the author based on IQVIA data)



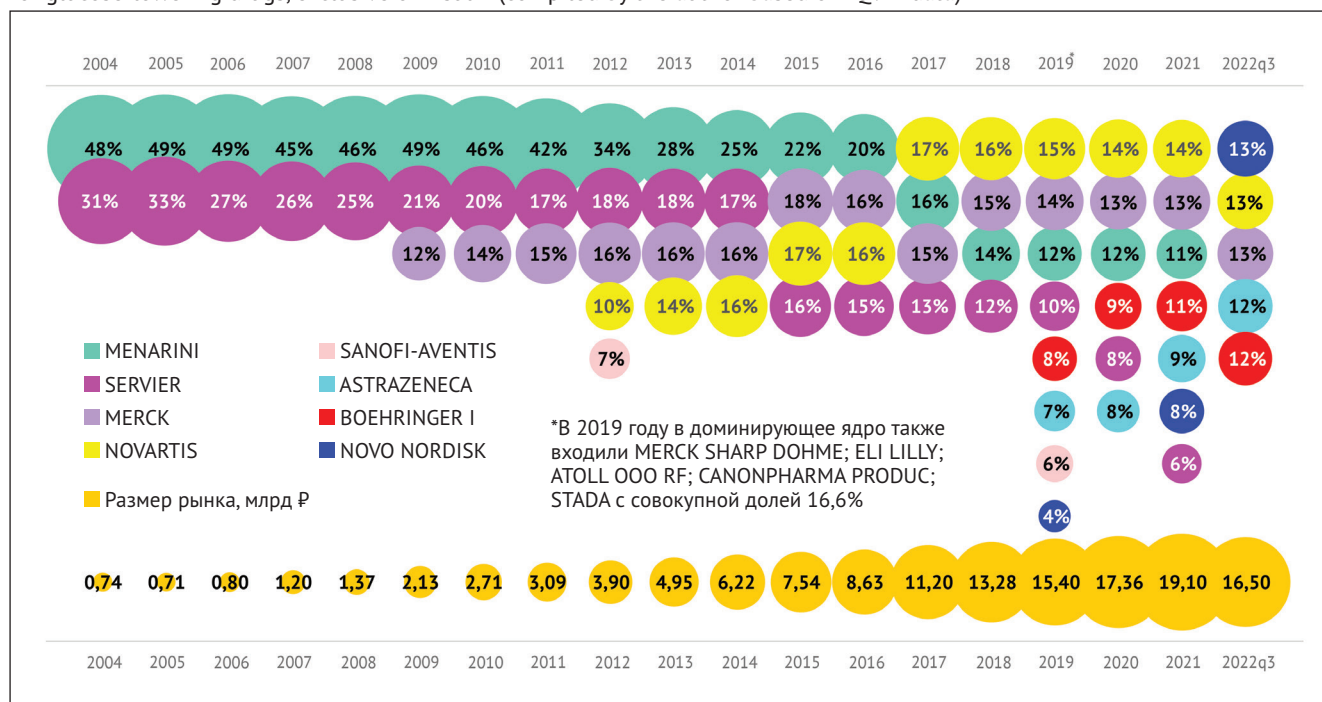
занимают порядка 20% рынка, «Герофарм» превзошел планку в 10%, однако доли отечественных игроков пока недостаточно, чтобы занять вместе с Novo Nordisk и Sanofi-Aventis доминирующее положение. Несмотря на это, рынок в доле отечественных компаний демонстрирует работу государственного вмешательства в области закупки лекарств. При прочих равных условиях предпочтение отдается отечественному производителю препарата, что способствует повышению доли российских производителей. Также следует отметить, что и доминирующие компании, и «последователи» оперировали в усло-

виях растущего объема рынка. Единственный раз за историю наблюдений объем государственного сегмента инсулинов и аналогов незначительно упал в 2021 г. Начиная с 2017 г., объем рынка превосходит 20 млрд руб.

Далее с помощью матрицы SV будет оценен рынок глюкозоснижающих препаратов, за исключением инсулинов. Коммерческий сегмент данного рынка является самым объемным среди подразделений рынка терапевтических продуктов для лечения СД. Динамика конкурентной среды среди производителей глюкозоснижающих препаратов изображена на матрице SV (рис. 6).

● **Рисунок 7.** Динамика долей рынка для компаний, вошедших в доминирующее ядро, в коммерческом сегменте рынка глюкозоснижающих препаратов, за исключением инсулинов (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 7.** Changes in the market shares for companies included in the dominant core in the commercial segment of the market for glucose-lowering drugs, exclusive of insulin (compiled by the author based on IQVIA data)



Конкурентная среда за время наблюдений претерпела значительные изменения: в отрасли, находящейся в квадранте G, с 2004 до 2012 г. присутствовала доминирующая суперальфа Menarini, которая значительно отличалась по занимаемой доле от более мелких компаний Servier, Merck, Novartis, Sanofi-Aventis. Однако в 2009 г. вместо 2 компаний в доминирующем ядре стало 3 компании, а в 2012 г. – 5 компаний. Из-за укрепления позиций конкурентов отрасль перешла в состояние естественной олигополии, что означало присутствие на рынке сопоставимых по величине крупных компаний и потерю доли Menarini. Однако по мере развития рынка конкуренция только ужесточалась, и в последние годы отрасль все чаще попадала в состояние «Красного океана» – самым крупным игрокам приходится конкурировать и между собой, и с бетами и гаммами. Подобное понижение концентрации и усиление конкуренции на рынке подтверждают наблюдения, которые были сделаны при анализе ННН на рынке глюкозоснижающих препаратов. Рассмотрим произошедшие изменения в доминирующем ядре и долях компаний на рис. 7.

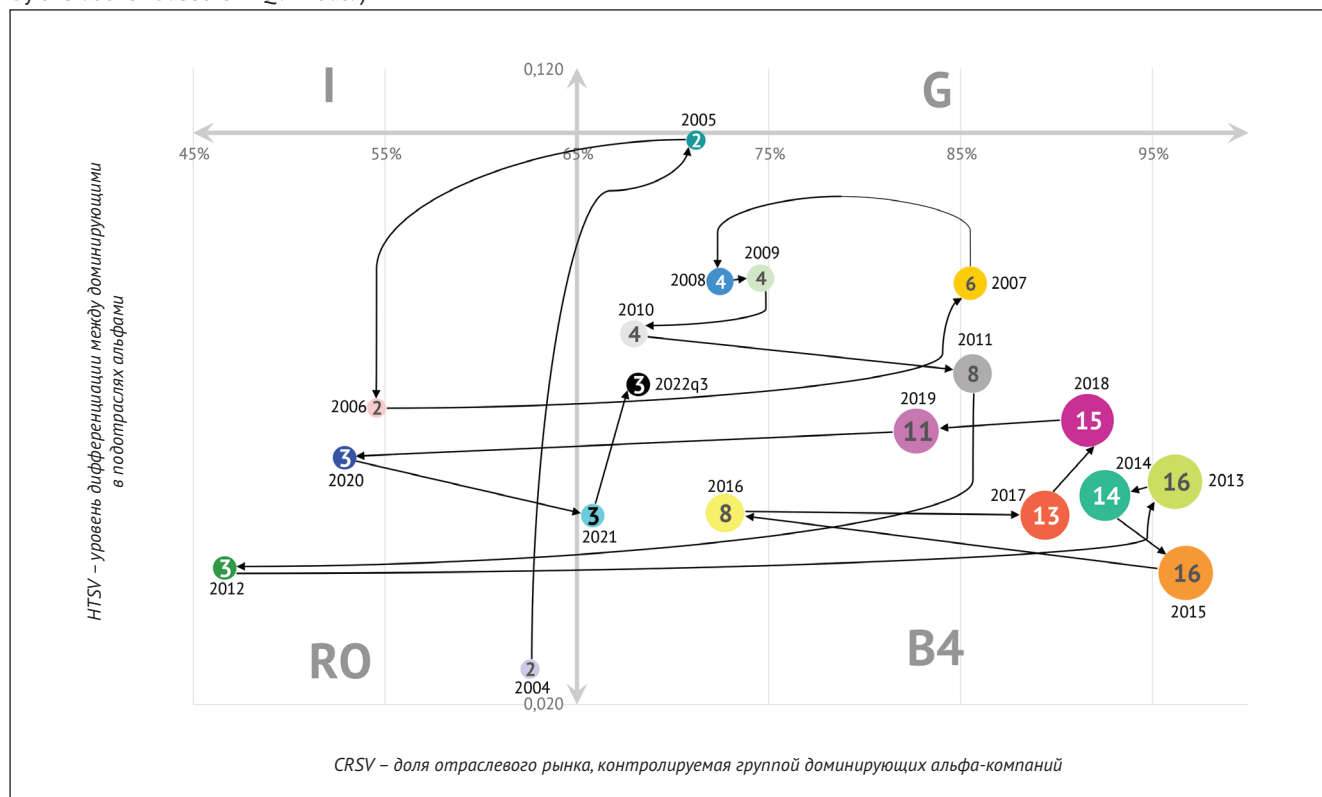
В доминирующем ядре за рассматриваемый период появлялось все больше новых компаний: в 2019 г. в нем было 13 компаний, в том числе Merck Sharp Dohme, Eli Lilly, «Атолл», «Канонфарма Продакшн», Stada. Однако устойчиво в последние годы в доминирующем ядре удерживались Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novo Nordisk, которая в 3-м квартале 2022 г. заняла 1-е место по доле. Menarini и Servier, которые всегда входили в доминирующее ядро до 2022 г., в 3-м квартале 2022 г. в ядро не попали, уступив свои позиции и доли другим компани-

ям, что значительно повлияло на понижение концентрации в отрасли. Объем рынка при этом неуклонно рос на протяжении исследуемого периода, поднявшись с 2017 по 2021 г. с 11,2 млрд руб. до 19,1 млрд руб.

Оценим с помощью матрицы SV изменения конкурентной среды в государственном сегменте рынка глюкозоснижающих препаратов (рис. 8).

Государственный сегмент рынка глюкозоснижающих препаратов выделяется прежде всего высокой волатильностью состава доминирующей группы, а сама отрасль преимущественно пребывала в состоянии «естественной олигополии» в квадранте В4. С 2004 по 2012 г. в доминирующую группу постоянно входили компании Menarini и Servier. С 2007 г. к ним в доминирующую группу прибавлялись Merck, Sanofi-Aventis, «Акрихин-Фарма». В период с 2013 по 2019 г. доминирующие группы были самыми многочисленными: туда в разные годы входили Novartis, AstraZeneca, «Канонфарма Продакшн», «Атолл», «Фармстандарт», M.J. Biopharm India, Johnson & Johnson. Однако за последние 2 года и за 3 квартала 2022 г. на рынке появилась устоявшаяся малочисленная доминирующая группа из 3 компаний: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim и Novartis. Компаниям удалось значительно нарастить долю и консолидироваться, по сравнению с конкурентами, за время коронакризиса. В 2021 г. они занимали соответственно 25,5, 21,1 и 19,2%, а следующий за ними «Фармстандарт» – лишь 6,26%. Это указывает на то, что на данном рынке сформировалось доминирование перечисленных зарубежных компаний, но при этом они в составе доминирующего ядра попадают то в квадрант RO с жесткой конкуренцией, то в квадрант В4. Соответственно,

● **Рисунок 8.** Матрица SV в государственном сегменте рынка глюкозоснижающих препаратов, за исключением инсулинов (составлено автором на основе данных IQVIA)
 ● **Figure 8.** SV matrix in the public procurement segment of the market for glucose-lowering drugs, exclusive of insulins (compiled by the author based on IQVIA data)



лидеры будут заинтересованы в том, чтобы не утратить сформировавшиеся доминирующие позиции на рынке, не уступив долю более мелким конкурентам. При этом консолидация отрасли с 2019 по 3-й квартал 2022 г. наблюдалась и при анализе ННІ в государственном сегменте рынка глюкозоснижающих препаратов. Перечисленные изменения происходили в условиях растущего объема рынка: с 2012 до 2021 г. его размер вырос с 1,7 млрд руб. до 12,5 млрд руб., а за 3 квартала 2022 г. объем уже составил более 14 млрд руб.

Остается рассмотреть рынок «других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма». Матрица SV для коммерческого сегмента данного рынка приведена на рис. 9.

До 2014 г. отрасль преимущественно находилась в квадранте G, на рынке присутствовала суперальфа в виде компании Menarini. Однако следует отметить, что дифференциация между компаниями доминирующего ядра снижалась, при этом с 2012 г. в доминирующем ядре стало 4 компании (Menarini, Viatris, Woerwag Pharma, «Фармстандарт») вместо 2 или 3 в предыдущие годы. Суммарная доля, занимаемая доминирующим ядром, наоборот, возросла, и стала превосходить 95%, что говорит о существенном доминировании. В целом отрасль весьма концентрированная, потому что доминирующее ядро не занимало за время наблюдений меньше 85% рынка. С 2015 г. отрасль перешла в состояние «Большой четверки» в квадрант B4, что говорит об укрупнении кон-

курентов бывшей суперальфы при сохранении большой рыночной силы малым числом игроков, новым компаниям проникнуть в доминирующее ядро будет сложно.

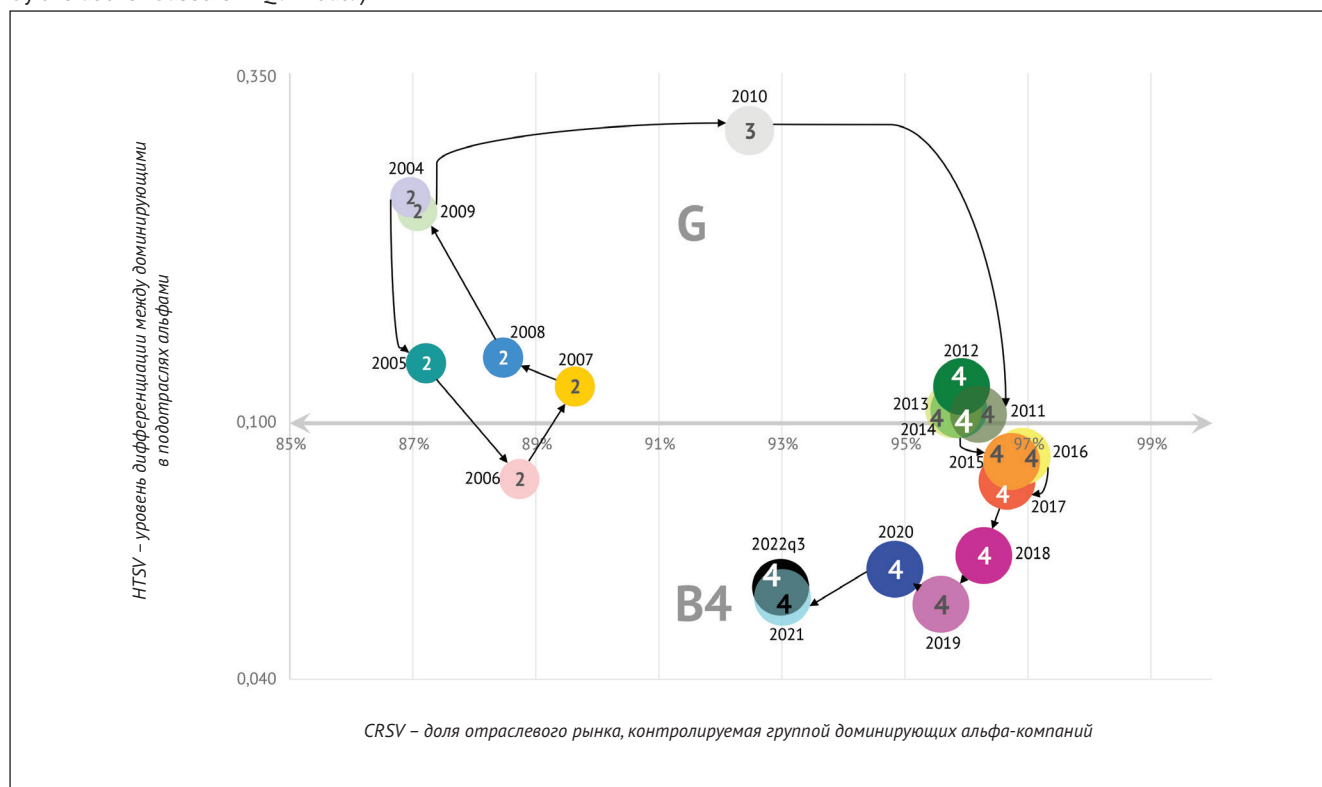
Более наглядно изменения, произошедшие в долях компаний доминирующего ядра, можно увидеть на рис. 10.

Сразу следует отметить, что величина данного рынка значительно ниже, чем у ранее рассмотренных, и составила в 2021 г. всего 2,39 млрд руб. Однако на данном рынке в доминирующую четверку вошел «Фармстандарт», заняв от 12 до 27% рынка в разные периоды. Viatris, наоборот, утерял свои позиции, его доля упала ниже 20% и в некоторые периоды уступает Woerwag Pharma. Падение ННІ на данном рынке произошло за счет потери доли Menarini, но она все равно остается лидером с долей более 30%.

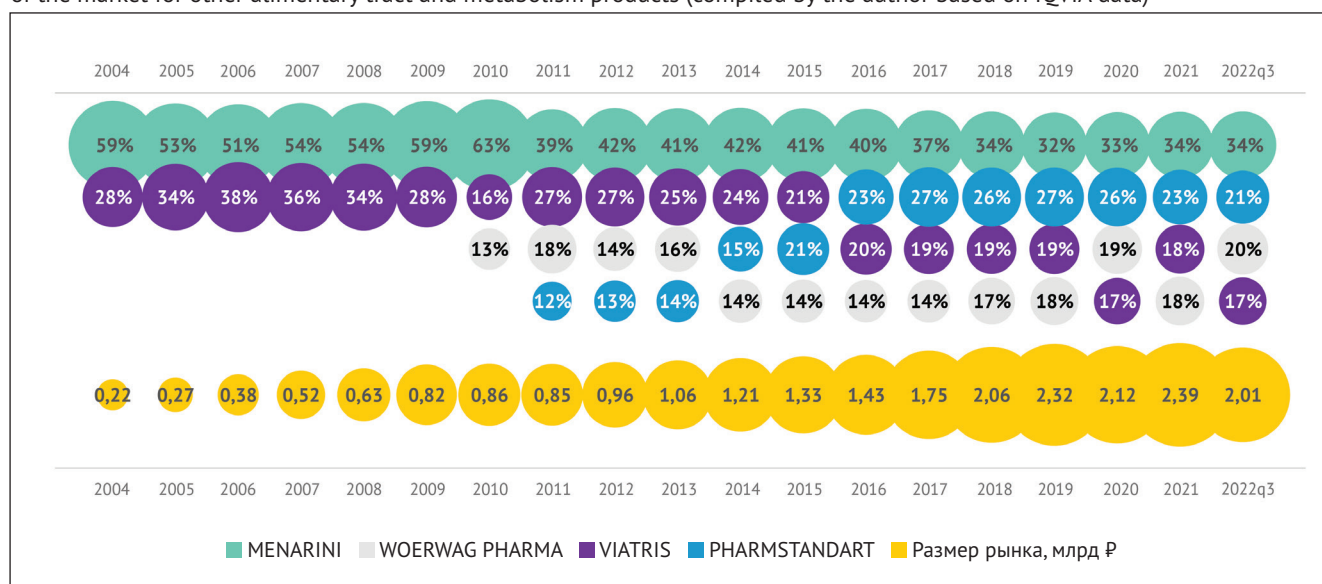
Оценим, насколько отличается ситуация в государственном сегменте рынка других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма (матрица SV на рис. 11).

Данный сегмент рынка за время наблюдений преимущественно находился в квадранте B4, что означает наличие в доминирующем ядре сопоставимых по величине крупных компаний. Начиная с 2010 г. в доминирующее ядро вошел «Фармстандарт», а с 2014 г. он находится на первой строчке рейтинга по доле рынка, зачастую занимая более 30% рынка. В последние годы в доминирующую группу чаще входили отечественные компании – «Атолл», «Канонфарма Продакшн», «Гротекс», «Вертекс», «Сотекс». Однако объем данного сегмента рынка сильно

- **Рисунок 9.** Матрица SV в коммерческом сегменте рынка других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма (составлено автором на основе данных IQVIA)
- **Figure 9.** SV matrix in the commercial segment of the market for other alimentary tract and metabolism products (compiled by the author based on IQVIA data)



- **Рисунок 10.** Динамика долей рынка для компаний, вошедших в доминирующее ядро, в коммерческом сегменте рынка других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма (составлено автором на основе данных IQVIA)
- **Figure 10.** Changes in the market shares for the companies included in the dominant core, in the commercial segment of the market for other alimentary tract and metabolism products (compiled by the author based on IQVIA data)

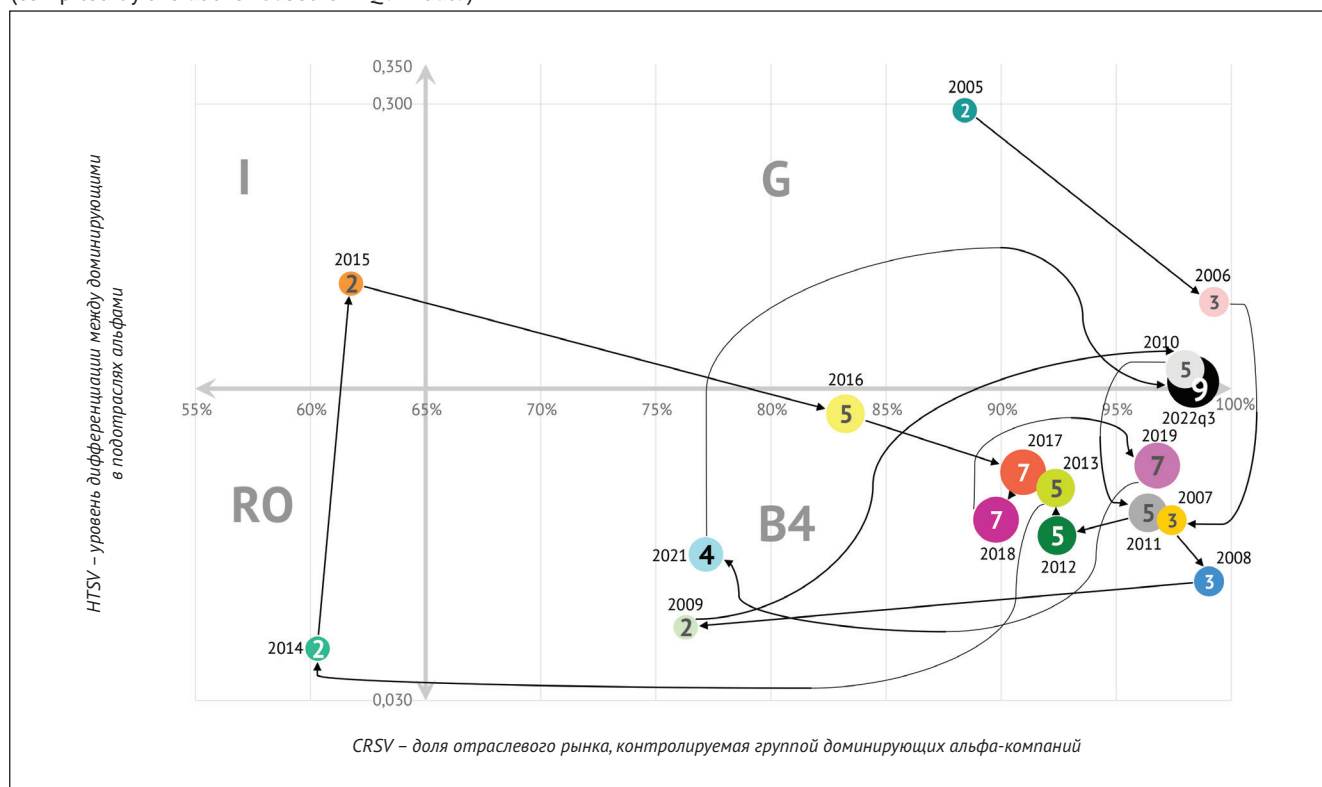


уступает всем рассмотренным ранее. Его размер за рассматриваемый период ни разу не превышал 728 млн руб., а в 2021 г. составил 513 млн руб. Как видно из проведенного анализа, конкурентная ситуация на разных участках рынка терапевтических товаров для лечения СД неодно-

родна и зависит от того, рассматривается коммерческий или государственный сегмент. Оценим аналогичным образом с помощью индекса Герфиндаля – Хиршмана и матриц SV конкурентную среду на рынке товаров для мониторинга и тестирования.

● **Рисунок 11.** Матрица SV в государственном сегменте рынка других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 11.** SV matrix in the public procurement segment of the market for other alimentary tract and metabolism products (compiled by the author based on IQVIA data)



Индекс Герфиндала – Хиршмана на рынке товаров для мониторинга и тестирования

Вычисление ННІ для рынка продуктов для мониторинга и тестирования было произведено аналогично построению индекса для рынка терапевтических продуктов для лечения СД. Доли компаний рассчитывались, исходя из денежных показателей продаж, по данным IQVIA. Данные по коммерческому рынку были разделены на «Инструменты и аксессуары для измерения уровня глюкозы», «Тест-полоски» и «Ланцеты», при этом данные были доступны за 2013–2021 гг. и за 3 квартала 2022 г. Государственный сегмент разделяется на «Портативные глюкометры» и «Тест-полоски для глюкометров». Результаты расчета ННІ для перечисленных рынков приведены на *рис. 12*.

На розничном рынке на всех трех его частях наблюдалось понижение концентрации, однако оно происходило немонотонно, при этом падение оказалось не настолько сильным, как можно было наблюдать на рынке терапевтических препаратов для лечения СД. На рынке ланцетов пик концентрации пришелся на 2018 г., и ННІ составил 4261,1, затем к 3-му кварталу 2022 г. упал до своего минимального значения – 3691,3. ННІ на рынке инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы за рассматриваемый период снизился с 3897,4 до 2700,8. При этом в 2019 г. наблюдался очередной пик – 3800,5. Показатель концентрации снизился за период коронакризиса. На рынке тест-полосок ННІ упал с 3815,2 до 3005,5. Из этого можно сделать вывод, что на всех частях коммерческого сегмента рынка продуктов для мониторинга

и тестирования концентрация оставалась высокой за весь рассматриваемый период, т. к. ННІ все время был на уровне выше 2500. Понижение концентрации можно было наблюдать из-за того, что компании Ascensia Diabetes Car и «ЭЛТА» отвоевали часть рынка, которую раньше занимали Roche и Johnson & Johnson, в связи с этим необходимо будет оценить, насколько изменилась конкурентная среда на данных рынках с помощью матрицы SV.

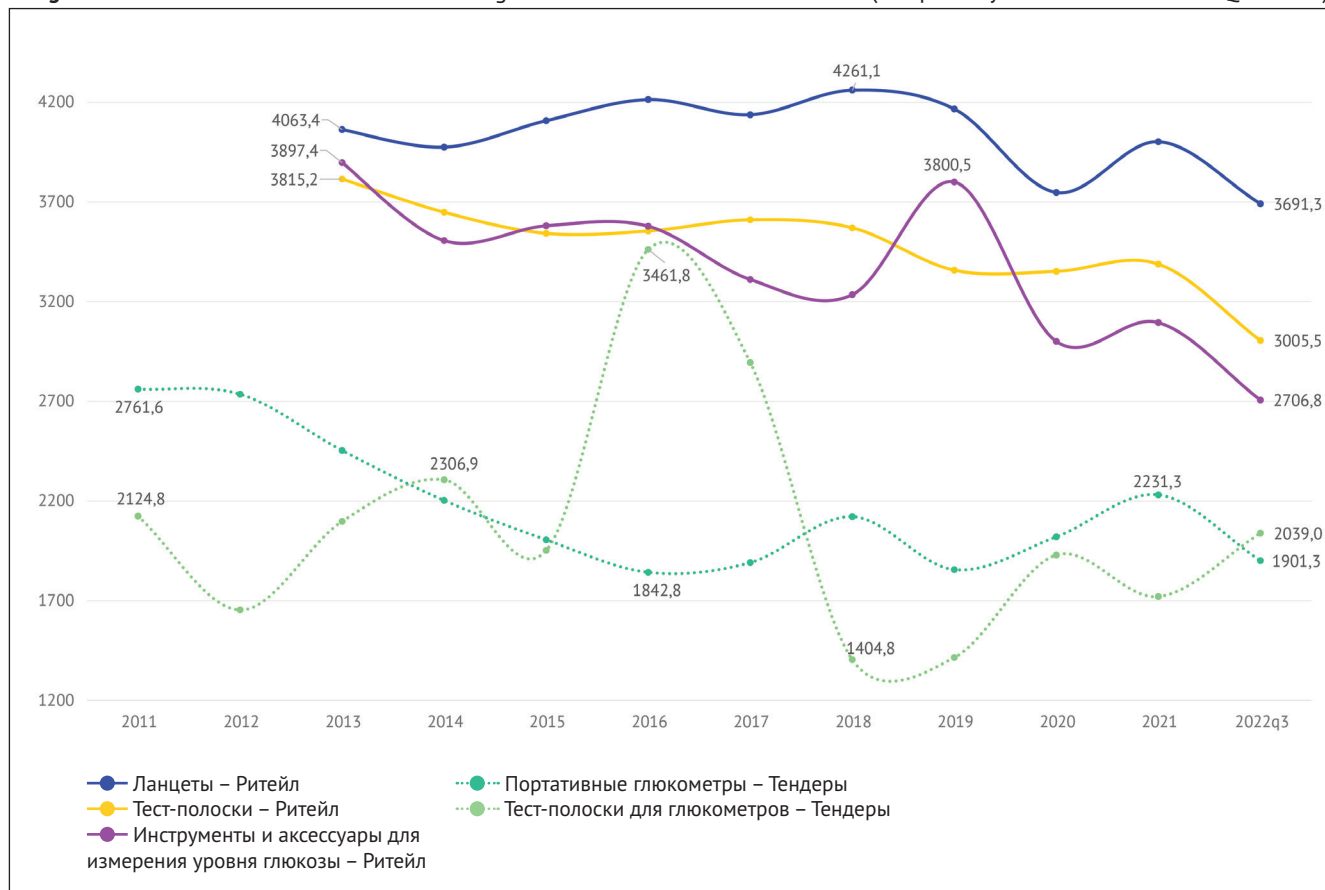
Что касается государственного сегмента рынка тест-полосок, концентрация на нем ослабилась и с 2013–2014 гг. ННІ находится на среднем уровне в пределах от 1842,8 до 2231,3. В государственном сегменте рынка портативных глюкометров изменения не носили монотонный характер: в 2016 г. ННІ составил более 3400, а в остальные годы колебался в пределах от 1404,8 до 2306,9. Далее будет произведена оценка изменений в концентрации и дифференциации доминирующих компаний на рынке продуктов для мониторинга и тестирования с помощью матрицы SV.

Матрицы SV на рынке продуктов для мониторинга и тестирования

Как было выяснено ранее, ключевым для производителей рынка продуктов для мониторинга и тестирования для компаний является подразделение тест-полосок, потому что у него самые значительные объемы, в связи с этим позиция в конкурентной среде на этом рынке имеет для компаний одно из первостепенных значений. На коммерческом сегменте рынка тест-полосок матрица SV выглядит следующим образом (*рис. 13*).

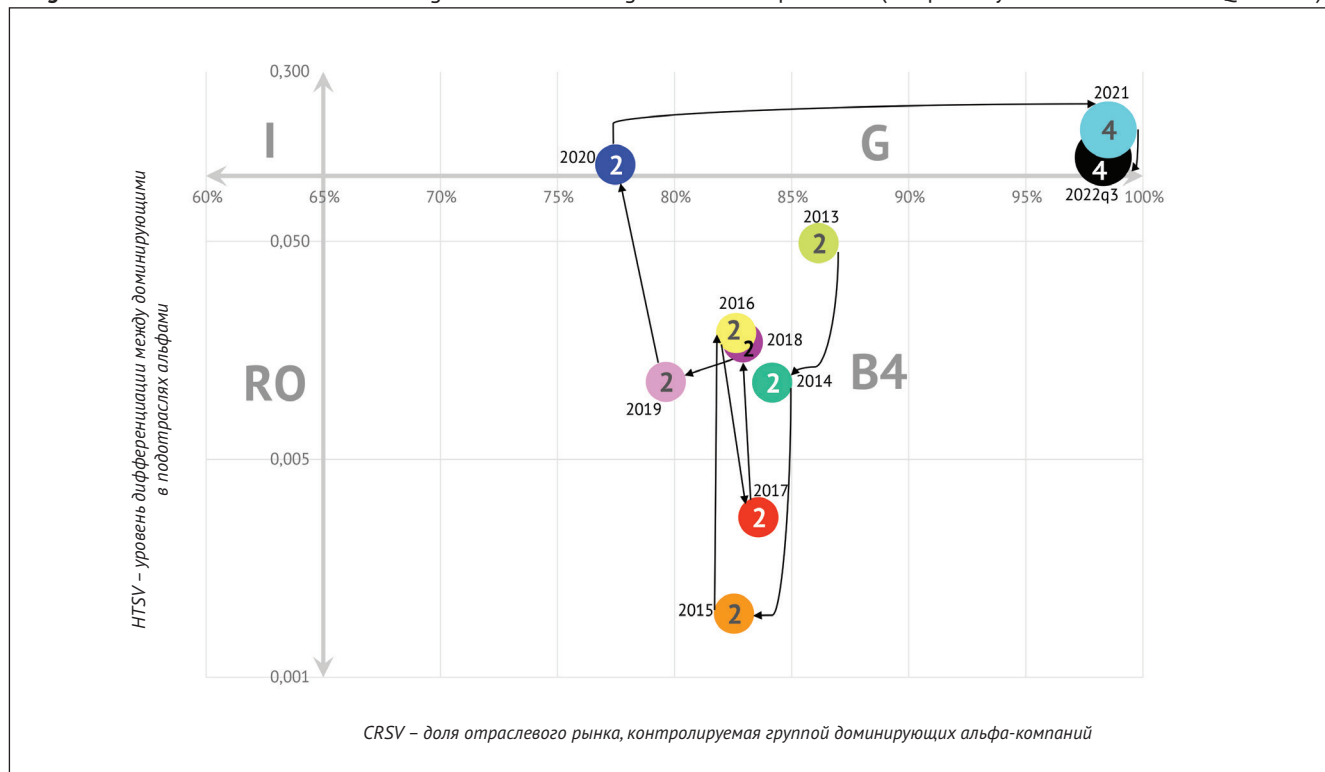
● **Рисунок 12.** Индекс Герфиндаля – Хиршмана на рынке продуктов для мониторинга и тестирования (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 12.** Herfindahl-Hirschman index on the glucose monitors and meters market (compiled by the author based on IQVIA data)



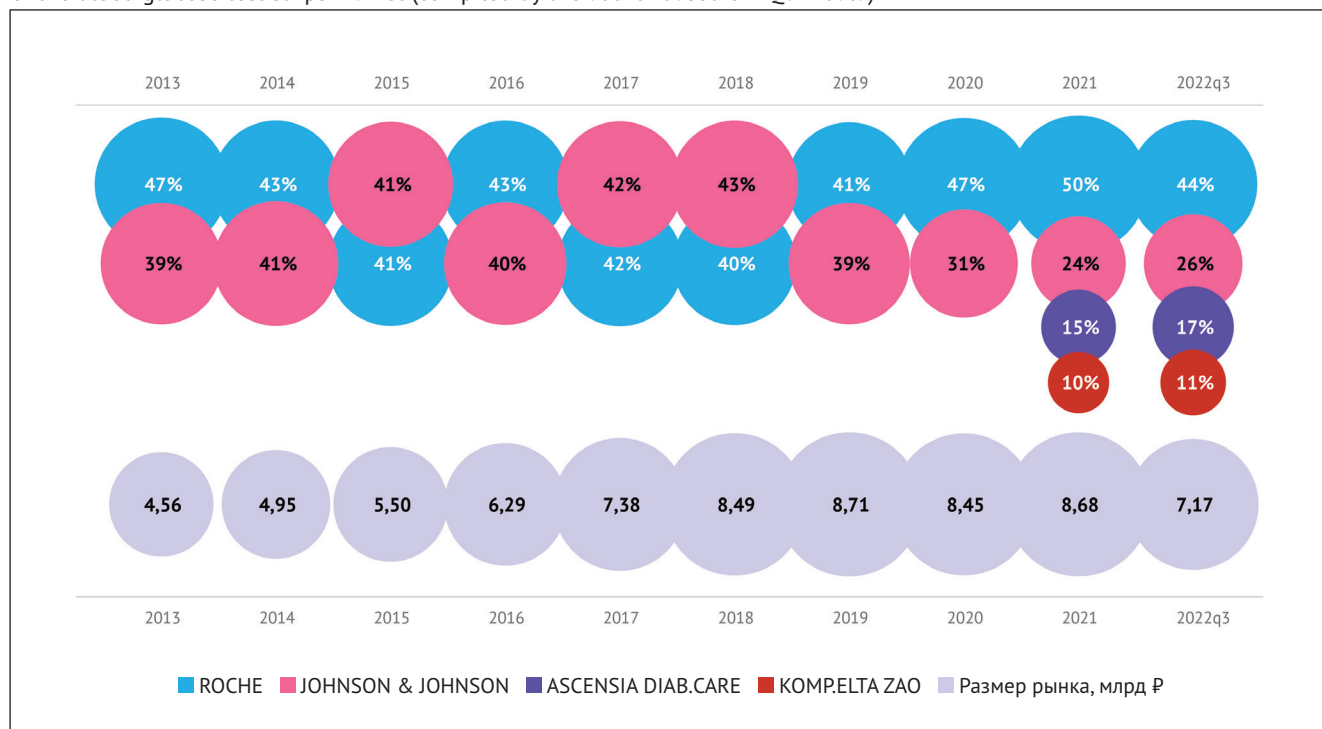
● **Рисунок 13.** Матрица SV в коммерческом сегменте рынка тест-полосок (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 13.** SV matrix in the commercial segment of the blood glucose test strips market (compiled by the author based on IQVIA data)



● **Рисунок 14.** Динамика долей рынка для компаний, вошедших в доминирующее ядро, в коммерческом сегменте рынка тест-полосок (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 14.** Changes in the market shares for the companies included in the dominant core, in the commercial segment of the blood glucose test strips market (compiled by the author based on IQVIA data)



Насколько можно видеть, несмотря на падение концентрации на основе расчетов ННН, в коммерческом сегменте рынка тест-полосок произошли изменения: с 2013 по 2019 г. он находился в квадранте В4 с двумя компаниями в ядре (Roche и Johnson & Johnson), что означало присутствие на рынке двух крупных и сопоставимых по размеру компаний. Их совокупная доля за все периоды составляла более 75%. Однако в 2020 г. отрасль перешла в квадрант Г. Это означает, что дифференциация между компаниями в ядре возросла. В 2021 г. и 3-м квартале 2022 г. к доминирующей группе присоединились Ascensia Diabetes Care и «ЭЛТА». Рассмотрим, как соотносились друг с другом и изменялись доли компаний доминирующего ядра (рис. 14).

Как можно заметить, объем коммерческого сегмента тест-полосок рос до 2018 г., потом незначительно колебался, находясь в окрестности 8,5 млрд руб. В 2021 г. объем рынка достиг 8,68 млрд руб. До 2019 г. в пределах доминирующей группы за первенство состязались Roche и Johnson & Johnson, но при этом в 2020 г. на фоне начавшегося коронакризиса Roche удалось вырваться вперед, из-за чего данный рынок и переместился из квадранта В4 в квадрант Г на матрице SV. При этом Ascensia еще больше нарастила долю рынка, благодаря чему в 2021 г. и 3-м квартале 2022 г. вошла в доминирующую группу с долей 15 и 17% соответственно. Четвертой компанией в доминирующем ядре на коммерческом сегменте тест-полосок стала «ЭЛТА», занявшая порядка 10% рынка.

Конкурентная ситуация может отличаться в государственном сегменте тест-полосок, для чего снова воспользуемся матрицей SV (рис. 15).

Сходство состояния конкуренции на государственном сегменте тест-полосок состоит в том, что в большинство периодов рынок находился в состоянии «Большой четверки», при этом с 2015 г. в ядре устойчиво присутствует лишь 3 компании. Однако отличие от коммерческого сегмента рынка тест-полосок состоит в том, что в доминирующем ядре не присутствует Ascensia Diabetes Care, которая занимает порядка 10% рынка, но пока отставание от конкурентов заметно. Вместо нее в ядре присутствуют Roche (F.Hoffmann-La Roche Ltd), «ЭЛТА», Johnson & Johnson постоянно меняют свои позиции внутри ядра. Рассмотрим динамику их долей на рис. 16.

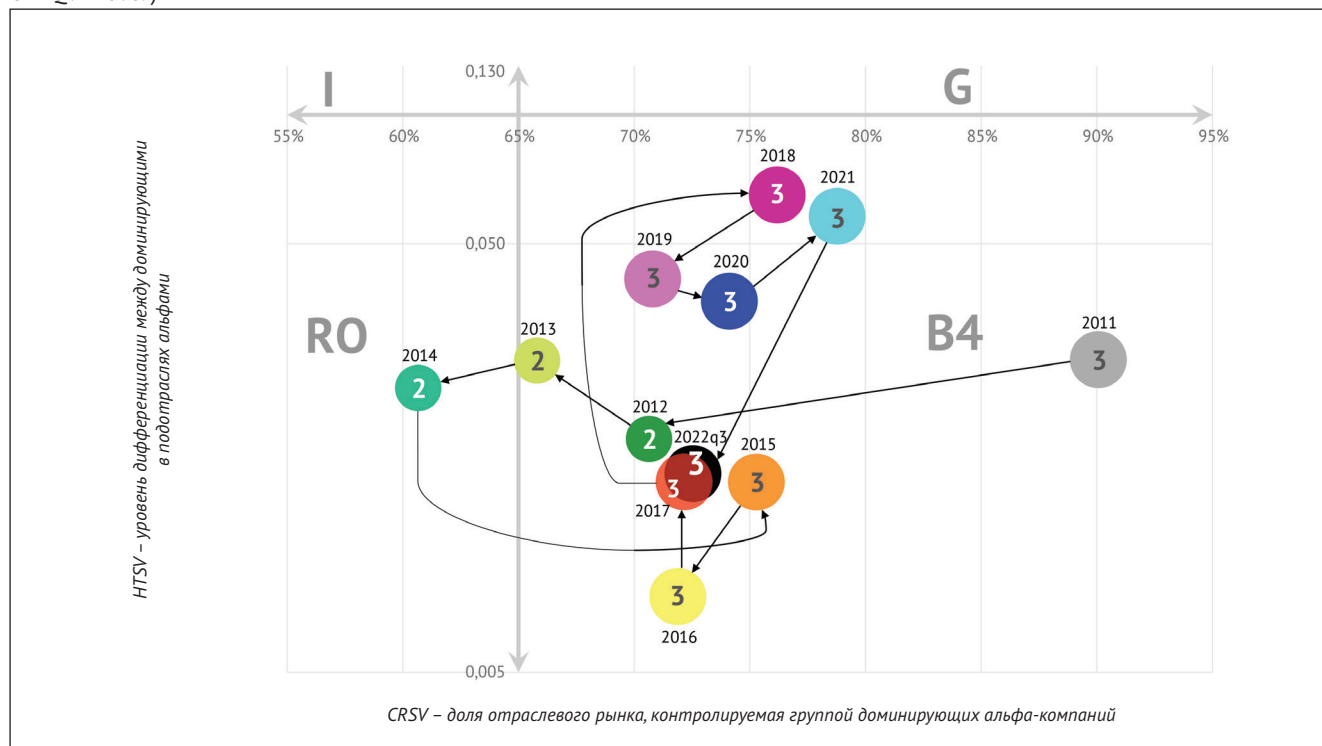
В данном случае видно, что в тройке лидеров существует постоянная борьба за первенство в группе доминирующих компаний, устойчивого лидера нет. Однако и компании «ЭЛТА» в последнее время не удается превзойти своих конкурентов Roche и Johnson & Johnson. При этом за рассматриваемый период рынок демонстрирует устойчивую тенденцию к росту, с 2017 по 2021 г. его объем возрос с 3,41 млрд руб. до 8,69 млрд руб. Получается, что на сопоставимых по величине сегментах рынка тест-полосок наблюдается всего 4 игрока, занимающих доминирующее положение хотя бы на одном из них: Roche, Johnson & Johnson, Ascensia Diabetes Care и «ЭЛТА».

Следующим этапом необходимо проанализировать сегменты рынка инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы, т. к. подобные товары являются неотъемлемыми для поддержания рынка тест-полосок.

Матрица SV для коммерческого сегмента инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы изображена на рис. 17.

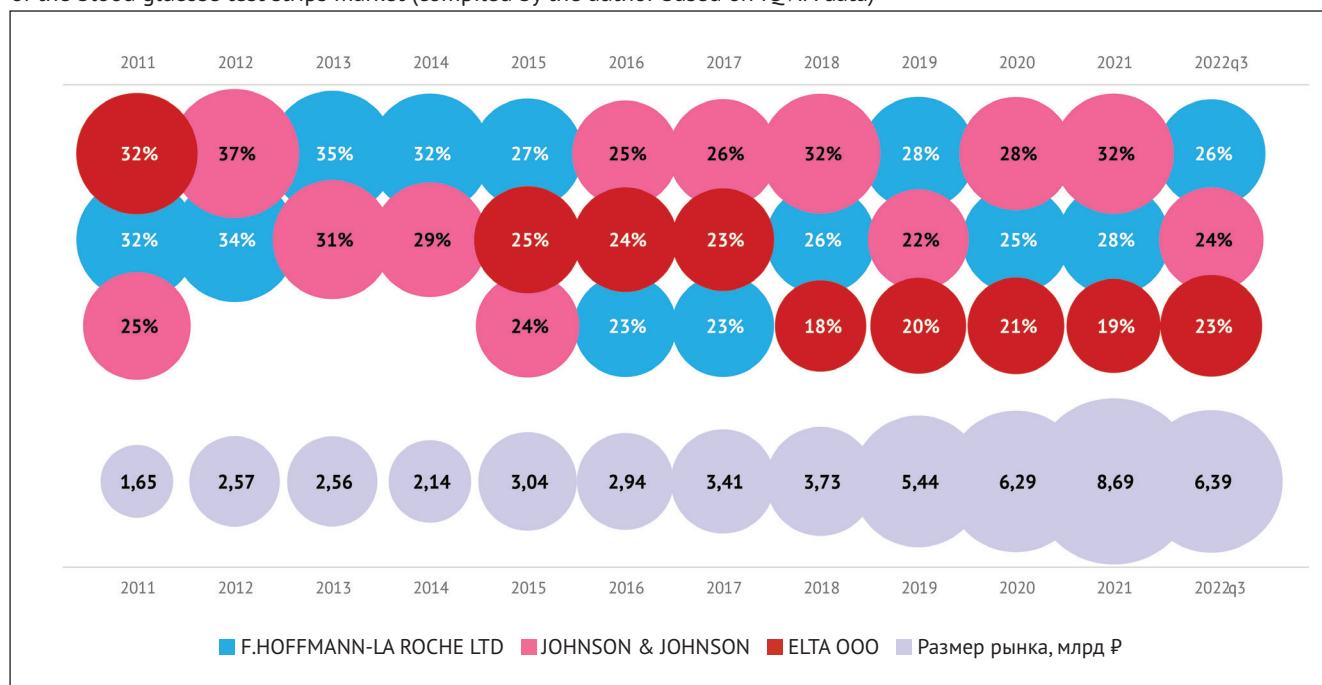
● **Рисунок 15.** Матрица SV в государственном сегменте рынка тест-полосок для глюкометров (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 15.** SV matrix in the public procurement segment of the blood glucose test strips market (compiled by the author based on IQVIA data)



● **Рисунок 16.** Динамика долей рынка для компаний, вошедших в доминирующее ядро, в государственном сегменте рынка тест-полосок для глюкометров (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 16.** Changes in the market shares for the companies included in the dominant core, in the public procurement segment of the blood glucose test strips market (compiled by the author based on IQVIA data)

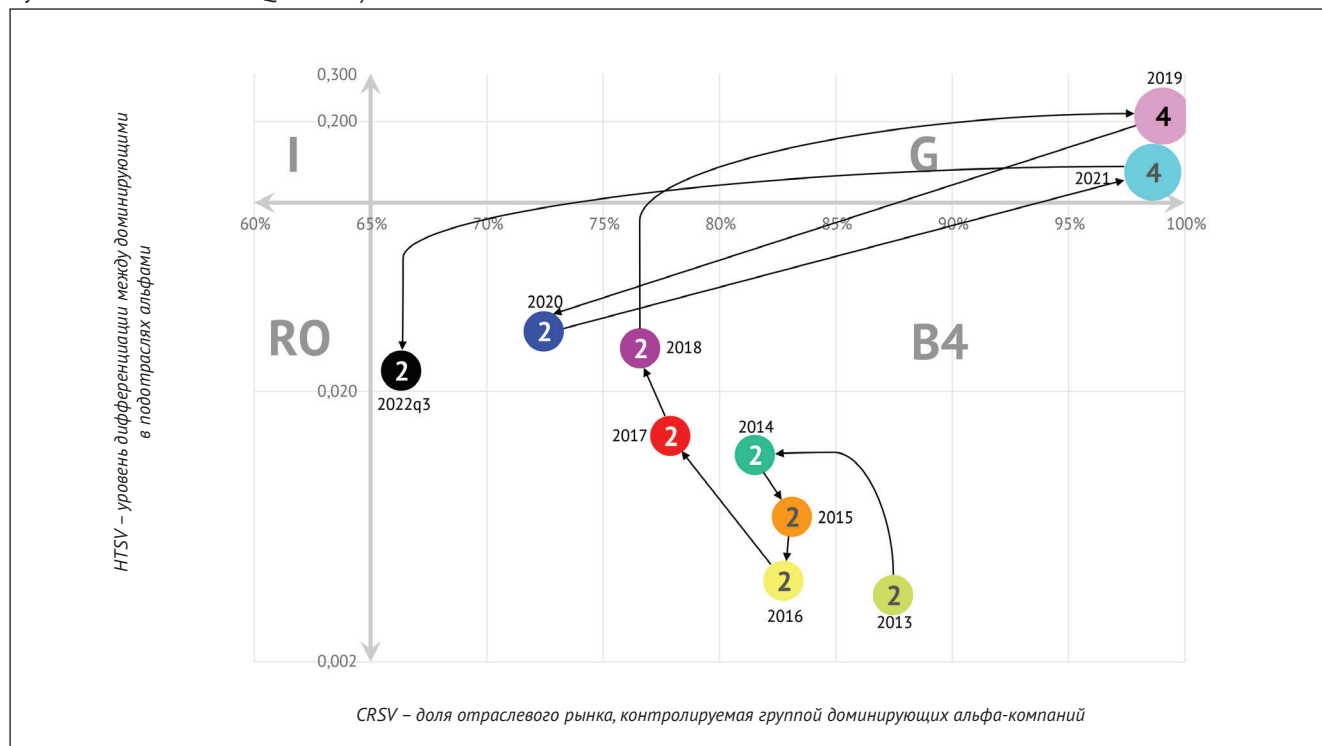


В 2013–2018 гг., а также в 2020 г. и в 3-м квартале 2022 г. данный коммерческий сегмент рынка находился в квадранте B4, т. е. совокупно компании доминирующего ядра занимали более 65% рынка и обладали низкой диф-

ференциацией. В 2019 и 2021 гг. отрасль оказывалась в квадранте G (т. е. в условиях существования на рынке суперальфа-компаний). Однако следует отметить, что состав доминирующего ядра подвергался изменениям,

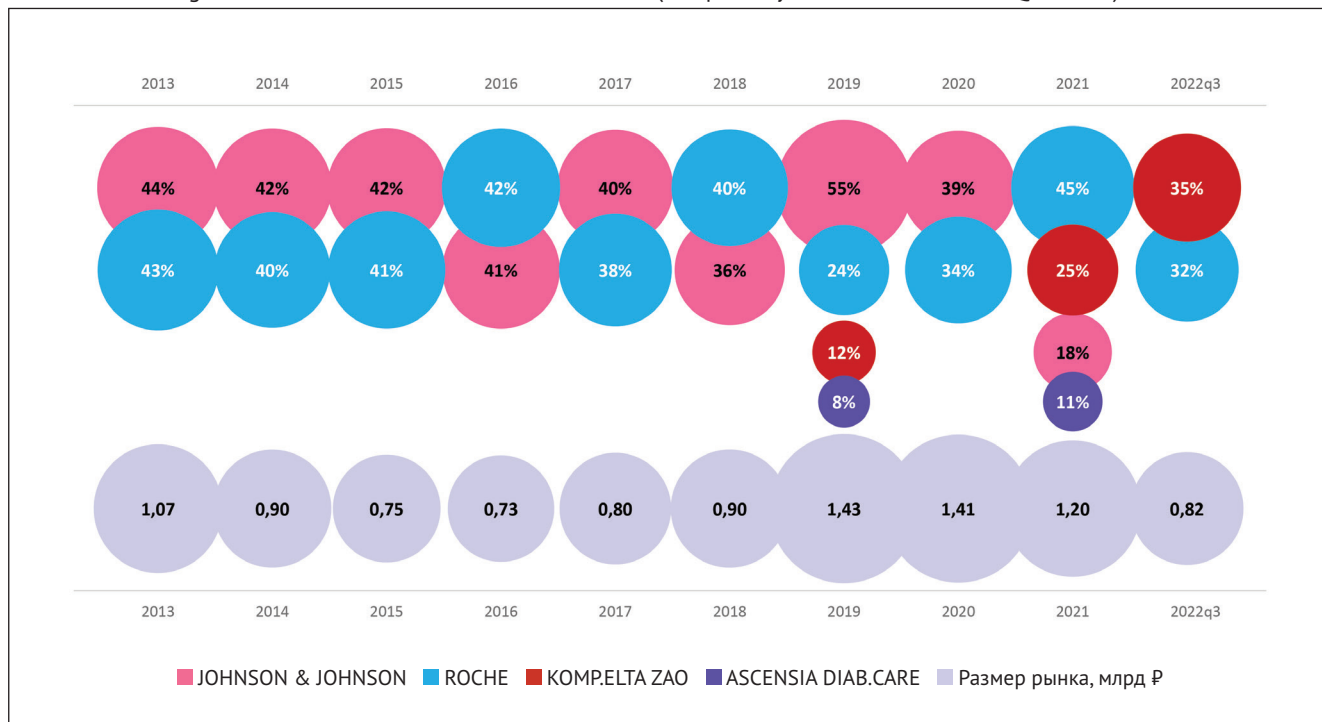
● **Рисунок 17.** Матрица SV в коммерческом сегменте рынка инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 17.** SV matrix in the commercial segment of the market for glucose monitors and meters and accessories (compiled by the author based on IQVIA data)



● **Рисунок 18.** Динамика долей рынка для компаний, вошедших в доминирующее ядро, в коммерческом сегменте рынка инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы (составлено автором на основе данных IQVIA)

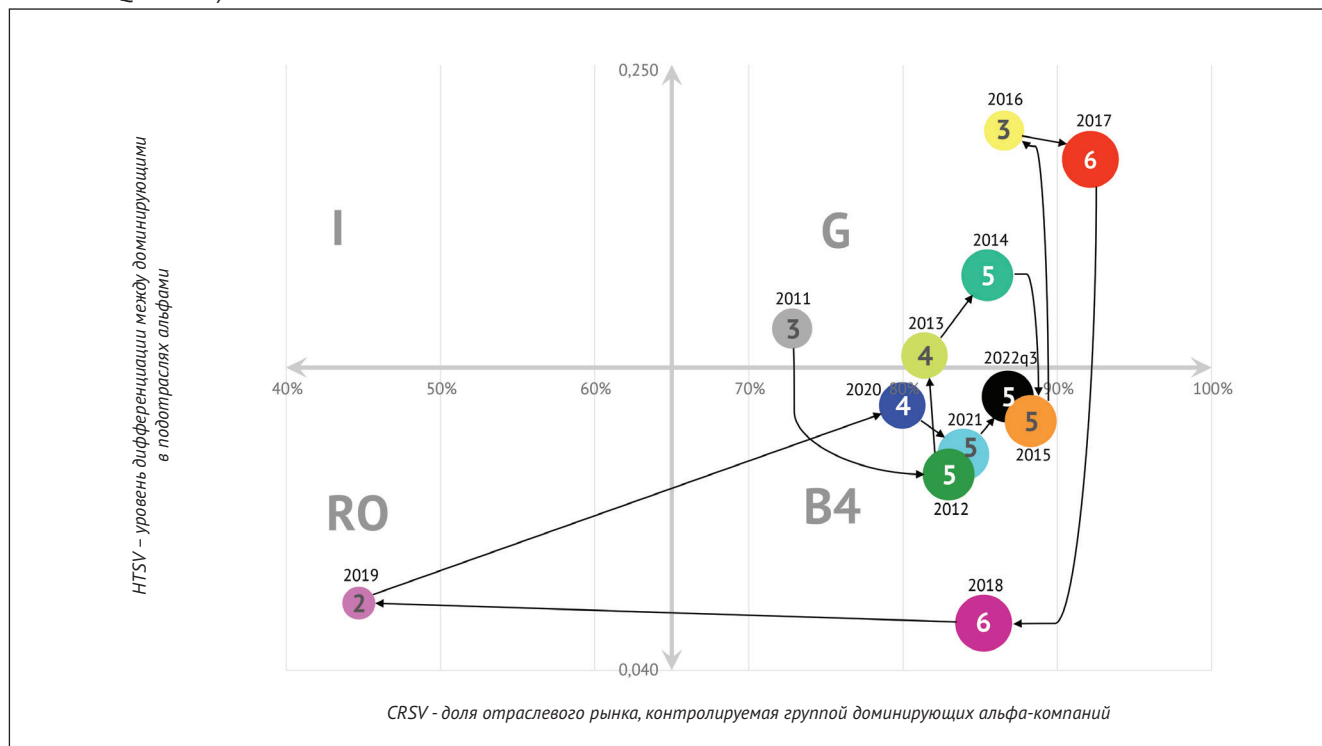
● **Figure 18.** Changes in the market shares for the companies included in the dominant core, in the commercial segment of the market for glucose monitors and meters and accessories (compiled by the author based on IQVIA data)



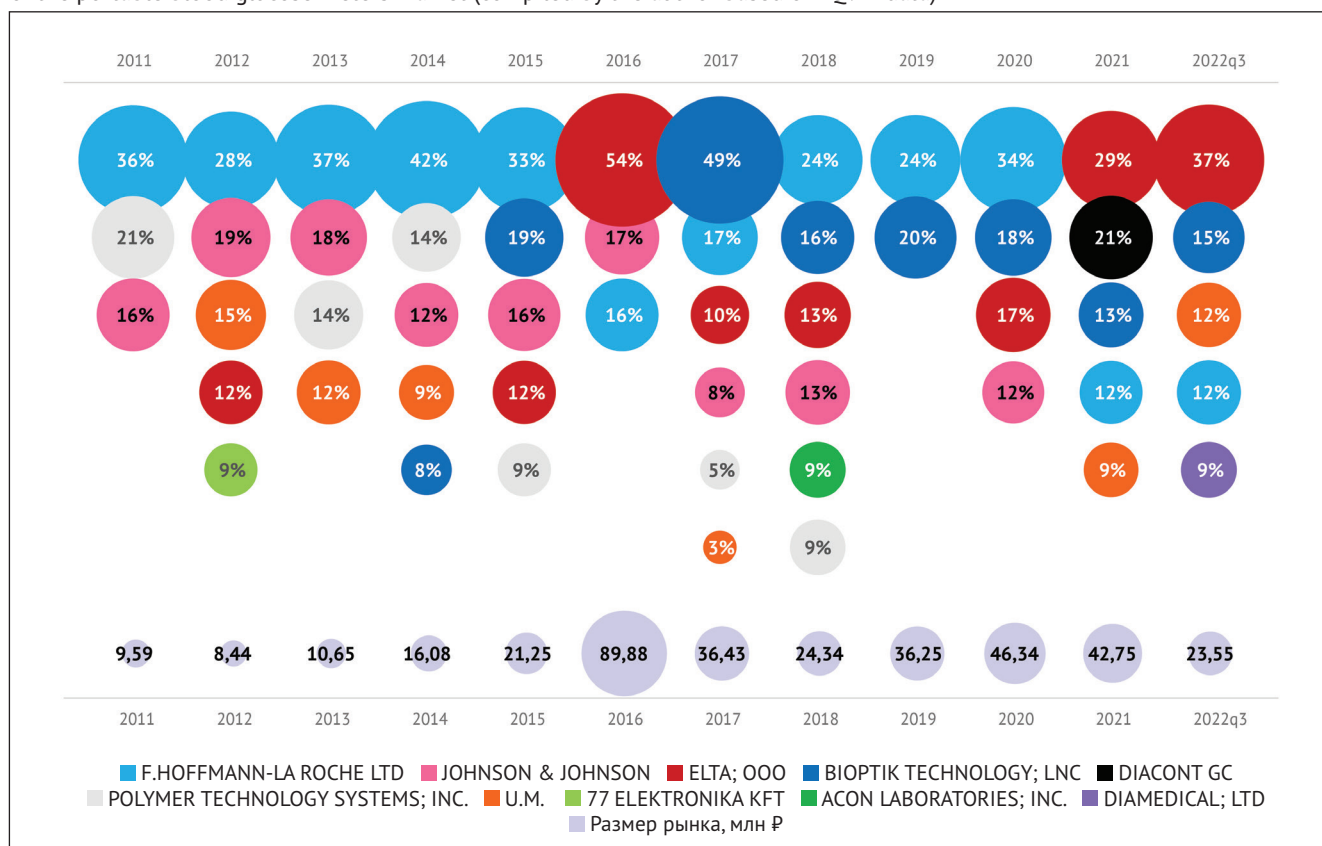
когда отрасль находилась в квадранте B4. Более подробно рассмотрим состав доминирующего ядра и динамику долей его компаний на рис. 18.

Как можно заметить, до 2018 г. за первенство на рынке боролись Johnson & Johnson и Roche, при этом они занимали порядка 80% рынка, но затем в доминирующее

● **Рисунок 19.** Матрица SV в государственном сегменте рынка портативных глюкометров (составлено автором на основе данных IQVIA)
 ● **Figure 19.** SV matrix in the public procurement segment of the portable blood glucose meters market (compiled by the author based on IQVIA data)

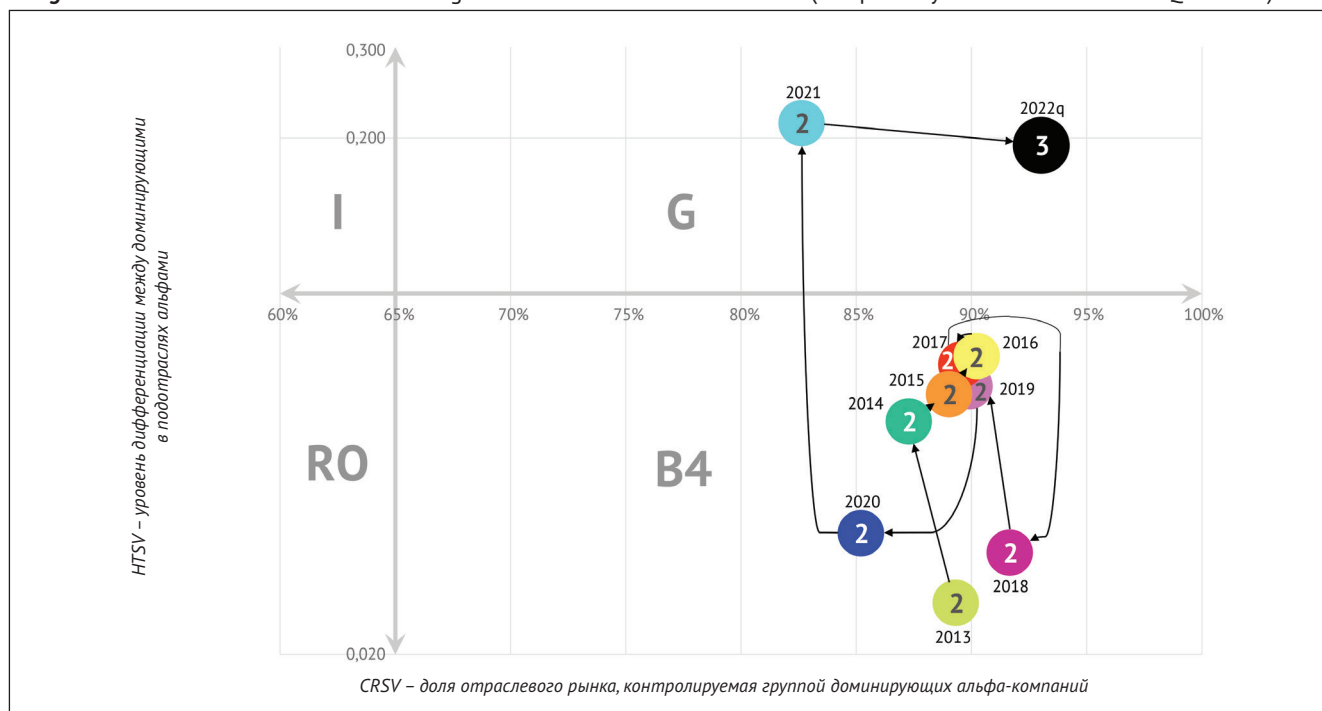


● **Рисунок 20.** Динамика долей рынка для компаний, вошедших в доминирующее ядро, в государственном сегменте рынка портативных глюкометров (составлено автором на основе данных IQVIA)
 ● **Figure 20.** Changes in the market shares for the companies included in the dominant core, in the public procurement segment of the portable blood glucose meters market (compiled by the author based on IQVIA data)



● **Рисунок 21.** Матрица SV в коммерческом сегменте рынка ланцетов (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 21.** SV matrix in the commercial segment of the blood lancets market (compiled by the author based on IQVIA data)



ядро вошли «ЭЛТА» и Ascensia Diabetes Care, а к 2021 г. Johnson & Johnson потеряла свою долю на рынке, она опустилась ниже 20%, в то время как «ЭЛТА» заняла 25% рынка в 2021 г. и 35% рынка за 3 квартала 2022 г. Даже на коммерческом сегменте компании «ЭЛТА» удалось потеснить бывших лидеров на фоне коронакризиса. Возможно, начала сказываться и изменившаяся политическая обстановка. При этом последние 3 года объем коммерческого сегмента составляет более 1 млрд руб., но не демонстрирует значительного роста.

Наступило время рассмотреть государственный сегмент рынка портативных глюкометров. Матрица SV данного сегмента отражена на *рис. 19*.

В 2011, 2013, 2014 и 2016, 2017 гг. на данном сегменте рынка присутствовала суперальфа-компания и рынок находился в квадранте G, один раз в 2019 г. он попал в условия «Красного океана», но в другие периоды и в последние годы рынок попадал в квадрант B4 и характеризовался присутствием в доминирующем ядре до 6 компаний. Рассмотрим, какие компании входили в доминирующее ядро в каждый из периодов и как менялась их доля рынка (*рис. 20*).

Как можно видеть, состав доминирующей группы и распределение долей игроков на государственном сегменте глюкометров очень изменчивы. Это во многом объясняется тем, что объем рынка на данном сегменте не исчисляется миллиардами, как в предыдущих рассмотренных рынках и их сегментах. Размер рынка в 2021 г. составил всего 42,75 млн руб. Государственный сегмент глюкометров малый, поэтому в нем часто меняется расстановка сил доминирующих игроков.

Наконец рассмотрим еще один рынок, объем которого незначительный, по сравнению с рынком тест-полосок, –

коммерческий сегмент рынка ланцетов. Матрица SV для коммерческого сегмента рынка ланцетов приведена на *рис. 21*.

В 2021 г. рынок ланцетов перешел в квадрант G, что свидетельствует о выделении на нем суперальфа-компаний, которая значительно отличается от конкурентов. При этом за все время наблюдений, кроме 3-го квартала 2022 г., в доминирующем ядре было 2 компании – Johnson & Johnson и Roche. В 3-м квартале 2022 г. к ним прибавилась Ascensia Diabetes Care. При этом рынок является весьма концентрированным, потому что во все периоды доминирующее ядро на нем занимало свыше 80% рынка. О динамике изменения долей доминирующих игроков на рынке ланцетов можно узнать на *рис. 22*.

Johnson & Johnson потеряла свое первенство на рынке ланцетов за время коронакризиса, при этом падение ее доли продолжилось и после 2020 г. В 3-м квартале 2022 г. к доминирующей группе прибавилась Ascensia Diabetes Care. При этом объем рынка ланцетов демонстрирует устойчивый рост, несмотря на то, что коммерческий сегмент ланцетов сильно уступает по объему коммерческим сегментам рынков инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы и тест-полосок.

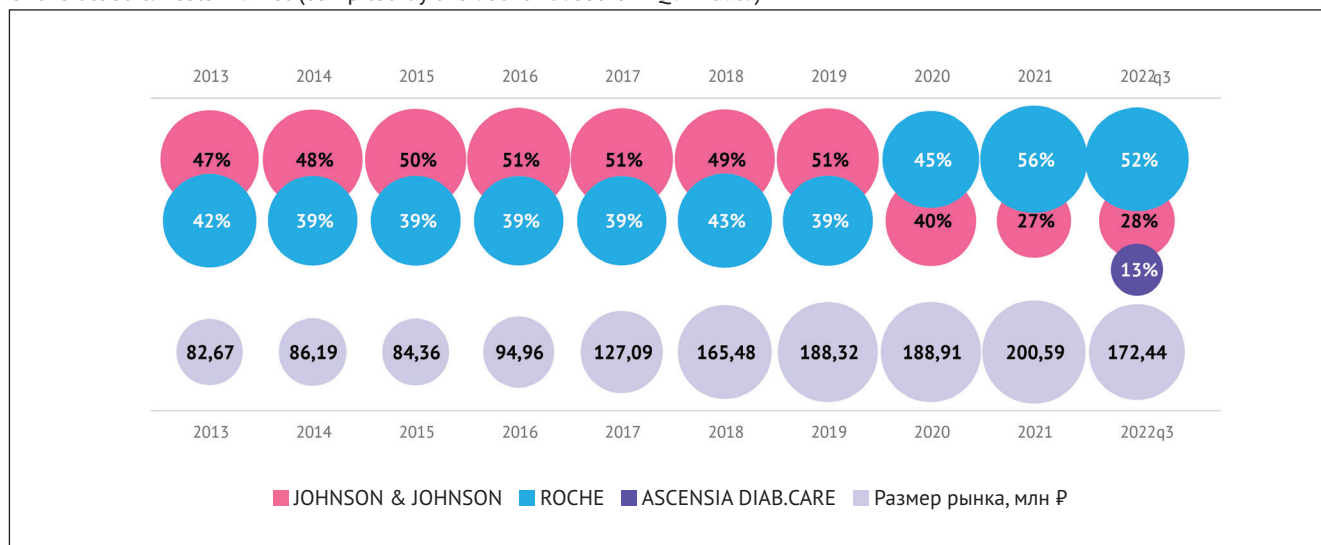
ОБСУЖДЕНИЕ

Взгляд на рынок терапевтических товаров для лечения сахарного диабета

Рынок инсулинов и аналогов является самым концентрированным среди участков рынка терапевтических товаров для лечения СД: на коммерческом сегменте наблюдается состояние, при котором на рынке присутствует суперальфа-компания Novo Nordisk, которая зани-

● **Рисунок 22.** Динамика долей рынка для компаний, вошедших в доминирующее ядро, в коммерческом сегменте рынка ланцетов (составлено автором на основе данных IQVIA)

● **Figure 22.** Changes in the market shares for the companies included in the dominant core, in the commercial segment of the blood lancets market (compiled by the author based on IQVIA data)



мает более 50% рынка, а никто из ее конкурентов не занимает долю выше 30%, что обеспечивает высокую дифференциацию внутри доминирующего ядра. Компания Ely Lilly утратила свое доминирующее положение в 2017 г., поэтому вместе с Novo Nordisk в доминирующем ядре осталась только компания Sanofi-Aventis. Однако размер коммерческого сегмента инсулинов и аналогов значительно меньше, чем объем государственного сегмента – в 2021 г. величины сегментов составили 1,42 млрд руб. и 25,86 млрд руб. соответственно. Novo Nordisk и Sanofi-Aventis доминируют и на государственном сегменте рынка инсулинов и аналогов, однако разрыв между их долями не настолько крупный – в 2021 г. их доли составили 38 и 32% соответственно, благодаря чему они попали в квадрант В4. Доминирующее положение они разделяют между собой начиная с 2012 г., что говорит об успешном выстраивании барьеров для наращивания доли более мелких конкурентов. Как и в коммерческом сегменте, доминирующее ядро составляет порядка 70–75% рынка. Подобное усиление Novo Nordisk и Sanofi-Aventis не противоречит повышению индекса Герфиндаля – Хиршмана, которое наблюдалось на коммерческом сегменте рынка инсулинов и аналогов.

Исходя из индекса Герфиндаля – Хиршмана, концентрация, наоборот, сильно упала на рынке глюкозоснижающих препаратов, за исключением инсулинов. Уровень ННІ на сегментах этого рынка упал ниже 2500, и в связи с этим доминирующая группа на этом рынке подвергалась частым переменам. Компании Menarini и Servier, которые с 2004 по 2021 г. всегда входили в доминирующую группу, в 3-м квартале 2022 г. в нее не попали. Если эти 2 компании до 2012 г. удерживали коммерческий сегмент в квадранте G (Menarini была суперальфой), то по мере роста доли конкурентов рынок сначала попал в состояние «Большой четверки», но ужесточение конкурентной среды и укрупнение конкурентов привели к тому,

что рынок пришел в состояние «Красного океана» в 2017, 2018, 2020 гг. и в 3-м квартале 2022 г. Среди компаний, которые теперь выделяются в доминирующих группах, – AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merck, Novo Nordisk и Novartis. Коммерческий сегмент рынка глюкозоснижающих препаратов все же консолидировался за последние несколько лет, потому в доминирующей группе стало на порядок меньше компаний, чем было в 2019 г., когда численность доминирующей группы была 13 компаний. Это привело и к повышению ННІ за время коронакризиса, а также смещению бывших лидеров с их позиций. Государственный сегмент рынка глюкозоснижающих препаратов уступает по объему коммерческому – 12,5 млрд руб. против 19,1 млрд руб. в 2021 г. При этом на государственном сегменте этого рынка наблюдается ярко выраженная конкуренция между компаниями: с 2013 до 2019 г. в доминирующую группу в квадранте В4 входило от 8 до 16 компаний, однако в последующие годы в доминирующей группе выделились 3 доминирующие компании – AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, что совпадает с составами доминирующих групп на коммерческом сегменте. Выходит, что и российские, и зарубежные компании, которые до 2020 г. входили в доминирующие группы, все же уступили свои позиции во время коронакризиса. В данный момент AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis находятся в квадрате В4, значит, в будущем они могут укрепить свои позиции в этом состоянии либо попадут в квадрант R0 при повышении долей более мелких конкурентов.

Оставшийся участок рынка терапевтических продуктов – рынок других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма – менее концентрирован, чем рынок инсулинов, но более концентрирован, чем рынок глюкозоснижающих препаратов. Размер его коммерческого сегмента достиг 2,39 млрд руб. в 2021 г., но в структуре доминирования на нем уже можно отметить россий-

скую компанию «Фармстандарт», которая занимает 2-е место с долей от 21 до 27% в разные периоды. Сам коммерческий сегмент перешел из квадранта G в квадрант B4, потому что Menarini утратила свое положение суперальфы. С 2015 г. на этом сегменте рынка в буквальном смысле оперирует «Большая четверка» – Menarini, «Фармстандарт», Woerwag Pharma и Viatris. При этом совокупная доля доминирующих игроков превосходит 90%. Объем государственного сегмента данного рынка в 2021 г. составил 513 млн руб., однако это является наглядной демонстрацией того, что государственный сегмент – плодотворная почва для усиления российских компаний: в доминирующую группу входили либо входят такие компании, как «Фармстандарт», «Атолл», «Канон-фарма», «Гротекс», «Сотекс», «Бинергия». Сам государственный сегмент преимущественно попадает в квадрант B4, доминирующая группа зачастую занимает более 85% рынка, что также указывает на высокую концентрацию данного участка рынка терапевтических препаратов.

Взгляд на рынок товаров для мониторинга и тестирования

В коммерческом сегменте на всех участках рынка товаров для мониторинга и тестирования – на рынках тест-полосок, инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы, а также ланцетов – концентрация высокая (НН) – выше 2500. Ключевым для производителей является рынок тест-полосок, объем которого превосходит 80% общего размера рынка товаров для мониторинга и тестирования, объем коммерческого сегмента рынка тест-полосок превосходит 8,5 млрд руб. Однако на нем все же снижался НН: компании Ascensia Diabetes Care и «ЭЛТА», которые ранее не занимали доминирующее положение, с 2021 г. присоединились к доминирующей группе – к Roche и Johnson & Johnson. При этом рынок в 2020 г. перешел из квадранта B4 в квадрант G, а с 2021 г. доминирующая группа занимает более 95% рынка. С этой точки зрения нельзя утверждать, что рынок терял концентрацию, потому что до этого доминирующая группа занимала от 75 до 90% рынка. Суперальфой в квадранте G на коммерческом сегменте рынка тест-полосок является Roche. Результаты анализа могут измениться при оценке долей рынка на основе натуральных показателей продаж вместо денежных. Подобные расчеты потребуют переоценки данных, т. к. часть тест-полосок, которые попали в раздел «Инструменты и аксессуары» в составе сетов с глюкометром, могут быть добавлены к тест-полоскам в разделе «Тест-полоски». В связи с этим подобная оценка является перспективой для дополнения результатов анализа текущей работы. В государственном сегменте рынка тест-полосок, который тоже по размеру превзошел 8,5 млрд руб., также выделилась небольшая доминирующая группа, занимающая от 70 до 80% рынка. В нее входят компании Roche, Johnson & Johnson и «ЭЛТА», начиная с 2015 г., при этом они находятся в квадранте B4. Это означает, что отечественная компания «ЭЛТА» в государственном сегменте имеет возможность удерживать успешные позиции в том числе за счет регуляторных норм, которые приняты в сфере госзакупок. Компания Ascensia при этом

в доминирующую группу не входит, попадание в нее требует усилий, т. к. сформировавшаяся доминирующая группа имеет значительную концентрацию.

В коммерческом сегменте рынка инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы выделяются те же самые доминирующие игроки: Roche, Johnson & Johnson, Ascensia Diabetes Care, «ЭЛТА». Как и в случае с рынком тест-полосок, Ascensia и «ЭЛТА» присоединились к доминирующей группе в пределах последних лет. Суммарно эти 4 игрока делят между собой более 95% рынка и попадают в квадрант G. Объем рынка инструментов и аксессуаров сильно уступает объему рынка тест-полосок: 1,2 млрд руб. на коммерческом и всего 42 млн руб. на государственном сегменте рынка портативных глюкометров (программа госзакупок не делает акцент на приобретении глюкометров). В связи с таким малым объемом на государственном сегменте наблюдается максимальное разнообразие компаний, попадающих в доминирующее ядро, а на матрице SV наблюдаются «выбросы», как в 2019 г. В связи с этим следует отметить, что сильного влияния на расстановку сил на рынке в целом компании доминирующего ядра государственного сегмента рынка глюкометров не имеют. Тем не менее в этом сегменте рынка доминирует «ЭЛТА» с долей порядка 30%.

В случае с рынком ланцетов (коммерческий сегмент) структура доминирования похожа на конкурентную ситуацию на рынке тест-полосок и инструментов и аксессуаров: отрасль преимущественно находится в квадранте B4, но к доминирующей группе, состоящей из Roche и Johnson & Johnson присоединяется компания Ascensia Diabetes Care, в связи с чем рынок оказывается в квадранте G с совокупной долей доминирующего ядра выше 90%. Объем рынка ланцетов составляет порядка 200,6 млн руб.

Так как рынки глюкометров, тест-полосок и ланцетов являются взаимодополняющими частями рынка товаров для мониторинга, можно утверждать, что именно Roche, Johnson & Johnson, Ascensia Diabetes Care и «ЭЛТА» являются ключевыми игроками.

При этом на всех рынках проведенный анализ поможет в будущем отследить изменения, которые произошли с отраслью не только вследствие COVID-19, но и в связи с возросшим санкционным давлением на российскую экономику и возможным изменением положения иностранных компаний. Это послужит фундаментом для разработки как мер поддержки со стороны регулятора и принятия управленческих решений руководителями российских и зарубежных производителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На рынке продуктов для лечения СД, который разделяется на рынок терапевтических товаров для лечения СД и рынок товаров для мониторинга и тестирования, на всех его участках было обнаружено доминирование как в коммерческом, так и в государственном сегменте. Характер доминирования зависит от подразделения рынка.

На рынке инсулинов устойчиво доминируют зарубежные компании Novo Nordisk и Sanofi-Aventis при

потере доминирующего положения компанией Eli Lilly. Барьеры для входа новых игроков на данный рынок можно назвать очень высокими, в связи с этим сформировавшаяся структура рыночного доминирования в квадрантах В4 и G настолько инертна. Российские производители инсулинов в некоторые периоды наращивали свою долю, но этого недостаточно для попадания в доминирующую группу. При этом ключевым для данного рынка является доминирование на государственном сегменте.

Рынок глюкозоснижающих препаратов, за исключением инсулинов, наиболее конкурентный, он один из немногих рынков, который в коммерческом и государственном сегменте попадал в состояние «Красного океана», что означает жесткую конкурентную среду и относительно широкий выбор для потребителя. На данном рынке выделяются компании Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Merck, AstraZeneca, «Канонфарма», «Атолл», «Фармстандарт». Для компаний ключевое значение на рынке глюкозоснижающих препаратов имеет как коммерческий, так и государственный сегмент.

Рынок других препаратов для пищеварительного тракта и метаболизма, сильно уступающий по объему «инсулинам и аналогам» и «глюкозоснижающим препаратам», на коммерческом сегменте занят доминирующей четверкой: Menarini, «Фармстандарт», Woerwag Pharma и Viatris в квадранте В4 с долей выше 90%, а на государственном сегменте в доминирующие группы в квадрант В4 также попадают многочисленные российские компании, что демонстрирует действие мер по предпочтению отечественных производителей зарубежным в области госзакупок.

Для рынка товаров для мониторинга и тестирования ключевой – рынок тест-полосок, размеры которого превышают 80% от общего объема и в рамках которого объ-

емы коммерческого и государственного сегмента сопоставимы. В ритейле устойчиво доминируют Roche и Johnson & Johnson, к ним в доминирующее ядро присоединились Ascensia Diabetes Care и «ЭЛТА», благодаря чему отрасль попадает в квадрант G из В4. В государственном сегменте действие регуляторики по госзакупкам выражается в доминировании «ЭЛТА», но отсутствию в доминирующей группе Ascensia.

Те же самые 4 компании доминируют в коммерческом сегменте рынка инструментов и аксессуаров для измерения уровня глюкозы, на нем так же, как и в случае с тест-полосками, нарастили позиции «ЭЛТА» и Ascensia Diabetes Care, после чего рынок попадает в квадрант G из В4. Государственный сегмент портативных глюкометров имеет почти пренебрежительно малый объем, но доминирование на нем тоже обнаружено – выделяется «ЭЛТА».

На рынке ланцетов стала доминировать тройка Roche, Johnson & Johnson и Ascensia Diabetes Care после долгого доминирования лишь двух игроков. В связи с этим можно сделать вывод о том, что рынок товаров для мониторинга и тестирования контролируется 4 ключевыми игроками – Roche, Johnson & Johnson, Ascensia Diabetes Care, «ЭЛТА».

Перспективами для углубления данного исследования является дополнительная оценка доминирования на отдельных рынках с помощью натуральных показателей продаж, а также учет территориального распределения продаж компаний на исследованных рынках. В будущем исследование может быть усилено учетом изменений доминирования, произошедших в конкурентной среде спустя более длительное время после экономических и политических событий, произошедших в 2022 г. 

Поступила / Received 01.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2023

Принята в печать / Accepted 20.02.2023

Список литературы / References

- Shen J. Diabetes & Endocrinology Market Analysis. *J Rep Thyroid Research*. 2021;5(2). Available at: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/diabetes--endocrinology-market-analysis.pdf>.
- Zaky M. Market Analysis of International Conference on Diabetes & Heart Diseases. *J Diabetes Clinical practice*. 2019;3(2). Available at: <https://www.omicsonline.org/pdfdownload.php?download=open-access-pdfs/market-analysis-of-international-conference-on-diabetes--heart-diseases.pdf&aid=110249>.
- Долгопятова Т., Федюнина А., Назарова А. Фармацевтическое производство в России во время пандемии: старые проблемы, новые вызовы. *ЭКО*. 2021;51(8):38–63. <https://doi.org/10.30680/ECO0131-7652-2021-8-38-63>. Dolgopyatova T., Fedyunina A., Nazarova A. Pharmaceutical production in Russia during the pandemic: chronic problems, new challenges. *ECO*. 2021;51(8):38–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.30680/ECO0131-7652-2021-8-38-63>.
- Мантуров Д.В. Промышленная политика в российской фармацевтической отрасли. *Экономическая политика*. 2018;13(2):64–77. <https://doi.org/10.18288/1994-5124-2018-2-04>. Manturov D.V. Industrial policy in the pharmaceutical industry of the Russian Federation. *Ekonomicheskaya Politika*. 2018;13(2):64–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18288/1994-5124-2018-2-04>.
- Шевкуненко М.Ю. Стратегические приоритеты импортозамещения на российский фармакологическом рынке. *Вестник Северо-Кавказского федерального университета*. 2019;(3):117–124. Режим доступа: <https://vestnikskfu.elpub.ru/jour/article/view/63/0>. Shevkunenko M. Strategic priorities of import substitution in the Russian pharmacological market. *Newsletter of North-Caucasus Federal University*. 2019;(3):117–124. (In Russ.) Available at: <https://vestnikskfu.elpub.ru/jour/article/view/63/0>.
- Гришина И.В., Бельчук А.И., Сабельников Л.В. Импорт фармацевтических препаратов в Россию. *Российский внешнеэкономический вестник*. 2021;(3):69–76. <https://doi.org/10.24412/2072-8042-2021-3-69-76>. Grishina I.V., Belchuk A.I., Sabelnikov L.V. Pharmaceuticals Imports in Russia. *Russian Foreign Economic Journal*. 2021;(3):69–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2072-8042-2021-3-69-76>.
- Марков Н.И., Якимова Е.А. Анализ конкуренции и уровня доминирования на фармацевтическом рынке России. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2022;10(4):22–33. Режим доступа: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_762.html. Markov N.I., Yakimova E.A. Analysis of competition and dominance in the Russian pharmaceutical market. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2022;10(4):22–33. (In Russ.) https://pharmacoeconom.com/en/articles/article_766.html.
- Климанов Д.Е., Третьяк О.А., Горен У., Уайт Т. Трансформация ценности в инновационных бизнес-моделях: пример фармацевтической индустрии. *Форсайт*. 2021;15(3):52–65. <https://doi.org/10.17323/2500-2597.2021.3.52.65>. Klimanov D., Tretyak O., Goren U., White T. Transformation of Value in Innovative Business Models: The Case of Pharmaceutical Market. *Foresight and STI Governance*. 2021;15(3):52–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17323/2500-2597.2021.3.52.65>.
- Волгина Н.А. «Звеньевая» реструктуризация глобальных фармацевтических цепочек под влиянием пандемии COVID-19. *Вестник МГИМО Университета*. 2022;15(1):126–142. <https://doi.org/10.24833/2071-8160-2022-1-82-126-142>. Volgina N.A. Restructuring of Global Pharmaceutical Supply Chains after COVID-19. *MGIMO Review of International Relations*. 2022;15(1):126–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.24833/2071-8160-2022-1-82-126-142>.

10. Главина С.Г., Айдрус И.А.З. Состояние и конкурентоспособность российской фармацевтической отрасли в условиях COVID-19. *Известия высших учебных заведений. Серия: Экономика, финансы и управление производством. (Ивэкофин)*. 2021;4(50):70–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47381210&ysclid=ldsoxnez3e537188655>.
Glavina S.G., Aydrus I.A.Z. State and competitiveness of the Russian pharmaceutical industry under COVID-19 conditions. *Ivecofin*. 2021;4(50):70–81. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47381210&ysclid=ldsoxnez3e537188655>.
11. Костин К.Б., Шанава Л.А. Ключевые тенденции развития российского фармацевтического рынка в условиях неопределенности. *Экономика, предпринимательство и право*. 2022;12(5):1639–1658. <https://doi.org/10.18334/epp.12.5.114635>.
Kostin K.B., Shanava L.A. Key trends in the development of the Russian pharmaceutical market amidst uncertainty. *Ekonomika, Predprinimatelstvo i Pravo*. 2022;12(5):1639–1658. (In Russ.) <https://doi.org/10.18334/epp.12.5.114635>.
12. Lobuteva L., Lobuteva A., Zakharova O., Kartashova O., Kocheva N. The modern Russian pharmaceutical market: consumer attitudes towards distance retailing of medicines. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):582. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07991-7>.
13. Вертоградов В.А., Шелокова С.В. Можно ли доказать цифрами существование «Большой четверки» на российском рынке аудита? *Аудит*. 2022;1(1):15–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47966782&ysclid=ldsoa1w5e7846280150>.
Vertogradov V.A., Shchelokova S.V. Is it possible to prove the existence of the "Big four" with figures in the Russian audit market? *Audit*. 2022;1(1):15–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47966782&ysclid=ldsoa1w5e7846280150>.
14. Шелокова С.В., Вертоградов В.А. Матрица SV: инструмент стратегического конкурентного анализа с учетом уровня доминирования. *Вестник Московского университета. Серия 6. Экономика*. 2021;6(1):137–162. <https://doi.org/10.38050/0130010520216.7>.
Shchelokova S.V., Vertogradov V.A. SV matrix: strategic competitive analysis tool based on the dominance level. *Moscow University Economics Bulletin*. 2021;6(1):137–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.38050/0130010520216.7>.
15. Bukvic R.M., Pavlovic R.Z., Gajic A.M. Possibilities of Application of the Index Concentration of Linda in Small Economy, Example of Serbian Food Industries. *Ann ORADEA Univ Fascicle Manag Technol Eng*. 2014;23(3):159–164. Available at: https://mpr.ub.uni-muenchen.de/81707/7/MPRA_paper_81707.pdf.
16. Linda R. *Methodology of concentration analysis applied to the study of industries and markets*. Brussel: ECSC/EEC/EAE; 1976. 160 p. Available at: <https://aei.pitt.edu/33888/1/A597.pdf>.
17. Блохин А.А., Ломакин-Румянцев И.В., Наумов С.А. Альфа-бизнес на российском продовольственном рынке. *Экономические стратегии*. 2019;144(6):68–77. <https://doi.org/10.33917/es-6.164.2019.68-77>.
Blokhin A.A., Lomakin-Rumyantsev I.V., Naumov S.A. Alpha Business in the Russian Food Market. *Economic Strategies*. 2019;144(6):68–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.33917/es-6.164.2019.68-77>.
18. Спектор С. Конкуренция на автомобильном рынке Бразилии в 2011–2021 гг. *Латинская Америка*. 2022;7(2):21–34. <https://doi.org/10.31857/S0044748X0019795-3>.
Spektor S. Competition in the Brazilian automotive market in 2011–2021. *Latinskaya Amerika*. 2022;7(2):21–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0044748X0019795-3>.
19. Бартош В.А., Лисецкая И.Р. Выявление и анализ доминирующих групп на автомобильном рынке ЮАР (2010–2021). *Стратегии бизнеса*. 2022;10(5):117–123. <https://doi.org/10.17747/2311-7184-2022-5-117-123>.
Bartosh V.A., Lisetskaya I.R. Identification and analysis of dominant groups in the South African automotive market (2010–2021). *Business Strategies*. 2022;10(5):117–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.17747/2311-7184-2022-5-117-123>.
20. Вертоградов В.А., Шелокова С.В. Стратегии премиальных автомобильных брендов в России и действия регулятора (2009–2021 гг.). *Мир новой экономики*. 2022;16(2):64–75. <https://doi.org/10.26794/2220-6469-2022-16-2-64-75>.
Vertogradov V.A., Shchelokova S.V. Premium Car Brands Strategies and Regulator's Actions in Russia (2009–2021). *The World of New Economy*. 2022;16(2):64–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.26794/2220-6469-2022-16-2-64-75>.
21. Суслова И.П., Коростылева И.И., Спектор С.В. Доминирование национальных систем высшего образования на международном рынке. *Экономические стратегии*. 2022;24(3):148–163. <https://doi.org/10.33917/es-3.183.2022.148-163>.
Suslova I.P., Korostyleva I.I., Spektor S.V. Dominance of national systems of higher education. *Economic Strategies*. 2022;24(3):148–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.33917/es-3.183.2022.148-163>.
22. Вертоградов В.А., Шелокова С.В. Эволюция конкуренции и позиция России на мировых рынках минеральных удобрений. *АПК экономика, управление*. 2022;9(1):91–103. <https://doi.org/10.33305/229-91>.
Vertogradov V.A., Shchelokova S.V. The evolution of competition and Russia's position in the global mineral fertilizer markets. *AIC: Economics, Management*. 2022;9(1):91–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.33305/229-91>.

Информация об авторе:

Марков Николай Ильич, студент магистерской программы «Управление развитием бизнеса» экономического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; marnickil@mail.ru

Information about the author:

Nikolay I. Markov, Student of "Business development management" Masters Program, Faculty of Economics, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; marnickil@mail.ru

Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины

А.М. Мкртумян^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>, vagrashot@mail.ru

Л.В. Егшатын^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

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

² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

В ряду пандемий хронических неинфекционных заболеваний особое место занимает сахарный диабет 2-го типа (СД2), демонстрирующий стремительную распространенность. Во многих странах СД2 является социально значимым заболеванием. По скромным данным, численность пациентов с СД2 в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в два раза. Еще более тревожным является факт наличия более 250 млн людей с недиагностированным СД2 и более 300 млн с преддиабетом. Согласно неутешительным прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. СД будет страдать около 693 млн человек. Сложная и многогранная природа СД2 предполагает дальнейшее погружение в ее изучение и поиск лекарственных средств своевременного воздействия на патогенетические звенья его развития. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с СД2, а сам диабет является значительным независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца, инсульта и смерти от других сосудистых причин. В статье обсуждается актуальная проблема современного здравоохранения – снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 одним из представителей нового класса сахароснижающих препаратов (экзогенно вводимый агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 – арГПП-1) семаглутидом. Авторами рассматриваются основные результаты клинической программы SUSTAIN и приоритетного назначения семаглутида в качестве препарата первой линии пациентам с СД2 с очень высоким сердечно-сосудистым риском, обозначенного в новых европейских рекомендациях, с целью получения дополнительных преимуществ в отношении жизненного прогноза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, семаглутид, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, сердечно-сосудистые осложнения, клиническая программа SUSTAIN

Для цитирования: Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины. *Медицинский совет.* 2023;17(6):264–273. <https://doi.org/10.21518/ms2022-010>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of semaglutide: an evidence-based review

Ashot M. Mkrtumyan^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>, vagrashot@mail.ru

Lilit V. Egshatyan^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

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

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

³ Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) dominates the chronic non-communicable disease pandemics by its exceptionally rapid expansion into communities all over the world. In many countries diabetes is a socially significant disease. According to the data over the past decade, the number of people with T2DM has more than doubled globally. Equally disturbing is the fact that there are more than 250 million people with undiagnosed T2DM and more than 300 million with prediabetes. For 2045, it was estimated by the International Diabetes Federation that 693 million people will have diabetes. T2DM is a disorder of complex nature that urges further dedicated studies and ingenuity in the search for novel therapeutic approaches and on the pathogenetic links of disease. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in people with T2DM, and diabetes itself confers a substantial independent risk of coronary heart disease, stroke, and death from other vascular causes. The article discusses an urgent challenge of modern healthcare – the role of new class of sugar-lowering drugs (exogenously administered glucagon-like peptide-1 receptor agonists (arGLP-1)) semaglutide in reducing the risk of developing cardiovascular complications. The authors paid attention to the main results of SUSTAIN clinical program and use as initial treatment for patients with T2DM with very high risk indicated in the new European guidelines with a view to get additional advantages in terms of life prognosis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, semaglutide, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular complications, SUSTAIN clinical program

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной и эпидемиологической угрозой для здоровья как человека, так и общества в целом. Весьма неутешительны темпы роста распространенности СД, которые приобрели масштаб пандемии во многих развивающихся и большинстве развитых стран. В 2019 г. в мире насчитывалось уже более 463 млн человек с СД, и в основном за счет роста числа пациентов с СД². Внушает тревогу также тот факт, что в последнее время СД сильно помолодел. По данным последнего выпуска атласа Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), 3 из 4 человек, страдающих СД, находятся в трудоспособном возрасте от 20 до 64 лет. Ситуация в России по эпидемиологическим показателям распространенности СД и смертности от осложнений соответствует данным в экономически развитых странах. По данным национального широкомасштабного эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, в России насчитывается около 6 млн пациентов с СД² [1]. По данным базы данных регистра СД, включающей 84 региона РФ, общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г. составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них: СД1 – 5,5% (265,4 тыс.), СД2 – 92,5% (4,43 млн), другие типы СД – 2,0% (99,3 тыс.) [2]. Согласно прогнозам экспертов IDF, уровень заболеваемости к 2045 г. увеличится до 693 млн человек в возрасте от 18 до 99 лет, или 629 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет².

Результаты фундаментальных исследований, к примеру Diabetes Control and Complication Trial, привели к тому, что длительное время терапевтическая тактика при СД с целью профилактики развития микро- и макрососудистых осложнений рассматривалась исключительно с позиции просто контроля показателей гликемии [3]. В этом плане 2015 г. стал точкой отсчета новой эры в лечении СД – важным стало исключение негативного влияния сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые риски. Произошла смена глюкозоцентрической стратегии в терапии СД, намного расширились терапевтические горизонты, и фокус сместился в сторону управления рисками сердечно-сосудистых событий и смертности в этой когорте пациентов. Во всем мире стартовали крупномасштабные долгосрочные клинические исследования по сердечно-сосудистой безопасности новых молекул сахароснижающих препаратов.

Необходимость в принятии экстренных мер для борьбы с СД, разработки национальных стратегий его профилактики и лечения привели к существенному прогрессу

в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития СД2. В современной литературе активно обсуждается не только инсулинорезистентность и относительная или абсолютная недостаточность инсулина, но также влияние инкретиновой недостаточности и микробиоты кишечника на нарушения углеводного обмена.

Снижение инкретинового эффекта и, как следствие, увеличение показателей глюкозы в крови стали толчком для создания новой группы сахароснижающих препаратов – ингибиторов фермента дипептидилпептидазы-4 для продления периода полужизни эндогенного глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1) и агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), имитирующих эффекты эндогенного инкретина.

При нарушениях углеводного обмена инсулинорезистентность, увеличение свободных жирных кислот, окислительный стресс и гипергликемия вызывают молекулярные изменения, приводящие к эндотелиальной дисфункции, которая служит одним из основных пусковых факторов развития сердечно-сосудистых осложнений [4]. Результаты доклинических и клинических исследований по сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1 показали широкий спектр кардиопротективных эффектов у этого класса сахароснижающих препаратов. Показано, что у пациентов с СД2 терапия арГПП-1 приводит к снижению уровня ингибитора активатора плазминогена-1, усиливает супрессивный эффект на активацию ядерного фактора NF-κB и NF-κB-зависимую экспрессию различных генов, ответственных за воспалительный процесс, также ингибирует экспрессию фактора некроза опухоли альфа и молекул клеточной адгезии (VCAM-1, E-селектин, ICAM-1), снижает уровень интерлейкина-1b (ИЛ-1b) и кластера дифференциации 163 (CD163), что приводит к кардиопротективному и противовоспалительному действию [5, 6]. Высокоселективные рецепторы к ГПП-1 обнаружены также в сердце, нейромодуляторном центре, контролирующем сердечно-сосудистую систему, воздействуя на которые арГПП-1 улучшают функцию сердечной мышцы, стимулируют вазодилатацию, снижают интенсивность процессов апоптоза, улучшают поступление глюкозы в кардиомиоциты, улучшают функции желудочков после острой ишемии миокарда или в случае дилатационной кардиомиопатии. Продemonстрировано, что немаловажная роль в этих процессах играет модуляция жировой ткани внутри и вокруг сердца и его сосудов, при которой данная жировая ткань приобретает фенотип бурой и ослабляет местное хроническое воспаление и атерогенез [7, 8].

Международные и национальные алгоритмы по лечению СД2 постоянно обновляются в связи с внедрением в клиническую практику новых классов сахароснижающих препаратов и их представителей, также с появлением новых показаний к их использованию.

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. Available at: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf.

² International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2017. Available at: www.idf.org/diabetesatlas.

АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 СЕМАГЛУТИД

Глюкагоноподобный пептид 1 занимает центральное место среди инкритинов. Обладая рядом преимуществ (усиление глюкозозависимой активности β -клеток поджелудочной железы и секреции инсулина, низкий риск гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка и подавление аппетита, способность контролировать массу тела), арГПП-1 заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД2 [9]. Эндогенный ГПП-1, как и все пептидные гормоны, имеет очень короткий период полувыведения и оказывает свои эффекты недолго вследствие быстрой деградации и потери инсулинотропного действия под влиянием сериновой протеазы – фермента дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4). Изучение арГПП-1, устойчивых к ферменту ДПП-4, началось еще в 80–90-х гг. прошлого века, а первый синтетический арГПП-1, доступный для лечения СД2, появился только в 2005 г. [10]. Поиск молекулы, превышающей по продолжительности полураспада лираглутид, привел к созданию препарата семаглутид в 2012 г. [11]. Семаглутид относится к аналогам нативного человеческого ГПП-1 и обладает достаточно высокой (94%) степенью структурной гомологии к нему. Увеличение длительности действия препарата (период полураспада примерно 155–183 ч) и возможность его введения один раз в неделю были достигнуты в результате ряда изменений: замещения одной аминокислоты (аланин на α -аминоизомасляную кислоту в положении 8) и удлинения цепочки жирных кислот с C16 до C18³. В результате этих модификаций сродство семаглутида к рецептору ГПП-1 снизилось в 3 раза по сравнению с лираглутидом, а к альбумину увеличилось в 5,6 раза [11]. Связывание семаглутида с альбумином является основным механизмом, пролонгирующим действие препарата, приводящим к снижению выведения его почками и защите от метаболического распада.

Эффективность и безопасность семаглутида для подкожного применения последовательно изучались в серии клинических программ SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), включившей 10 клинических исследований III фазы и более 10 тыс. пациентов с СД2 (рис. 1) [12–22].

САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ СЕМАГЛУТИДА

В 9 из 10 исследований III фазы клинической программы SUSTAIN (1–5 и 7–10) первичной конечной точкой было изменение среднего уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от исходного показателя [12–21], а в исследовании SUSTAIN-6 [17] были более жесткие первичные конечные точки – сердечно-сосудистая безопасность препарата.

■ SUSTAIN-1 [12]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с плацебо в течение

30 нед. у 388 пациентов с СД2, ранее не получавших медикаментозного лечения (HbA1c 7–10%).

■ SUSTAIN-2 [13]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с ситаглиптином 1 раз в день в качестве дополнения к метформину и/или тиазолидиндионом в течение 56 нед. у 1 231 пациента с СД2 (HbA1c 7–10,5%).

■ SUSTAIN-3 [14, 18]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с 2,0 мг эксенатида 1 раз в день в качестве дополнения к одному-двум пероральным сахароснижающим препаратам в течение 56 нед. у 813 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10,5%).

■ SUSTAIN-4 [15]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с инсулином гларгин 1 раз в день в качестве дополнения к метформину (возможно в комбинации с производным сульфонилмочевины) в течение 30 нед. у 1 089 пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин (HbA1c 7–10%).

■ SUSTAIN-5 [16]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с плацебо в качестве дополнения к базальному инсулину или базальному инсулину в комбинации с метформином в течение 30 нед. у 397 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10%).

■ SUSTAIN-7 [18]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с дулаглутидом (0,75 или 1,5 мг/нед) в качестве дополнения к метформину в течение 40 нед. у 1 202 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10,5%).

■ SUSTAIN-8 [19]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с канаглифлозином 300 мг 1 раз в день в качестве дополнения к метформину в течение 52 нед. у 788 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10,5%).

■ SUSTAIN-9 [20]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с плацебо в качестве дополнения к ингибиторам натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (иНГТ2) в течение 30 нед. у 302 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10%).

■ SUSTAIN-10 [21]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с лираглутидом в качестве дополнения к метформину (возможно в комбинации с иНГЛТ-2) в течение 30 нед. у 577 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10%).

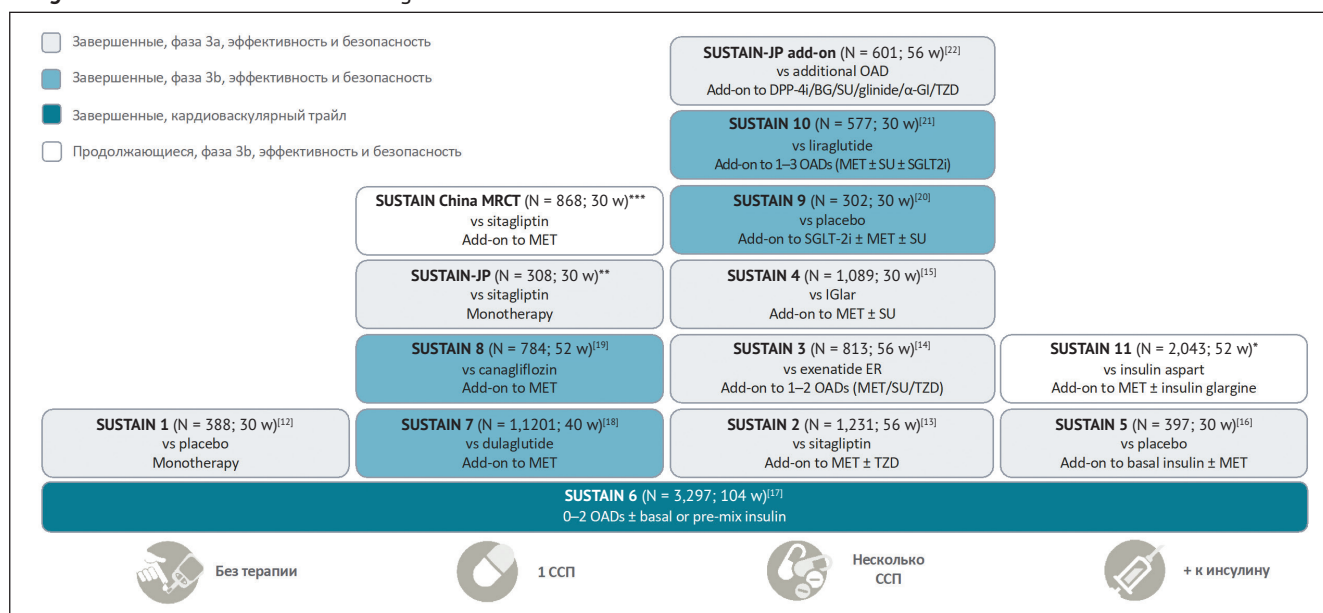
Во всех исследованиях независимо от используемой дозы семаглутида (0,5 или 1,0 мг/нед) было продемонстрировано его превосходство и более выраженное снижение уровня HbA1c от исходного (рис. 2).

Вторичной конечной точкой было изменение массы тела пациентов по сравнению с исходной, которое также оказалось значительным в группах семаглутида ($p < 0,0001$). К концу всех этих исследований на фоне терапии семаглутидом значительное количество пациентов с СД2 достигли целевых значений HbA1c и снизили массу тела. В группе семаглутида на дозе 0,5 мг/нед 66% и на дозе 1,0 мг/нед 74% пациентов достигли комбинированной конечной точки (HbA1c $< 7,0\%$ без развития тяжелой гипогликемии и увеличения массы тела) (рис. 3).

Помимо достижения целевых значений углеводного обмена, положительный эффект семаглутида на массу тела приводил к широкому спектру гемодинамических и

³ European Medicines Agency. Ozempic: summary of product characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>.

Рисунок 1. Программа клинических исследований SUSTAIN
Figure 1. SUSTAIN Clinical Trials Program



Примечание. α-GI, α-glucosidase inhibitor; BG, biguanide; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; exenatide ER, exenatide extended release; IGLar, insulin glargine; JP, Japan; MET, metformin; OAD, oral antidiabetic drug; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinediones; w, weeks. * A Research Study to Compare Semaglutide to Insulin Aspart, When Taken Together With Metformin and Insulin Glargine, in People With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 11) NCT03689374. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689374>. Accessed March 2019. ** A Research Study to Compare Semaglutide to Insulin Aspart, When Taken Together With Metformin and Insulin Glargine, in People With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 11). NCT03689374. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689374>. Accessed March 2019. *** Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes ClinicalTrials.gov. SUSTAIN – CHINA MRCT [NN9535-4114]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03061214>. Accessed March 2019. 12. Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X). 13. Ahren B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X). 14. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I. et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258–266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>. 15. Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletič M., Rose L., Axelsen M. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2). 16. Rodbard H.W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D. et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00070>. 17. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A. et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>. 18. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X). 19. Lingvay I., Catarig A.M., Frias J.P., Kumar H., Lausvig N.L., le Roux C.W. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):834–844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0). 20. Zinman B., Bhoosekar V., Busch R., Holst I., Ludvik B., Thielke D. et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X). 21. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janecz A., Price H.C., Tadayon S. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>. 22. Kaku K., Yamada Y., Watada H., Abiko A., Nishida T., Zacho J., Kiyosue A. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1202–1212. <https://doi.org/10.1111/dom.13218>.

метаболических плейотропных эффектов (улучшение липидных показателей, уровня артериального давления и т. д.).

Риск развития гипогликемии, как при применении других арГПП-1, в группах семаглутида был низким. Доля пациентов с тяжелыми или подтвержденными измерением гипогликемиями (менее 3,1 ммоль/л) в группе семаглутида не отличалась от групп плацебо, ситаглиптина, эксенатида, дулаглутида и канаглифлозина. При сравнении с инсулином гларгин процент эпизодов гипогликемий в группе семаглутида был ниже, чем в группе инсулина, и большинство эпизодов в обеих группах были связаны с одновременным приемом препаратов из группы сульфонилмочевины.

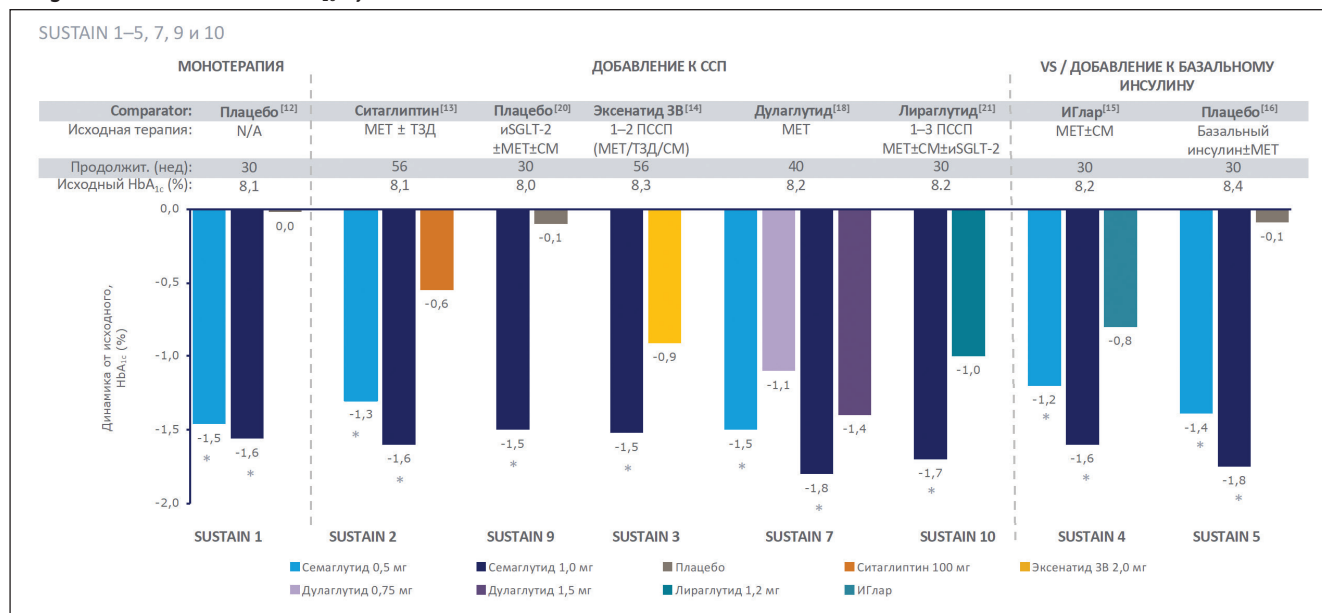
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СЕМАГЛУТИДА

Появление нежелательных эффектов некоторых гипогликемических препаратов, в т. ч. сердечно-сосудистых, привело к тому, что Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых

продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (Food and Drug Administration, FDA), ввела новые беспрецедентные требования к доказательной базе по безопасности всех гипогликемических препаратов. С 2008 г. по требованию FDA и EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств) все новые сахароснижающие молекулы должны пройти исследования по сердечно-сосудистой безопасности. Исследования разрабатываются с критерием включения пациентов, отражающим повышенный риск сердечно-сосудистых событий [23].

Также эти исследования планируются с комбинированной первичной жесткой конечной точкой из 3 основных больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первое появление нефатального инфаркта миокарда либо нефатального инсульта, также можно включить госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, реваскуляризацию и другие конечные точки.

● **Рисунок 2.** Программа SUSTAIN: динамика HbA_{1c}
 ● **Figure 2.** SUSTAIN Trial: HbA_{1c} dynamics



Примечание. * $p < 0,0001$ vs comparator. Dur, duration; exenatide ER, exenatide extended release; Iglar, insulin glargine; MET, metformin; N/A, not applicable; OAD, oral antidiabetic drug; SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; w, week. 12. Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X). 13. Ahren B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X). 14. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I. et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258–266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>. 15. Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletti M., Rose L., Axelsen M. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulphonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2). 16. Rodbard H.W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D. et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00070>. 17. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A., SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X). 18. Zinman B., Bhosekar V., Busch R., Holst I., Ludvik B., Thielke D. et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X). 19. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janetz A., Price H.C., Tadayon S. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.

Алгоритмы терапии СД2 регулярно обновляются в связи с внедрением в клиническую практику как новых препаратов, так и показаний к их использованию. В настоящее время сердечно-сосудистая безопасность установлена для трех классов сахароснижающих препаратов: ингибиторов ДПП-4, иНГЛТ2 и арГПП-1. Среди этих классов абсолютными лидерами являются класс иНГЛТ2 и арГПП-1, однако механизмы их кардио- и вазопротективности отличаются. В руководстве Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца выделяется преимущественное действие класса арГПП-1 в отношении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в то время как иНГЛТ-2 влияют на хроническую сердечную недостаточность у пациентов с СД2 [24]. Представители класса арГПП-1, как было показано в метаанализе пяти клинических исследований, не влияя на риск развития сердечной недостаточности, существенно снижают показатель MACE на 12% (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,84–0,94; $p < 0,001$), нефатального инфаркта миокарда – на 9% (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,84–0,98; $p = 0,012$), нефатального инсульта – на 14% (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77–0,97; $p = 0,012$), смерти от сердечно-сосудистых причин – на 12% (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,80–0,96; $p = 0,004$) [25]. Эффективность в профилактике развития атеросклеротических ССЗ продемонстрировали только некоторые представители класса арГПП-1: лираглутид, дулаглитид, семаглутид.

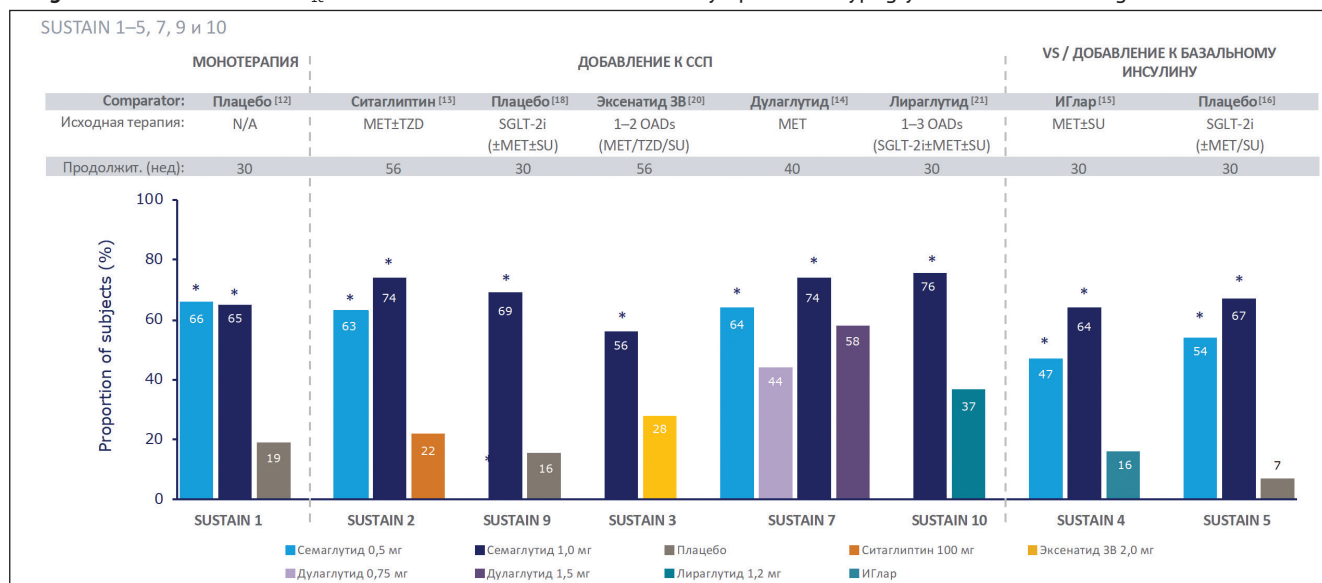
Несмотря на высокое положение представителей современных классов сахароснижающих препаратов в консенсусных рекомендациях ведущих диабетологических ассоциаций, анализ баз данных, как международных, так и российских, свидетельствует о низкой частоте их применения в реальной клинической практике. По данным базы данных США, только 4,1% пациентов с СД2 и ССЗ получают лечение арГПП-1 [26], а Российского федерального регистра пациентов с СД2 – не более 0,3% [27].

Несмотря на то что изначально FDA и EMA одобрили семаглутид как сахароснижающее средство в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям у пациентов с СД2, ключевым исследованием стало SUSTAIN-6 [17] с достаточной базой для демонстрации сердечно-сосудистого преимущества препарата.

В исследование III фазы SUSTAIN-6 были включены пациенты с СД2 ($HbA_{1c} > 7\%$), имеющие высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск [17]. Основными критериями включения были: возраст ≥ 50 лет и наличие атеросклеротических ССЗ, хронической болезни почек ≥ 3 -й стадии и хронической сердечной недостаточности (II–III функциональный класс по NYHA) или возраст ≥ 60 лет и наличие одного и более фактора риска развития ССЗ. В исследование были включены 3 297 пациентов с СД2, из которых 2 735 (83%) имели диагностированные ССЗ, хроническую болезнь почек или и то и другое.

● **Рисунок 3.** Пациенты с $HbA_{1c} < 7,0\%$ без тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий и со снижением массы тела

● **Figure 3.** Patients with $HbA_{1c} < 7.0\%$ without severe or confirmed symptomatic hypoglycemia and with weight loss



Примечание. * $p < 0,0001$ vs comparator. BG, blood glucose; dur, duration; exenatide ER, exenatide extended release; IGLar, insulin glargine; MET, metformin; N/A, not applicable; OAD, oral antidiabetic drug; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; w, week. 12. Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X). 13. Ahrén B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X). 14. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I. et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258–266. <https://doi.org/10.2337/dci17-0417>. 15. Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletić M., Rose L., Axelsen M. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulphonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2). 16. Rodbard H.W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D. et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00070>. 17. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X). 20. Zinman B., Bhosekar V., Busch R., Holst I., Ludvik B., Thielke D. et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X). 21. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janes A., Price H.C., Tadayon S. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.

Использование сахароснижающих и сердечно-сосудистых препаратов было хорошо сбалансировано между группами. Медиана длительности наблюдения за пациентами – 2,1 года (рис. 4).

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) наступили у 106 пациентов (6,6%), получавших семаглутид, и у 146 пациентов (8,9%) из групп плацебо (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности, $p = 0,02$ для большей эффективности) (рис. 5).

Главным результатом исследования является значимое, максимальное из всех современных сахароснижающих препаратов снижение МАСЕ на 26% (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95, $p < 0,001$) в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Данное снижение обусловлено значительным уменьшением риска развития нефатального инсульта на 39% и нефатального инфаркта миокарда на 26%. Несмотря на увеличение средней частоты сердечных сокращений, характерное для препаратов класса арГПП-1, наблюдалось снижение риска для первичной конечной точки. У пациентов в группе семаглутида также был более низкий риск возникновения или прогрессирования нефропатии. Одинаковое снижение риска первичной конечной точки или ее компонентов наблюдалось при обеих дозах семаглутида. Предполагается, что кар-

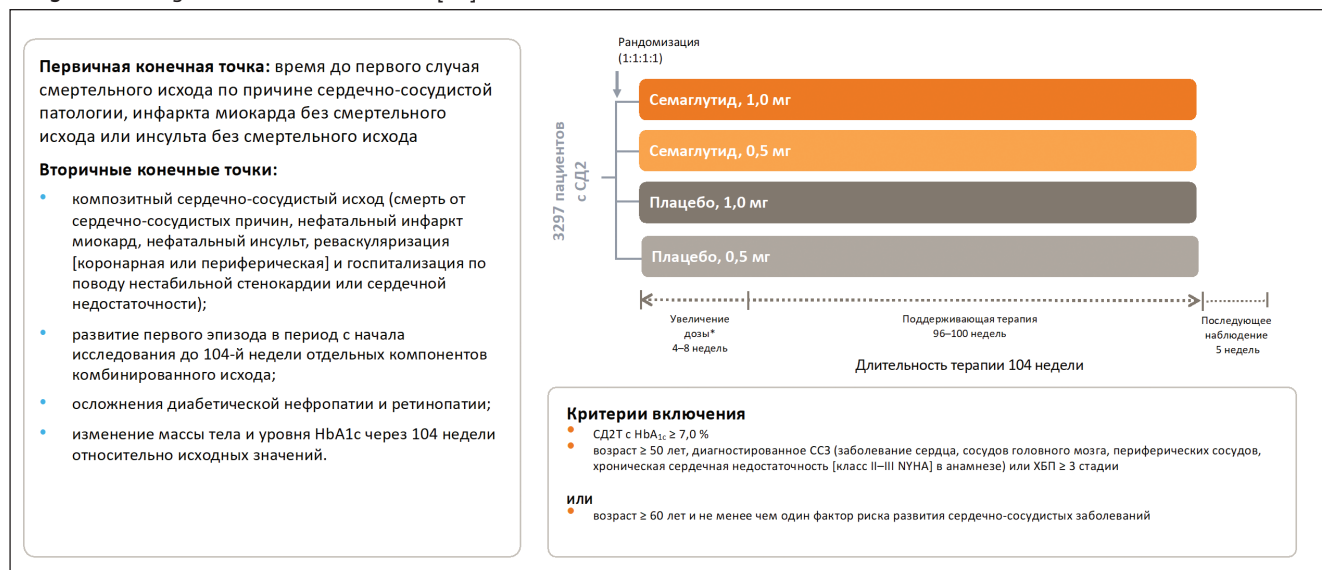
дио- и вазопротекция была достигнута за счет улучшения контроля углеводного обмена (выраженное снижение уровня HbA_{1c}), снижения массы тела и систолического артериального давления (на 2,4–5,1 и 2,7–7,3 мм рт. ст. для доз 0,5 и 1,0 мг/нед соответственно), а снижение частоты реваскуляризации коронарных и периферических сосудов за счет возможной модификации прогрессирования атеросклеротических проявлений на фоне применения семаглутида (рис. 6).

Существуют экспериментальные исследования, проведенные у мышей с предрасположенностью к атеросклерозу (отсутствие аполипопротеина Е и рецептора липопротеинов низкой плотности), показавшие уменьшение выраженности атеросклеротического поражения, независимо от уровня холестерина крови и изменения массы тела на фоне терапии лираглутидом и семаглутидом [28].

На основании полученных данных в 2020 г. было зарегистрировано новое показание для семаглутида – снижение риска больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и установленными ССЗ. Последующие анализы показали, что эффект снижения относительного риска наступления неблагоприятного исхода от сердечно-сосудистых событий на фоне терапии семаглутидом был стабилен на протяжении всего исследования и не зависел ни от исходного сердечно-сосудистого риска или

● **Рисунок 4.** Дизайн исследования SUSTAIN-6 [17]

● **Figure 4.** Design of the SUSTAIN-6 trial [17]

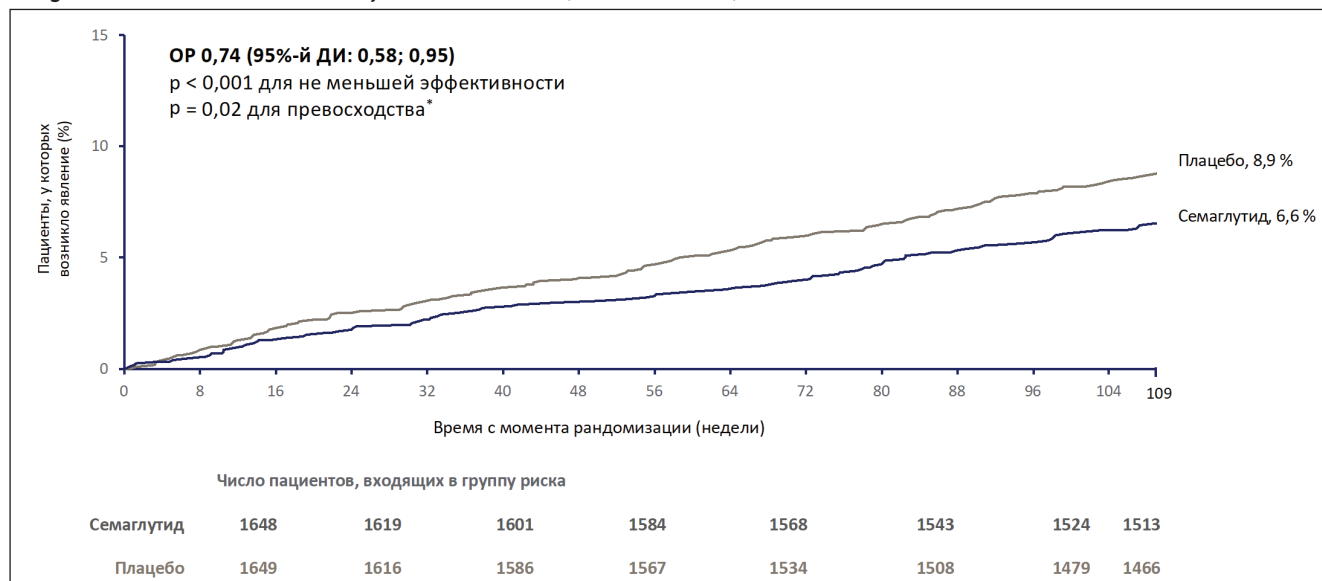


Примечание. * Повышение дозы с начальной дозы 0,25 мг с удвоением дозы на каждом этапе до достижения дозы, изучаемой в исследовании.

ХБП – хроническая болезнь почек; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; HbA – гликированный гемоглобин; ИМ – инфаркт миокарда; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация; ГПП – пероральный гипогликемический препарат; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; БССС – большое сердечно-сосудистое событие.

● **Рисунок 5.** Время до первого случая нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти

● **Figure 5.** Time to first nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death



Примечание. Каплана – Мейера для первого случая смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, ИМ без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода с использованием полученных во время исследования данных пациентов, включенных в популяцию полного анализа.

* Предварительно не оговорено. ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистый; ОР – относительный риск; ИМ – инфаркт миокарда.

наличия микрососудистых осложнений диабета в анамнезе, ни от длительности течения СД2, ни от других антропометрических характеристик включенных в исследование пациентов [29].

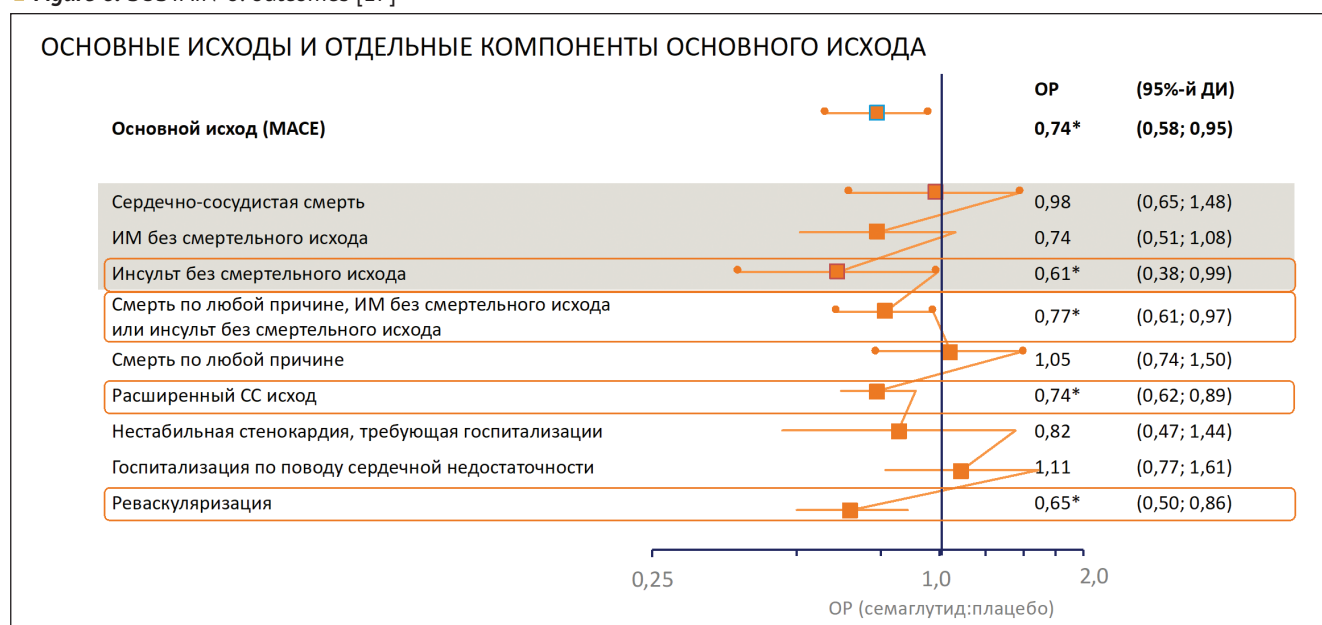
МЕСТО АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

На протяжении последних десятилетий антидиабетические стратегии продолжают систематизироваться, вносятся значительные коррективы в персонализированный

подход к лечению пациентов с СД. На сегодняшний день полученная доказательная база по сердечно-сосудистой эффективности и безопасности аргПП-1 и инГЛТ-2 пошатнула стойкую позицию метформина в подгруппе пациентов с СД2 и атеросклеротическими ССЗ или высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. В основе такого подхода лежит не только кардиобезопасность, но и во многих случаях кардиоэффективность новых классов препаратов.

Согласно клиническим рекомендациям по СД, предиабету и ССЗ, выпущенным в 2019 г. Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией

● **Рисунок 6.** SUSTAIN-6: исходы [17]
 ● **Figure 6.** SUSTAIN-6: outcomes [17]



Примечание. * Указывает на значимость ($p < 0,05$).

Значения представляют собой рассчитанный с использованием модели пропорциональных рисков Кокса ОР с 95%-ми ДИ на основании полученных в ходе исследования данных пациентов, включенных в популяцию полного анализа. ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистый; ОР – относительный риск; ИМ – инфаркт миокарда.

по изучению СД (European Association for the Study of Diabetes – EASD) [30], в этой подгруппе пациентов, впервые начинающих сахароснижающую терапию, предпочтительна монотерапия арГПП-1 и ИНГЛТ-2 независимо от уровня HbA1c с последующим добавлением метформина при недостижении целевых значений HbA1c. Монотерапия метформином также возможна, однако менее предпочтительна в этой когорте пациентов. Однако если пациент уже принимает метформин, рекомендуется не отмена его, а последующее добавление к терапии арГПП-1 и/или ИНГЛТ-2. Сахароснижающие препараты других классов рассматриваются как препараты третьей линии. Закономерностью является то, что у пациентов с СД2 с низким риском сердечно-сосудистых событий кардиоэффективность арГПП-1 и ИНГЛТ-2 менее выражена, чем у пациентов с высоким риском и тем более уже развившимися ССЗ [31].

Американская ассоциация диабета (American Diabetes Association – ADA) в своих стандартах по оказанию помощи пациентам с СД, опубликованных в 2020 г. [32], продолжает отдавать метформину место в первой линии медикаментозной терапии независимо от сердечно-сосудистого риска. При недостижении целевого уровня HbA1c необходимо рассмотреть приоритетность добавления к терапии препаратов из групп арГПП-1 (семаглутид, лираглутид, дулаглутид) или (менее предпочтительно) ИНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) у пациентов с атеросклеротическими ССЗ или высоким риском его развития (возраст ≥ 55 лет и стеноз коронарных, каротидных или периферических артерий $> 50\%$ диаметра сосуда или гипертрофия миокарда левого желудочка). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или хронической болезнью почек (ХБП) арГПП-1 с доказанными преимуществами

при ССЗ относятся к третьей линии (после метформина и ИНГЛТ-2) или второй линии терапии (после метформина) при непереносимости ИНГЛТ-2, противопоказаниях к их использованию или недостаточной для их назначения почечной функции.

В российских клинических рекомендациях и «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» уже в 2019 г. была внесена информация о доказанном приоритетном лечении препаратами из классов арГПП-1 и ИНГЛТ-2 для пациентов с СД2 и ССЗ атеросклеротического генеза и их факторами риска, ХСН, ХБП, ожирением, риском развития гипогликемии. Вместе с тем в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» от 2021 г. [33] говорится о том, что при старте терапии и далее на любом этапе лечения необходимо оценивать индивидуальные характеристики пациента и выделять доминирующую клиническую проблему. Особенно следует учитывать наличие или высокий риск развития атеросклеротических ССЗ, ХСН, ХБП, риск гипогликемий, влияние на массу тела. Метформин является приоритетным препаратом для инициации медикаментозной терапии СД2. У пациентов с указаниями на высокий риск атеросклеротических ССЗ или наличие его, ХСН, ХБП включение в схему лечения арГПП-1 или ИНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях является болезнью-модифицирующим подходом к лечению. При этом, если у таких пациентов целевые значения гликемического контроля были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или ИНГЛТ2 с подтвержденными преимуществами, заменив ими иные препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует подчеркнуть, что появление в клинической практике эндокринолога, в настоящее время и кардиолога, новых классов антидиабетических препаратов стало большим достижением в области диабетологии. Семаглутид, благодаря высокой эффективности, благоприятному профилю кардиобезопасности и во многих случаях кардиоэффективности, позволяет успешно лечить СД2 с применением персонализированного и болезнь-моди-

фицирующего подходов к лечению пациентов с СД2. В многочисленных исследованиях семаглутид показал отличные результаты по снижению гликированного гемоглобина, массы тела и риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов как с множественными факторами риска ССЗ, так и с атеросклеротическими ССЗ, кроме сердечной недостаточности.



Поступила / Received 28.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2022

Принята в печать / Accepted 19.06.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова 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>.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- Della Corte V., Tuttolomondo A., Pecoraro R., Di Raimondo D., Vassallo V., Pinto A. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. *Curr Pharm Des*. 2016;22(30):4658–4668. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160510124801>.
- Giblett J.P., Axell R.G., White P.A., Clarke S.J., McCormick L., Read P.A. et al. Glucagon-like peptide-1 derived cardioprotection does not utilize a KATP-channel dependent pathway: mechanistic insights from human supply and demand ischemia studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:99. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0416-3>.
- Nyström T., Gutniak M.K., Zhang Q., Zhang F., Holst J.J., Åhrén B., Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1209–15. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00237.2004>.
- Aldiss P., Davies G., Woods R., Budge H., Sacks H.S., Symonds M.E. 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2017;228:265–274. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.074>.
- Cabou C., Campistron G., Marsollier N., Leloup C., Cruciani-Guglielmacci C., Pénicaud L. et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2008;57(10):2577–2587. <https://doi.org/10.2337/db08-0121>.
- Deacon C.F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2004;53:2181–2189. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2181>.
- White J.R. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectr*. 2014;27(2):82–86. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.82>.
- Gram D.X., Knudsen S.M., Nielsen F.S., Thygesen P., Reedtz-Runge S., Kruse T. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370–7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>.
- Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X).
- Åhrén B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X).
- Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I. et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258–266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>.
- Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletič M., Rose L., Axelsen M. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2).
- Rodbard H.W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D. et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00070>.
- Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
- Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X).
- Lingvay I., Catarig A.M., Frias J.P., Kumar H., Lausvig N.L., le Roux C.W. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):834–844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30511-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30511-0).
- Zinman B., Bhosekar V., Busch R., Holst I., Ludvik B., Thielke D. et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X).
- Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janez A., Price H.C., Tadayon S. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.
- Kaku K., Yamada Y., Watada H., Abiko A., Nishida T., Zacho J., Kiyosue A. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1202–1212. <https://doi.org/10.1111/dom.13218>.
- Chun J.H., Butts A. Long-acting GLP-1RAs: An overview of efficacy, safety, and their role in type 2 diabetes management. *JAAPA*. 2020;33(8):3–18. <https://doi.org/10.1097/J1A.0000669456.13763.bd>.
- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177–e232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>.
- Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Furtado R.H.M. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>.
- Pantalone K.M., Misra-Hebert A.D., Hobbs T.M., Ji X., Kong S.X., Milinovich A. et al. Antidiabetic treatment patterns and specialty care utilization among patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):54. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0699-7>.
- Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Галстян Г.Р., Рутякина Л.А., Суплотова Л.А. Пероральный семаглутид – новая инновационная опция в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):273–281. <https://doi.org/10.14341/DM12790>.

- Shestakova M.V., Shamkhalova M.S., Galstyan G.R., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A. Oral semaglutide: the innovation in type 2 diabetes management. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):273–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12790>.
28. Rakipovski G., Rolin B., Nøhr J., Klewe I., Frederiksen K.S., Augustin R. et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(6):844–857. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.09.004>.
 29. Pratley R.E., Crowley M.J., Gislum M., Hertz C.L., Jensen T.B., Khunti K. et al. Oral Semaglutide Reduces HbA1c and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background Glucose-Lowering Medication: PIONEER Subgroup Analyses. *Diabetes Ther*. 2021;12(4):1099–1116. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00994-9>.
 30. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
 31. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):1–2. <https://doi.org/10.2337/dc19-SINT01>.
 32. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):98–110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.
 33. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(Suppl. 1):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(Suppl. 1):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.

Информация об авторах:

Мкртумян Ашот Мусаелович, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, врач-эндокринолог, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; vagrashot@mail.ru

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н., врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; старший научный сотрудник отдела эндокринологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; старший научный сотрудник отделения патологии парашитовидных желез, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; lilit.egshatyan@yandex.ru

Information about the authors:

Ashot M. Mkrtumyan, Honored Doctor of Russia, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinologist, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of the Department of Endocrine and Metabolic Disorders, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; vagrashot@mail.ru

Lilit V. Egshatyan, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Senior Researcher of Department of Endocrinology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Senior Researcher of Department of Pathology of the Parathyroid Glands, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; lilit.egshatyan@yandex.ru

Применение синбиотика для коррекции микрофлоры кишечника и лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника

К.Н. Халаиджева, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

В.Н. Дроздов, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdvov@yandex.ru

О.В. Рязанцева, ryazantseva_o_v@staff.sechenov.ru

Е.В. Ших✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

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

Резюме

Введение. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – хроническое функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула. Высокая социально-медицинская значимость этого заболевания обусловлена большой распространенностью в мире, влиянием на качество жизни и значительными затратами для пациентов, здравоохранения и общества. В настоящее время в качестве одного из провоцирующих заболевание факторов рассматривается состояние кишечной стенки и изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Учитывая роль микробиоты в развитии синдрома раздраженного кишечника, целесообразно применение пробиотических препаратов в качестве терапии СРК.

Цель. Оценить влияние синбиотика Максилак® на микробиоту кишечника и клинические проявления СРК.

Материалы и методы. Исследование проведено у 15 (9 женщин и 6 мужчин) больных СРК с диареей, средний возраст $42,6 \pm 3,7$ года. Максилак® применяли по 1 капсуле вечером во время еды в течение 21 дня. Всем больным перед началом и по окончании лечения проводили бактериологическое исследование кала и оценивали клинические проявления: частоту стула в течение недели, боль в животе по ВАШ (мм), выраженность метеоризма по ВАШ (мм).

Результаты и обсуждение. Отмечалась положительная динамика изменения микробиоты кишечника: значимое увеличение КОЕ бифидо- и лактобактерий, типичных *E.coli* и энтерококков. Количество КОЕ гемолитических *E.coli*, золотистого стафилококка и грибов рода *Candida* статистически значимо уменьшилось. У больных на фоне приема Максилак® частота дефекаций снизилась с 31 до 16 раз в неделю ($p < 0,05$); боль в животе с 55 до 35 баллов по ВАШ ($p < 0,05$); проявления метеоризма с 60 до 40 баллов по ВАШ ($p < 0,05$).

Выводы. Синбиотик Максилак® является одним из препаратов, который может быть эффективно и безопасно использован в комплексной терапии СРК.

Ключевые слова: функциональные заболевания кишечника, диарея, микробиота кишечника, пребиотик, пробиотик

Для цитирования: Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Рязанцева О.В., Ших Е.В. Применение синбиотика для коррекции микрофлоры кишечника и лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2023;17(6):275–280. <https://doi.org/10.21518/ms2022-044>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of a synbiotic for the correction of gut microbiota and treatment of patients with irritable bowel syndrome

Kseniya N. Khalaidzheva, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

Vladimir N. Drozdov, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdvov@yandex.ru

Olga V. Ryazantseva, ryazantseva_o_v@staff.sechenov.ru

Evgenia V. Shikh✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional bowel disorder that presents with abdominal pain associated with defecation, a change in stool frequency and a change in the appearance of the stool. The high socio-medical significance of this disorder is determined by high global prevalence, impact on quality of life and significant costs for patients, health care and society. Currently, the intestinal wall status, and the qualitative and quantitative changes in gut microbiota are considered as one of the factors provoking the disorder. Given the role of microbiota in the development of irritable bowel syndrome, it is advisable to use probiotics as a therapy for IBS.

Aim. To evaluate the effect of synbiotic Maxilac® on the gut microbiota and clinical signs of IBS.

Materials and methods. A total of 15 (9 women and 6 men, mean age $42,6 \pm 3,7$ years) patients with diarrhea-predominant IBS (IBS-D) were enrolled in the study. They received Maxilac® at a dose of 1 capsule in the evening with meals for 21 days. Before and after treatment, all patients underwent bacteriological testing of faeces and assessment of clinical signs: stool frequency during the week, abdominal pain measurements using a VAS scale (mm), bloating severity measurements using a VAS scale (mm).

Results and discussion. The study showed positive changes in the intestinal microbiota: a significant growth of bifidobacteria and lactobacilli (CFU), typical *E.coli* and enterococci. The number of hemolytic *E. coli*, *Staphylococcus aureus* and *Candida* fungi (CFU) was significantly reduced. In the Maxilac® group, the defecation frequency decreased from 31 to 16 times a week ($p < 0.05$); abdominal pain from 55 to 35 VAS scores ($p < 0.05$); bloating from 60 to 40 VAS scores ($p < 0.05$).

Conclusions. The synbiotic Maxilac® is one of the drugs that can be efficiently and safely used as part of combination therapy for IBS.

Keywords: functional bowel disease, diarrhoea, intestinal microbiota, prebiotic, probiotic

For citation: Khalaidzheva K.N., Drozdov V.N., Ryazantseva O.V., Shikh E.V. Use of a synbiotic for the correction of gut microbiota and treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(6):275–280. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-044>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – хроническое функциональное заболевание, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула [1]. Высокая социально-медицинская значимость этого заболевания обусловлена его распространенностью в мире, которая в среднем составляет около 11%, частота СРК колеблется в зависимости от страны от 1,1 до 45,0% [2]. В метаанализе, проведенном P. Oka et al., была оценена частота СРК в точном соответствии с Римскими критериями III или IV пересмотра: совокупная распространенность СРК, по данным авторов, составила 9,2% при использовании Римских критериев III и 3,8% в исследованиях с использованием критериев IV пересмотра [3]. СРК оказывает существенное влияние на человека и его качество жизни, а также связан со значительными затратами для пациентов, систем здравоохранения и общества [4–8]. Важным является тот факт, что снижение качества жизни происходит у трудоспособной группы населения, ведь средний возраст больных СРК составляет 40 лет [9].

Современная концепция патогенеза СРК основана на генетических и психоэмоциональных факторах, взаимодействие которых формирует висцеральную гиперчувствительность и нарушение моторики кишки. Современные исследования продолжают дополнять патогенез СРК, и в настоящее время в качестве одного из провоцирующих заболевание факторов рассматривается состояние кишечной стенки и изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. L. Crouzet, E. Gaultier et al. показали, что перенос фекальной микробиоты от пациентов с СРК крысам вызвал развитие симптомов аналогичных тем, что наблюдается у людей с данным диагнозом [10]. Большое количество исследований выявило снижение микробного разнообразия у пациентов с СРК [11–18], а также снижение уровня *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Faecalibacterium prausnitzii* [19–21]. Показано наличие иммунного взаимодействия между микробиотой и хозяином, которое может вызвать слабовыраженный воспали-

тельный ответ. Авторы указывают на повышенный уровень цитокинов и активность Toll-подобных рецепторов (TLR) на периферии у пациентов с СРК [22, 23].

Одним из провоцирующих факторов являются инфекционные гастроэнтериты. По данным метаанализа 45 исследований, включающих 21 421 человека с энтеритом, общая распространенность СРК через 12 мес. после инфекционного энтерита составляла 10,1% в течение 12 мес. после перенесенного заболевания и увеличивалась до 14,5% при сроке более 12 мес. Риск СРК был в 4,2 раза выше у пациентов, перенесших инфекционный энтерит в течение последних 12 мес. и в 2,3 раза выше у лиц, перенесших инфекционный энтерит более 12 мес. назад, чем у тех, у кого его не было [24]. T. Iacob et al. в исследовании описали, что риск развития постинфекционного СРК (ПИ СРК) после острого инфекционного гастроэнтерита (ОИГЭ) в 4,16 раза выше, чем после острой респираторной вирусной инфекции (группа контроля). Заболеваемость ПИ СРК была самой высокой у пациентов с *Campylobacter jejuni* по сравнению с другими агентами (в группе наблюдения было 17 больных с *Clostridium difficile*, 5 больных с *Salmonella* spp., 2 пациента с *Campylobacter jejuni* и пациент с ротавирусом, у которых развился ПИ СРК) [25]. Современные исследования показывают, что применение антибиотикотерапии также влияет на риск развития СРК. Увеличение количества функциональных заболеваний кишечника тесно связано с предшествующим приемом антибиотиков [26, 27]. Также в ряде исследований продемонстрирована более высокая распространенность избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с СРК. E. D. Shah et al. в своем метаанализе показали, что дыхательные тесты чаще выявляли отклонения от нормы среди людей с СРК, чем в контрольной группе [28]. Данные еще одного недавнего метаанализа, в который было включено 25 исследований с участием 3192 пациентов с СРК и 3320 человек из контрольной группы, подтвердили более высокую распространенность синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке у пациентов с СРК в сравнении с контрольной группой [29].

Учитывая роль микробиоты в развитии СРК, применение пробиотических препаратов в качестве терапии СРК является целесообразным. E. Simon et al. подробно описывают механизмы, с помощью которых пребиотики, пробиотики и синбиотики влияют на патофизиологию СРК: модуляцию кишечной микробиоты, улучшение барьерной функции слизистой оболочки кишечника, увеличение слоя слизи и синтеза белков плотных контактов, противовоспалительные эффекты, улучшение иммунитета кишечной стенки, а также влияние на связь между кишечником и мозгом [30]. В исследовании D. Silk, A. Davis et al. показана эффективность применения галакто-олигосахарида: применение пребиотика в дозе 3,5 г/сут в сравнении с плацебо эффективно облегчало симптомы пациентов [31]. Еще в одном исследовании с участием 30 пациентов оценивалось влияние синбиотика, содержащего лакто- и бифидобактерии, а также пищевые волокна, на фекальную микробиоту взрослых с СРК с преобладанием запоров. Исследователи пришли к выводу, что ежедневное потребление кисломолочных продуктов с пробиотическими штаммами *Lactobacillus acidophilus* La-5 ($\geq 6,5 \times 10^9$ cfu), *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12 ($\geq 9 \times 10^9$ cfu) и пищевыми волокнами (90% инулина, 10% олигофруктозы) оказало кратковременное влияние на количество и долю La-5-подобных штаммов и *B. animalis* ssp. *lactis* в фекальном микробиоме больных СРК [32]. Т. Didari, Sh. Mozaffari также подтверждают способность пробиотиков уменьшать боль и тяжесть симптомов при СРК [33]. В метаанализе Y. Wen, J. Li et al. по данным 17 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с участием 1 469 взрослых пациентов с СРК с преобладанием запоров сделали вывод, что в целом пробиотики значительно увеличили частоту и улучшили консистенцию стула, а побочные эффекты, связанные с пробиотиками, оказались менее опасными по сравнению со многими другими вариантами лечения, применяемыми в настоящее время. [34]. Данные еще одного метаанализа, куда было включено 53 РКИ с участием 5 545 пациентов, продемонстрировали благотворное влияние на общие симптомы СРК и боль в животе, однако, из-за значительной неоднородности между исследованиями, выделить конкретную комбинацию, виды или штаммы пробиотиков, эффективных при СРК, не представлялось возможным [35]. Использование в исследованиях отдельно или в комбинации различных штаммов бактерий, а также разные сроки лечения, приводят к сильным различиям результатов исследования эффективности данной терапии, что говорит о необходимости дальнейшего изучения видо- и штаммоспецифических эффектов микроорганизмов, входящих в состав пре- и синбиотиков [36].

Одним из современных препаратов данной группы является синбиотик Максилак®, который представляет собой комплекс пробиотических и пребиотических компонентов. В состав препарата входят: бифидобактерии (*Bifidobacterium longum* BI-05, *Bifidobacterium breve* Bb-03, *Bifidobacterium bifidum* Bb-06), лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus* La-14®, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32®,

Lactobacillus casei Lc-11®, *Lactobacillus plantarum* Lp-115®), молочнокислые бактерии (*Lactococcus lactis* LI-23, *Streptococcus thermophilus* St-21), а также пребиотический компонент (фруктоолигосахариды). Препарат не содержит казеина, глютена и консервантов, а также для его производства не используется желатин животного происхождения, что позволяет применять его для лиц с непереносимостью лактозы, глютена и склонностью к аллергии. При производстве данного синбиотика используется уникальная технология SFERA® (Surrounded Freeze Release Armour), которая обеспечивает сохранность полезных бактерий при хранении, а также высокую выживаемость при прохождении агрессивных сред желудочно-кишечного тракта: желудочного сока, желчных кислот и пищеварительных ферментов. Кроме того, у синбиотика удобная схема приема – 1 раз в сутки, что способствует повышению комплаентности пациентов.

Синбиотик Максилак® хорошо зарекомендовал себя в реальной клинической практике. Так, в исследовании В.В. Ивановой, Н.В. Болдиной показана эффективность применения данного синбиотика у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Были обследованы 60 пациентов в возрасте от 39 до 69 лет. У части пациентов отмечалась диарея, а у другой части – склонность к запорам. В ходе лечения препаратом Максилак® отмечено снижение значений биохимических маркеров, уменьшение симптоматики, а также улучшение качества жизни пациентов [37].

В нашей клинической практике также есть примеры эффективного применения синбиотика Максилак® у больных с СРК.

Целью нашего исследования было оценить влияние синбиотика Максилак® на микробиоту кишечника и клинические проявления СРК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в группе больных СРК с диарей (СРК-Д). Диагноз устанавливали на основании Римских критериев IV [38]. Под наблюдением находилось 15 больных (9 женщин и 6 мужчин), средний возраст $42,6 \pm 3,7$ года. Всем больным перед исследованием проводили бактериологическое исследование кала и оценивали основные клинические проявления заболевания: частота стула в течение недели, боль в животе по ВАШ (мм), выраженность метеоризма по ВАШ (мм). Всем пациентам назначали прием Максилак® по 1 капсуле вечером во время еды в течение 21 дня. По окончании исследования повторно проводили бактериологическое исследование кала и оценивали динамику клинических симптомов заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты бактериологического исследования у больных с СРК-Д представлены в табл. Применение синбиотика Максилак® привело к улучшению состава микрофлоры. Отмечалось статистически значимое увеличение

● **Таблица.** Результаты бактериологического исследования кала у больных с СРК с диарей (медиана LgKOE/1 г) на фоне применения синбиотика Максилак®

● **Table.** Findings of the bacteriological testing of faeces in patients with IBS-D (median LgCFU/1 g) during therapy with synbiotic Maxilac®

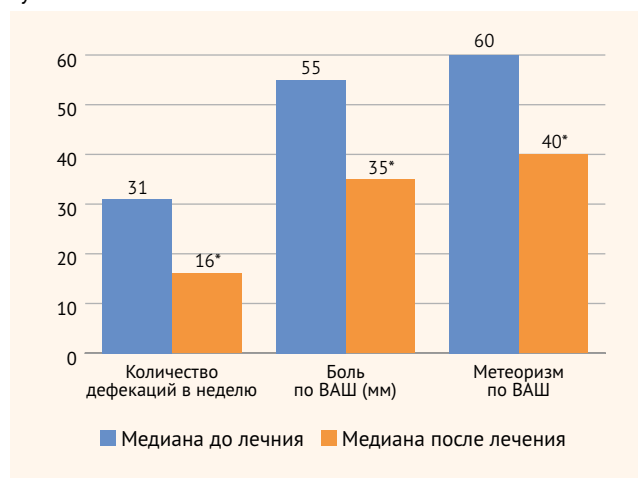
Показатель (норма)	До назначения препарата (n = 15)	Через 1 мес. терапии (n = 15)
Бифидобактерии (9–10)	6,5	9*
Лактобактерии (7–8)	3	5*
Клостридии (0–5)	3	2,5
<i>E.coli</i> типичные (7–8)	5,5	7,5*
<i>E.coli</i> лактозонегативные (0–5)	2,5	3,5
<i>E.coli</i> гемолитические (0)	3,5	2,0*
<i>Proteus sp.</i> (0–4)	0	0
<i>Providencia sp.</i> (0–4)	0	0
<i>Morganella sp.</i> (0–4)	0	0
<i>Citrobacter sp.</i> (0–4)	0	0
<i>Klebsiella sp.</i> (0–4)	0,5	0
<i>Enterobacter sp.</i> (0–4)	0,5	0,5
<i>Serratia sp.</i> (0–4)	0	0
Неферментирующие бактерии (0–4)	0,5	0,5
Золотистый стафилококк (0)	1	0*
Другие стафилококки (0–4)	0	0
Энтерококки (5–8)	3,5	5*
Грибы рода <i>Candida</i> (0–4)	4,5	3,0*

Примечание. *Достоверность разницы по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,05$.

КOE бифидо- и лактобактерий, типичных *E.coli* и энтерококков. Количество КОЕ гемолитических *E.coli*, золотистого стафилококка и грибов рода *Candida* статистически значительно уменьшалось.

● **Рисунок.** Положительная динамика симптомов СРК: количество дефекаций в неделю, выраженность боли в животе по ВАШ (мм), выраженность метеоризма по ВАШ (мм) на фоне терапии синбиотиком Максилак®

● **Figure.** Improvements in IBS symptoms: defecations per week, abdominal pain severity VAS score (mm), bloating severity VAS score (mm) during therapy with synbiotic Maxilac®



Примечание. *Достоверность разницы по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,05$.

Положительная динамика изменения микробиоты кишечника сопровождалась положительной клинической динамикой симптомов СРК-Д (рис.). У больных статистически значимо снизилась частота стула, уменьшились боли и выраженность метеоризма. Нежелательных явлений за время приема препарата в данной группе больных не отмечалось.

Выводы

- Применение синбиотиков и других пробиотических препаратов у больных с СРК оказывает положительное влияние на симптомы заболевания и улучшает качество жизни.
- Применение Максилак® способствует нормализации микрофлоры кишечника и регрессии симптомов СРК.
- Синбиотик Максилак® является одним из препаратов данной группы, который может быть эффективно и безопасно использован в комплексной терапии СРК.

Поступила / Received 02.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2022
Принята в печать / Accepted 12.10.2022

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Ачкасов С.И., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Синдром раздраженного кишечника. *Колoproктология*. 2022;21(1):10–25. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25>.
- Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Baranskaya E.K., Achkasov S.I., Belous S.S., Belousova E.A. et al. Irritable bowel syndrome. *Koloproktologia*. 2022;21(1):10–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25>.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.
- Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E., Ford A.C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908–917. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30217-X).
- Canavan C., West J., Card T. Review article: The economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1023–1034. <https://doi.org/10.1111/APT.12938>.
- Buono J.L., Carson R.T., Flores N.M. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0611-2>.

6. Frändemark Å., Törnblom H., Jakobsson S., Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(10):1540–1549. <https://doi.org/10.1038/S41395-018-0262-X>.
7. Akehurst R.L., Brazier J.E., Mathers N., O'Keefe C., Kaltenthaler E., Morgan A. et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(7):455–462. <https://doi.org/10.2165/00019053-200220070-00003>.
8. El-Serag H.B., Olden K., Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(6):1171–1185. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01290.X>.
9. Spelber A.D., Dumitrascu D., Fukudo S., Gerson C., Ghoshal U.C., Gwee K.A. et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut.* 2017;66(6):1075–1082. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311240>.
10. Crouzet L., Gaultier E., Del'Homme C., Cartier C., Delmas E., Dapoigny M. et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(3):272–282. <https://doi.org/10.1111/NMO.12103>.
11. Maharshak N., Ringel Y., Katibian D., Lundqvist A., Sartor R.B., Carroll I.M. et al. Fecal and Mucosa-Associated Intestinal Microbiota in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1890–1899. <https://doi.org/10.1007/S10620-018-5086-4>.
12. Giamarellos-Bourboulis E., Tang J., Pyleris E., Pistiki A., Barbatzas C., Brown J. et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(9):1076–1087. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1027261>.
13. Ng S.C., Lam E.F.C., Lam T.T.Y., Chan Y., Law W., Tse P.C.H. et al. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(10):1624–1631. <https://doi.org/10.1111/JGH.12306>.
14. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M.M. et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012;61(7):997–1006. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2011-301501>.
15. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Siddle J.P., Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):521–530. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01891.X>.
16. Codling C., O'Mahony L., Shanahan F., Quigley E.M.M., Marchesi J.R. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2010;55(2):392–397. <https://doi.org/10.1007/S10620-009-0934-X>.
17. Mei L., Zhou J., Su Y., Mao K., Wu J., Zhu C. et al. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):105. <https://doi.org/10.1186/S12876-021-01693-W>.
18. Sundin J., Aziz I., Nordlander S., Polster A., Hu Y.O.O., Hugerth L.W. et al. Evidence of altered mucosa-associated and fecal microbiota composition in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):593. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-57468-Y>.
19. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):331–337. <https://doi.org/10.1016/j.DLD.2017.01.142>.
20. Rajilić-Stojanović M., Biagi E., Heilig H.G.H.J., Kajander K., Kekkonen R.A., Tims S., Vos W.M. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1792–1801. <https://doi.org/10.1053/j.GASTRO.2011.07.043>.
21. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):331–337. <https://doi.org/10.1016/j.DLD.2017.01.142>.
22. Brint E.K., MacSharry J., Fanning A., Shanahan F., Quigley E.M.M. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(2):329–336. <https://doi.org/10.1038/AJG.2010.438>.
23. McKernan D.P., Gaszner G., Quigley E.M., Cryan J.F., Dinan T.G. Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(9):1045–1052. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04624.X>.
24. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia G., Camilleri M. et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1042–1054.e1. <https://doi.org/10.1053/j.GASTRO.2016.12.039>.
25. Iacob T., Tăulescu D., Lupșe M., Dumitrașcu D. Post-infectious irritable bowel syndrome after a laboratory-proven enteritis. *Exp Ther Med.* 2020;20(4):3517–3522. <https://doi.org/10.3892/ETM.2020.9018>.
26. Maxwell P.R., Rink E., Kumar D., Mendall M.A. Antibiotics increase functional abdominal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(1):104–108. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05428.X>.
27. Paula H., Grover M., Halder S.L., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(11):1580–1586. <https://doi.org/10.1111/NMO.12655>.
28. Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2010;55(9):2441–2449. <https://doi.org/10.1007/S10620-010-1276-4>.
29. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):190–201. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000504>.
30. Simon E., Călinoiu L.F., Mitrea L., Vodnar D.C. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients.* 2021;13(6):2112. <https://doi.org/10.3390/NU13062112>.
31. Silk D.B.A., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G., Gibson G.R. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(5):508–518. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03911.X>.
32. Bogović Matijašić B., Obermajer T., Lipoglavšek L., Sernel T., Locatelli I., Kos M. et al. Effects of synbiotic fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12 on the fecal microbiota of adults with irritable bowel syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Dairy Sci.* 2016;99(7):5008–5021. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10743>.
33. Didari T., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):3072–3084. <https://doi.org/10.3748/WJG.V21.I10.3072>.
34. Wen Y., Li J., Long Q., Yue C.C., He B., Tang X. The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2020;79:111–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.04.063>.
35. 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>.
36. Harris L.A., Baffy N. Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgrad Med.* 2017;129(8):872–888. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1383819>.
37. Иванова В.В., Болдина Н.В. Клиническая эффективность препарата Максилак в терапии хронических заболеваний печени. В: *Поколение будущего: взгляд молодых ученых: сборник научных статей 9-й Международной молодежной научной конференции. Курск, 12–13 ноября 2020 г.* Курск: Юго-Западный государственный университет (Курск); 2020. Т. 3. С. 223–225. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44308803>.
38. Ivanova V.V., Boldina N.V. Clinical efficacy of the drug Maksilak in the treatment of chronic liver diseases. In: *Next generation: a view of young researchers: collection of scholarly articles of the 9th International Young Researchers' Conference. Kursk, November 12–13, 2020.* Kursk: Southwest State University (Kursk); 2020. Vol. 3, pp. 223–225. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44308803>.
39. Mearin F., Lacy B.E., 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ших Е.В.

Концепция и дизайн исследования – Ших Е.В., Дроздов В.Н.

Написание текста – Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н.

Сбор и обработка материала – Халаиджева К.Н., Рязанцева О.В.

Обзор литературы – Халаиджева К.Н., Рязанцева О.В.
 Перевод на английский язык – Халаиджева К.Н.
 Анализ материала – Дроздов В.Н., Халаиджева К.Н.
 Статистическая обработка – Дроздов В.Н.
 Редактирование – Дроздов В.Н., Ших Е.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ших Е.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgenia V. Shikh
 Study concept and design – Evgenia V. Shikh, Vladimir N. Drozdov
 Text development – Kseniya N. Khalaidzheva, Vladimir N. Drozdov
 Collection and processing of material – Kseniya N. Khalaidzheva, Olga V. Ryazantseva
 Literature review – Kseniya N. Khalaidzheva, Olga V. Ryazantseva
 Translation into English – Kseniya N. Khalaidzheva
 Material analysis – Vladimir N. Drozdov, Kseniya N. Khalaidzheva
 Statistical processing – Vladimir N. Drozdov
 Editing – Vladimir N. Drozdov, Evgenia V. Shikh
 Approval of the final version of the article – Evgenia V. Shikh

Информация об авторах:

Халаиджева Ксения Николаевна, 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; Kseniyakhalaizdheva@mail.ru

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; vndrozdov@yandex.ru

Рязанцева Ольга Владимировна, 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; ryazantseva_o_v@staff.sechenov.ru

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; chih@mail.ru

Information about the authors:

Kseniya N. Khalaidzheva, 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; Kseniyakhalaizdheva@mail.ru

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; vndrozdov@yandex.ru

Olga V. Ryazantseva, 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; ryazantseva_o_v@staff.sechenov.ru

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; chih@mail.ru

Можно ли остановить остеолиз перипротезной кости при реэндопротезировании тазобедренного сустава на фоне остеопороза?

С.С. Родионова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>, rod06@inbox.ru

М.А. Макаров², <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>, ortopedniir@mail.ru

Г.В. Балычев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7884-6258>, balichev.gleb@gmail.com

А.Н. Торгашин¹, <https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>, alexander.torgashin@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10

² Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Ревизионные вмешательства по поводу асептической нестабильности имеют отчетливую тенденцию к росту, и одна из причин – увеличение в популяции лиц с остеопорозом. Нарушения метаболизма кости в этих случаях сохраняются и после реэндопротезирования. Цель работы – привлечь внимание травматологов-ортопедов к необходимости лечения остеопороза либо до операции реэндопротезирования, либо сразу после операции. Представлен клинический случай: пациент Т. 65 лет через 5 мес. после операции, с жалобами на постоянную боль в левом тазобедренном суставе с иррадиацией в левый коленный сустав, усиливающуюся при ходьбе, хромоту, невозможность передвижения без дополнительной опоры (двух костылей), ограничение объема движений в левом, ранее оперированном (эндопротез) тазобедренном суставе. В анамнезе – низко-энергетический перелом шейки левой бедренной кости. Проведено реэндопротезирование левого тазобедренного сустава по поводу асептической нестабильности бедренного и ацетабулярного компонентов эндопротеза. Диагностирован вторичный остеопороз. D-дефицит. Гипокальциемия. Перипротезный остеолит. Учитывая увеличение интенсивности резорбции и тот факт, что перелом шейки бедренной кости произошел на фоне вторичного остеопороза, было принято решение о назначении антирезорбтивной терапии – деносумаб 60 мг 1 раз в 6 мес. в комбинации с альфакальцитолом и препаратом кальция. У наблюдаемого пациента, несмотря на объективную задержку на 3 мес. начала антирезорбтивной терапии, результат лечения достигнут. Таким образом, деносумаб 60 мг, снижая активность остеолита перипротезной кости, повышает эффективность реэндопротезирования на фоне остеопороза.

Ключевые слова: асептическая нестабильность, антирезорбтивные препараты, D-дефицит, гипокальциемия, деносумаб

Для цитирования: Родионова С.С., Макаров М.А., Балычев Г.В., Торгашин А.Н. Можно ли остановить остеолит перипротезной кости при реэндопротезировании тазобедренного сустава на фоне остеопороза? *Медицинский совет.* 2023;17(6):282–288. <https://doi.org/10.21518/ms2022-030>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is it possible to stop the osteolysis of the periprosthetic bone during re-endoprosthesis of the hip joint against the background of osteoporosis?

Svetlana S. Rodionova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>, rod06@inbox.ru

Maksim A. Makarov², <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>, ortopedniir@mail.ru

Gleb E. Balychev¹, <https://orcid.org/0000-0001-7884-6258>, balichev.gleb@gmail.com

Alexander N. Torgashin¹, <https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>, alexander.torgashin@gmail.com

¹ National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of N.N. Priorov; 10, Priorov St., Moscow, 127299, Russia

² Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Revision interventions due to aseptic instability show a marked upward trend, and one of the reasons is an increase in the number of people with osteoporosis in the population. The impaired bone metabolism in these cases persist even after re-endoprosthesis. The authors aim to draw attention of trauma orthopaedists to the need to treat osteoporosis either before or immediately after the re-endoprosthesis surgery. A clinical case is presented. A 65-year-old patient T., 5 months after surgery, complained of persistent pain in the left hip joint radiating to the left knee joint, which intensified when walking, lameness, inability to move without additional support (two crutches), limited range of motion within the left hip joint that had undergone surgery (endoprosthesis). The patient had a history of femoral neck fracture associated with a low energy fall. The left hip joint re-endoprosthesis was performed due to aseptic

instability of the femoral and acetabular components of the prosthetic implant. The diagnosed diseases included secondary osteoporosis, D-deficiency, hypocalcemia, and periprosthetic osteolysis. Given the increased intensity of resorption and the fact that the femoral neck fracture occurred with underlying secondary osteoporosis, it was decided to prescribe antiresorptive therapy with denosumab 60 mg once every 6 months combined with alfacalcidol and calcium supplement. Despite an objective 3-month delay in antiresorptive therapy initiation, the treatment result was achieved in the observed patient. In summary, denosumab 60 mg increases the effectiveness of re-endoprosthetics with underlying osteoporosis by reducing activity of the periprosthetic bone osteolysis.

Keywords: aseptic instability, antiresorptive drugs, D-deficiency, hypocalcemia, denosumab

For citation: Rodionova S.S., Makarov M.A., Balychev G.E., Torgashin A.N. Is it possible to stop the osteolysis of the periprosthetic bone during re-endoprosthetics of the hip joint against the background of osteoporosis? *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):282–288. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-030>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Артропластика тазобедренного сустава в настоящее время – одно из наиболее часто выполняемых плановых хирургических вмешательств, что связано с ростом численности пожилого населения и, соответственно, увеличения лиц с переломами проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза или остеоартрита коморбидного с остеопорозом. Что касается низкоэнергетических переломов проксимального отдела бедренной кости (субкапитальных, трансцервикальных и базальных), то независимо от типа перелома (по Пауэлсу, Гардену или классификации АО) у лиц старше 60 лет рекомендуется только операция эндопротезирования [1–5]. В то же время, несмотря на улучшение дизайна, качества используемого материала и технологии изготовления имплантатов, часть пациентов в очень короткие сроки после операции нуждается в ревизионных вмешательствах, и наиболее частой причиной этих неудач является асептическая нестабильность [6]. Частота асептического расшатывания колеблется от 10 до 70% всех случаев неудачи эндопротезирования крупных суставов [7]. На ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава в связи с асептической нестабильностью, например, в Великобритании приходится около 15% всех операций эндопротезирования тазобедренного сустава¹.

В зависимости от срока клинического проявления этого осложнения выделяют раннюю (до 5 лет после операции) и позднюю (свыше 5 лет после операции) асептическую нестабильность эндопротеза. Независимо от времени развития асептической нестабильности (ранняя или поздняя) ревизионное эндопротезирование имеет высокий риск повторения неудачи, т. к. перипротезная потеря кости и нарушение ее структуры, ставшие причиной этого осложнения, сохраняются и с очень большой вероятностью приводят к повторному расшатыванию и миграции [8]. В такой ситуации дорогостоящая ревизионная операция сомнительна. В то же время известно, что потеря перипротезной кости опосредуется активацией остеокластов и ее можно ослабить, а фиксацию имплантата улучшить с помощью антирезорбтивных препаратов, используемых для лечения остеопороза [9–11]. Так, ранее отме-

чено положительное влияние деносуаба на миграцию эндопротеза в период формирования биологической стабильности коленного сустава [12]. Обнадёживающие результаты влияния деносуаба на избыточную активность остеокластов при асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава продемонстрированы и в исследовании M. Mahatma [13]. Авторами отмечена способность препарата значительно снижать количество остеокластов в зоне остеолита перипротезной кости.

Приведенные выше данные стали основанием для назначения деносуаба при реэндопротезировании тазобедренного сустава у пациента с ранней асептической нестабильностью после эндопротезирования по поводу низкоэнергетического перелома шейки бедренной кости на фоне вторичного остеопороза.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Т. 65 лет (рост 185 см, вес 86 кг, ИМТ 25,13) обратился 07.08.2020 г. с жалобами на постоянную боль в левом тазобедренном суставе с иррадиацией в левый коленный сустав, усиливающуюся при ходьбе, хромоту, невозможность передвижения без дополнительной опоры (двух костылей), ограничение объема движений в левом, ранее оперированном (эндопротез) тазобедренном суставе, затруднение в самообслуживании.

В анамнезе указания на низкоэнергетический перелом шейки левой бедренной кости 18.02.2020 г. Травму получил в быту, упал с высоты собственного роста. После падения ощутил резкую боль в области левого тазобедренного сустава, не смог самостоятельно поднять конечность от поверхности пола. Доставлен в больницу в течение часа (областной город), выполнены рентгенограммы тазобедренных суставов и диагностирован трансцервикальный перелом шейки левой бедренной кости. 21.02.2020 г. (спустя 72 ч с момента травмы) выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава эндопротезом фирмы Smith & Nephew с цементной фиксацией вертлужного и бесцементной – феморального компонента. Выписан через 7 дней, рекомендована на 3-м мес. разгрузка сустава с помощью двух костылей. Режим разгрузки выполнял аккуратно, рана зажила первичным натяжением, однако вскоре после операции при нагрузке появилась боль в оперированном

¹ Universal Credit: progress update – National Audit Office (NAO) Press release [Electronic resource]. HC 956 Session 2002–2004. Available at: <https://www.nao.org.uk/press-release/hip-replacements-an-update-2>.

левом суставе. Спустя 3 мес. после операции из-за сохранения боли в оперированном суставе мог передвигаться с помощью двух костылей. Через 5 мес. после операции обратился за консультацией в ТОО НИИ ревматологии. При осмотре выявлена гипотрофия четырехглавой мышцы слева, болезненность при пальпации левой паховой области, ограничение активных и пассивных движений в оперированном суставе: разгибание 0°, сгибание 80°, далее с болью в тазу, отведение 10°, ротация 5°. Функция тазобедренного сустава по шкале Харриса (Harris Hip Score – HSS) составила 27 баллов (менее 70 баллов – неудовлетворительная). Нейроциркуляторные расстройства в нижних конечностях и симптомы воспаления отсутствовали (в области послеоперационного шва кожные покровы не изменены, послеоперационный рубец мягкий, подвижный, безболезненный, в анализе крови отсутствовал лейкоцитоз, СОЭ, С-реактивный белок и фибриноген не повышены). На контрольных рентгенограммах левого тазобедренного сустава, выполненных через 5 мес. после операции эндопротезирования (рис. 1), в области ацетабулярного компонента прослеживалась линия просветления (остеолиз) на протяжении всей зоны 1 (по Charnley) шириной 2 мм, отсутствовал контакт 50% поверхности ацетабулярного компонента/цемента с костью, остеолиз также отмечен в зонах 2 и 3 (по Charnley). Кроме того, имелись признаки дистальной миграции феморального компонента, отсутствовал его контакт с медиальным кортикальным слоем на всем протяжении, на уровне с/3 феморального компонента степень заполнения костномозгового канала составляла 75%.

Данные обследования и анамнеза (выявлены указания на резекцию желудка по поводу язвенной болезни 8 лет назад) стали основанием для диагноза «Асептическая нестабильность вертлужного и бедренного компонентов эндопротеза левого тазобедренного сустава, состояние после операции эндопротезирования по поводу низкоэнергетического трансцервикального перелома шейки левой бедренной кости. Вторичный остеопороз». Рекомендовано ревизионное эндопротезирование.

Операция реэндопротезирования левого тазобедренного сустава (рис. 2) эндопротезом Zimmer (вертлужный компонент – 66, фиксирован одним винтом, вкладыш под головку 32 мм, ножка Wagner – 21/265, головка – 32 мм + 0 мм) выполнена через 6 мес. после первичного эндопротезирования. Послеоперационный период протекал гладко. Рана зажила первичным натяжением.

Так как оперативное вмешательство по поводу асептической нестабильности эндопротеза выполнялось на фоне вторичного остеопороза, ставшего причиной низкоэнергетического перелома шейки бедренной кости, в раннем послеоперационном периоде начата базовая терапия, рекомендуемая при патологических переломах [4], осложняющих остеопороз: остеогенон 1 таблетка 3 раза в день и колекальциферол 2000 МЕ. Кортикальный индекс при выписке 37,8%

Контрольный осмотр с рентгенографией тазобедренного сустава рекомендован через 3 мес., однако пациент явился на осмотр только через 5 мес. В момент осмотра

● **Рисунок 1.** Рентгенограммы левого тазобедренного сустава через 5 мес.

● **Figure 1.** A left hip joint X-ray image at 5 months.



● **Рисунок 2.** Рентгенограммы после ревизионного эндопротезирования левого тазобедренного сустава (11.08.2020 г.) эндопротезом Zimmer (вертлужный компонент – 66, фиксирован одним винтом, вкладыш под головку 32 мм, ножка Wagner – 21/265, головка – 32 + 0 мм)

● **Figure 2.** X-ray image after revision endoprosthesis of the left hip joint (11 August 2020) using a Zimmer hip implant (66 acetabular component with one screw fixation, 32 mm head insert, 21/265 Wagner stem, 32 + 0 mm head)



предъявлял жалобы на незначительную боль в оперированном суставе при нагрузке. Признаки воспаления в области оперативного вмешательства (кожные покровы бледные, послеоперационный рубец безболезненный, подвижный) и крови (лейкоциты, СОЭ, фибриноген сохранялись в норме) отсутствовали. На контрольных рентгенограммах обнаружены признаки дистальной миграции бедренного компонента эндопротеза (рис. 3). Кортикальный индекс на уровне бедренного компонента составлял 35,7%. Наличие боли, уменьшение кортикального индекса и отмеченные признаки дистальной миграции феморального компонента расценены как следствие продолжающейся потери перипротезной кости на фоне вторичного остеопороза.

Оценка маркеров резорбции (CTX-s 0,941 нг/мл при норме < 0,704, ДПИД 23,5 нг/мм/CRF при норме 2,3–5,4 нг/мм/CRF) подтвердила связь продолжающейся потери перипротезной кости с усилением интенсивности резорбции. Отмеченное в это же время умеренное повышение активности щелочной фосфатазы (212 ЕД/л при норме 50–150 ЕД/л) в сочетании с низким уровнем

● **Рисунок 3.** Контрольная рентгенограмма через 5 мес. после операции

● **Figure 3.** A check-up X-ray image 5 months after surgery



Са крови (2,03 ммоль/л при норме 2,20–2,54 ммоль/л) было расценено как проявление сохраняющегося D-дефицита (уровень 25(OH)D3 – 17 нг/мл).

Полученные данные стали основанием для диагноза «Состояние после резэндопротезирования левого тазобедренного сустава по поводу асептической нестабильности бедренного и ацетабулярного компонентов эндопротеза. Вторичный остеопороз. D-дефицит. Гипокальциемия. Перипротезный остеолит».

Учитывая увеличение интенсивности резорбции и тот факт, что перелом шейки бедренной кости произошел на фоне вторичного остеопороза, было принято решение о назначении антирезорбтивной терапии [14]. До начала антирезорбтивной терапии проведена коррекция D-дефицита и гипокальциемии: увеличена доза нативного витамина D до 5000 МЕ ежедневно, остеогенон до двух таблеток 2 раза в день, назначен альфакальцидол в суточной дозе 1,5 мкг. При контроле через 1 мес. отмечено повышение уровня 25(OH)D3 до 22 нг/мл и нормализация уровня кальция крови, что позволило на фоне продолжающегося приема альфакальцидола (доза увеличена до 1,75 мкг) и препаратов кальция (остеогенон) начать антирезорбтивную терапию. В качестве препарата для антирезорбтивной терапии рекомендован деносумаб (60 мг п/к 1 раз в 6 мес.).

Через 3 мес. при контроле отмечено снижение маркеров резорбции до нормы (β -cross-laps 0,174 нг/мл при норме < 0,704) или значительное снижение показателя (ДПИД 12,2 нг/мм/CRF при норме 2,3–5,4 нг/мм/CRF), что свидетельствовало о положительном ответе на терапию деносумабом.

Отсутствие боли в оперированном суставе, возможность передвижения без дополнительной опоры и увеличение кортикального индекса до 38,8% давало основание считать, что проводимое лечение оказалось эффективным: прекратилась потеря перипротезной кости.

Сохранение повышенных значений ДПИД и уровня ионизированного кальция на нижней границе нормы расценено как остаточные проявления вторичного гиперпаратиреоза на фоне длительно существующего нарушения метаболизма витамина D, в связи с чем доза альфакальцидола увеличена до 2 мкг/сут.

При осмотре пациента через 1 год 8 мес. от начала комбинированной терапии остеопороза, осложненного патологическим переломом с последующей операцией эндопротезирования и резэндопротезирования из-за асептической нестабильности, состояние расценено как состоявшаяся биологическая стабильность имплантата. Пациент передвигался без дополнительной опоры, рентгенологически без отрицательной динамики (рис. 4), кортикальный индекс 39,5%, функция тазобедренного сустава по шкале HSS составила 83 балла, что соответствует хорошему функциональному результату.

Дальнейшее наблюдение и лечение (деносумаб 60 мг в комбинации с препаратами кальция и альфакальцидола) вторичного остеопороза рекомендовано продолжить под наблюдением врача первичного звена или геронтолога.

- **Рисунок 4.** Рентгенограммы через 1 год 8 мес. после операции рентгенологически без отрицательной динамики
- **Figure 4.** X-ray image 1 year 8 months after surgery produce no negative radiographic changes overtime



ОБСУЖДЕНИЕ

Демонстрация настоящего клинического случая имела своей целью привлечь внимание травматологов-ортопедов к возможности использования деносуμβα для предотвращения потери перипротезной кости после реэндопротезирования на фоне остеопороза. Также не менее важным нам представлялся и разбор причин развития асептической нестабильности в столь ранний после операции срок. По сути, асептическая нестабильность у наблюдаемого пациента выявлена на пике (6-й мес. после операции) усиления резорбции в период адаптивной перестройки [15]. По некоторым данным, в этот срок на фоне стрессового ремоделирования допускается незначительная миграция феморального или ацетабулярного компонентов эндопротеза, но это не сопровождается болью и не приводит к развитию асептической нестабильности и нивелируется во второй фазе (6–12 мес. после операции) адаптивной перестройки [16]. Подтвержденная в нашем случае клинически и рентгенологически асептическая нестабильность свидетельствовала, что дефицит перипротезной кости превышал возможную физиологическую потерю периода стрессового ремоделирования.

Факторы, которые усиливают перипротезную потерю костной массы после эндопротезирования и приводят

к развитию ранней асептической нестабильности, в настоящее время представляются как предоперационные, интраоперационные и послеоперационные [17]. У наблюдаемого нами пациента имела место совокупность предоперационных и интраоперационных факторов риска развития ранней асептической нестабильности. Так, на рентгенограммах, выполненных сразу после операции, отсутствовал контакт 50% поверхности ацетабулярного компонента/цемента с костью (в норме для цементного компонента должно быть 100%-ное покрытие цементом). Кроме того, размер феморального компонента не соответствовал ширине бедренного канала: степень заполнения последнего составляла 75%. Известно, что плохо подобранный размер ножки эндопротеза исключает прилегание имплантата к эндостальным контурам бедренной кости и может стать причиной чрезмерной ее миграции при адаптивной перестройке [18]. Не исключаем, что отмеченные нарушения техники имплантации эндопротеза связаны с таким интраоперационным фактором ранней асептической нестабильности, как «недостаточная квалификация хирурга». По мнению некоторых исследователей, у хирургов, выполнявших менее 30 операций по замене тазобедренного сустава в год, риск неудачи в четыре раза выше, чем у хирургов, которые выполняют 60 и более таких операций в год [19].

Кроме того, во время первичного эндопротезирования у наблюдаемого пациента не был принят во внимание такой предоперационный фактор риска асептической нестабильности, как остеопороз, хотя низкоэнергетический характер перелома, возраст пациента и указания в анамнезе на резекцию желудка по поводу язвы (при госпитализации по месту жительства этот факт оказался пропущенным) были основанием для этого диагноза.

Связь асептической нестабильности с остеопорозом описана еще в 1993 г. [20]. Позже [21] у пожилых пациентов с переломами шейки бедренной кости отмечена более выраженная склонность к временной миграции ножки эндопротеза в период первой фазы адаптивной перестройки. Влияние остеопороза на начальную миграцию [17] и возможность на этом фоне «проседания» ножки эндопротеза [22] имели место и у наблюдаемого нами пациента, в т. ч. и после операции реэндопротезирования.

При реэндопротезировании дефицит кортикальной кости, характерный для остеопороза, и усиление резорбции в период адаптивной перестройки [23, 24] создают трудности в достижении осевой и вращательной стабильности феморального компонента эндопротеза. С целью уменьшения перипротезной потери костной массы применяются препараты, используемые для лечения остеопороза [25]. Назначение антирезорбтивных препаратов в таких случаях уменьшает количество участков ремоделирования за счет снижения количества остеокластов в костной ткани и тем самым снижает интенсивность резорбции, что уменьшает объем потери кости на эндостальной поверхности, снижает прогрессирование трабекулярного истончения, интенсивность разрушения межтрабекулярной связности, истончение и порозность кортикального слоя [26].

У наблюдаемого пациента, страдающего вторичным остеопорозом и получившего на этом фоне низкоэнергетический перелом, резэндопротезирование проводилось во время адаптивной перестройки, запущенной еще первой операцией, и в фазе усиления резорбции. Назначение антирезорбтивного препарата (деносумаб) в такой ситуации имело своей целью предотвращение потери прилежащей кости, т. к. при остеопорозе с выраженным повышением интенсивности резорбции даже минимальная миграция компонентов имплантата [27] может стать причиной нарушения анатомической стабильности и в перспективе – биологической стабильности.

Для воздействия на перипротезную кость и тем самым на миграцию и последующую остеоинтеграцию был выбран препарат деносумаб 60 мг 1 раз в 6 мес., который широко используется для лечения остеопороза, в т. ч. и вторичного. Работ, касающихся оценки эффективности деносумаба в предотвращении потери перипротезной кости и уменьшении миграции феморального компонента эндопротеза, до настоящего времени крайне мало. Тем не менее [28] в одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было оценено влияние деносумаба на минеральную плотность костной ткани (МПК) зон Груэна и миграцию феморального компонента (метод RSA). Подкожные инъекции деносумаба 60 мг или плацебо один раз в 6 мес. в течение 12 мес., начиная с 1 мес. до операции, пациенты получали случайным образом. Авторами отмечено, что деносумаб значительно снижает потерю костной массы в медиальной зоне шейки бедренной кости (зона 7), увеличивает перипротезную МПК в клинически значимых областях проксимального отдела бедренной кости (зона 1 и 6), но не исключает обратимую миграцию в пределах первых 12 мес. после операции.

В нашем наблюдении, учитывая выраженность остеолита и увеличение маркеров резорбции, деносумаб сле-

довало назначить сразу после подтверждения диагноза асептической нестабильности, т. е. до операции резэндопротезирования. Задержка начала антирезорбтивной терапии, в т. ч. и после операции резэндопротезирования (на 3 мес.), была связана с имевшим место у пациента D-дефицитом и гипокальциемией, купирование которых потребовало не только более длительного приема колекальциферола (витамина Д), карбоната кальция и альфа-кальцитриола, но и увеличения дозы последнего в динамике. При условии нормальных значений уровня 25(ОН) D3 антирезорбтивные препараты целесообразно назначать до операции резэндопротезирования, что было показано ранее [13].

У наблюдаемого нами пациента, несмотря на объективную задержку на 3 мес. начала антирезорбтивной терапии, результат лечения достигнут. Эффективность моноклонального антитела RANKL (деносумаб) в снижении активности остеолита перипротезной кости подтверждена отсутствием миграции компонентов эндопротеза, сохранением кортикального индекса через 1,8 года с момента начала терапии и хорошим функциональным результатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демонстрируемый случай подтвердил целесообразность использования деносумаба при резэндопротезировании пациентов с остеопорозом даже на пике усиления интенсивности резорбции в первой фазе адаптивной перестройки после операции эндопротезирования. Отмеченная в этих сложных условиях способность деносумаба блокировать потерю перипротезной кости дает надежду на перспективность использования препарата при резэндопротезировании на фоне первичного или вторичного остеопороза.

Поступила / Received 14.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2023
Принята в печать / Accepted 12.01.2023

Список литературы / References

- Baker R.P., Squires B., Gargan M.F., Bannister G.C. Total hip arthroplasty and hemiarthroplasty in mobile, independent patients with a displaced intracapsular fracture of the femoral neck. A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(12):2583–2589. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.01373>.
- Blomfeldt R., Törnkvist H., Ericksson K., Söderqvist A., Ponzer S., Tidermark J. A randomised controlled trial comparing bipolar hemiarthroplasty with total hip replacement for displaced intracapsular fractures of the femoral neck in elderly patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(2):160–165. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B2.18576>.
- Parker M.J., Gurusamy K.S. Arthroplasties (with and without bone cement) for proximal femoral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(3):CD001706. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001706.PUB3>.
- Миронов С.П., Родионова С.С., Дарчия Л.Ю., Максимов А.А., Панов А.А., Солод Э.И. и др. *Патологические переломы, осложняющие остеопороз: клинические рекомендации.* 2018. Режим доступа: https://www.cito-priorov.ru/cito/files/Патологические_переломы_осл_остеопороз.pdf.
- Mironov S.P., Rodionova S.S., Darchiya L.Yu., Maksimov A.A., Panov A.A., Solod E.I. et al. *Pathologic fractures complicating osteoporosis: clinical guidelines.* 2018. (In Russ.) Available at: https://www.cito-priorov.ru/cito/files/Патологические_переломы_осл_остеопороз.pdf.
- Kim B.-S., Lim J.-Y., Ha Y.-C. Recent Epidemiology of Hip Fractures in South Korea. *Hip Pelvis.* 2020;32(3):119. <https://doi.org/10.5371/hp.2020.32.3.119>.
- Jonas K., Nils W., Alexander D., Stefan B., Henning W., Thilo F. The etiology of revision total hip arthroplasty: current trends in a retrospective survey of 3450 cases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2020;140(9):1265–1273. <https://doi.org/10.1007/S00402-020-03514-3>.
- Beck R.T., Illingworth K.D., Saleh K.J. Review of periprosthetic osteolysis in total joint arthroplasty: an emphasis on host factors and future directions. *J Orthop Res.* 2012;30(4):541–546. <https://doi.org/10.1002/JOR.21554>.
- Knutsen A.R., Lau N., Longjohn D.B., Ebrahimpour E., Sangiorgio S.N. Periprosthetic femoral bone loss in total hip arthroplasty: Systematic analysis of the effect of stem design. *Hip Int.* 2017;27(1):26–34. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000413>.
- Sköldenberg O.G., Salemyr M.O., Bodén H.S., Ahl T.E., Adolphson P.Y. The effect of weekly risedronate on periprosthetic bone resorption following total hip arthroplasty: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(20):1857–1864. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01646>.
- Friedl G., Radl R., Stihsen C., Rehak P., Aigner R., Windhager R. The effect of a single infusion of zoledronic acid on early implant migration in total hip arthroplasty: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(2):274–281. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01193>.
- Chen X., Shen Y., Ye C., Mumingjiang Y., Lu J., Yu Y. Prophylactic efficacy of antiosteoporotic drugs: A network meta-analysis of randomised controlled studies. *Postgrad Med J.* 2021;97(1145):150–155. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137120>.

12. Ledin H., Good L., Aspenberg P. Denosumab reduces early migration in total knee replacement: A randomized controlled trial involving 50 patients. *Acta Orthop.* 2017;88(3):255–258. <https://doi.org/10.1080/17453674.2017.1300746>.
13. Mahatma M.M., Jayasuriya R.L., Hughes D., Hoggard N., Buckley S.C., Gordon A., et al. Effect of denosumab on osteolytic lesion activity after total hip arthroplasty: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof of concept trial. *Lancet Publishing Group.* 2021;3(3): e195–e203. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30394-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30394-5).
14. Беляя Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2021;24(2):4–47. <https://doi.org/10.14341/OSTEO12930>.
Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(2):4–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/OSTEO12930>.
15. Mjöberg B. Hip prosthetic loosening: A very personal review. *World J Orthop.* 2021;12(9):629–639. <https://doi.org/10.5312/wjo.v12.i9.629>.
16. Campbell D., Mercer G., Nilsson K.G., Wells V., Field J.R., Callary S.A. Early migration characteristics of a hydroxyapatite-coated femoral stem: An RSA study. *Int Orthop.* 2011;35(4):483–488. <https://doi.org/10.1007/s00264-009-0913-z>.
17. Lee S.W., Kim W.Y., Song J.H., Kim J.H., Lee H.H. Factors affecting periprosthetic bone loss after hip arthroplasty. *Hip Pelvis.* 2021;33(2):53–61. <https://doi.org/10.5371/HP.2021.33.2.53>.
18. Johanson P.E., Antonsson M., Shareghi B., Kärrholm J. Early Subsidence Predicts Failure of a Cemented Femoral Stem With Minor Design Changes. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(10):2221–2229. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4884-2>.
19. Fender D., van der Meulen J.H.P., Gregg P.J. Relationship between outcome and annual surgical experience for the Charnley total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(2):187–190. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.85B2.12759>.
20. Snorrason F., Kärrholm J., Holmgren C. Fixation of cemented acetabular prostheses. The influence of preoperative diagnosis. *J Arthroplasty.* 1993;8(1):83–90. [https://doi.org/10.1016/s0883-5403\(06\)80112-9](https://doi.org/10.1016/s0883-5403(06)80112-9).
21. Sköldenberg O.G., Salemyr M.O., Bodén H.S., Lundberg A., Ahl T.E., Adolphson P.Y. A new uncemented hydroxyapatite-coated femoral component for the treatment of femoral neck fractures: Two-year radiostereometric and bone densitometric evaluation in 50 hips. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(5):665–677. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B5.25374>.
22. Aro H.T., Alm J.J., Moritz N., Mäkinen T.J., Lankinen P. Low BMD affects initial stability and delays stem osseointegration in cementless total hip arthroplasty in women: A 2-year RSA study of 39 patients. *Acta Orthop.* 2012;83(2):107–114. <https://doi.org/10.3109/17453674.2012.678798>.
23. Szulc P., Seeman E., Duboeuf F., Sornay-Rendu E., Delmas P.D. Bone fragility: Failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2006;21(12):1856–1863. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060904>.
24. Zebaze R.M., Ghasem-Zadeh A., Bohte A., Iuliano-Burns S., Mirams M., Price R.I., et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet.* 2010;375(9727):1729–1736. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60320-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60320-0).
25. Arabmotlagh M., Rittmeister M., Hennings T. Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: Prospective randomized double-blind study. *J Orthop Res.* 2006;24(7):1336–1341. <https://doi.org/10.1002/jor.20162>.
26. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14(3):2–8. <https://doi.org/10.1007/s00198-002-1340-9>.
27. Kärrholm J. Radiostereometric analysis of early implant migration – A valuable tool to ensure proper introduction of new implants. *Acta Orthop.* 2012;83(6):551–552. <https://doi.org/10.3109/17453674.2012.745352>.
28. Aro H.T., Nazari-Farsani S., Vuopio M., Löytyniemi E., Mattila K. Effect of Denosumab on Femoral Periprosthetic BMD and Early Femoral Stem Subsidence in Postmenopausal Women Undergoing Cementless Total Hip Arthroplasty. *JBMR Plus.* 2019;3(10):e10217. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10217>.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем

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:

Родионова Светлана Семеновна, д.м.н., профессор, руководитель научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; rod06@inbox.ru

Макаров Максим Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ревмоортопедии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; ortopedniir@mail.ru

Балычев Глеб Евгеньевич, аспирант научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; balichev.gleb@gmail.com

Торгашин Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, врач-ортопед, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; alexander.torgashin@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana S. Rodionova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumours, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of N.N. Priorov; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; rod06@inbox.ru

Maxim A. Makarov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Head of the Laboratory of Rheumatoid Orthopedics, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ortopedniir@mail.ru

Gleb E. Balychev, Postgraduate Student of the Research Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumours, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of N.N. Priorov; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; balichev.gleb@gmail.com

Alexander N. Torgashin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Research Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumours, Orthopaedist, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of N.N. Priorov; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; alexander.torgashin@gmail.com

Возможности применения сулодексида в клинической практике

А.М. Морозов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>, ammorozovv@gmail.com

А.Э. Аванесян¹, <https://orcid.org/0000-0001-5117-6418>

А.А. Болтик², <https://orcid.org/0000-0001-9921-417X>

А.Н. Сергеев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9657-8063>

¹ Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

² ООО «Хирургия»; 170100, Россия, Тверь, ул. Спартака, д. 426

Резюме

Введение. Сулодексид – это полимер, в структуру которого включены неразветвленные полисахаридные цепи, образованные повторением определенной дисахаридной единицы. Выделили данный препарат из эндотелия свиньи, появился он на фармацевтическом рынке в 1974 г. Сулодексид содержит ≈ 80% гепарансульфата (также известного как быстродействующий гепарин) и 20% дерматансульфата. Производится данный препарат из более сульфатированных отходов гепариноидов. При производстве гепарин химически разлагается и превращается в клинический препарат сулодексид.

Цель. Оценить возможности и перспективы применения препарата сулодексид при лечении различных заболеваний.

Материалы и методы. В ходе настоящего исследования были проанализированы актуальные источники отечественной и зарубежной литературы на тему применения препарата сулодексид при различных патологиях. Источниками информации послужили публикации из российской научной электронной библиотеки, интегрированной с российским индексом научного цитирования, базы данных Medline, Scopus, Science Direct, Cyberleninka.ru и New England Journal of Medicine.

Результаты и обсуждение. Фармакологическое действие препарата не ограничивается только антикоагулянтным действием, он также обладает антиагрегантным, ангиопротекторным действием. Препарат нашел применение в различных областях медицины, таких как педиатрия, хирургия, терапия, эндокринология, неврология и проктология. Возможности широкого применения также способствует наличие различных форм и способов введения данного препарата: внутримышечного, инфузионного и перорального, что позволяет назначать препарат как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Препарат, в отличие от других антикоагулянтов, обладает наиболее благоприятным действием, поскольку риск развития кровотечения низкий.

Выводы. Несмотря на достаточно широкое применение исследуемого препарата в клинической практике, включение в национальные клинические рекомендации, другие эффекты препарата требуют проведения дальнейших исследований. При оценке терапии ряда заболеваний на данный момент сложно сделать вывод об эффективности препарата, но при дальнейших исследованиях есть шанс включения его в терапию различных патологических состояний.

Ключевые слова: сулодексид, эндотелий, антикоагулянт, антиагрегант, ангиопротектор

Для цитирования: Морозов А.М., Аванесян А.Э., Болтик А.А., Сергеев А.Н. Возможности применения сулодексида в клинической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(6):289–298. <https://doi.org/10.21518/ms2022-050>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of sulodexide use in clinical practice

Artem M. Morozov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>, ammorozovv@gmail.com

Alvart E. Avanesyan¹, <https://orcid.org/0000-0001-5117-6418>

Aleksey A. Boltik², <https://orcid.org/0000-0001-9921-417X>

Alexey N. Sergeev¹, <https://orcid.org/0000-0002-9657-8063>

¹ Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

² LLC “Surgery”; 42b, Spartak St., Tver, 17001, Russia

Abstract

Introduction. Sulodexide is a polymer, the structure of which includes unbranched polysaccharide chains formed by repeating a particular disaccharide unit. This drug was isolated from the endothelium of the pig, and it appeared on the pharmaceutical market in 1974. Sulodexide contains ≈ 80% heparan sulfate (also known as fast-acting heparin) and 20% dermatan sulfate. This drug is produced from the more sulfated waste heparinoids. During production, heparin is chemically decomposed and transformed into the clinical drug Sulodexide.

Aim. To estimate the possibilities and prospects of using the drug Sulodexid in the treatment of various diseases.

Materials and methods. During this study, we analyzed relevant sources of domestic and foreign literature on the use of the drug Sulodexid in various pathologies. Sources of information included publications from the Russian scientific electronic library integrated with the Russian Science Citation Index, the Medline database, Scopus, Science Direct, Cyberleninka.ru, and the New England Journal of Medicine.

Results and discussion. The pharmacological action of the drug is not limited to anticoagulant action, it also has antiaggregant and angioprotective effects. The drug has found application in various fields of medicine, such as pediatrics, surgery, therapy, endocri-

nology, neurology and proctology. The possibility of wide application is also promoted by the availability of different forms and methods of administration of this drug: intramuscular, infusion and oral, which allows prescribing the drug both in inpatient and outpatient settings. In contrast to other anticoagulants the drug has the most favorable action, since the risk of bleeding is low.

Conclusion. In spite of a sufficiently wide use of the study drug in clinical practice, inclusion in the national clinical guidelines, other effects of the drug require further studies. It is difficult to make a conclusion about the efficacy of the drug in the treatment of some diseases, but with further studies, there is a chance of including it in the therapy of different pathological conditions.

Keywords: sulodexide, endothenium, anticoagulant, antiaggregant, angioprotector

For citation: Morozov A.M., Avanesyan A.E., Boltik A.A., Sergeyev A.N. Possibilities of sulodexide use in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):289–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-050>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сулодексид – это полимер, в структуру которого включены неразветвленные полисахаридные цепи, образованные повторением определенной дисахаридной единицы. Выделили данный препарат из эндотелия свиньи, появился он на фармацевтическом рынке в 1974 г. [1]. Сулодексид содержит ≈ 80% гепарансульфата (также известного как быстродействующий гепарин) и 20% дерматансульфата. Производится данный препарат из более сульфатированных отходов гепариноидов. При производстве гепарин химически разлагается и превращается в клинический препарат Сулодексид [2].

Гепариноподобная фракция оказывает действие как антикоагулянт. Влияет на факторы свертывания крови, инактивирует их, особенно 10-й фактор, или фактор Стюарта – Прауэра, снижает концентрацию фибриногена, ферментов, ингибирующих плазминоген, и повышает концентрацию самого плазминогена¹.

Фармакологическое действие препарата не ограничивается только антикоагулянтным действием, он также обладает антиагрегантным, ангиопротекторным, фибринолитическим [3, 4]. Согласно проведенному ряду исследований отмечена способность препарата снижать уровень липидов плазмы [5, 6].

Ангиопротекторный эффект обеспечивается благодаря высокой тропности препарата к эндотелию. Сулодексид производится для внутривенного и внутримышечного введения, а также для приема внутрь в капсулах, что позволяет использовать препарат как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Сулодексид при пероральном приеме всасывается в тощей и подвздошной кишке. Первый пик концентрации препарата в плазме наблюдается через 2 ч после приема, второй – через 4–6 ч. Концентрация препарата выравнивается примерно через 12 ч за счет медленного высвобождения сулодексида из органов-мишеней, и в течение 48 ч остается постоянной. Из кишечника препарат попадает в печень, где происходит его метаболизм, выводится препарат из организма почками, приблизительно 55,23% введенного препарата экскретируется через 96 ч².

Как и любой другой препарат, сулодексид имеет побочные действия. В ходе исследовании наиболее часто

отмечены следующие побочные реакции: боли в верхней части живота, диарея, тошнота, рвота, кожные высыпания различной локализации, головокружения³.

Препарат, в отличие от других антикоагулянтов, обладает наиболее благоприятным действием, поскольку риск развития кровотечения низкий [7, 8].

При назначении препарата следует избегать комбинаций с другими фармакологическими препаратами, влияющими на систему свертывания крови.

В России представлены два торговых наименования препарата. Несмотря на одно и то же действующее вещество, в инструкции по их применению присутствуют отличия. Например, в инструкции медицинского назначения препарата сулодексид одного производителя противопоказано его назначение при геморрагических диатезах и других заболеваниях, которые сопровождаются понижением свертывания крови, при беременности, повышении чувствительности к сулодексиду. Однако в инструкции другого производителя – препарат сулодексид разрешен к применению во 2-м и 3-м триместре беременности, противопоказания имеются только в 1-м триместре⁴.

Цель исследования – оценить возможности и перспективы применения препарата сулодексид при различных патологиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования были проанализированы актуальные источники отечественной и зарубежной литературы на тему применения препарата сулодексид при различных заболеваниях. Информация была собрана из таких баз данных, как российская научная электронная библиотека, интегрированная с российским индексом научного цитирования, базы данных Medline, Scopus, ScienceDirect, Cyberleninka.ru, New England Journal of Medicine.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В патогенезе большинства заболеваний, как в хирургической, так и в терапевтической практике, отмечаются нарушения свертывающей системы крови и/или повреждения эндотелия сосудистой стенки. Препарат сулодексид обладает одновременно 5 эффектами, а следовательно,

¹ <https://www.rlsnet.ru/active-substance/sulodexide-358>.

² <https://www.rlsnet.ru/drugs/vessel-due-f-720>.

³ Там же.

⁴ https://www.vidal.ru/drugs/angioflux_27448.

он может воздействовать на различные уровни патогенеза и оказывать комплексное действие. За счет наличия различных форм данного препарата он может использоваться как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

Основное свое применение препарат нашел в сердечно-сосудистой хирургии. На данную тему проведено множество исследований, которые доказывают, что сулодексид является потенциальным средством для лечения варикозного расширения вен, хронической венозной недостаточности (ХВН), тромбоза глубоких вен. Также при терапии данных заболеваний препарат включен в национальные клинические рекомендации, что позволяет его широко использовать. М.А. Мельникова и соавт. в 2019 г. исследовали возможности применения препарата сулодексид при ХВН, где он продемонстрировал результат, свидетельствующий об эффективности препарата. В исследование были включены 32 пациента. В ходе исследования было отмечено, что судорожный синдром в икроножных мышцах полностью регрессировал у всех обследованных пациентов, также было отмечено значительное снижение частоты жалоб на чувство тяжести и усталости в нижних конечностях при статических нагрузках, регрессия отека [6].

Необходимо отметить, что процесс заживления ран, язв – это многокомпонентный процесс, и для восстановления нормальной структуры в области дефекта необходима транспортировка клеточных эффекторов и медиаторов воспаления, цитокинов и хемокинов, молекул матрикса и питательных веществ в связи с соответствующим увеличением метаболической потребности для репарации ткани [9]. Исходя из этого, становится ясным, что нормализация кровотока является важной составляющей для последующей регенерации тканей. Поскольку сулодексид способствует нормализации кровотока, обладает ангиопротекторным действием, то он может применяться при трофических нарушениях нижних конечностей.

Сулодексид применяли совместно с флеботониками во многих исследованиях. Так, в частности, А. González Ochoa в 2017 г. проводил исследования на 70 пациентах. В группе, которая принимала сулодексид, размеры язвенных дефектов нижних конечностей быстро уменьшались, а к 12-й нед. было отмечено заживление язвенных дефектов у всех включенных в эту группу пациентов. Также у пациентов данной группы отмечено более быстрое улучшение липодермосклероза [10]. Аналогичное исследование было проведено А.М. Зудиным и А.С. Шаповаловой в 2021 г. [8]. В исследование были включены 16 пациентов, наблюдение проводили в течение 7–14 сут., после завершения инфузионного курса терапии сулодексидом отмечалась позитивная динамика в виде появления стойких грануляций в раневом дефекте, параллельно значительно регрессировала выраженность периульцерального дерматита [8]. В результате данных исследований показана высокая эффективность применения препарата сулодексид как при ХВН без осложнений, так и при наличии трофических нарушений кожи.

Препарат может быть назначен при пролонгированной терапии варикозного расширения вен, причем даже

у группы пациентов с высоким риском развития кровотечений. В своем исследовании П.Г. Онучин назначал препарат сулодексид перорально по 250 ЛЕ 2 раза в день, длительность курса приема составляла 1 год и более. В результате терапии сулодексидом было отмечено купирование болевого синдрома, уменьшение отека, снижение уровня фибриногена [11].

В 2022 г. П.Г. Онучин в ходе сравнительного исследования препарата с другими антикоагулянтами для пролонгированного лечения, например с аписабаном, отмечал тот факт, что эффективность сулодексида сопоставима. При этом в группе пациентов, которые получали сулодексид, развития кровотечений не наблюдалось; в контрольной группе, которая получала аписабан, у 6,7% пациентов были отмечены кровотечения [11].

Частота развития послеоперационных осложнений является одной из проблем, для решения которой возможно использование различных методик и способов: от термографии, до совершенствования техники самого оперативного вмешательства, изменения ведения послеоперационного периода [12, 13]. Безусловно, основным способом решения риска развития послеоперационных осложнений является обеспечение правил асептики и антисептики [14]. После проведения оперативных вмешательств определенное внимание необходимо уделять косметическим осложнениям, соответственно, препарат сулодексид назначали после склеротерапии для снижения гиперпигментации. J. Alejandro проводил исследование в 2020 г. с участием 720 пациентов-кандидатов на склеротерапию. Критерием включения в исследование было наличие у пациентов телеангиэктазий, ретикулярных, варикозно-расширенных вен нижних конечностей. Группа А состояла из 354 пациентов, которые получали пероральную дозу сулодексида 2 раза в день в течение 7 дней до запланированной склеротерапии; затем лечение продолжалось в течение 3 мес. в той же дозировке. Группа В состояла из 366 пациентов, получавших стандартный протокол склеротерапии. В общей сложности 609 пациентов завершили 3-месячное наблюдение: 312 – в группе А и 297 – в группе В. Через 1 мес. частота гиперпигментации составила 8,7% в группе А и 14,8% – в группе В ($p = 0,01$). В группе А средняя площадь гиперпигментации составила 10,7% по сравнению с 18,2% в группе В ($p = 0,01$), а тон кожи гиперпигментированной области был ниже в группе А, чем в группе В ($p = 0,02$). Результаты исследования свидетельствуют, что добавление препарата сулодексид к стандартной терапии после склеротерапии уменьшает возникновение гиперпигментации [15].

Сулодексид также нашел применение в проктологии. Группа российских авторов, таких как В.М. Сотников, С.Е. Каторкин, П.С. Андреев, используют препарат в лечении послеоперационного тромбоза наружных геморроидальных узлов. Выбор препарата обоснован тем, что риск кровотечения при приеме сулодексида минимален, что делает безопасным его использование [16, 17].

В настоящее время существует множество патологий в акушерстве и гинекологии, в основе которых лежат

нарушения кровообращения. Невынашивание беременности является одной из главных проблем. На данную тему ведется множество исследований, и в последнее время стали учитывать фактор нарушения внутриматочной гемодинамики [18, 19]. Неадекватная перфузия маточной артерии и ее ветвей может играть ключевую роль в патогенезе привычного невынашивания беременности [20–22]. С целью нормализации кровотока на основании патогенетического действия возможно применение сулодексида. А.Г. Ящук и соавт. в 2019 г. было проведено исследование с участием 11 пациенток. В анамнезе у каждой из женщин было отмечено 2 и более самопроизвольных выкидыша, а также в ходе обследования выявлено нарушение перфузии в маточных артериях. Пациенток разделили на 2 группы по признаку толщины эндометрия: 1-я группа: толщина эндометрия менее 7 мм, 2-я – более 7 мм. Сулодексид назначался перорально по 250 ЛЕ 2 раза в день с 5-го дня менструального цикла до 7-го дня лютеиновой фазы. Длительность приема в течение трех менструальных циклов. Результаты лечения сулодексидом показали значительный эффект: в первой группе кровоток нормализовался у 94,0% пациенток, во второй группе – у 97,7% женщин [23]. Однако результаты исследования продемонстрировали не только положительное влияние на маточный кровоток, но у нескольких пациенток (с толщиной эндометрия более 7 мм) наблюдался рост толщины эндометрия с 9,1 мм до 10,1 мм [23], что может быть связано с ангиопротекторным и антиоксидантным действием препарата. На данный момент рекомендовано воздержаться от широкого применения препарата в клинической практике, поскольку необходимо продолжить исследования в данной области.

В ряде исследований предпринимались попытки применения препарата сулодексид для решения проблемы бесплодия. И.В. Куртов и соавт. в 2020 г. обратили внимание на избыток у ряда пациентов с бесплодием ингибитора активатора плазминогена (ИАП) 1-го типа и решили проверить действие сулодексида на уровень ИАП-1. Описан клинический случай пациентки 29 лет, у которой был отмечен уровень данного фермента 88 нг/мл, референтные значения 7–43 нг/мл. Пациентке назначили сулодексид в естественном цикле с 1-го дня цикла перорально по 250 ЛЕ 2 раза в день, утром и вечером, ежедневно в течение 40 дней. Уровень ИАП-1 при контроле через 40 дней снизился на 34,8%. Было решено продолжить прием препарата, в результате во 2-м цикле от начала исследования наступила беременность. Прием препарата был прекращен, беременность протекала без осложнений, роды проходили через естественные родовые пути (самостоятельные) на сроке 39 нед., новорожденный с оценкой 8–9 баллов по шкале Апгар [24]. Результаты исследования И.В. Куртова и соавт. свидетельствуют о положительном эффекте приема сулодексида как возможный вариант решения проблемы бесплодия в тех случаях, если причиной является повышение ИАП-1. Однако других похожих исследований при данной патологии не найдено, и в национальных клинических реко-

мендациях данный препарат в графе лечение отсутствует, поэтому данное направление также требует проведения дальнейших исследований.

Согласно аннотации одного из производителей, препарат сулодексид не имеет противопоказаний при применении во 2-м и 3-м триместре беременности, а, значит, может применяться и при терапии соматических заболеваниях во время беременности. Были отмечены исследования, где препарат применяли у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии. В 2017 г. А.Ю. Щербаков и Т.А. Меликова проводили исследование у этой группы пациентов. Исследуемые женщины были разделены по 2 группам. Первая группа состояла из 34 беременных с аутоиммунным гипертиреозом, осложненным гипергомоцистеинемией, вторая группа (контрольная) – из 29 соматически здоровых беременных женщин. В первой группе сулодексид назначался по следующей схеме: в течение 20 дней препарат вводился в/м в дозировке 600 ЛЕ, далее в течение 30 дней перорально по 250 ЛЕ 2 раза утром и вечером. В результате лечения показатели системы гемостаза и уровня гомоцистеина нормализовались у пациентов первой группы: до лечения уровень гомоцистеина в среднем составлял $34,20 \pm 5,03$ мкмоль/л, после терапии отмечено снижение его уровня до $15,40 \pm 0,32$ мкмоль/л [25]. Однако в исследовании отсутствуют данные о состоянии новорожденных от женщин, принимавших данный препарат во время беременности в данном исследовании, что не дает возможности сделать заключение о возможности и эффективности применения препарата у этой группы пациентов.

Сулодексид показал свою эффективность при применении с целью профилактики преэклампсии у беременных с различной соматической патологией. Препарат в клинических рекомендациях для лечения и профилактики преэклампсии отсутствует, но в ходе исследования И.В. Кузнецова и соавт. показал высокую эффективность. Препарат входил в состав комплексной терапии, назначенная дозировка сулодексида аналогична указанному выше исследованию при аутоиммунном гипертиреозе [26].

Сулодексид применяют в программах вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ). ВРТ сопровождается высокой гормональной нагрузкой, в процессе суперовуляции, что приводит к высокому риску тромбоэмболических осложнений. Применение данного препарата при ВРТ является профилактическим [27].

В терапевтической практике сулодексид нашел активное применение при терапии осложнений сахарного диабета 2-го типа и инфекции COVID-19, при остальных патологиях были проведены исследования и найдены патогенетические обоснования использования данного препарата, но на настоящий момент таких работ произведено мало, что не позволяет применять препарат широко в клинической практике.

В Оренбургском медицинском университете Л.И. Лихограй и Е.С. Уколова в 2018 г. применили сулодексид при лечении синдрома диабетической стопы и диабетической ангиопатии. Тридцать девять пациентов получали

сулодексид по схеме 600 ЛЕ внутривенно капельно 10 дней, затем перорально капсулы по 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 30 дней – курс проводился 2 раза в год. В результате была отмечена положительная динамика изменения степени выраженности поражения тканей нижних конечностей у больных с СДС на фоне СД 2-го типа [28].

Еще одним осложнением сахарного диабета является ретинопатия. Причинами развития ретинопатии являются прямое ингибирование ангиогенных и воспалительных эффектов эндотелиальных клеток сетчатки, модифицированных хронической гипергликемией, а также повышенные конечные продукты гликирования ускоряют процесс старения эндотелиальных клеток. Следовательно, ингибирование старения эндотелия сетчатки может быть эффективным способом замедления прогрессирования диабетической ретинопатии [29]. С участием пациентов исследования еще не проводились, однако результаты, полученные в лаборатории A. Gericke в 2021 г., дают надежду на дальнейшие исследования, которые в будущем могут привести к включению сулодексида в схемы лечения диабетической ретинопатии [30]. Эксперименты проводились на HREC в культуре *in vitro*. Ранее было доказано и в других экспериментальных исследованиях, что сулодексид замедляет старение эндотелиальных, венозных и артериальных клеток человека [31]. Результаты исследования показали, что препарат может снижать интенсивность диабетической ретинопатии с помощью обоих вышеупомянутых механизмов. Сулодексид замедляет старение эндотелиальных клеток сетчатки, хронически подверженных гипергликемии, снижая экспрессию гена *p53* на 35% в клетках. Сулодексид также ингибирует ангиогенный и воспалительный фенотип эндотелиальных клеток сетчатки, стареющих из-за повторных пассажей в контрольной среде или в присутствии гипергликемии.

Также и в других исследованиях была найдена информация, что сулодексид предотвращает токсическое действие глюкозы в эндотелиальных клетках сетчатки вследствие ингибирования активности NFκB, что подтверждает его противовоспалительное действие [32].

Одним из страшных осложнений сахарного диабета является хроническая почечная недостаточность (ХПН). Причиной возникновения ХПН является патология в сосудистой стенке и нарушение реологических свойств крови; особенности патогенеза делают возможным исследование по применению сулодексида. Ш.И. Ходжанова с соавт. в 2017 г. провели исследование с участием 40 пациентов, среди которых 14 женщин и 26 мужчин. У всех 40 человек установлен диагноз «ХБП III стадии» в исходе нефропатий диабетической этиологии. Пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек. Первая группа получала стандартную терапию, вторая группа, помимо стандартной терапии, получала сулодексид. В стационаре препарат получали пациенты перорально 600 ЛЕ 1 раз в неделю 5 нед., далее, лечение продолжали амбулаторно по 250 ЛЕ 2 раза утром и вечером. Исследование продолжалось 60 дней. В результате приема препарата отмечено снижение уровня мочевины и креатинина крови, отмечено повышение скорости клубочковой фильтрации. В заклю-

чении исследования авторы отметили, что препарат уменьшает толщину БМК и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума, положительно влияет на эндотелиальную функцию, стимулируя фибринолитическую активность сосудистой стенки [33].

В ряде работ освещено применение сулодексида при перитонеальном диализе. Однако вследствие длительного воздействия диализата с брюшиной возможны нарушения функции последней и в дальнейшем развитие перитонита [34, 35], кроме того, у некоторых пациентов развивается инкапсулирующий перитонеальный склероз [36]. Так, Misian M. et al. в 2019 г. использовали в исследовании препарат сулодексид у 7 пациентов, которым проводился перитонеальный диализ. В результате сулодексид снижал стимулирующее действие диализатов на внутриклеточную генерацию свободных радикалов, экспрессию генов и секреторную активность мезотелиальных клеток. Клетки, подвергшиеся воздействию диализатов, показали повышенный синтез общего белка (на 216%, $p < 0,005$) и коллагена (на 264%, $p < 0,005$) по сравнению со стандартной питательной средой [37]. Результаты исследования показывают эффективность препарата, однако количество проведенных исследований недостаточно для широкого применения препарата.

Препарат сулодексид нашел активное применение при лечении новой коронавирусной инфекции. На данную тему написано множество работ, доказывающих эффективность применения сулодексида при данном инфекционном заболевании. Вирус COVID-19 взаимодействует с рецепторами АПФ, которые также расположены в эндотелии сосудистой стенки, провоцируя развитие воспаления, происходит выделение большого количества медиаторов, цитокинов, способствующих повреждению эндотелия сосудов. В результате происходят нарушения в системе гемостаза, возникают коагулопатии, что приводит к образованию тромбов, а в тяжелых случаях – ДВС-синдрома [38–44]. Опыт лечения больных COVID-19 в амбулаторных условиях с помощью сулодексида демонстрируют исследования группы мексиканских авторов (A.J. Gonzalez-Ochoa et al.) в 2021 г. В исследовании приняло участие 243 невакцинированных пациента. Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из 124 человек и получала сулодексид перорально 1000 ЛЕ, вторая группа – 119 пациентов – получала плацебо. Критерием оценки результатов стала частота необходимости в госпитализации при заражении новой коронавирусной инфекцией. Так, в первой группе количество пациентов, нуждающихся по тяжести заболевания в госпитализации, составило 17,7%, во второй – 29,4%. В респираторной поддержке в первой группе исследования нуждались 29,8%, во второй – 42% [4]. Данное исследование показывает эффективность применения препарата при коронавирусной инфекции в амбулаторных условиях с целью предотвращения развития тяжелых форм.

Также есть исследования об эффективности применения сулодексида в терапии осложнений новой коронави

русной инфекции, в частности сердечно-сосудистых [45]. Об активном применении его в сердечно-сосудистой хирургии говорилось выше.

В литературных источниках встречаются исследования, отражающие возможности применения сулодексида при других нозологиях: стенокардия, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, при которых имеются патофизиологические обоснования использования препарата, но данных о применении в клинической практике на данный момент недостаточно.

Сулодексид можно применяться при терапии стенокардии, в основе которой лежат микроваскулярные нарушения, приводящие к истинной ишемии миокарда [46]. Исследования проводили С.А. Болдуева и соавт. в 2020 г. Данный препарат применялся у 30 пациентов в течение 3 мес., в результате пациенты, получающие терапию с включением сулодексида, по сравнению с группой стандартной терапии, значительно чаще отмечали улучшение качества жизни, снижение функционального класса стенокардии. У 16 человек (53,3%) в исследуемой группе стресс-тест стал отрицательным, не выявлялась эндотелиальная дисфункция при ПАТ (индекс RHI $1,72 \pm 0,24$ против $1,66 \pm 0,21$; $p < 0,05$) и отмечалось статистически значимое улучшение резерва эндотелий-зависимой вазодилатации [47].

Поскольку препарат сулодексид обладает ангиопротекторным действием, то на основе патогенетического действия можно предположить возможность его включения в комплексную терапию при гипертонической болезни. Эндотелий сосудистой стенки участвует в регуляции артериального давления, а также является мишенью для повреждения при гипертонической болезни за счет сильного тока крови. Повреждение эндотелиальных клеток капилляров приводит к увеличению проницаемости капилляров, в т. ч. и для альбумина, что в итоге приводит к развитию отека [48]. Исследований на данную тему не так много, однако Liu X. et al. в 2018 г. опубликовали клинический случай применения препарата сулодексид у пациента с гипертонической болезнью с синдромом утечки капилляров в комплексной терапии с гипотензивной терапией и одноразовым введением иммуноглобулина. В результате лечения через четыре недели у пациента отмечена нормализация показателей АД ($135/72$ мм рт. ст.), отсутствие отеков и одышки, а также отсутствие патологических изменений при проведении контрольной рентгенографии грудной клетки. Лабораторные исследования свидетельствовали о стабильном уровне сывороточного альбумина от 35,1 до 40 г/л, показатели креатинина составляли около 300 мкмоль/л, а белок в моче составлял от 1,3 до 1,5 г/24 ч [49].

Отмечены исследования о применении сулодексида в комплексной терапии ХОБЛ. В исследовании В.П. Золотницкой и соавт. у пациентов, которые получали терапию с сулодексидом, отмечался положительный клинический эффект, выражающийся в частичном восстановлении кровотока в легких, снижении давления в легочной артерии и уменьшении показателей белков маркеров эндотелиальной дисфункции: в 76,3% случаев – при среднетяжелой форме ХОБЛ и в 60,6% случаев – с тяже-

лой формой ХОБЛ в сравнении с группой пациентов, получавших базисную терапию, у которых процент положительного клинического эффекта меньше, а именно 52,1% случаев при среднетяжелой форме и 29,6% – при тяжелой форме ХОБЛ [50]. Данный эффект связывают с проявлением ангиопротекторного действия.

В дерматовенерологии также исследователи нашли возможности применения сулодексида. Найдены несколько исследований о применении препарата при эритромегалии. Причиной его использования при данной патологии стала сосудистая теория вторичной эритромегалии, в которой приводится предположение о неправильном распределении микрососудистого потока через артериовенозные прекапиллярные шунты, вызывая снижение капиллярного кровообращения и отек эндотелия, гипоксию, агрегацию и активацию тромбоцитов с высвобождением простагландинов [48]. J. Golińska et al. в 2020 г. включили препарат сулодексид в комплексную терапию эритромегалии 62-летней женщины. Пациентку лечили пятью циклами внутривенных инфузий сулодексида 3 дня по 600 ЛЕ, эквивалентных 60 мг, с интервалами в 5 нед. между циклами инфузионной терапии с поддерживающим пероральным приемом сулодексида в дозе по 500 ЛЕ. Реакция на лечение постепенно улучшалась вплоть до четвертого цикла инфузий и оставалась стабильной в течение 14 мес. с начала наблюдения. Продолжительность эпизодов эритромелалгии была сокращена максимум до 2 ч, а количество эпизодов было сокращено максимум до 4 в день. Побочных эффектов сулодексида в том клиническом случае отмечено не было [51].

Результаты исследования G. Madycki et al. в 2020 г. показывают, что применение сулодексида при терапии феномена Рейно приводит к долгосрочному улучшению капиллярного кровотока, уменьшению повторения эпизодов и интенсивности боли [52]. Также I. Walecka в 2017 г. проводилось исследование, в котором участвовали пациенты с осложнениями феномена Рейно с уже существующими эрозиями и язвами пальцев. В результате 3–4-дневного цикла внутривенного введения сулодексида по 600 ЛЕ два раза в день каждые 4–6 нед. отмечено более быстрое рубцевание язв и заживление эрозий [53]. Данные результаты в целом не вызывают сомнений, поскольку и в вышеописанных заболеваниях при приеме препарата сулодексид отмечалось ускорение заживления ран.

Отмечено исследование M. El Beaino 2018 г., где указывается положительное влияние препарата сулодексид при идиопатическом субъективном шуме в ушах. Исследовано было 124 пациента, из которых 63 принимали сулодексид по 1 капсуле в день в течение 40 дней, а остальная часть пациентов получала плацебо. Показатели опросника по тиннитусу и мини-тиннитусу были более снижены в группе сулодексида по сравнению с группой плацебо ($p = 0,03$ и $p < 0,01$ соответственно) [54]. Однако других исследований по данной патологии не найдено.

Сулодексид также разрешен к применению в педиатрической практике. А.А. Vilnits et al. в 2019 г. включили сулодексид в терапию при гнойном менингите. Препарат был назначен совместно с цитофлавином. Данная комби-

нация привела к снижению числа детей, требующих длительный период реабилитации, 10% детей в группе принимающей сулодексид нуждались в длительной реабилитации, а в контрольной группе это значение составило 20%. Выраженных побочных явлений на введение препарата в данном исследовании не отмечено. Таким образом, выявлено, что сочетанное применение цитофлавина и сулодексида способствует сокращению продолжительности общеозоновых и менингеальных симптомов, сроков нормализации гематологических показателей (уровень лейкоцитов, десквамированных эпителиоцитов, D-димера), улучшению исходов. По мнению авторов, сулодексид позволяет оптимизировать течение нейротрофического процесса, способствуя сокращению продолжительности основных патологических синдромов у детей с гнойным менингитом [55].

Кроме этого, имеется совсем небольшой арсенал лекарственных препаратов, которые возможно применять у детей для профилактики и лечения ангиопатий при СД. Препарат сулодексид, согласно результатам исследования А.А. Булки и соавт., может применяться в педиатрии при СД 1-го типа с целью предотвращения развития осложнений, причем терапия должна назначаться именно в первые 5 лет течения СД, поскольку более позднее применение данного препарата не вызывает столь выраженных изменений показателей эндотелиальной дисфункции, а, значит, способствует уменьшению проявлений диабетических осложнений [56].

В стоматологии препарат исследуют и применяют в настоящий момент только на лабораторных моделях (крысах) с целью изучения фармакологического действия препарата при патологии медикаментозного склероза верхней и нижней челюстей, который возникает при

приеме бисфосфонатов [57]. В исследованиях А.Л. Петросян и соавт. отмечены причины возникновения остеонекроза, таким образом, сосудистый компонент может являться основным звеном патогенеза, следовательно, при данной патологии может быть применен сулодексид. Ученые в 2020 г. провели эксперимент с 18 крысами. Десяти из них в течение 6 нед. внутривенно вводили золедроновую кислоту для возникновения остеонекроза, а после в течение 3 нед. вводился сулодексид. Группа сравнения составила 9 крыс, которые получали только золедроновую кислоту. По результатам исследования на крысах препарат сулодексид улучшает микроциркуляцию в пародонте, снижает выраженность костных повреждений. Данное исследование позволяет рассматривать сулодексид как одно из средств лечения бисфосфонат-индуцированного остеонекроза [57, с. 415–416].

ВЫВОДЫ

Препарат нашел применение в различных областях медицины: в педиатрии, хирургии, терапии, эндокринологии, неврологии, проктологии. Несмотря на достаточное широкое применение исследуемого препарата в клинической практике, включение в национальные клинические рекомендации, другие эффекты препарата требуют проведения дальнейших исследований. При многих заболеваниях мы на данный момент не можем сделать вывод об эффективности данного препарата, но при дальнейших исследованиях есть шанс включения его в терапию различных заболеваний.

Поступила / Received 21.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2022
Принята в печать / Accepted 15.01.2023



Список литературы / References

- Carroll BJ., Piazza G., Goldhaber S.Z. Expand Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost.* 2019;17(1):31–38. <https://doi.org/10.1111/jth.14324>.
- Dou H., Song A., Jia S., Zhang L. Chapter Four – Heparinoids Danaparoid and Sulodexide as clinically used drugs. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:55–74. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.00>.
- Munari A.C., Cantu S.O., Huet N.E., Alfaro M.A. Could Sulodexide be Helpful in COVID-19. *MedDocs Publishers.* 2021;946(3). Available at: <https://annals-of-cardiology-and-vascular-medicine/could-sulodexide-be-helpful-in-covid-19.pdf>.
- Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., Zavala N., Gutiérrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19 a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021;121(7):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.
- Li T., Liu X., Zhao Z., Ni L., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017;8(2):91351. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>.
- Каторкин С.Е., Мельников М.А., Кравцов П.Ф. Эффективность Сулодексида в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей C1–C3 клинических классов по CEAP. *Амбулаторная хирургия.* 2019;(3):38–44. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-38-44>.
Katorkin S.E., Melnikov M.A., Kravtsov P.F. Sulodexide efficacy in the treatment of patients with chronic lower limb vein diseases of C1–C3 clinical classes according to CEAP. *Ambulatornaya Khirurgiya.* 2019;(3):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-38-44>.
- Pompilio G., Integlia D., Raffetto J., Palareti G. Comparative efficacy and safety of sulodexide and other extended anticoagulation treatments for prevention of recurrent venous thromboembolism: a Bayesian network meta-analysis. *TH Open.* 2020;4(2):e80–e93. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709731>.
- Зудин А.М., Шаповал А.С. Сулодексид в терапии посттромботической болезни, осложнившейся развитием трофических дефектов нижних конечностей, у пациентов, перенесших пневмонию при COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021;(1):41–50. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50>.
Zudin A.M., Shapoval A.S. Sulodexide in the treatment of post-thrombotic disease complicated by the development of trophic defects of the lower extremities in patients who had pneumonia with COVID-19. *Atherothrombosis.* 2021;(1):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50>.
- Морозов А.М., Сергеев Н.А., Сергеев А.Н., Дубатов Г.А., Рыжова Т.С., Пахомов М.А., Пельтихина О.В. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(3):54–60. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-54-60>.
Morozov A.M., Sergeev N.A., Sergeev A.N., Dubatolov G.A., Ryzhova T.S., Pakhomov M.A., Peltikhina O.V. Modern methods of stimulating process of postoperative wounds regeneration. *Siberian Medical Review.* 2020;(3):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-54-60>.
- González Ochoa A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer. *Int Angiol.* 2017;36(1):82–87. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.16.03718-4>.
- Онучин П.Г. Применение Сулодексида при продленной терапии у больных с венозными тромбозами. *Флебология.* 2022;(2–2):21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48468186>.
Onuchin P.G. The use of sulodexide in prolonged therapy in patients with venous thrombosis. *Flebologiya.* 2022;(2–2):21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48468186>.

12. Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А., Панова А.В. Медицинская термография: возможности и перспективы. *Казанский медицинский журнал*. 2018;(2):264–270. Режим доступа: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmed/article/view/8418/6788>.
- Morozov A.M., Mokhov E.M., Kadykov V.A., Panova A.V. Medical thermography: capabilities and perspectives. *Kazan Medical Journal*. 2018;(2):264–270. (In Russ.) Available at: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmed/article/view/8418/6788>.
13. Морозов А.М., Мохов Е.М., Любский И.В., Сергеев А.Н., Кадыков В.А., Аскеров Э.М. и др. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;(3):193–198. Режим доступа: <https://www.vestnik-surgery.com/index.php/journal/article/view/1265/pdf>.
- Morozov A.M., Mokhov E.M., Lyubsky I.V., Sergeev A.N., Kadykov V.A., Askerov E.M. et al. The Opportunities for Developing a New Biologically Active Suture Material in Surgery. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2019;(3):193–198. (In Russ.) Available at: <https://www.vestnik-surgery.com/index.php/journal/article/view/1265/pdf>.
14. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Жуков С.В., Пельтихина О.В., Пичугова А.Н. Современные антисептические средства в обработке операционного поля. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;(3):51–58. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(3\).51-58](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(3).51-58).
- Morozov A.M., Sergeev A.N., Kadykov V.A., Askerov E.M., Zhukov S.V., Peltikhina O.V., Pichugova A.N. Modern antiseptics in surgical area manipulation. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2020;(3):51–58. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(3\).51-58](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(3).51-58).
15. Gonzalez Ochoa A.J., Carrillo J., Manriquez D., Manrique F., Vazquez A.N. Reducing hyperpigmentation after sclerotherapy: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(1):154–162. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.06.019>.
16. Сотников В.М., Каторкин С.Е., Андреев П.С. Лечение пациентов с комбинированным геморроем малоинвазивными методами в амбулаторных условиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;(1):33–35. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/articles/818-Lechenie_patsientov_s_kombinirovannym_gemorroeem_maloinvazivnymi_metodami_v_ambulatornyh_usloviyah.html.
- Sotnikov V.M., Katorkin S.E., Andreev P.S. Treatment of patients with combined hemorrhoids by minimally invasive methods on an outpatient basis. *Medical News of North Caucasus*. 2019;(1):33–35. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/articles/818-Lechenie_patsientov_s_kombinirovannym_gemorroeem_maloinvazivnymi_metodami_v_ambulatornyh_usloviyah.html.
17. Каторкин С.Е., Андреев П.С., Сотников В.М. Опыт применения препарата Сулодексид при лечении пациентов с острым геморроем. *Врач-аспирант*. 2017;(2):36–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28407306>.
- Katorkin S.E., Andreev P.S., Sotnikov V.M. The experience of the drug sulodexide in the treatment of patients with acute. *Postgraduate Doctor*. 2017;(2):36–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28407306>.
18. Карп Г.Д.А. (ред.). *Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контрарсии, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 587 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/07/Prichiny-versii-i-kontraversii-lechenie.pdf>.
- Karp H.J.A. (ed.). *Habitual miscarriage of pregnancy: causes, versions and contraversions, treatment*. London: CRC Press; 2014. 456 p.
19. Kang X., Wang T., He L., Xu H., Liu X., Zhao A.J. Effect of low-dose aspirin on midluteal phase uterine artery blood flow in patients with recurrent pregnancy loss. *J Ultrasound Med*. 2016;35(12):2583–2587. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.01020>.
20. Радзинский В.Е. (ред.). *Бесплодный брак: версии и контрарсии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 404 с.
- Radzinsky V.E. (ed.). *Infertile marriage: versions and contraversions*. M.: GEOTAR-Media; 2019. 404 p. (In Russ.)
21. Yang W., Wu Z., Yu M., Peng X., Lu W., Feng W., Kang X. Characteristics of midluteal phase uterine artery hemodynamics in patients with recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(7):1230–1235. <https://doi.org/10.1111/jog.13944>.
22. Озерская И.А., Семилетова А.А., Казарян Г.Г. Ультразвуковая диагностика эндометрита: особенности гемодинамики матки. *Медицинская визуализация*. 2018;(2):82–96. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-6-82-96>.
- Ozerskaya I.A., Semiletova A.A., Kazaryan G.G. Ultrasound diagnosis of endometritis: hemodynamic features of the uterus. *Medical Visualization*. 2018;(2):82–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-6-82-96>.
23. Яшук А.Г., Масленников А.В., Фаткуллина И.Б., Рахматуллина И.Р., Берг Э.А., Берг П.А. Применение Сулодексида для улучшения внутриматочной гемодинамики у пациенток с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019;(10):172–178. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10>.
- Yaschuk A.G., Maslennikov A.V., Fatkulina I.B., Rakhmatullina I.R., Berg E.A., Berg P.A. The use of sulodexide to improve intrauterine hemodynamics in patients with miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(10):172–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10>.
24. Куртов И.В., Осадчук А.М., Фатенкова Е.С., Куртова А.И., Давыдкин И.Л. Клинический случай применения Сулодексида при бесплодии неясного генеза. *Гинекология*. 2020;(4):72–74. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2020/gn2020_22_4/klinicheskiy-sluchay-primeneniya-sulodeksida-pri-besplodii-neyasnogo-genez.
- Kurtov I.V., Osadchuk A.M., Fatenkova E.S., Kurtova A.I., Davydkin I.L. A clinical case of sulodexide usage in infertility of unknown origin. *Gynecology*. 2020;(4):72–74. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2020/gn2020_22_4/klinicheskiy-sluchay-primeneniya-sulodeksida-pri-besplodii-neyasnogo-genez.
25. Шербаков А.Ю., Меликова Т.А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта Сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии. *Патология*. 2017;(14):57–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29149868>.
- Shcherbakov A.Yu., Melikova T.A. Monitoring the effectiveness of the use of natural anticoagulant sulodexide in pregnant women with autoimmune hyperthyroidism on the background of hyperhomocysteinemia. *Pathologia*. 2017;(14):57–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29149868>.
26. Кузнецова И.В. Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией. *Медицинский алфавит*. 2018;(22):23–30. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/viewFile/792/939>.
- Kuznetsova I.V. Prevention and therapy of gestational complications associated with endothelial dysfunction. *Medical Alphabet*. 2018;(22):23–30. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/viewFile/792/939>.
27. Gerotziakas G.T., Van Dreden P., Mathieu d'Argent E., Lefkou E., Grusse M., Comtet M. et al. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study. *Thromb J*. 2017;15(9):1–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360822/>.
28. Лихограй Л.И., Уколова Е.С., Дробинина А.В., Бутин М.И. Анализ использования Сулодексида в предупреждении прогрессирования синдрома диабетической стопы в городе Оренбург. *Вестник научных конференций*. 2018;(12-2):71–72. Режим доступа: <https://ukonf.com/doc/cn.2018.12.02.pdf>.
- Likhograi L.I., Ukolova E.S., Drobinina A.V., Baytin M.I. Analysis of the use of sulodexide in preventing the progression of diabetic foot syndrome in the city of Orenburg. *Bulletin of Scientific Conferences*. 2018;(12-2):71–72. (In Russ.) Available at: <https://ukonf.com/doc/cn.2018.12.02.pdf>.
29. Shosha E., Xu Z., Narayanan S.P., Lemtalsi T., Fouda A.Y., Rojas M. et al. Mechanisms of Diabetes-Induced Endothelial Cell Senescence: Role of Arginase 1. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1215. <https://doi.org/10.3390/ijms19041215>.
30. Gericke A., Suminska-Jasińska K., Bręborowicz A. Sulodexide reduces glucose induced senescence in human retinal endothelial cells. *Sci Rep*. 2021;11(1):11532. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90987>.
31. Sosińska-Zawierucha P., Maćkowiak B., Staniszkowski R., Sumińska-Jasińska K., Maj M., Krasinski Z., Bręborowicz A. Sulodexide Slows Down the Senescence of Aortic Endothelial Cells Exposed to Serum from Patients with Peripheral Artery Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(6):2225–2232. <https://doi.org/10.1159/000488167>.
32. Giordanella G., Lazzara F., Caporarello N., Lupo G., Anfuso C.D., Eandi C.M. et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol*. 2017;142:145–154. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.06.130>.
33. Ходжанова Ш.И., Хайитов Х.А., Кодирова Ш.А. Влияние препарата Сулодексида на функциональное состояние почек у больных хронической болезнью почек III стадии на фоне сахарного диабета. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;(3):121. Режим доступа: <https://www.heartj.asia/jour/article/view/231>.
- Khodzhanova Sh.I., Khayitov Kh.A., Kodirova Sh.A. The effect of the drug sulodexide on the functional state of the kidneys in patients with stage III chronic kidney disease on the background of diabetes mellitus. *Eurasian Heart Journal*. 2017;(3):121. (In Russ.) Available at: <https://www.heartj.asia/jour/article/view/231>.
34. Liu J., Feng Y., Li N., Shao Q.Y., Zhang Q.Y., Sun C. et al. Activation of the RAS contributes to peritoneal fibrosis via dysregulation of low-density lipoprotein receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(3):F273–F284. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00149.2020>.
35. Selby N.M., Kazmi I. Peritoneal dialysis has optimal intradialytic hemodynamics and preserves residual renal function: Why isn't it better than hemodialysis? *Semin Dial*. 2019;32(1):3–8. <https://doi.org/10.1111/sdi.12752>.
36. Elphick E.H., Teece L., Chess J.A., Do J.-Y., Kim Y.-L., Bahl Lee H. et al. Biocompatible solutions and long-term changes in peritoneal solute transport. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1526–1533. <https://doi.org/10.2215/CJN.02380218>.
37. Misan M., Baum E., Bręborowicz A. Sulodexide modulates the dialysate effect on the peritoneal mesothelium. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6):979–984. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.15>.

38. 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>.
39. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
40. O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E., Preston R.J., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e553–e555. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5).
41. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Краснова Л.С. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия*. 2020;(5):25–34. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/39289>. Vorobyev P.A., Momot A.P., Zaitsev A.A., Elykomov V.A., Sychev D.A., Krasnova L.S. et al. Disseminated intravascular blood coagulation syndrome in case of COVID-19 infection. *Therapy*. 2020;(5):25–34. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/39289>.
42. Остапенко Т.В., Клименко Н.Ю., Остапенко О.В., Нажева М.И., Осипов Е.В. Сулодексид в коррекции функции эндотелия и показателей гемостаза у пациентов с постковидным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;(25):59–60. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sulodeksid-v-korreksii-funktsii-endoteliya-i-pokazateley-gemostaza-u-patsientov-s-postkovidnym-sindromom/viewer>. Ostapenko T.V., Klimenko N.Yu., Ostapenko O.V., Nazheva M.I., Osipov E.V. Sulodexide in the correction of endothelial function and hemostasis parameters in patients with postcovid syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;(25):59–60. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sulodeksid-v-korreksii-funktsii-endoteliya-i-pokazateley-gemostaza-u-patsientov-s-postkovidnym-sindromom/viewer>.
43. He L., Mäe M.A., Sun Y., Muhl L., Nahar K., Liébanas E.V. et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *BioRxiv*. 2020;1–50.
44. Мелькумянц А.М., Бурячкова Л.И., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В., Доценко Ю.В. Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19. *Атеротромбоз*. 2021;(2):6–17. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17>. Melkumyants A.M., Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermishkin V.V., Dotsenko Yu.V. Sulodexide as pharmacotherapy for protection of endothelium and suppression of thrombosis in COVID-19. *Atherothrombosis*. 2021;(2):6–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17>.
45. Szolnoky G., González-Ochoa A.J. Sulodexide: A Benefit for Cardiovascular Sequelae of Long COVID Patients? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221084300. <https://doi.org/10.1177/10760296221084300>.
46. Болдueva С.А., Леонова И.А., Захарова О.В. Эффективность триметазидина у больных с микроваскулярной стенокардией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;(3):363–369. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-06-12>. Boldueva S.A., Leonova I.A., and Zakharova O.V. Efficacy of trimetazidine in patients with microvascular angina. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;(3):363–369. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-06-12>.
47. Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 2017;92(1):37–46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029>.
48. Liu X., Wang G., Sun L., Dong H., Chen Y., Cheng H. The case report of capillary leakage syndrome secondary to malignant hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e11913. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011913>.
49. Leroux M.B. Erythromelalgia: a cutaneous manifestation of neuropathy? *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):86–94. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187535>.
50. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Власов Т.Д. Нарушение кровообращения в легких у больных ХОБЛ и возможность ее коррекции. *Смоленский медицинский альманах*. 2018;(4):187–189. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37146131>. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Vlasov T.D. Blood circulation in the lung in patients with copd and the possibility of its correction. *Smolenskiy Meditsinskiy Almanakh*. 2018;(4):187–189. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37146131>.
51. Golińska J., Sar-Pomian M., Rudnicka L. Erythromelalgia successfully treated with sulodexide. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(3):376–378. <https://doi.org/10.1111/ced.14076>.
52. Madycki G., Obidzińska-Trościńska J., Juszyński M., Zgliczyński W., Glinicki P. Sulodexide improves capillary blood flow and the quality of life in patients with Raynaud syndrome: a pilot study. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(1):79–81. <https://doi.org/10.20452/pamw.15053>.
53. Walecka I., Wislinska P., Kulak A., Roszkiewicz M. Use of sulodexide for the treatment of disorders of peripheral microcirculation in patients with systemic sclerosis. *Acta Angiol*. 2017;139–143. <https://doi.org/10.1177/0194599818767618>.
54. El Beaino M., McCaskey M.K., Eter E. Sulodexide Monotherapy in Chronic Idiopathic Subjective Tinnitus: A Randomized Controlled Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(6):1107–1112. <https://doi.org/10.1177/0194599818767618>.
55. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Горелик Е.Ю., Егорова Е.С., Маркова К.В. Возможности оптимизации патогенетической терапии гнойных менингитов у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):46–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912146>. Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Gorelik E.Yu., Egorova E.S., Markova K.V. Possibilities for optimizing the pathogenetic therapy of purulent meningitis in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):46–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912146>.
56. Булка А.А., Хмелевская И.Г. Показатели эндотелиальной дисфункции у детей с сахарным диабетом 1-го типа и влияние на них препарата Сулодексида (обзор литературы). *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(4):142. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31847>. Bulka A.A., Khmelevskaya I.G. Indicators of endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes and the effect of the drug sulodexide on them (review of the literature). *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(4):142. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31847>.
57. Молокова В.А., Петросян А.Л., Косач С.А., Косач Г.А. Профилактика применения Сулодексида в профилактике медикаментозного остеонекроза в модели операции удаления зуба у крыс. В: *Тезисы VIII международного молодежного медицинского конгресса. Санкт-Петербург, 4–6 декабря 2019 г.* СПб.; 2019. 527 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44797552>. Molokova V.A., Petrosyan A.L., Kosach S.A., Kosach G.A. The use of sulodexide in the prevention of drug-induced osteonecrosis in a model of tooth extraction surgery in rats. In: *Theses of the VIII International Youth Medical Congress. St Petersburg, December 4–6, 2019*. St Petersburg; 2019. 527 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44797552>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Морозов А.М.
 Концепция и дизайн исследования – Сергеев А.Н.
 Написание текста – Аванесян А.Э.
 Сбор и обработка материала – Болтик А.А.
 Обзор литературы – Аванесян А.Э.
 Перевод на английский язык – Сергеев А.Н.
 Анализ материала – Болтик А.А.
 Статистическая обработка – Морозов А.М.
 Редактирование – Сергеев А.Н.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Морозов А.М.

Contribution of authors:

Concept of the article – Artem M. Morozov
 Study concept and design – Alexey N. Sergeev
 Text development – Alvar E. Avanesyan

Collection and processing of material – **Aleksey A. Boltik**

Literature review – **Alvart E. Avanesyan**

Translation into English – **Alexey N. Sergeev**

Material analysis – **Aleksey A. Boltik**

Statistical processing – **Artem M. Morozov**

Editing – **Alexey N. Sergeev**

Approval of the final version of the article – **Artem M. Morozov**

Информация об авторах:

Морозов Артем Михайлович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; SPIN-код: 6815-93321; ammorozovv@gmail.com

Аванесян Алварт Эриковна, студент лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Болтик Алексей Александрович, хирург, ООО «Хирургия»; 170100, Россия, Тверь, ул. Спартака, д. 426

Сергеев Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Information about the authors:

Artem M. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery; Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; ammorozovv@gmail.com

Alvart E. Avanesyan, Student of the Faculty of Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Aleksey A. Boltik, Surgeon, LLC "Surgery"; 42b, Spartak St., Tver, 170001, Russia

Alexey N. Sergeev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General Surgery, State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Каротиноиды: пищевые источники, уровень потребления 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

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

Резюме

Естественным пищевым источником каротиноидов являются окрашенные овощи и фрукты, яйца, молоко. Общее потребление каротиноидов варьирует от 1 до 22 мг/сут в европейских странах и от 5 до 16 мг/сут – в США. Среднесуточное потребление ликопина в Европе колеблется от 5 до 7 мг/сут, в США – от 5,7 до 10,5 мг/сут. Каротиноиды используются при производстве обогащенных пищевых продуктов, биологически активных добавок к пище, специализированных пищевых продуктов для различных групп населения, а также в качестве натуральных пищевых красителей, добавляемых непосредственно при производстве пищевого продукта или в корм сельскохозяйственных животных. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что потребление каротиноидов с пищей обратно пропорционально ассоциируется с ожирением, ретинопатией, катарактой, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), диабетом и некоторыми онкологическими заболеваниями. Согласно отечественной нормативной базе адекватный уровень суточного потребления каротиноидов составляет 15 мг, по 5 мг β-каротина, ликопина и лютеина, верхний допустимый уровень потребления каротиноидов в составе БАД к пище и специализированных пищевых продуктах – 30 мг (по 10 мг каждого). Для зеаксантина эти величины равны 1 и 3 мг/сут. Использованные в интервенционных исследованиях суточные дозы ликопина составили 15–90 мг, β-каротина – 15–50 мг, лютеина – 4–20 мг; зеаксантина – 1–20 мг; мезоксантина – 12 мг, астаксантина – 12–16 мг. Продолжительность приема составляла 4–12 мес. (до 48 мес.). Прием в течение нескольких месяцев ликопина в дозе 10–15 мг приводил к уменьшению показателей окислительного стресса, маркеров резорбции кости, прием лютеина в дозе ≥ 10 мг улучшал зрительные и когнитивные функции. Указанные дозы каротиноидов соответствуют или превышают разрешенный допустимый уровень их потребления в составе БАД и специализированных пищевых продуктов.

Ключевые слова: лютеин, ликопин, β-каротин, биологически активные добавки к пище, клиническая эффективность

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В. Каротиноиды: пищевые источники, уровень потребления и клинически эффективные дозы. *Медицинский совет.* 2023;17(6):299–310. <https://doi.org/10.21518/ms2022-046>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Carotenoids: dietary sources, 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

¹ Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

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

Abstract

Natural food sources of carotenoids are colored vegetables and fruits, eggs, milk. Total carotenoid intake varies from 1 to 22 mg/day in European countries and from 5 to 16 mg/day in the USA. The average daily intake of lycopene in Europe ranges from 5 to 7 mg/day, in the USA – from 5.7 to 10.5 mg/day. Carotenoids are used in the production of fortified foods, biologically active food supplements, specialized foods for various population groups, as well as natural food colors added directly during the production of a food product or in feed for farm animals. Epidemiological studies have shown that dietary carotenoid intake is inversely associated with obesity, retinopathy, cataracts; cardiovascular disease (CVD), diabetes and some cancers. According to the domestic regulatory framework, the adequate level of daily intake of carotenoids is 15 mg, 5 mg of β-carotene, lycopene and lutein, the upper permissible level of consumption of carotenoids as part of dietary supplements and specialized food products is 30 mg (10 mg each). For zeaxanthin, these values are 1 and 3 mg/day. Daily doses of lycopene used in intervention studies were 15–90 mg, and β-carotene 15–50 mg, lutein – 4–20 mg; zeaxanthin – 1–20 mg; mezozeaxanthin 12 mg, astaxanthin – 12–16 mg. Duration of admission was 4–12 months (up to 48 months). Taking lycopene at a dose of 10–15 mg for several months led to a decrease in indicators of oxidative stress, markers of bone resorption, taking lutein at a dose of ≥ 10 mg improved visual and cognitive functions. The effective doses of carotenoids correspond to or exceed the permitted allowable level of their consumption as part of dietary supplements and specialized food products.

Keywords: carotenoids, lutein, lycopene, β -carotene, biologically active food supplements, clinical efficacy

For citation: Kodentsova V.M., Risnik D.V. Carotenoids: dietary sources, adequate and clinically effective doses. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):299–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-046>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Каротиноиды – семейство фитохимических соединений, придающих окраску желто-оранжевым плодам и темно-зеленым листовым овощам. Их химическая структура содержит конъюгированные двойные связи, образующие хромофор, который обеспечивает желтый цвет (лютеин), оранжевый (β -каротин) или красный (ликопин). Все каротиноиды обладают антиоксидантными свойствами.

Цель обзора – оценка уровня потребления каротиноидов с пищей, сопоставление разрешенных для применения в составе СПП и БАД к пище доз каротиноидов с дозами, обеспечивающими клинический эффект.

Обзор существующей по проблеме литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Pubmed, ReserchGate по ключевым словам “carotenoids”, “alpha-carotene”, “beta-carotene”, “lycopene”, “lutein”, “zeaxanthin”, а также их эквивалентам на русском языке.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КАРОТИНОИДОВ

β -каротин, α -каротин и β -криптоксантин, являющиеся провитамином А, относятся к наиболее распространенным каротиноидам плазмы крови. В экономически развитых странах около 65% от общего потребления витамина А составляет непосредственно сам предварительно сформированный витамин А, остальные 35% приходятся на каротиноиды – предшественники витамина А, из которых β -каротин составляет 86%, α -каротин – 10%, а β -криптоксантин – 4% [1]. Для групп населения, придерживающихся вегетарианского типа питания и не потребляющих продукты животного происхождения, содержащие предварительно образованный витамин А, потребности организма в витамине А удовлетворяются за счет каротиноидов (прежде всего, β -каротина). Однако эффективность конверсии поступающего с пищей β -каротина в ретинол варьирует от 3,6 до 28 [2].

Два других каротиноида – лютеин и зеаксантин (изомер лютеина) играют важную роль в функционировании зрительного аппарата, накапливаясь в значительных количествах в сетчатке глаза (макула), и получившие название *макулярные пигменты*. Лютеин и зеаксантин взаимодействуют с мембраносвязанными белками и липидами, поглощая или ослабляя световую энергию (природный светофильтр), влияют на интенсивность окислительного стресса и окислительно-восстановительный баланс (гашение синглетного кислорода и связанных с ним свободных радикалов в сетчатке, а также влияют на каскады трансдукции сигналов, вовлеченных в патофизиологию возрастной макулярной дегенерации) [3]. Таким образом, эти каротиноиды предотвращают окислительное повреждение

и защищают фоторецепторные клетки сетчатки глаза. Диапазон соотношений лютеина и зеаксантина в нормальном хрусталике человека составляет 1,6–2,2 [4]. Потребление лютеина и зеаксантина с пищей связано со сниженным риском возрастной катаракты [5].

Лютеин и зеаксантин находятся на поверхности кожи и подкожной клетчатке в этерифицированной форме и действуют как поглотители ультрафиолета и гасители синглетного кислорода [6].

В сыворотке крови человека молярное соотношение зеаксантина к лютеину колеблется от 1:7 до 1:4, что согласуется с более высоким содержанием лютеина во фруктах и овощах по сравнению с зеаксантином [3]. Лютеин является преобладающим (59%) каротиноидом в тканях головного мозга, у взрослых его действие связано с когнитивной функцией.

Ликопин играет важную роль в профилактике некоторых онкологических заболеваний [7]. Ликопин обладает антиоксидантными свойствами, воздействуя на свободные радикалы, такие как перекись водорода, диоксид азота и гидроксильные радикалы, тем самым защищая ДНК, белки и липиды от окисления. Ликопин накапливается в предстательной железе [6]. Среднее содержание ликопина в плазме крови колеблется от 0,11 мкмоль/л (у населения Японии) до 1,32 мкмоль/л (в итальянской и греческой популяциях) [8]. Период его полувыведения из плазмы/сыворотки крови, по данным разных авторов, оценивается от 2–3 до 12–33 дней [8].

У населения европейских стран диапазон концентраций суммы каротиноидов в сыворотке (плазме) составляет 1,0–2,2 мкмоль/л, жителей США – 1,2–2,5 мкмоль/л [9]. У населения России основным каротиноидом в плазме крови является β -каротин, его концентрация, как правило, находится в диапазоне 0,12–0,50 мкмоль/л (6,6–26,9 мкг/дл) [10]. Референтные величины содержания каротиноидов в плазме крови жителей Белоруссии составляют 0,34–0,62 мкмоль/л – для β -каротина и 0,08–0,12 мкмоль/л – для α -каротина [11].

До 95% каротиноидов, обнаруженных в крови и мозге североамериканцев, представлены лютеином, зеаксантином, ликопином, α - и β -каротином, β -криптоксантином, а также астаксантином [12]. Каротиноиды накапливаются также в эритроцитах человека [6].

На основе 62 эпидемиологических исследований предложен индекс здоровья, в котором в качестве критерия используется концентрация суммы каротиноидов в сыворотке крови. Концентрация < 1 мкмоль/л отражает высокий риск развития хронических заболеваний (ССЗ и онкозаболевания), тогда как концентрация каротиноидов в плазме крови $\geq 2,5$ мкмоль/л способствует снижению риска заболеваний [13]. Более высокие уровни β -каротина ($\geq 0,8$ мкмоль/л) в плазме крови были обратно

связаны с риском метаболического синдрома и воспаления [14]. По другим данным, сумма α - и β -каротинов в плазме крови, превышающая 0,5 мкмоль/л, а β -каротина > 0,4 мкмоль/л, обеспечивает профилактику сердечно-сосудистых (ССЗ) и онкологических заболеваний [15].

Исследование по принципу «случай – контроль» показало, что концентрация как α -, так и β -каротинов плазмы крови ассоциируется с более низким риском эстроген-рецептор-негативных опухолей рака молочной железы [16]. Уровень циркулирующих ксантофиллов обратно связан с маркерами воспаления, в т. ч. циркулирующие концентрации CRP и IL-6, а β -криптоксантин специфически обратно связан с уровнем циркулирующего фибриногена, белка острой фазы при воспалении. Аналогичным образом концентрации ксантофилла и каротина в сыворотке крови обратно связаны с нарушением метаболизма глюкозы и развитием диабета 2-го типа [16]. На основании результатов большого количества эпидемиологических наблюдений установлено, что потребление каротиноидов с пищей обратно пропорционально ассоциируется с ожирением, ретинопатией и катарактой, ССЗ, диабетом и некоторыми онкологическими заболеваниями [9].

Каротиноиды включены в число предполагаемых «витаминов» долголетия, поскольку доказано, что адекватный уровень их потребления поддерживает здоровье в долгосрочной перспективе. Сила доказательств различна, но каротиноиды, несомненно, заслуживают особого внимания благодаря их потенциальной роли в достижении здорового долголетия.

СОДЕРЖАНИЕ КАРОТИНОИДОВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

В различных фруктах и овощах, а также некоторых продуктах животного происхождения каротиноиды содержатся в разных концентрациях (табл. 1). На содержание каротиноидов существенно влияют степень зрелости плодов, техника и место выращивания, а также способ сушки перед хранением [17].

α -каротин содержится в моркови (0,5–36 мг/100 г), бананах, тыкве (5–10 мг/100 г), красном пальмовом масле и мандаринах, а также в овощах и фруктах оранжевого и темно-зеленого цвета (шпинат, горох, зеленая фасоль, перец красный) [22, 24].

β -криптоксантин содержится в красном и кайенском перце (5–10 мг/100 г), порошке перца чили, тыкве (1–5 мг/100 г), цитрусовых, хурме, папайе и персиках [22].

Ликопин содержится в помидорах, арбузах, папайе, красных грейпфрутах, абрикосах и гуаве, что и придает им красный цвет. Особенно богаты этим каротиноидом томаты. В зависимости от сорта томата среднее содержание ликопина варьирует от 0,7 до 20 мг/100 г сырого веса. В 100 г сушеных томатных выжимок, наряду с другими биологически активными веществами, содержится ликопин (51,0 мг) и β -каротин (9,6 мг) [25]. Ликопин – природный жирорастворимый каротиноид, существует в транс- и цис-формах. В пищевых продуктах ликопин присутствует в основном в полностью транс-изомерной форме. Например, красные помидоры содержат почти 90% от общего количества ликопина в полностью транс-

● **Таблица 1.** Содержание каротиноидов в пищевых продуктах (мг/100 г) [3, 4, 6, 8, 18–23]

● **Table 1.** Carotenoid content of foods (mg/100 g) [3, 4, 6, 8, 18–23]

Содержание, мг/100 г	β -каротин	Лютеин + зеаксантин	Ликопин
Продукты растительного происхождения			
20–50	Морковь, паприка, перец красный	–	Томатная паста, томатный соус
10–20	Морковь, перец красный, морковный сок	Мангольд, капуста, паприка, перец, шпинат	Кетчуп, помидоры, шпинат
5–10	Напиток из ягод асаи, морковный сок, морковь, порошок чили, капуста, петрушка, тыква, шпинат, зелень репы	Шпинат, базилик, петрушка, салат радиккио, кресс-салат	Гуава, помидоры, томатный сок, томатный суп
1–5	Абрикосы, брокколи, капуста китайская, вишня, салат (зеленый и красный листовой), дыня, орегано, петрушка, зеленый горошек, зеленый перец, сливы, тыква, тимьян, кресс-салат, томатная паста, папайя	Брокколи, брюссельская капуста, морковь, салат (зеленый и красный листовой), орегано, петрушка, зеленый горошек, фисташки, тыква, тимьян, помидоры, кабачок цуккини, томатная паста	Грейпфрут (розовый и красный), папайя, арбуз
< 0,5	Томатный соус, томатный сок, свежие помидоры, апельсиновый сок, апельсин	Томатная паста, свежие помидоры, апельсиновый сок, апельсин, папайя, перец оранжевый, морковь, морковный сок	Перец красный, тыква, морковный сок
Продукты животного происхождения			
3,8–13,2	–	Желток куриного яйца	–
0,18–1,0	Масло сливочное, сливки	Желток куриного яйца, яйцо целое вареное	Желток куриного яйца, яйцо целое вареное
0,017	Молоко коровье	Молоко коровье, яйцо куриное	–

изоформе, однако в тканях организма человека концентрация цис-ликопина, наоборот, выше, чем его других изомеров [26].

Лютеин и зеаксантин содержатся в шпинате, брокколи, кукурузе, абрикосах, нектаринах. В свободном виде зеаксантин содержится в яичных желтках, кукурузе и зеленых овощах, в цветках и фруктах он присутствует в основном в форме дипальмитата зеаксантина. Уровень лютеина в западной диете обычно в 3–5 раз превышает уровень зеаксантина [27].

Кукуруза вареная (по 0,2 мг в 100 г) и желток куриного яйца (0,59 и 0,65 мг/100 г) содержат примерно одинаковое количество макулярных каротиноидов: в них молярное соотношение зеаксантина к лютеину составляет около 1 [23]. Примерами продуктов с обратным молярным соотношением зеаксантина к лютеину являются оранжевый перец, в котором соотношение зеаксантина и лютеину равно приблизительно 10, а также ягоды годжи (плоды *Lycium barbarum*) [3]. Молярное отношение зеаксантина к лютеину в ягодах облепихи также приближается к 10, при этом 38% от общего содержания каротиноидов представлено дипальмитатом [3].

Концентрация каротиноидов в твердой пшенице составляет $6,2 \pm 0,13$ мкг/г сухого веса [28], в муке из пшеницы твердых сортов общее содержание каротиноидов составляет 470–750 мкг/100 г [29, с. 22–28], что и определяет цвет макаронных изделий. Содержание каротиноидов (в основном лютеин и виолаксантин) в клубнях большинства сортов картофеля колеблется от 0,5 до 2,5 мкг/сырой массы [30].

Содержание лютеина и зеаксантина в одном желтке куриного яйца обычно составляет 0,17 мг и 0,08 мг и может быть увеличено более чем в 5 раз за счет обогащения корма кур-несушек природными источниками лютеина и/или зеаксантина (соответственно, до 0,92 мг и 0,49 мг) [27]. Содержание лютеина и зеаксантина в пищевых яйцах составляет 0,4–0,5 мг/яйцо, а в яйцах, полученных от кур, рацион которых был обогащен лютеином, может увеличиваться до 2,2 мг/яйцо [31]. В качестве естественных источников каротиноидов в рационах кур используют кукурузу и продукты ее переработки, томаты, порошки из высушенных томатов [32] и/или красного перца, экстракт цветков календулы, спинулину (основным каротиноидом в которой является зеаксантин) [33], морковь разного каротиноидного состава, муку из люцерны, тыквы, плодов шиповника, цветков бархатцев, календулы, богатых каротиноидами водорослей [31, 34, 35.], а также каротиноиды, что приводит к накоплению в желтке куриного яйца лютеина и ликопина. При содержании в 1 г корма кур 31 мкг каротиноидов (зеаксантин, лютеин, α - и β -криптоксантин, β -каротин) за счет кукурузы с высоким содержанием каротиноидов их концентрация в яйцах повышалась до 57,5 мкг/г желтка яйца по сравнению с 1,8 мкг/г при кормлении обычной кукурузой [36].

Состав и концентрация каротиноидов в коровьем молоке зависят от используемых кормов молочно-товарного скота. Общий уровень каротиноидов в сыром молоке составил 16,8 мкг/100 г после зимнего периода

против 24,5 мкг/100 г, обнаруженных в конце лета [37]. В коровьем молоке β -каротин является доминирующим каротиноидом, составляющим 75–90% от общей концентрации каротиноидов [37]. При обезжиривании молока количество каротиноидов уменьшается.

Добавление лютеина в корм (биофортификация) в диапазоне от 0 до 4 г/сут на голову приводило к увеличению его концентрации в молоке с 0,59 до 1,50 мкг/100 мл [37]. Обсуждаются потенциальные возможности обогащения молока путем добавления в корма коров кожуры цитрусовых, содержащих α -каротин, β -каротин, лютеин, зеаксантин, β -криптоксантин и выжимки томатов, содержащих до 611 мг ликопина в 100 г [37].

ПОТРЕБЛЕНИЕ КАРОТИНОИДОВ С ПИЩЕЙ

Уровень потребления каротиноидов зависит не только от их содержания в пищевом продукте, но и от частоты потребления продукта. Общее потребление каротиноидов варьирует от 1 до 22 мг/сут в европейских странах и от 5 до 16 мг/сут в США [9].

Анализ 7-дневного питания примерно 43 тыс. мужчин и женщин в возрасте 39–62 лет из десяти западноевропейских стран показал, что α -каротин преимущественно поступает из корнеплодов, в т. ч. из моркови до 65% от общего количества; β -каротин – из моркови (35%), а также других овощей (корнеплодов, темно-зеленых листовых и овощей). Источником β -криптоксантина являются цитрусовые (апельсины). Большая часть лютеина поступает за счет гороха (16%), вклад брокколи, капусты и других листовых овощей составляет примерно по 10%. Источником зеаксантина служат апельсины (19%), яблоки (>10%) и зеленые листовые. Ликопин поступает главным образом из помидоров (35%) и консервированных бобов в томатном соусе (15%) [38].

По другим данным, при общем потреблении каротиноидов 11,8 мг/сут лютеин + зеаксантин составили 48%, β -каротин – 33% [22]. Хотя основным источником ликопина в западноевропейских странах являются помидоры и продукты их переработки, обеспечивая более 80% от суммарного потребления ликопина, арбуз, розовый грейпфрут, абрикос, папайя также вносят вклад в потребление этого каротиноида [39].

Среднесуточное потребление ликопина в Европе колеблется от 5 до 7 мг/сут, в США – от 5,7 до 10,5 мг/сут [8]. В Италии основными источниками ликопина являются свежие и приготовленные помидоры, пицца, тогда как основными источниками для других европейских стран (Великобритания, Ирландия, Франция, Нидерланды) являются консервированные помидоры и супы, а в США – соусы для пасты [40]. Судя по частоте потребления, основной вклад в обеспечение организма ликопином вносят свежие красные томаты, которые включают в рацион 3–7 раз в неделю 43,4% опрошенных студентов российского медицинского университета [41]. Около 1/3 студентов не употребляли томатный сок, лечо, сок грейпфрутов [41].

Суточное потребление лютеина, в зависимости от пищевых привычек и содержания в рационе фруктов и овощей,

варьирует в широком диапазоне от 0,67 до 20 мг [42]. Среди населения, придерживающегося западной диеты, среднесуточное потребление лютеина составляет 1,7 мг, тогда как в странах, потребляющих средиземноморскую диету, богатую фруктами и овощами, оно оценивается от 1,07 до 2,9 мг. В корейской популяции среднее потребление составляет примерно 3 мг/сут. Потребление зеаксантина с пищей обычно намного ниже, чем лютеина, с молярным соотношением зеаксантина к лютеину от 1:12 до 1:5 [3]. Максимальное потребление лютеина, составляющее примерно 25 мг/сут, отмечено на островах Фиджи и в странах Тихоокеанского региона [42].

Анализ питания студентов российского медицинского вуза показал, что у 46% потребление лютеина не превышало 1,4 мг/сут, около 6 мг/сут этого каротиноида потребляли лишь 6% опрошенных [43]. Наибольший вклад в общее количество лютеина и зеаксантина в рационе студентов обеспечили брокколи, листовой салат, зеленый горошек, хурма, петрушка, тыква, шпинат [43].

Основными пищевыми источниками астаксантина являются лосось, форель, красная морская рыба, креветки и омары [40].

БИОДОСТУПНОСТЬ КАРОТИНОИДОВ

Концентрация каротиноидов в сыворотке крови является биомаркером потребления овощей и фруктов. Концентрация каротиноидов в плазме крови от их содержания в рационе представляет собой кривую насыщения и зависит от продолжительности приема. Концентрация ликопина, составляющая 0,5–0,7 мкмоль/л, достигала плато через 3 мес. при приеме по 15 мг ликопина [40].

Биодоступность β -каротина из овощей колеблется от 5 до 65% в зависимости от конкретной пищи и способа ее приготовления [16]. Биодоступность β -каротина из папайи примерно в три раза выше, чем из моркови и помидоров, тогда как различия в биодоступности β -каротина из моркови и томатов были незначительными [44].

На биодоступность каротиноидов оказывают влияние многие внешние и внутренние факторы, к ним относятся молекулярная структура, совместное потребление липидов, способ приготовления пищи, а также факторы окружающей среды (лекарственная терапия, курение или употребление алкоголя). Уровень каротиноидов может снижаться с возрастом, а также может зависеть от потребления жира, алкоголя и курения сигарет [45]. Обеспеченность организма витамином А регулирует эффективность абсорбции и расщепления β -каротина посредством обратной связи: чем выше статус витамина А, тем ниже эффективность всасывания и расщепления β -каротина и наоборот [1].

Лекарственный препарат орлистат, ингибирующий активность липазы, после 4,5 мес. лечения ухудшал усвоение лютеина [42], что привело к снижению концентрации α - и β -каротина в плазме крови на 45% и 32% соответственно, снижение уровня ликопина на 49% наблюдалось через 3 мес. [16]. Прием симвастатина (40 мг/сут)

в течение 6 нед. снижал концентрацию циркулирующих каротиноидов (β - и α -каротин и ликопин) на 5,2% ($P=0,05$) и ксантофиллов (лютеин, зеаксантин и β -криптоксантин) – на 21% [16]. Физиологические факторы, ассоциированные с концентрациями каротиноидов в крови и тканях, включают возраст, состав тела, гормональные колебания и полиморфизм (вариабельность) генов, связанных с абсорбцией каротиноидов и их метаболизмом [16]. Высокое содержание в рационе пищевых волокон (пектин, гуаровая камедь, альгинаты) снижает биодоступность, что приводит к снижению уровня каротиноидов в сыворотке крови [16, 42, 46]. Пектин, гуаровая камедь, альгинат, целлюлоза и пшеничные отруби снижали биодоступность лютеина на 40–74% [16]. При всасывании может происходить конкуренция между разными каротиноидами. Высокое потребление β -каротина уменьшает усвоение ликопина [46].

Сравнительные исследования биодоступности 9 мг лютеина, содержащегося в 150 г шпината или в 300 мг масляной добавки, одновременно с употреблением 10 г оливкового масла и 40 г хлеба показали, что концентрация лютеина достигает максимума в плазме крови через 10–12 ч и сохраняется на высоком уровне в течение 80 ч [47]. Этерифицированные формы часто обладают более высокой биодоступностью (зеаксантин) или сопоставимой с неэтерифицированными формами [3].

Степень усвоения ликопина организмом человека зависит от вида потребляемого продукта (свежий, переработанный), наличия жира или от формы, обеспечивающей улучшение усвоения посредством использования современных методов технологической обработки.

Липиды пищи являются одним из наиболее эффективных стимуляторов всасывания каротиноидов. Совместное потребление целых яиц является эффективным способом усиления абсорбции каротиноидов из других продуктов, богатых каротиноидами, таких как салат из свежих овощей [48]. Биодоступность лютеина из куриных яиц выше, чем из шпината и чистого лютеина [8, 49]. Потребление обогащенных лютеином куриных яиц, содержащих примерно 0,9 мг этого каротиноида, приводило к повышению его концентрации в плазме крови, сопоставимом для такового при приеме 5 мг лютеина [27]. Усвоение ликопина может быть повышено при определенных воздействиях. Биодоступность ликопина увеличилась почти в 3 раза, достигнув 82%, при смешивании томатной выжимки с эмульсиями-наполнителями по сравнению с 29% при смешивании с буферными растворами, не содержащими масляной фракции [8].

Молочные продукты являются потенциальным средством для увеличения усвоения каротиноидов благодаря содержанию в них жира, в состав которого входит 65% насыщенных жирных кислот, 32% мононенасыщенных жирных кислот и 3% полиненасыщенных жирных кислот [24, 37]. Липидная часть молочных продуктов является ключевым фактором, способствующим повышению биологической доступности каротиноидов; для обеспечения оптимальной аккумуляции каротиноидов достаточным является приблизительно 1,55% [37].

● **Таблица 2.** Содержание каротиноидов (нмоль/л) в грудном молоке и молозиве [52]

● **Table 2.** Carotenoid content of breast milk and colostrum (nmol/L) [52]

Каротиноид	Молозиво	Зрелое молоко
β-каротин	164,3 ± 25,2	104,4 ± 27,7
Лютеин	121,2 ± 20,9	61,9 ± 10,9
Ликопин	119,9 ± 18,9	68,0 ± 16,3
Зеаксантин	46,3 ± 5,4	22,8 ± 2,7
α-каротин	59,0 ± 13,5	19,2 ± 3,0
β-криптоксантин	57,4 ± 10,7	27,5 ± 4,8

● **Таблица 3.** Виды продукции, содержащие добавленные каротиноиды

● **Table 3.** Types of foods with added carotenoids

Продукция	Содержание каротиноидов в суточной порции
Адаптированные молочные смеси для питания детей раннего возраста	≤ 250 мкг/л лютеина
Обогащенные пищевые продукты	0,75–2,5 мг
Биологически активные добавки к пище	0,75–15 мг
Специализированные пищевые продукты	
Специализированные пищевые продукты для питания спортсменов	

КАРОТИНОИДЫ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ

У детей первых месяцев жизни главным источником каротиноидов служит грудное молоко. Профиль каротиноидов в грудном молоке уникален для каждой страны.

У беременных женщин, проживающих в США, потребление β-каротина составляет 3,8 ± 2,0, а в Польше – 4,5 ± 3,9 мг/сут, лютеина и зеаксантина – примерно одинаково (2,7 ± 1,7 и 2,1 ± 1,7 мг/сут), ликопина – 7,4 ± 4,0 и 4,4 ± 3,2 мг/сут [50].

Содержание лютеина в женском молоке колеблется от 3 до 232 мкг/л в зависимости от питания, стадии лактации и места проживания женщины. Содержание лютеина в грудном молоке жительниц Австралии, Великобритании, Канады составляет 15–17 мкг/л, в Японии и Китае – 44–45 мкг/л, а в США колеблется от 146 мкг/л (в молозиве) до 22 мкг/л (после 6 мес. лактации) [51].

В американской когорте концентрации каротиноидов в грудном молоке на 4-й день лактации варьировали от 50 до 380 нмоль/л в зависимости от каротиноида (α-каротин < β-криптоксантин < лютеин ≈ ликопин ≈

β-каротин) [40]. Концентрации каротиноидов в грудном молоке составляют 5–10% от концентраций в плазме крови, за исключением лютеина, концентрация которого составляет 30% от показателя плазмы крови и 50% от общего количества каротиноидов молока [40].

Биодоступность лютеина из грудного молока в 4 раза выше, чем из обогащенной лютеином адаптированной молочной смеси [51]. Между уровнем зеаксантина в сыворотке крови и оптической плотностью макулярного пигмента младенца выявлена положительная корреляция [37].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что прием лютеина (6 или 12 мг/сут) в течение 6 нед. в зависимости от дозы приводил к увеличению его содержания в сыворотке крови на 70% и в 2,5 раза (p < 0,0001), в грудном молоке – на 40% и 2,5 раза (p < 0,0001), в сыворотке крови детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, – на 180% и в 3,3 раза (p < 0,05) [50].

ПИЩЕВАЯ ПРОДУКЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДОБАВЛЕННЫЕ КАРОТИНОИДЫ

Каротиноиды в качестве функционального ингредиента используются при производстве продукции разных категорий. В соответствии с отечественным законодательством содержание каротиноидов (ликопин, лютеин, β-каротин) в суточной порции обогащенной пищевой продукции массового спроса (потребления) может составлять от 15 до 50% от адекватного уровня потребления, в специализированных пищевых продуктах и БАД к пище для взрослых – от 15 до 300%.

В обогащенные пищевые продукты и БАД к пище β-каротин может быть добавлен в качестве провитамина А, в этом случае при маркировке на этикетку выносится информация о том, что продукт является источником витамина А.

В соответствии с Приложением 14 ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции», в адаптированных молочных смесях для питания детей раннего возраста допустимый уровень лютеина при его внесении не должен превышать 250 мкг/л.

Согласно техническому регламенту Таможенного союза ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств», каротиноиды (β-каротин E160, ликопин E160d, лютеин E161b) входят в список пищевых добавок, разрешенных при производстве пищевых продуктов, и применяются в качестве натуральных красителей. Максимально добавляемое количество синтетического β-каротина (E160i) составляет ≤ 5 мг/л смеси для питания детей раннего возраста, 25 мг/кг маргарина, 1 г/кг спреда, 20 мг/кг вареных колбас, паштетов. В порции вареной колбасы (50 г) может содержаться 1 мг β-каротина. Количество β-каротина, добавляемого в сыры и джемы, не регламентируется и устанавливается изготовителем продукции.

Помимо синтетического, используют β-каротин (E160ii), полученный из одноклеточной водоросли дуналиеллы солевой (*Dunaliella salina*), содержание каротиноидов в которой достигает 1100 мг на 100 г абсолютно сухого

вещества, а основным является β -каротин, и из гриба-продуцента *Blakeslea trispora* (E160iii). Разрешенное количество этих пищевых добавок составляет 35 мг/кг спреда.

В джемы, желе, конфитюре разрешается в качестве красителя добавлять ликопин E160d в дозе, не превышающей 100 мг/кг, что обеспечивает потребление с порцией этих продуктов (30 г) около 3 мг ликопина. Ликопин (E160d) и лютеин (E161b) в качестве красителя могут быть добавлены в сдобные хлебобулочные и мучные кондитерские изделия (200 мг/кг), мороженое (150 мг/кг), сыры (100 мг/кг), соусы (500 мг/кг).

Таким образом, значительное количество каротиноидов может быть получено из пищи за счет пищевых красителей, добавленных непосредственно при производстве пищевого продукта или в корм сельскохозяйственных животных (биофортификация) [40].

АССОЦИАТИВНЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОТРЕБЛЕНИЕМ КАРОТИНОИДОВ И СНИЖЕНИЕМ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Поскольку уровни каротиноидов в крови являются биомаркерами потребления фруктов и овощей и в целом косвенно отражают более здоровый образ жизни, очевидно, что польза для здоровья может быть обусловлена не только потреблением непосредственно каротиноидов, но и другими биологически активными соединениями или общей структурой питания.

Потребление конкретных каротиноидов и их концентрация в крови связаны с уменьшением риска ряда наиболее распространенных хронических состояний. Сопоставление рисков развития заболевания с уровнем потребления показало, что имеется обратная связь между потреблением лютеина и развитием возрастной дегенерации макулы. В группах лиц, ежедневный рацион которых содержит (~ 3–5 мг) лютеина/зеаксантина, риск возрастной макулодистрофии снижался [53].

Выявлены положительные ассоциации потребления каротиноидов с пищей и концентрацией специфических каротиноидов в плазме крови с количественно измеренной плотностью костной ткани и более низким риском переломов у взрослого населения [38].

Концентрация ликопина и других каротиноидов в крови положительно коррелировала с длиной теломеров лейкоцитов, что является биомаркером процесса старения и связано с риском хронического заболевания [54].

Женщины с более высоким циркулирующим уровнем в плазме крови α -каротина, β -каротина, лютеина + зеаксантина, ликопина и общих каротиноидов имеют меньший риск рака молочной железы [55].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОТРЕБЛЕНИЮ КАРОТИНОИДОВ

В большинстве европейских стран фактическое среднее потребление β -каротина находится в диапазоне 1,5–1,8 мг/сут, а потребление витамина А составляет < 3 мг/сут [56]. Рекомендуемое потребление β -каротина

было установлено исходя из предположения, что для удовлетворения потребности в 800 мкг витамина А требуется 4,8 мг β -каротина (коэффициент пересчета 6). В США применялся коэффициент пересчета 12 для β -каротина и 24 – для других каротиноидов (β -криптоксантин) [22].

Население развивающихся стран от 70 до 90% ретиноидов получает за счет каротиноидов провитамина А, тогда как в промышленно развитых странах до 75% от общего количества ретиноидов в рационе представлено предварительно сформированным витамином А [57], в т. ч. за счет витамина А, добавленного в обогащенные им пищевые продукты. Для вегетарианцев, и особенно веганов, потребление каротиноидов, являющихся предшественником витамина А, должно составлять 10,8 мг/сут для β -каротина или 21,6 мг/сут α -каротина (или другого провитамина А), что соответствует потреблению 900 мкг витамина А. Лицам с низким потреблением витамина А рекомендуется потреблять до 7 мг β -каротина в день. Беременным женщинам в качестве дополнительного источника витамина А также рекомендуется принимать добавки β -каротина, поскольку он считается «более безопасным», чем предварительно сформированный витамин А [40, 56].

По данным эпидемиологических исследований для достижения концентрации β -каротина в плазме крови > 0,4 мкмоль/л необходимо получать с пищей 2–4 мг/сут β -каротина [9], что намного ниже дополнительной дозы, использованной в исследованиях, в которых был отмечен повышенный риск развития рака легких у заядлых курильщиков, принимающих высокие дозы β -каротина (в 5–10 раз превышающие указанную дозу в 2–4 мг/сут) в течение длительного времени.

Обсуждаемые рекомендации по потреблению некоторых каротиноидов, не являющихся провитамином А, составляют 10–20 мг/сут для лютеина и 5,7–15 мг/сут – для ликопина [22]. По некоторым данным, безопасно потребление до 20 мг/сут лютеина [58].

У добровольцев, получавших в течение 8 нед. по 15 мг/сут каждого каротиноида, концентрации в сыворотке крови достигли 0,5 мкмоль/л лютеина, 2 мкмоль/л – β -каротина и 1,2 мкмоль/л – ликопина [40].

Учитывая важность лютеина и зеаксантина для поддержания здоровья глаз для людей с риском развития возрастной макулодистрофии, рекомендуется потребление 10 мг/сут, что эквивалентно ежедневному потреблению ~ 100 г шпината [56]. По мнению некоторых авторов, потребление примерно 50 мл морковного сока, 65 мл томатного сока и 20 г вареного шпината в день достаточно для достижения оптимальных концентраций основных каротиноидов в плазме крови [40]. Поддержать адекватный уровень потребления каротиноидов позволяет разнообразие в рационе окрашенных пищевых продуктов, особенно сочетание нескольких зелено-желтоватых, желтых, оранжевых или розово-красных овощей и фруктов.

Верхний безопасный уровень потребления (upper level) или максимальная допустимая суточная доза для взрослых составляет 20 мг/сут для лютеина, 75 мг/сут – для ликопина и 53 мг/сут – для зеаксантина [22].

- **Таблица 4.** Клиническая эффективность некоторых каротиноидов и условия ее достижения
- **Table 4.** Clinical efficacy of certain carotenoids and conditions of its achievement

Заболевание или состояние	Действующая суточная доза	Срок приема	Эффект
Ликопин			
Лица пожилого возраста	15 мг	12 нед.	Активность клеток-киллеров ↑ [59]
Здоровые лица с избыточной массой тела	10 мг	12 нед.	Маркеры воспаления = резистентность к инсулину = концентрация липидов = жесткость артерий = [60, 61]
ССЗ	7 мг	8 нед.	Улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации на 53%, артериальное давление ↓ [8]
Гипертония	15 мг	8 нед.	Систолическое артериальное давление ↓ [8]
Женщины в постменопаузе	10 мг	4 мес.	Окислительный стресс ↓, маркеры резорбции кости ↓ [26]
Лютеин			
Здоровые лица	≥ 20 мг	3–12 мес.	Оптическая плотность макулярного пигмента ↑ на 0,11 единицы [62]
Здоровые лица	10 мг	3 мес.	Концентрация лютеина в сыворотке крови ↑ [63]
Здоровые лица	12 мг	8 нед.	Концентрация лютеина в сыворотке крови ↑ [56]
Здоровые лица	12 мг	16 нед.	Контрастная чувствительность ↑, чувствительность к бликам ↑ [56]
Здоровые молодые лица	6,2 мг лютеина, 0,7 мг зеаксантина, 0,5 мг мезозеаксантина	12 нед.	Концентрация лютеина в сыворотке крови ↑ [64]
Здоровые молодые лица	10,9 мг лютеина, 1,3 мг зеаксантина, 0,9 мг мезозеаксантина	12 нед.	Оптическая плотность макулярного пигмента ↑ [64]
Возрастная ядерная катаракта	15 мг	24 мес.	Зрительные функции ↑ [42]
Ранний атеросклероз	20 мг	3 мес.	ХС ↓, ТГ ↓ [42]
Непролиферативная диабетическая ретинопатия	10 мг	36 нед.	Контрастная чувствительность зрения ↑ [65]
Односторонняя возрастная макулярная дегенерация	20 мг	6 мес.	Концентрация в плазме крови ↑, оптическая плотность макулярного пигмента ↑ [66]
Лютеин + зеаксантин + мезолютеин			
Добровольцы 40–75 лет	10 мг лютеина + 2 мг зеаксантина	6 мес.	Зрительная память ↑, способность к визуальному обучению ↑ [67]
Добровольцы 18–25 лет	0,9 мг лютеина, 1,3 мг зеаксантина, 0,9 мг мезозеаксантина	6 мес.	Концентрация лютеина ↑, концентрация зеаксантина ↑, IL-1β сыворотки ↓, антиоксидантная способность сыворотки ↑, вербальная память ↑, устойчивое внимание ↑, психомоторная скорость ↑, скорость обработки данных ↑ [68]
Добровольцы	10 мг лютеина, 2 мг зеаксантина, 10 мг мезозеаксантина	12 мес.	Память ↑ [69]

Примечание. ↓ – уменьшение, ↑ – увеличение, = – отсутствие изменений, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, IL-1β – провоспалительный цитокин.

КЛИНИЧЕСКИ ЭФФЕКТИВНЫЕ ДОЗЫ КАРОТИНОИДОВ

Использованные в интервенционных исследованиях по влиянию на состояние ССЗ, зрение, когнитивные функции и микробиоту кишечника суточные дозы ликопина составили 15–90 мг, β-каротина – 15–50 мг [17], лютеина – 4–20 мг, зеаксантина – 1–20 мг, мезоксантина – 12 мг, астаксантина – 12–16 мг [9]. Продолжительность приема составляла от 4 до 12 мес., самый длительный срок приема достигал 48 мес. [9].

В исследованиях на людях показано, что после использования диеты с низким содержанием каротиноидов, β-каро-

тин и ликопин в фармакологических дозах влияют на иммунные функции. Однако эти эффекты, по-видимому, не связаны с уровнем каротиноидов и ретинола в плазме крови [22].

В табл. 4 представлены результаты по исследованию клинической эффективности каротиноидов.

ЛИКОПИН

В большинстве из 17 интервенционных исследований после употребления томатов или приема ликопина наблюдалось повышение уровня этого каротиноида, циркулирующего в сыворотке крови, но оно практически не отражалось на биомаркерах воспаления. Был сделан

вывод о том, что доказательств того, что увеличение потребления помидоров или ликопина в виде добавок уменьшает воспаление, недостаточно. Однако истощение запасов ликопина может быть одним из первых признаков слабовыраженного воспаления [60].

Эпидемиологические и клинические исследования [26] показали, что потребление ликопина в дозе ≥ 30 мг/сут в форме капсул или сока в течение 4 мес. привело к снижению окислительного стресса и маркеров резорбции кости у женщин в постменопаузе. У пациентов, употреблявших томатный соус, не наблюдалось значительного снижения минеральной плотности костной ткани по сравнению с контрольной группой. Женщины в постменопаузе, ежедневно потреблявшие по 7,35 мг ликопина, имели более низкий уровень в сыворотке маркера костной резорбции NTx по сравнению с женщинами, потреблявшими меньшее количество этого каротиноида [26].

В 11 из 43 включенных в метаанализ исследований суточные дозы ликопина варьировали от 1,44 до 75 мг (в среднем 20,6 мг/сут), кроме того, сильно различались условия его приема (с пищей или без нее, на основе томатного сока/пасты/сырых продуктов или в сочетании с оливковым маслом). Продолжительность приема составила до 6 мес. Существенных различий между группами получающими ликопин и контрольными группами в отношении артериального давления и концентрации липидов крови (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП и триглицериды) выявлено не было [70]. Был сделан вывод о том, что в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать терапевтическую дозу ликопина для профилактики или устранения факторов риска ССЗ. Потребление помидоров давало более благоприятные результаты в отношении факторов риска ССЗ, чем ликопин в виде добавки [16, 71].

Прием ликопина (6,5 мг/день) эффективен против рака предстательной железы у мужчин [72]. Прием по 15 мг/день ликопина в течение 12 нед. у людей пожилого возраста улучшил иммунную функцию за счет повышения на 28% активности естественных клеток-киллеров [59]. В модельных экспериментах на крысах было показано, что ликопин или потребление продуктов, богатых ликопином, за счет снижения окислительного стресса может ослаблять тяжесть панкреатита, предотвращая нарушение аутофагии [73]. Ликопиновый статус или увеличение потребления ликопина могут быть связаны с благоприятными изменениями компонентов метаболического синдрома [74].

ЛЮТЕИН

Прием в течение 2 лет по 15 мг лютеина оказался эффективным для улучшения зрительных функций у пациентов с возрастной ядерной катарактой [42]. У субъектов, получавших добавку лютеина в дозе 15 мг в течение 20 нед., может наблюдаться побочный эффект – каротинодермия (пожелтение кожи).

Концентрация лютеина в плазме крови в группе лиц, получавших в течение 3 мес. по 20 мг лютеина в капсулах

из пчелиного воска, увеличивалась в большей степени, чем в группе лиц, получавших такую же дозу каротиноида в капсулах из эфиров жирных кислот глицерина [66].

Прием по 10–12 мг лютеина в течение 4 мес. – 5 лет был связан с незначительными улучшениями когнитивных показателей (внимание, исполнительные функции, память) [75]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 6 мес. было установлено, что прием добровольцами в возрасте 40–75 лет по 10 мг лютеина и 2 мг зеаксантина улучшил зрительную память и способность к визуальному обучению, но не отразился на памяти, настроении и физических функциях [67]. Прием в течение такого же срока по 13,1 мг каротиноидов (10,9 мг лютеина, 1,3 мг зеаксантина, 0,9 мг мезозеаксантина) молодыми (возраст 18–25 лет) здоровыми лицами сопровождался повышением уровня этих каротиноидов в сыворотке крови, увеличением ее антиоксидантной способности, снижением концентрации провоспалительного цитокина и улучшением нескольких параметров когнитивных функций (вербальная память, устойчивость внимания, психомоторная скорость и скорость обработки данных) [68].

Согласно отечественной нормативной документации адекватный уровень потребления лютеина составляет 5 мг, верхний допустимый в составе БАД к пище – 10 мг. Верхний предел безопасного потребления лютеина установлен на уровне 20 мг/сут.

β-КАРОТИН

В двух крупных рандомизированных интервенционных исследованиях было изучено влияние приема β-каротина на рак легких при одновременном приеме α-токоферола и β-каротина. Одно исследование включало 29 000 участников, которые ежедневно в течение 5–8 лет получали по 20 мг β-каротина, второе – 18 000 участников, которые получали 30 мг β-каротина ежедневно в течение 4 лет. Оба исследования показали повышенную частоту рака легких (16% и 28%) в группах лиц, получавших β-каротин [40].

По результатам одного из метаанализов прием β-каротина сопровождался повышением риска смертности от всех причин на 6% [76]. По последним данным, β-каротин в многокомпонентных добавках, содержащих, наряду с этим каротиноидом, другие витамины (α-токоферол и др.), не оказывает благотворного влияния на заболеваемость ССЗ и потенциально может увеличивать смертность от ССЗ. Поскольку по результатам метаанализов как низкие, так и высокие дозы и даже однократный прием β-каротина ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых исходов, в последнее время использовать этот каротиноид в профилактических целях не рекомендуется, особенно среди групп риска или курящих лиц [21].

Неблагоприятные эффекты β-каротина, обусловленные прооксидантными свойствами, проявляются у курильщиков и страдающих алкоголизмом при дополни-

тельном потреблении 20–30 мг/сут, общая смертность увеличивалась при потреблении > 9,6 мг/сут [22]. В то же время вопрос о пользе дополнительного приема β -каротина группами населения с его дефицитом не вызывает сомнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно отечественной нормативной базе, адекватный уровень суточного потребления каротиноидов составляет 15 мг, в т. ч. β -каротина, ликопина и лютеина по 5 мг, верхний допустимый уровень потребления каротиноидов в составе БАД к пище и специализированных пищевых продуктах – 30 мг (по 10 мг каждого). Для зеаксантина эти величины равны 1 и 3 мг/сут соответственно. Прием ликопина в течение 8–16 нед. в дозах 10–15 мг приводил к уменьшению показателей окислительного стресса, маркеров резорбции кости [26, 59]. Аналогичным образом клинические эффекты лютеина (улучшение зри-

тельных [42, 56, 65] и когнитивных функций [67, 69]) достигаются при его дополнительном потреблении в дозах 10 мг и более в течение от 4 до 12 мес.

Таким образом, использованные в интервенционных исследованиях дозы каротиноидов часто превышают верхний допустимый уровень их потребления в составе БАД и СПП. Эффективность обогащения достигается при их приеме в течение нескольких месяцев.

Для достижения общей концентрации каротиноидов в плазме крови более 1000 нмоль/л рекомендуется потребление большого разнообразия пищевых продуктов (несколько зелено-желтоватых, желтых, оранжевых или розово-красных овощей и фруктов), содержащих каротиноиды природного происхождения, биообогащенных продуктов и избегать избыточного потребления отдельных каротиноидов > 30 мг/сут [40].

Поступила / Received 05.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2023

Принята в печать / Accepted 20.01.2023

Список литературы / References

- Borel P., Desmarchelier C. Genetic variations associated with vitamin A status and vitamin A bioavailability. *Nutrients*. 2017;9(3):246. <https://doi.org/10.3390/nu9030246>.
- Tang G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1468S–1473S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674G>.
- Widomska J., SanGiovanni J.P., Subczynski W.K. Why is zeaxanthin the most concentrated xanthophyll in the central fovea? *Nutrients*. 2020;12(5):1333. <https://doi.org/10.3390/nu12051333>.
- Mrowicka M., Mrowicki J., Kucharska E., Majsterek I. Lutein and Zeaxanthin and Their Roles in Age-Related Macular Degeneration-Neurodegenerative Disease. *Nutrients*. 2022;14(4):827. <https://doi.org/10.3390/nu14040827>.
- Ma L., Hao Z.X., Liu R.R., Yu R.B., Shi Q., Pan J.P. A dose-response meta-analysis of dietary lutein and zeaxanthin intake in relation to risk of age-related cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(1):63–70. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2492-3>.
- Maoka T. Carotenoids as natural functional pigments. *J Nat Med*. 2020;74(1):1–16. <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x>.
- Coronel J., Pinos I., Amengual J. β -carotene in obesity research: technical considerations and current status of the field. *Nutrients*. 2019;11(4):842. <https://doi.org/10.3390/nu11040842>.
- Przybylska S., Tokarczyk G. Lycopene in the prevention of cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):1957. <https://doi.org/10.3390/ijms23041957>.
- Martini D., Negrin L., Marino M., Riso P., Del Bo C., Porrini M. What Is the Current Direction of the Research on Carotenoids and Human Health? An Overview of Registered Clinical Trials. *Nutrients*. 2022;14(6):1191. <https://doi.org/10.3390/nu14061191>.
- Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;4(4):32–37. <https://doi.org/10.17116/profmed201821432>.
- Kodentsova V.M., Beketova N.A., Nikitjuk D.B., Tutelyan V.A. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;4(4):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201821432>.
- Мойсеев Е.А., Альфант Г.В., Мойсеев А.Г. Каротиноиды и токоферолы плазмы крови как биомаркеры адекватной обеспеченности организма эссенциальными микронутриентами. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2009;3(3):98–102. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/704>.
- Moiseenok E.A., Alftang G.V., Moiseenok A.G. Carotenoids and tocopherols of blood plasma as biomarkers of adequate provision of the body with essential micronutrients. *Journal of Grodno State Medical University*. 2009;3(3):98–102. (In Russ.) Available at: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/704>.
- Ames B.N. Prolonging healthy aging: Longevity vitamins and proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(43):10836–10844. <https://doi.org/10.1073/pnas.1809045115>.
- Donaldson M.S. A Carotenoid health index based on plasma carotenoids and health outcomes. *Nutrients*. 2011;3(12):1003–1022. <https://doi.org/10.3390/nu3121003>.
- Yen C.H., Chang P.S., Chiu C.J., Huang Y.Y., Lin P.T. β -Carotene Status Is Associated with Inflammation and Two Components of Metabolic Syndrome in Patients with and without Osteoarthritis. *Nutrients*. 2021;13(7):2280. <https://doi.org/10.3390/nu13072280>.
- Péter S., Friedel A., Roos F.F., Wyss A., Eggersdorfer M., Hoffmann K., Weber P. Systematic Review of Global Alpha-Tocopherol Status as Assessed by Nutritional Intake Levels and Blood Serum Concentrations. *Int J Vitam Nutr Res*. 2016;1(1):1–21. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000281>.
- Moran N.E., Mohn E.S., Hason N., Erdman J.W. Jr., Johnson E.J. Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary carotenoids. *Adv Nutr*. 2018;9(4):465–492. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy025>.
- Milani A., Basirnejad M., Shahbazi S., Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1290–1324. <https://doi.org/10.1111/bph.13625>.
- Imran M., Ghorat F., Ul-Haq I., Ur-Rehman H., Aslam F., Heydari M. et al. Lycopene as a natural antioxidant used to prevent human health disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):706. <https://doi.org/10.3390/antiox9080706>.
- Ших Е.В., Елизарова Е.В., Махова А.А., Брагина Т.В. Роль томатов и продуктов из них в здоровом питании человека. *Вопросы питания*. 2021;4(4):129–137. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-129-137>.
- Shikh E.V., Elizavova E.V., Makhova A.A., Bragina T.V. Role of tomatoes and products thereof in human healthy diet. *Voprosy Pitaniia*. 2021;4(4):129–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-129-137>.
- Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Бекетова Н.А. Нутриентный профиль томатного сока. *Вопросы питания*. 2018;2(5):53–64. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10019>.
- Ivanova N.N., Khomich L.M., Beketova N.A. Tomato juice nutritional profile. *Voprosy Pitaniia*. 2018;2(5):53–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10019>.
- Yang J., Zhang Y., Na X., Zhao A. β -Carotene Supplementation and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(6):1284. <https://doi.org/10.3390/nu14061284>.
- Toti E., Chen C.Y.O., Palmery M., Villano Valencia D., Peluso I. Non-provitamin A and provitamin A carotenoids as immunomodulators: recommended dietary allowance, therapeutic index, or personalized nutrition? *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:4637861. <https://doi.org/10.1155/2018/4637861>.
- Eisenhauer B., Natoli S., Liew G., Flood V.M. Lutein and zeaxanthin – Food sources, bioavailability and dietary variety in age-related macular degeneration protection. *Nutrients*. 2017;9(2):120. <https://doi.org/10.3390/nu9020120>.
- Хомич Л.М., Перова И.Б., Элдер К.И. Нутриентный профиль морковного сока. *Вопросы питания*. 2020;1(8):86–95. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniia.ru/ru/articles_diet/767.html?SS-r=580134b0b023ffffff72c_07e70314173a09-7ee. Khomich L.M.,

- Perova I.B., Eller K.I. Carrot juice nutritional profile. *Voprosy Pitaniia*. 2020;(1):86–95. (In Russ.) Available at: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/767.html?SSr=580134b0b023ffffff72c_07e70314173a09-7ee.
25. Lima G.P.P., Gómez H.A.G., Junior S.S., Maraschin M., Tecchio M.A., Borges C.V. Functional and Nutraceutical compounds of tomatoes as affected by agronomic practices, postharvest management, and processing methods: A mini review. *Front Nutr*. 2022;9:868492. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.868492>.
 26. Walallawita U.S., Wolber F.M., Ziv-Gal A., Kruger M.C., Heyes J.A. Potential role of lycopene in the prevention of postmenopausal bone loss: Evidence from molecular to clinical studies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7119. <https://doi.org/10.3390/ijms21197119>.
 27. Kelly E.R., Plat J., Haenen G.R., Kijlstra A., Berendschot T.T. The effect of modified eggs and an egg-yolk based beverage on serum lutein and zeaxanthin concentrations and macular pigment optical density: results from a randomized trial. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092659>.
 28. Colasuonno P., Marcotuli I., Blanco A., Maccaferri M., Condorelli G.E., Tuberosa R. et al. Carotenoid Pigment Content in Durum Wheat (*Triticum turgidum* L. var durum): An Overview of Quantitative Trait Loci and Candidate Genes. *Front Plant Sci*. 2019;10:1347. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01347>.
 29. Жиганова Е.С., Садыгова М.К., Соловова Н.С. Сравнительный анализ содержания каротиноидов в зерне твердой пшеницы саратовской селекции. В: *Состояние и пути развития производства и переработки продукции животноводства, охотничьего и рыбного хозяйства: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию технологического факультета ФГБОУ ВО «Бурятская государственная сельскохозяйственная академия имени В.Р. Филиппова»*. Улан-Удэ, 24–26 июня 2022 г. Улан-Удэ: БГСХА им. В.Р. Филиппова; 2022. С. 22–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48723309&ysclid=lfvlwfyfyn5221415952>. Zhiganova E.S., Sadygova M.K., Solovova N.S. Comparative analysis of carotenoid content in durum wheat grain of Saratov selection. In: *State and ways of development of production and processing of livestock products, hunting and fisheries: materials of the international scientific and practical conference dedicated to the 90th anniversary of the Faculty of Technology of the FSBEI HE "Buryat State Agricultural Academy named after V.R. Filippov"*. Ulan-Ude, June 24–26, 2022. Ulan-Ude: BSSA named after V.R. Filippov; 2022, pp. 22–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48723309&ysclid=lfvlwfyfyn5221415952>.
 30. Dretto G., Al-Babili S., Tavazza R., Papacchioli V., Beyer P., Giuliano G. Metabolic engineering of potato carotenoid content through tuber-specific overexpression of a bacterial mini-pathway. *PLoS ONE*. 2007;2(4):e350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000350>.
 31. Кавтарашвили А.Ш., Стефанова И.Л., Свиткин В.С. Производство функциональных яиц. Сообщение III. Роль каротиноидов. *Сельскохозяйственная биология*. 2019;(4):681–692. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2019.4.681rus>. Kavtarashvili A.Sh., Stefanova I.L., Svitkin V.S. Functional egg production. III. The role of the carotenoids (review). *Agricultural Biology*. 2019;(4):681–692. (In Russ.) <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2019.4.681eng>.
 32. Panaite T.D., Nour V., Vlaicu P.A., Ropota M., Corbu A.R., Saracila M. Flaxseed and dried tomato waste used together in laying hens diet. *Arch Anim Nutr*. 2019;73(3):222–238. <https://doi.org/10.1080/1745039X.2019.1586500>.
 33. Tan B.L., Norhaizan M.E. Carotenoids: How effective are they to prevent age-related diseases? *Molecules*. 2019;24(9):1801. <https://doi.org/10.3390/molecules24091801>.
 34. Кавтарашвили А.Ш., Новоторов Е.Н., Коденцова В.М., Рисник Д.В. Роль каротиноидов при биофортификации пищевых яиц кур (*Gallus gallus* L.) ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами, витамином Е и селеном. *Сельскохозяйственная биология*. 2020;(4):738–749. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2020.4.738rus>. Kavtarashvili A.Sh., Novotorov E.N., Kodentsova V.M., Risnik D.V. The role of carotenoids in the biofortification of table chicken (*Gallus gallus* L.) eggs with ω -3 polyunsaturated fatty acids, vitamin E, and selenium. *Agricultural Biology*. 2020;(4):738–749. (In Russ.) <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2020.4.738eng>.
 35. Кавтарашвили А.Ш., Мазо В.К., Коденцова В.М., Рисник Д.В., Стефанова И.Л. Биофортификация куриного яйца. Витамины и каротиноиды. *Сельскохозяйственная биология*. 2017;(6):1094–1104. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2017.6.1094rus>. Kavtarashvili A.Sh., Mazo V.K., Kodentsova V.M., Risnik D.V., Stefanova I.L. Biofortification of hen eggs: vitamins and carotenoids. *Agricultural Biology*. 2017;(6):1094–1104. (In Russ.) <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2017.6.1094eng>.
 36. Phelan D., Prado-Cabrero A., Nolan J.M. Analysis of lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin in the organs of carotenoid-supplemented chickens. *Foods*. 2018;7(2):20. <https://doi.org/10.3390/foods7020020>.
 37. Stephenson R.C., Ross R.P., Stanton C. Carotenoids in milk and the potential for dairy based functional foods. *Foods*. 2021;10(6):1263. <https://doi.org/10.3390/foods10061263>.
 38. Hayhoe R.P., Lentjes M.A., Mulligan A.A., Luben R.N., Khaw K.T., Welch A.A. Carotenoid dietary intakes and plasma concentrations are associated with heel bone ultrasound attenuation and osteoporotic fracture risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk cohort. *Br J Nutr*. 2017;117(10):1439–1453. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001180>.
 39. Thie F., Mills L.M., Moir S., Masson L.F. Cardiovascular benefits of lycopene: fantasy or reality? *Proc Nutr Soc*. 2017;76(2):122–129. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000744>.
 40. Böhm V., Lietz G., Olmedilla-Alonso B., Phelan D., Rebol E., Bánati D. et al. From carotenoid intake to carotenoid blood and tissue concentrations—implications for dietary intake recommendations. *Nutr Rev*. 2021;79(5):544–573. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa008>.
 41. Никитенко Е.И., Королев А.А., Кирпиченкова Е.В. Невитаминные каротиноиды: методика изучения частоты употребления. *Вопросы питания*. 2016;(2):208. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27427683>. Nikitenko E.I., Korolev A.A., Kirpichenkova E.V. Non-vitamin carotenoids: a technique for studying the frequency of use. *Voprosy Pitaniia*. 2016;(2):208. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27427683>.
 42. Buscemi S., Corleo D., Di Pace F., Petroni M.L., Satriano A., Marchesini G. The Effect of Lutein on Eye and Extra-Eye Health. *Nutrients*. 2018;10(9):E1321. <https://doi.org/10.3390/nu10091321>.
 43. Кирпиченкова Е.В., Королев А.А., Онищенко Г.Г., Никитенко Е.И., Липатов Д.В., Кузьмин А.Г. и др. Изучение содержания лютеина и зеаксантина в рационе с оценкой взаимосвязи уровня алиментарного поступления невитаминных каротиноидов и плотности макулярной области сетчатки в молодом возрасте. *Вопросы питания*. 2018;(5):20–26. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/657.html?SSr=180134b0b100ffffff72c_07e70315001223-26e3. Kirpichenkova E.V., Korolev A.A., Onishchenko G.G., Nikitenko E.I., Lipatov D.V., Kuz'min A.G. et al. Study of lutein and zeaxanthin content in the diet with the assessment of the relationship between the level of alimentary intake of non-vitamin carotenoids and the density of the macular region of the retina at a young age. *Voprosy Pitaniia*. 2018;(5):20–26. (In Russ.) Available at: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/657.html?SSr=180134b0b100ffffff72c_07e70315001223-26e3.
 44. Schweiggert R.M., Kopec R.E., Villalobos-Gutierrez M.G., Högel J., Quesada S., Esquivel P. et al. Carotenoids are more bioavailable from papaya than from tomato and carrot in humans: a randomised cross-over study. *Br J Nutr*. 2014;111(3):490–498. <https://doi.org/10.1017/S0007114513002596>.
 45. Wawrzyniak A., Hamulka J., Friberg E., Wolk A. Dietary, anthropometric, and lifestyle correlates of serum carotenoids in postmenopausal women. *Eur J Nutr*. 2013;52(8):1919–1926. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0493-y>.
 46. Green A.S., Fascetti A.J. Meeting the Vitamin A Requirement: The Efficacy and Importance of β -Carotene in Animal. *Scientific World Journal*. 2016;2016:7393620. <https://doi.org/10.1155/2016/7393620>.
 47. Riso P., Brusamolino A., Ciappellano S., Porrini M. Comparison of lutein bioavailability from vegetables and supplement. *Int J Vitam Nutr Res*. 2003;73(3):201–205.
 48. Kim J.E., Gordon S.L., Ferruzzi M.G., Campbell W.W. Effects of egg consumption on carotenoid absorption from co-consumed, raw vegetables. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):75–83. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.111062>.
 49. Chung H.Y., Rasmussen H.M., Johnson E.J. Lutein bioavailability is higher from lutein-enriched eggs than from supplements and spinach in men. *J Nutr*. 2004;134(8):1887–1893. <https://doi.org/10.1093/jn.134.8.1887>.
 50. Zielińska M.A., Wesotowska A., Pawlus B., Hamulka J. Health effects of carotenoids during pregnancy and lactation. *Nutrients*. 2017;9(8):838. <https://doi.org/10.3390/nu9080838>.
 51. Скрипченко Н.В., Федорова Л.А., Скрипченко Е.Ю., Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е. Питание и развитие мозга: вклад в будущее или упущенные возможности? *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;(3):134–142. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-134-142>. Skripchenko N.V., Fedorova L.A., Skripchenko E.Yu., Makarova E.G., Klepikova T.V., Ukraintsev S.E. Brain nutrition and development: a contribution to the future or missed opportunities? *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;(3):134–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-134-142>.
 52. Lorenzetti S., Plösch T., Teller I.C. Antioxidative molecules in human milk and environmental contaminants. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):550. <https://doi.org/10.3390/antiox10040550>.
 53. Ranard K.M., Jeon S., Mohn E.S., Griffiths J.C., Johnson E.J., Erdman J.W. Dietary guidance for lutein: Consideration for intake recommendations is scientifically supported. *Eur J Nutr*. 2017;56(3):37–42. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1580-2>.

54. Nomura S.J., Robien K., Zota A.R. Serum Folate, Vitamin B-12, Vitamin A, γ -Tocopherol, α -Tocopherol, and Carotenoids Do Not Modify Associations between Cadmium Exposure and Leukocyte Telomere Length in the General US Adult Population-3. *J Nutr.* 2017;147(4):538–548. <https://doi.org/10.3945/jn.116.243162>.
55. Eliassen A.H., Hendrickson S.J., Brinton L.A., Buring J.E., Campos H., Dai Q., Hankinson S.E. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(24):1905–1916. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs461>.
56. Machida N., Kosehira M., Kitaichi N. Clinical Effects of Dietary Supplementation of Lutein with High Bio-Accessibility on Macular Pigment Optical Density and Contrast Sensitivity: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel-Group Comparison Trial. *Nutrients.* 2020;12(10):2966. <https://doi.org/10.3390/nu12102966>.
57. Timoneda J., Rodríguez-Fernández L., Zaragoza R., Marín M.P., Cabezuolo M.T., Torres L. et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients.* 2018;10(9):1132. <https://doi.org/10.3390/nu10091132>.
58. Ahn Y.J., Kim H. Lutein as a modulator of oxidative stress-mediated inflammatory diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1448. <https://doi.org/10.3390/antiox10091448>.
59. Corridan B., O'Donohue M., Morrissey P. *Carotenoids and immune response in elderly people.* Cambridge, UK; 1998.
60. van Steenwi H.P., Bast A., de Boer A. The role of circulating lycopene in low-grade chronic inflammation: A systematic review of the literature. *Molecules.* 2020;25(19):4378. <https://doi.org/10.3390/molecules25194378>.
61. Casas R., Estruch R., Sacanella E. Influence of bioactive nutrients on the atherosclerotic process: A review. *Nutrients.* 2018;10(11):1630. <https://doi.org/10.3390/nu10111630>.
62. Wilson L.M., Tharmarajah S., Jia Y., Semba R.D., Schaumberg D.A., Robinson K.A. The Effect of Lutein/Zeaxanthin Intake on Human Macular Pigment Optical Density: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2021;12(6):2244–2254. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab071>.
63. Obana A., Tanito M., Gohto Y., Okazaki S., Gellermann W., Bernstein P.S. Changes in macular pigment optical density and serum lutein concentration in Japanese subjects taking two different lutein supplements. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139257>.
64. Stringham J.M., Stringham N.T. Serum and retinal responses to three different doses of macular carotenoids over 12 weeks of supplementation. *Exp Eye Res.* 2016;151:1–8. <https://doi.org/10.3390/antiox9111046>.
65. Zhang P.C., Wu C.R., Wang Z.L., Wang L.Y., Han Y., Sun S.L. et al. Effect of lutein supplementation on visual function in nonproliferative diabetic retinopathy. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(3):406–411. <https://doi.org/10.6133/apjcn.032016.13>.
66. Sawa M., Shunto T., Nishiyama I., Yokoyama A., Shigeta R., Miura S., Kawasaki R. Effects of Lutein Supplementation in Japanese Patients with Unilateral Age-Related Macular Degeneration: The Sakai Lutein Study. *Sci Rep.* 2020;10:5958. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62483-0>.
67. Loprest A.L., Smith S.J., Drummond P.D. The effects of lutein and zeaxanthin supplementation on cognitive function in adults with self-reported mild cognitive complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Front Nutr.* 2022;9:843512. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.843512>.
68. Stringham N.T., Holmes P.V., Stringham J.M. Effects of macular xanthophyll supplementation on brain-derived neurotrophic factor, pro-inflammatory cytokines, and cognitive performance. *Physiol Behav.* 2019;211:112650. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112650>.
69. Power R., Coen R.F., Beatty S., Mulcahy R., Moran R., Stack J. et al. Supplemental retinal carotenoids enhance memory in healthy individuals with low levels of macular pigment in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):947–961. <https://doi.org/10.3233/JAD-170713>.
70. Tierney A.C., Rumble C.E., Billings L.M., George E.S. Effect of dietary and supplemental lycopene on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2020;11(6):1453–1488. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa069>.
71. Burton-Freeman B.M., Sesso H.D. Whole food versus supplement: comparing the clinical evidence of tomato intake and lycopene supplementation on cardiovascular risk factors. *Adv Nutr.* 2014;5(5):457–485. <https://doi.org/10.3945/an.114.005231>.
72. Giovannucci E., Ascherio A., Rimm E.B., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:1767–1776. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.23.1767>.
73. Choi S., Kim H. The Remedial Potential of Lycopene in Pancreatitis through Regulation of Autophagy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5775. <https://doi.org/10.3390/ijms21165775>.
74. Senkus K.E., Tan L., Crowe-White K.M. Lycopene and metabolic syndrome: a systematic review of the literature. *Adv Nutr.* 2019;10(1):19–29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy069>.
75. Li J., Abdel-Aal E.S.M. Dietary Lutein and Cognitive Function in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Molecules.* 2021;26(19):5794. <https://doi.org/10.3390/molecules26195794>.
76. Schwingshackl L., Boeing H., Stelmach-Mardas M., Gottschald M., Dietrich S., Hoffmann G., Chaimani A. Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis of primary prevention trials. *Adv Nutr.* 2017;8(1):27–39. <https://doi.org/10.3945/an.116.013516>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Коденцова В.М.

Написание текста – Коденцова В.М.

Сбор и обработка материала – Рисник Д.В.

Обзор литературы – Рисник Д.В.

Редактирование – Рисник Д.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Коденцова В.М., Рисник Д.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vera M. Kodentsova

Text development – Vera M. Kodentsova

Collection and processing of material – Dmitry V. Risnik

Literature review – Dmitry V. Risnik

Editing – Dmitry V. Risnik

Approval of the final version of the article – Vera M. Kodentsova, Dmitry V. Risnik

Информация об авторах:

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; kodentsova@ion.ru

Рисник Дмитрий Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12; biant3@mail.ru

Information about the authors:

Vera M. Kodentsova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Vitamins and Minerals, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky passage, Moscow, 109240, Russia; kodentsova@ion.ru

Dmitry V. Risnik, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Leading Researcher of the Department of Biophysics of the Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; biant3@mail.ru

Телемедицинский дистанционный многопрофильный анкетный скрининг как инструмент раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний

П.В. Селиверстов^{1✉}, seliverstov-pv@yandex.ru, **Д.С. Безручко²**, **А.В. Васин²**, **В.Б. Гриневич¹**, **К.П. Семенов³**, **О.В. Алешко⁴**, **В.В. Шаповалов⁵**

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого; 195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29

³ Интеллектуальные программные системы; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 37, лит. А

⁴ Городская поликлиника №76; 194021, Россия, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, корп. 1

⁵ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5

Резюме

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются важной проблемой для здравоохранения во всем мире, в связи с чем возникла потребность в разработке профилактических мероприятий, направленных на их раннее выявление и своевременную коррекцию. Учитывая имеющуюся доказательную базу об эффективности превентивных мер для снижения факторов риска (ФР) ХНИЗ, особое внимание должно быть уделено людям, имеющим высокие риски их развития, и пациентам с уже установленным диагнозом. Для повышения качества профилактической медицины необходимо последовательно развивать и внедрять в практическую деятельность современные технологии, направленные на раннее выявление ФР на всех этапах жизни человека с использованием доступных тестов. На сегодняшний день в качестве одного из перспективных направлений телемедицинских технологий рассматривается дистанционный скрининг, который может успешно использоваться при диспансеризации, медицинских осмотрах и пр. Нами была разработана методология телемедицинского многопрофильного дистанционного анкетного скрининга взрослого населения с использованием системы анализа неструктурированных данных для популяционного мониторинга ХНИЗ. Наша телемедицинская программа была апробирована на базе городской поликлиники для проведения первого этапа медицинского осмотра. В зависимости от выявленных ФР было установлено, что с наибольшей частотой обследуемых пациентов беспокоят жалобы со стороны эндокринной, пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы и онкологическая настороженность. Промежуточные результаты исследования в очередной раз показывают, что переход к новым социальным условиям вызывает активную мобилизацию физических и психоэмоциональных возможностей организма человека, которые при чрезмерных нагрузках способны повышать степень активности ФР ХНИЗ.

Ключевые слова: искусственный интеллект, профилактика, медосмотр, факторы риска, молодые лица

Благодарности. Исследование частично финансируется Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках программы исследовательского центра мирового уровня «Передовые цифровые технологии» (контракт №075-15-2022-311 от 20.04.2022).

Для цитирования: Селиверстов П.В., Безручко Д.С., Васин А.В., Гриневич В.Б., Семенов К.П., Алешко О.В., Шаповалов В.В. Телемедицинский дистанционный многопрофильный анкетный скрининг как инструмент раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний. *Медицинский совет.* 2023;17(6):311–321. <https://doi.org/10.21518/ms2023-070>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Telemedicine remote multidisciplinary questionnaire screening as a tool for early detection of chronic non-communicable diseases

Pavel V. Seliverstov^{1✉}, seliverstov-pv@yandex.ru, **Denis S. Bezruchko²**, **Andrey V. Vasin²**, **Vladimir B. Grinevich¹**, **Konstantin P. Semenov³**, **Oksana V. Aleshko⁴**, **Valentin V. Shapovalov⁵**

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Peter the Great St Petersburg Polytechnic University; 29, Politekhnikeskaya St., St Petersburg, 195251, Russia

³ Intelligent Software Systems; 37A, Kantemirovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

⁴ City Polyclinic No. 76; 11, Bldg. 1, Khlopin St., St Petersburg, 194021, Russia

⁵ St Petersburg State Electrotechnical University “LETI” named after V.I. Ulyanov (Lenin); 5, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

Abstract

Chronic non-communicable diseases (CNID) are an important problem for health care worldwide. In this connection, there was a need to develop preventive measures aimed at their early detection and timely correction. Taking into account the available evidence base on the effectiveness of preventive measures to reduce risk factors of CNID, special attention should be paid to people with high risks of their development and patients with an already established diagnosis. To improve the quality of preventive medicine, it is necessary to consistently develop and implement modern technologies aimed at early detection of risk factors at all stages of human life using available tests. To date, remote screening is considered as one of the promising areas of telemedicine technologies, which can be successfully used during medical examinations, medical examinations, etc. We have developed a methodology for telemedicine multidisciplinary remote questionnaire screening of the adult population using a system of analysis of unstructured data for population monitoring of CNID. Our telemedicine program was tested based on the city polyclinic for the first stage of medical examination. Depending on the identified risk factors, it was found that patients with the greatest frequency are concerned about complaints from the endocrine, digestive, respiratory, cardiovascular systems and oncological alertness. The interim results of the study once again show that the transition to new social conditions causes an active destabilization of the physical and psycho-emotional capabilities of the human body, which, under excessive loads, are able to increase the degree of activity of the CNID risk factors.

Keywords: artificial intelligence, prevention, medical examination, risk factors, young faces

Acknowledgments. The study is partially funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the program of the world-class research center "Advanced Digital Technologies" (contract No. 075-15-2022-311 of April 20, 2022).

For citation: Seliverstov P.V., Bezruchko D.S., Vasin A.V., Grinevich V.B., Semenov K.P., Aleshko O.V., Shapovalov V.V. Telemedicine remote multidisciplinary questionnaire screening as a tool for early detection of chronic non-communicable diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):311–321. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-070>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения во всем мире является рост числа хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), на долю которых приходится более 90% всех летальных исходов. Традиционно наибольший вклад в смертность вносят болезни сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной системы и онкологические заболевания. В последние несколько лет увеличение смертности было связано с коронавирусной инфекцией и занятостью медицинских работников в борьбе с эпидемией [1–3]. В связи с этим в настоящее время назрела потребность в реализации профилактических мероприятий национального масштаба, направленных на раннее выявление и своевременную коррекцию факторов риска (ФР), способствующих развитию ХНИЗ. Именно медицинская профилактика как вид профессиональной деятельности призвана влиять на улучшение показателей здоровья и оптимизировать ресурсы здравоохранения [2, 4, 5].

Развитию профилактической медицины в России способствуют новые разработки системной концепции, появление современных технологий, а также ряд принятых программ и нормативных документов, в том числе предусматривающих существенное снижения смертности, в первую очередь от ХНИЗ. Так, приоритетной задачей в РФ стали вопросы профилактики и контроля ХНИЗ, что нашло свое отражение в Указе Президента РФ от 07.05.2018 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года», в котором предусмотрено снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста, повышение

ожидаемой продолжительности жизни и увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни наших граждан¹ [6, 7]. Однако в контексте задач медицинской профилактики не учитываются донозологические состояния и их роль в дальнейшем формировании патологических форм, которые при определенных условиях трансформируются в конкретные заболевания².

Профилактика заболеваний и укрепление здоровья человека предусматривают необходимость перехода от реагирования на уже возникшее заболевание к управлению ФР, способствующими его развитию, и процессами стадийной трансформации. В связи с этим профилактические мероприятия следует начинать как можно раньше. Особое внимание должно быть уделено людям, имеющим высокие риски развития заболевания, и, безусловно, пациентам с уже установленным диагнозом. Для этого им необходимо проводить комплексную коррекцию выявленных расстройств, а при необходимости обеспечить адекватную медикаментозную поддержку. Расходы, связанные со своевременной профилактикой ХНИЗ, следует рассматривать как инвестицию в человеческий потенциал, обуславливающий экономическое процветание страны [2, 5, 8, 9].

Известно, что в развитии и прогрессировании заболеваний главная роль принадлежит так называемым ФР. Это потенциально опасные для здоровья человека факторы экологического, социального и бытового характера, окружающей и производственной среды, биологические,

¹ Указ Президента РФ от 07.05.2018 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>.

² Баевский Р.М., Казначеев В.П. Диагноз донозологический. В: *Большая медицинская энциклопедия*. М.: Советская энциклопедия; 1978. С. 252–255.

генетические, поведенческие, независящие от конкретного индивидуума, но тем самым повышающие вероятность развития заболеваний, их прогрессирования и неблагоприятного исхода [10, 11].

Принято выделять модифицируемые и немодифицируемые ФР, которые могут быть связаны с развитием того или иного заболевания прямо либо косвенно. Наибольший интерес для профилактики представляют модифицируемые ФР, поскольку их большая часть поддается коррекции. Немодифицируемые ФР, как известно, коррекции не поддаются, однако их используют для оценки и прогноза индивидуального, группового и популяционного риска развития ХНИЗ [10, 11].

Выделяют пять критериев причинной ассоциации между ФР и заболеванием [10]:

- 1) постоянство (подтверждаемость): обнаруженная связь подтверждена или может быть подтверждена в нескольких исследованиях; данную связь постоянно находят в различных подгруппах пациентов в рамках одного исследования;
- 2) устойчивость (сила связи): влияние фактора достаточно велико, и риск заболевания возрастает с увеличением экспозиции;
- 3) специфичность: есть четкая связь между определенным ФР и конкретным заболеванием;
- 4) последовательность во времени: воздействие ФР предшествует началу заболевания;
- 5) соответствие (согласованность): ассоциация возможна физиологически, что подтверждено экспериментальными данными.

Значимость отдельных ФР неодинакова и зависит от степени выраженности и сроков продолжительности действия каждого из них, их сочетанного воздействия, а также от соответствующих условий. Их главной особенностью является синергизм действия. Одновременно могут обнаруживаться 2–3 и более ФР, которые потенцируют действие друг друга, тем самым повышая степень риска. Так, например, доказанными общими ФР для развития болезней сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной системы и онкологических заболеваний являются курение, чрезмерное потребление алкоголя, нерациональное питание, недостаток физической активности и ожирение. В связи с этим, оценивая риск развития заболеваний, следует учитывать влияние всех имеющихся ФР, т. е. определять суммарный риск, что в настоящее время можно делать с помощью различных компьютерных программ. Сегодня доказано, что своевременное выявление ФР ХНИЗ и принятие мер по ограничению их распространенности способствуют увеличению средней продолжительности жизни населения [2, 8, 10, 12, 13].

С учетом имеющейся доказательной базы об эффективности превентивных мер для снижения ФР ХНИЗ существенно повышаются требования к качеству массового периодического обследования населения, в том числе в ходе проведения диспансеризации или медицинского осмотра. Для повышения качества профилактической медицины необходимо последовательно разви-

вать и внедрять в практическую деятельность современные технологии, направленные на выявление ФР на всех этапах жизни человека с использованием доступных и непродолжительных по времени тестов³ [14, 15].

На сегодняшний день в качестве одного из перспективных направлений телемедицинских технологий рассматривается дистанционный скрининг, который может успешно использоваться при диспансеризации, медицинских осмотрах, медицинском освидетельствовании, периодических профилактических осмотрах на удалении от медицинского работника и (или) учреждения, в эндемичных условиях и пр. Его цель – выявление лиц с разной степенью выраженности риска ХНИЗ. Прошедшим скрининг пациентам предоставляется информация о результатах, при необходимости предлагается дальнейшее обследование и соответствующее лечение с целью снижения риска развития заболевания или любых осложнений, связанных с его прогрессированием⁴ [15–17].

Еще в конце XX в. в нашей стране были начаты разработки в области проектирования и эксплуатации систем поддержки принятия решений для врачей с использованием различных методик скрининга состояния здоровья (АКДО, КМАДО, ВИТА-90 и др.). Подобные проекты также активно разрабатывались и продолжают реализовываться по всему миру (Control Date Corp, GETZ CORP и др.) [12, 18–20].

Всеобщая доступность электронных девайсов, повсеместное распространение интернета и социальных сетей, пандемия коронавирусной инфекции с вынужденной отменой очных визитов к врачу, перепрофилированием стационаров и введением режима самоизоляции так или иначе способствовали развитию цифровой медицины. Стало возможным собирать анамнез или проводить опрос, что является обязательным элементом утвержденной формы медосмотра, дистанционно. А принятие закона о телемедицине (утвержден приказом Минздрава России от 30.11.2017 №965н) «Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» и введение ГОСТ Р 57757-2017 «Дистанционная оценка параметров функций, жизненно важных для человека» (ст. 26 ФЗ от 26.06.2015 №162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации»), сделали цифровую медицину реальностью. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Россия вошла в число лидеров по объему внедрения телемедицинских технологий с показателем проникновения подобных услуг, равным 14%. В 2021 г. в нашей стране было проведено порядка 4,95 млн телемедицинских консультаций различного формата, что на 9,7% больше, чем годом ранее⁵ [4, 7, 16, 21].

³ Системы компьютерного скрининга на MedSoft-2023. Режим доступа: <https://armit.ru/news/9441-sistemy-kompyuternogo-skrininga-na-medsoft-2023>; Приказ Минздрава РФ от 27 апреля 2021 №404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=416801>.

⁴ Screening in the UK: making effective recommendations. 1 April 2016 to 31 March 2017. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/649986/Screening_in_the_UK_making_effective_recommendations_2016_to_2017.pdf.

⁵ Цифровая зрелость здравоохранения. Режим доступа: <https://issek.hse.ru/news/385932985.html>.

С распространением информационных технологий развивается нормативная и правовая база, определяющая пути развития телемедицинских систем. Так, в ноябре 2022 г. состоялась конференции «Путешествие в мир искусственного интеллекта», по итогам проведения которой президент России Владимир Путин поручил Минздраву совместно с Минэкономразвития и Минцифры обеспечить использование результатов медицинских исследований, получаемых с применением искусственного интеллекта (ИИ), в клинических рекомендациях и системе обязательного медицинского страхования⁶ [17].

Поручение президента, инициатива Правительства РФ по расширению возможностей, направленных на внедрение ИИ в практическое здравоохранение, в настоящее время формируют благоприятную ситуацию для реализации поставленных задач по охране и укреплению здоровья населения. Так, благодаря автоматизации рутинных задач и освоению медицинскими работниками телемедицинских технологий врач сможет более рационально использовать свое время. В идеальной ситуации он будет подтверждать предлагаемые ИИ решения на основе заложенных алгоритмов, точность результатов которых превышает 90%. Более того, приказ Минтруда РФ от 21.03.2017 №293н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» обязует участковых терапевтов владеть знаниями и навыками практического использования современных информационных систем и интернета для реализации ими профессиональной деятельности [3, 13, 22–24].

ПРОДУКТ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО СКРИНИНГА

Учитывая опыт отечественных и иностранных коллег, нами была разработана методология телемедицинского многопрофильного дистанционного анкетного скрининга взрослого населения с использованием системы анализа неструктурированных данных для популяционного мониторинга ХНИЗ [16].

Сбор и интерпретацию большого количества собранных медицинских данных в подобного рода экспертных системах невозможно осуществить без автоматизации обработки полученного материала, в связи с чем для расчета рисков была применена технология искусственного интеллекта – система решающих правил, а в качестве средства описания использована теория нечетких множеств. Результатом разработанной методики стал вариант дистанционного анкетного скрининга, позволяющий определять риски здоровью по пяти профилям патологии: кардиология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология, онкология с возможностью формирования итогового заключения и персонализированных рекомендаций по дальнейшему обследованию, мерах профилактики хронических заболеваний и здоровому образу жизни (патент на изобретение №2693160, свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020611264, №2023615070 [25–27]).

РАЗРАБОТКА МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Для проведения многопрофильного комплексного анкетного скрининга здоровья были сформулированы 198 информационных запросов, в том числе 6 – для оценки физических данных обследуемого, 4 – приверженности здоровому образу жизни и 8 вопросов по самооценке эмоционально-личностной сферы. Они носят характер закрытых: имеется возможность ответить «да», «нет». Ряд вопросов включает цепную реакцию уточняющих запросов, или ветвление. В основе такого параметрического подхода лежит принцип оцифровки каждого признака, который участвует в оценке риска по всем пяти профилям со своим определенным весом. В результате суммирования веса угрозы происходит расчет риска, исходя из которого формируется степень его выраженности: низкая, средняя и высокая. Построение вопросов соответствует методике врачебного осмотра – по системам организма, включая данные анамнеза, состояние сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, эндокринной системы, а также онкологическую настороженность [16].

Все анкеты являются оригинальными [19] (свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ №2021663016, №2021662852, №2021662889, №2021662942, №2021662867 [28–32]). Всего по итогам разработки телемедицинской технологии получены 15 свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Одной из особенностей нашей программы является использование в качестве оценки ФР ХНИЗ не нозологической единицы, а профиля патологии. Под термином «Профиль патологии» мы подразумеваем набор аналитических признаков, характеристик объективного обследования, жалоб, сортированных по группам (классам) нозологических форм [16].

Также одним из важных преимуществ программы среди существующих аналогов являются разработанные нами персонализированные рекомендации, которые делятся на базовые и профильные [4, 14, 16] (свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023611569, №2023612798, №2023613576 [33–35]).

В основе разработки медицинского обеспечения телемедицинской системы лежат информационные бюллетени ВОЗ, актуальные нормативные и правовые документы ведущих международных и отечественных профессиональных сообществ по лечению и профилактике ХНИЗ⁷ [2, 36]. Предложенная телемедицинская система направлена на выявление рисков и имеет профилактическую направленность.

На сегодняшний день наша телемедицинская программа (технология) дистанционного скрининга ХНИЗ была

⁶ Перечень поручений по итогам конференции «Путешествие в мир искусственного интеллекта». Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/70418>.

⁷ WHO. Noncommunicable diseases: Mortality. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality>; Приказ Минздрава РФ от 15.01.2020 №8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_344362/; Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>; Приказ Минздрава РФ от 29.10.2020 №1177н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний организации и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012030043>.

● **Рисунок 1.** Распределение обследуемых в зависимости от степени риска

● **Figure 1.** Distribution of examined subjects according to risk degrees



апробирована на базе Городской поликлиники №76 Санкт-Петербурга для проведения первого этапа медицинского осмотра студентов-первокурсников (соглашение о сотрудничестве ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», ООО «Интеллектуальные программные системы», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №76» от 15.12.2022). Согласно административно-организационной модели медицинского обеспечения данной возрастной группы населения, определенной положениями Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, предполагается прикрепление студенческой молодежи к конкретному амбулаторно-поликлиническому учреждению – Городской поликлинике №76. Так, за поликлиникой закреплены 14 вузов, территориально расположенных в разных районах города с общим количеством первокурсников 14 720 чел.

Появление нового веб-сервиса с возможностью самостоятельной проверки своего здоровья и получения рекомендаций вызвало большой интерес среди студентов. Так, в обследовании с помощью дистанционного скрининга по пяти профилям патологии (кардиология, гастроэнтерология, эндокринология, пульмонология, онкология) приняли участие 3155 студентов 4 вузов из 6881 чел., подлежащего медицинскому осмотру. Средний возраст составил $19,6 \pm 1,5$ года, мужчины – 1480 (46,9%) и женщины – 1675 (53,1%). Среди обследуемых – студенты из 83 регионов РФ.

По результатам анализа данных обследования высокая степень риска была выявлена у 369 (11,7%) чел., средняя – у 975 (30,9%) и низкая – у 1811 (57,4%) (рис. 1). Ранжирование по степени выраженности рисков позволяет разделить потоки пациентов по мере необходимости врачебной консультации. Так, в консультации врача в первую очередь нуждаются лица с высокой степенью риска, во вторую – пациенты со средней степенью риска, а в третью – с низкой степенью риска в зависимости от конкретного выявленного ФР и (или) при появлении жалоб.

● **Рисунок 2.** Распределения рисков заболеваний по профилям патологии

● **Figure 2.** Distribution of disease risks according to pathology profiles



Подобная градация позволяет снизить нагрузку и на врача, и на медицинское учреждение в целом. При этом пациенты не остаются без внимания, они могут самостоятельно начать снижать интенсивность ФР, следуя подробным персонализируемым рекомендациям, предложенным программой по итогам прохождения скрининга.

Наличие рисков по одному профилю патологии было определено у 767 (24,3%) обследованных, по двум – у 514 (16,3%), по трем – у 530 (16,8%), по четырем – у 685 (21,7%) и по пяти – у 659 (20,9%) соответственно. Большая часть обследуемых – 2388 (75,7%) – имеет ФР по двум и более профилям патологии, что указывает на сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом. Наличие так называемой коморбидности требует целостного систематизированного подхода к диагностическому, лечебному и профилактическому процессу, поскольку она значительно отягощает течение ХНИЗ и снижает качество жизни пациентов [37].

В зависимости от выявленных ФР было установлено, что с наибольшей частотой обследуемых беспокоят жалобы со стороны эндокринной, пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы и онкологическая настороженность, что согласуется со статистическими данными по распространенности заболеваний, входящих в выбранные нами профили патологии (рис. 2).

Также обращают на себя внимание результаты самооценки эмоционально-личностной сферы. Так, раздражительность встречается в 12,6% случаев, эмоциональная лабильность – у 10,5%, плаксивость – у 6,2%, потеря интереса к окружающему миру – у 5,9%, эгоистичность – у 3,1%, конфликтность – у 3%, снижение самокритичности – у 1,2% обследуемых. На наличие пребывания в стрессовой ситуации пожаловались 21,6% пациентов. Нарушение режима сна и бодрствования отмечают 15,9%, а малоподвижный образ жизни – 8,9% обследуемых.

14,2% опрошенных жалуются на сонливость. О наличии хронических и наследственных заболеваний знают 8,5% опрошенных, и 8,1% на постоянной основе принимают лекарственные препараты. При этом 9,8% анкетированных имеют такую пагубную привычку, как курение, и только 3,2% сознаются в употреблении алкоголя.

Промежуточные результаты исследования в очередной раз показывают, что переход к новым социальным условиям вызывает активную мобилизацию физических и психоэмоциональных возможностей организма человека, которые при чрезмерных нагрузках способны повышать степень активности ФР ХНИЗ. Именно в этот период, пока отсутствуют органические изменения, необходимо проводить мероприятия, направленные на их раннее выявление, в том числе с использованием многопрофильного дистанционного скрининга [14, 16].

Оценка эффективности проекта была выполнена на основе расчета ключевых показателей эффективности (КПЭ). Классические методы анализа эффективности инвестиционного проекта предполагают построение финансовой модели для последующего анализа денежного потока и инвестиционной КПЭ. В нашем случае целесообразно провести оценку эффективности скрининга на основании расчета эффектов от факторов проекта с точки зрения их влияния на КПЭ.

Для правильной оценки действия факторов производится экономический расчет в соответствии со следующим алгоритмом [38]:

- 1) сбор исходных данных по проекту;
- 2) выявление факторов, влияющих на эффективность проекта (далее – факторы влияния);
- 3) построение дерева КПЭ;
- 4) разработка финансовой модели, включая вычисление изменения денежного потока в результате реализации проекта;

- 5) расчет КПЭ;
- 6) выполнение анализа чувствительности КПЭ к изменению факторов влияния;
- 7) выводы по проекту.

Для выполнения корректного расчета необходимо структурировать логическую цепочку от факторов влияния до КПЭ. С этой целью нами было выделено 4 уровня показателей в зависимости от их влияния на экономическую эффективность (снизу вверх):

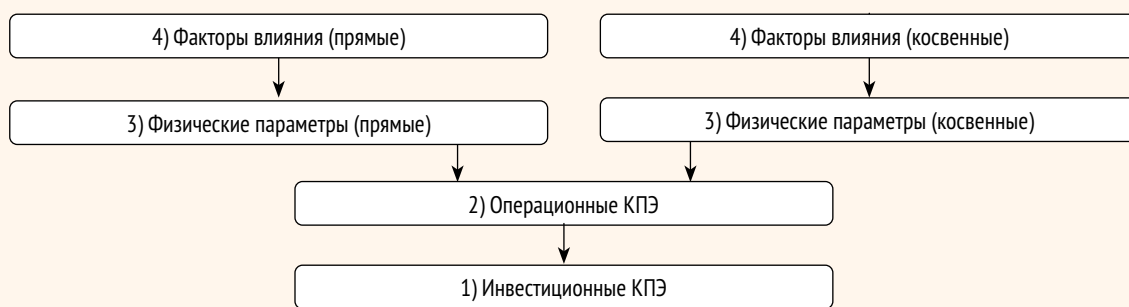
- 4) факторы влияния проектов: определяются непосредственно объекты влияния проектов на одну базовую операцию в измеримых физических показателях (метрик);
- 3) физические параметры: рассчитывается эффект от реализации проекта в натуральных и (или) физических показателях;
- 2) операционные КПЭ: фиксируются в денежном выражении инкрементальные эффекты от реализации программы и (или) группы проектов программ, а также производится расчет изменения денежного потока организации в результате реализации проекта;
- 1) инвестиционные КПЭ: рассчитываются показатели экономической эффективности – NPV (чистая приведенная стоимость), IRR (внутренняя норма доходности), RBP (срок окупаемости), DPBP (дисконтированный срок окупаемости проекта), которые определяются путем формирования денежных потоков по проектам исходя из операционных КПЭ по годам, полных затрат на реализацию программы, включая затраты на их внедрение и сервисное обслуживание, как капитального (CapEx), так и операционного (OpEx) характера.

Для нашего проекта мы рассчитали факторы влияния (прямые и косвенные эффекты), а также их стоимостные значения на одно лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ) (табл. 1). Подобные расчеты производятся

- **Таблица 1.** Оценка факторов влияния и их стоимостных значений на одно лечебно-профилактическое учреждение
- **Table 1.** Assessment of impact factors and their cost values per healthcare facility

Наименование фактора влияния	Единица измерения	Значение до	Изменение (экономия)	Значение после	Стоимость единицы	Величина эффекта на единицу	Доля выборки, %	Количество, ед.	Величина эффекта на объем, тыс. руб.
Прямые эффекты									
Сокращение времени приема терапевтом	мин	15	7	8	0,054	0,380	100	3155	1199
Сокращение времени приема специалистом	мин	20	7	13	0,041	0,285	77	2415	688
Оптимизация маршрутизации	мин	15	15	0	0,054	0,814	77	2415	1966
Сокращение количества поездок	поездка	6	2	4	0,130	0,260	90	2840	738
Косвенные эффекты									
Сокращение периода нетрудоспособности	чел/день	7	6	1	3,162	18,969	4	132	2504
Сокращение затрат на лечение	чел/тыс. руб.	7	1	6	3,000	3,000	4	132	396
Итого	-	-	-	-	-	-	-	-	7491

● **Рисунок 3.** Дерево ключевых показателей эффективности
 ● **Figure 3.** Key performance indicator tree



КПЭ – ключевые показатели эффективности.

● **Таблица 2.** Суммарная экономия от внедрения продукта по основным факторам влияния, тыс. руб. в год
 ● **Table 2.** Total savings resulting from the product launch according to the main impact factors, thousand roubles per year

Показатель	Всего	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Номер периода	–	0	1	2	3	4	5	6	7
Сокращение времени приема терапевта	–9588	–1199	–1199	–1199	–1199	–1199	–1199	–1199	–1199
Сокращение времени приема специалиста	–5504	–688	–688	–688	–688	–688	–688	–688	–688
Оптимизация маршрутизации	–15 727	–1966	–1966	–1966	–1966	–1966	–1966	–1966	–1966
Сокращение количества поездок	–5906	–738	–738	–738	–738	–738	–738	–738	–738
Сокращение периода нетрудоспособности	–20 032	–2504	–2504	–2504	–2504	–2504	–2504	–2504	–2504
Сокращение затрат на лечение	–3168	–396	–396	–396	–396	–396	–396	–396	–396
Итого	–59 926	–7491	–7491	–7491	–7491	–7491	–7491	–7491	–7491

для доказательства значимости и существенности экономического эффекта от внедрения проекта в области телемедицины.

Как видно из представленных данных, использование скрининга в ЛПУ позволит заметно сэкономить время на прием одного пациента, сократить ставшую ненужной поездку и время приема врача, а также с определенной вероятностью осуществить ранний скрининг ФР заболевания и сократить затраты на лечение.

Для выявления взаимосвязи между факторами влияния и расчета изменений денежного потока при условии реализации нашего проекта необходимо построить дерево КПЭ (рис. 3).

Представленное дерево КПЭ отображает логику расчета влияния изменения базовых метрик на экономическую эффективность проекта в целом.

Дальнейшие построения и вычисления производятся непосредственно в финансовой модели, где факторы влияния (эффекты) являются исходными данными. Следующий этап вычисления заключается в своде денежных потоков по всему проекту: экономия от внедрения продукта, расходы на эксплуатацию и инвестиции (табл. 2).

Как следует из табл. 2, внедрение нашего проекта позволяет сократить время приема медицинским персоналом пациента, выделенное на сбор анамнеза, на 7 мин, что дает возможность сосредоточиться на осмотре, разборе более сложного случая, самообразовании и пр.

Оптимизация маршрутизации также позволяет пациенту, минуя терапевта, записаться к специалисту согласно выявленной степени риска по профилю. Также программа сгенерирует итоговое заключение с персонализированными рекомендациями по дальнейшему обследованию и здоровому образу жизни. Поскольку дистанционный скрининг подразумевает прохождение обследования на расстоянии, то это способствует снижению затрат на транспортные расходы. Выявления ФР ХНИЗ на раннем, донологическом этапе способствует сокращению периода временной нетрудоспособности и, следовательно, снижению затрат на лечение в целом. Так, годовая сумма экономии бюджета в одном ЛПУ составляет 7491 тыс. руб., а за 8 лет – почти 60 млн руб. без учета инфляции.

Также нами был просчитан суммарный денежный поток по проекту как разница между операционным и инвестиционным денежным потоком, что является базой для расчета дисконтированного денежного потока и инвестиционных КПЭ. Так, было установлено, что проект имеет положительный денежный поток уже в первый год после внедрения, и это связано с тем, что установленное программное обеспечение сразу же приносит существенную экономию. Чистая приведенная стоимость по проекту составила 39,6 млн руб. на одно ЛПУ. Срок окупаемости меньше шага расчета (один год) не фиксируется, что характеризует проект как высокоэффективный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная методика оценки КПЭ проекта позволяет корректно оценить его экономическую эффективность с использованием телемедицинской технологии на основе построения дерева КПЭ. Получаемое в результате расчета изменение денежного потока выгодоприобретателя является надежной метрикой для расчета инвестиционных КПЭ. Экономическая эффективность проекта оценивается как очень высокая, а срок окупаемости – меньше шага расчета, составляющего один год. Помимо экономической эффективности, очевиден и социальный эффект, выражающийся в повышении уровня здоровья и качества жизни пациентов, что должно учитываться при принятии решения о внедрении программы для всеобщего пользования. Предложенный алгоритм расчета впервые применен для оценки эффективности именно телемедицинской системы.

Нет сомнений, что сегодня мы являемся участниками одного из самых революционных этапов трансформации здравоохранения, которое в ближайшее десятилетие изменится так, как оно не менялось на протяжении последних ста лет. В этот переходный период важной задачей является обеспечение доказательной базой новых предлагаемых продуктов по их эффективности,

безопасности и экономической выгоде. В связи с этим необходимо проводить масштабные клинические исследования с привлечением экспертов, ученых, разработчиков и представителей практического здравоохранения. Важно выстроить надежную систему отбора для вывода на рынок и внедрения в рутинную клиническую практику только тех продуктов и услуг, которые действительно позволяют обеспечить достижение стратегических задач здравоохранения по сокращению неэффективных расходов, снижению заболеваемости и смертности, повышению удовлетворенности пациентов качеством и доступностью медицинской помощи в первую очередь за счет снижения стоимости медицинских услуг. Так, разработанная нами программа дистанционного многопрофильного скрининга с успехом справляется с поставленными задачами.

Таким образом, телемедицинские технологии по праву причисляют к новым прорывным технологиям цифровой медицины, несмотря на то что их применение уже давно вошло в повседневную практику. Накопленные знания, доказательная база и опыт позволяют применять их в качестве ключевых инструментов цифровой трансформации современного здравоохранения.



Поступила / Received 27.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2023

Принята в печать / Accepted 14.03.2023

Список литературы / References

- Денисова Т.П., Шульдяков В.А., Тютляева Л.А., Черненко Ю.В., Алипова Л.Н., Саджая Л.А. Мониторинг распространенности заболеваний внутренних органов на примере патологии пищеварительной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(4):772–776. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2011/4/772>.
- Denisova T.P., Shuldyakov V.A., Tyutlyeva L.A., Chernenkov Yu.V., Alipova L.N., Sadzhaya L.A. Monitoring of internal diseases dissemination (digestive disorders). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(4):772–776. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2011/4/772>.
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
- Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
- Шаповал И.Н., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н. и др. *Здравоохранение в России*. М.: Росстат, 2019. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>.
- Shapoval I.N., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaichenko N.M., Kirillova G.N. et al. *Health care in Russia*. Moscow: Rosstat; 2019. 170 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>.
- Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Шаповалов В.В. Разработка медицинской методологии телемедицинского скрининга здоровья взрослого населения в амбулаторном звене для популяционного мониторинга хронических неинфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;(11):202–209. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-202-209>.
- Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Shapovalov V.V. Development of a medical methodology for telemedicine screening of adult health in outpatient settings for population monitoring of chronic noncommunicable diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(11):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-202-209>.
- Dendale P., Scherrenberg M., Sivakova O., Frederix I. Prevention: From the cradle to the grave and beyond. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(5):507–511. <https://doi.org/10.1177/2047487318821772>.
- Бондина В.М., Пильщикова В.В., Губарева Д.А., Пузанова Е.А. *Профилактика заболеваний*. Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет; 2016. 224 с. Режим доступа: <https://www.ksma.ru/wp-content/uploads/2022/09/UChEBNOE-POSOBIE-PO-PZ.pdf>.
- Bondina V.M., Pilshchikova V.V., Gubareva D.A., Puzanova E.A. *Disease prevention*. Krasnodar: Kuban State Medical University; 2016. 224 p. (In Russ.) Available at: <https://www.ksma.ru/wp-content/uploads/2022/09/UChEBNOE-POSOBIE-PO-PZ.pdf>.
- Броницкий Т.Л., Вишневский К.О., Гохберг Л.М., Зинина Т.С., Кочеткова О.В., Приворотская С.Г. и др. (ред.). *Развитие отдельных высокотехнологичных направлений: белая книга*. М.: Высшая школа экономики; 2022. 186 с. Режим доступа: https://www.economy.gov.ru/material/file/ba6a7585c4b23c85931aaee99682ad30/belaya_kniga_2022.pdf.
- Bronitsky T.L., Vishnevsky K.O., Gokhberg L.M., Zinina T.S., Kochetkova O.V., Privorotskaya S.G. et al. (eds.). *Development of individual high-tech areas: a white book*. Moscow: Higher School of Economics; 2022. 186 p. (In Russ.) Available at: https://www.economy.gov.ru/material/file/ba6a7585c4b23c85931aaee99682ad30/belaya_kniga_2022.pdf.
- Копылова О.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть 1: прекоцепционный, пренатальный и грудной периоды. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2647. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2647>.
- Kopylova O.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Drapkina O.M. Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2647. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2647>.
- Corchia C., Mastroiaco P. Health promotion for children, mothers and families: here's why we should "think about it before conception". *Ital J Pediatr*. 2013;39:68. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-68>.
- Алексеев С.Н., Дробот Е.В. *Профилактика заболеваний*. М.: Академия естествознания; 2015. 449 с. Режим доступа: <https://monographies.ru/en/book/view?id=524>.
- Alekseenko S.N., Drobot E.V. *Disease prevention*. Moscow: Academy of Natural Sciences; 2015. 449 p. (In Russ.) Available at: <https://monographies.ru/en/book/view?id=524>.
- Радченко В.Г., Добрица В.П., Леонтьева Н.В., Аниконова Л.И., Полякова В.В., Селиверстов П.В., Ермолов С.Ю. *Профилактика заболеваний внутренних органов*. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 2016. 48 с.

- Radchenko V.G., Dobritsa V.P., Leontyeva N.V., Anikonova L.I., Polyakova V.V., Seliverstov P.V., Ermolov S.Yu. *Prevention of diseases of internal organs*. St Petersburg: Mechnikov North-Western State Medical University; 2016. 48 p. (In Russ.)
12. Starfield B. Global health, equity, and primary care. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(6):511–513. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2007.06.070176>.
 13. Аксенова Е.И., Камынина Н.Н., Верзилина Н.Н. Мировые технологические тренды в медицине и здравоохранении. *Московская медицина*. 2021;(5):6–19. Режим доступа: <https://niiioz.ru/upload/iblock/6fa/6fa4af27737ee8a3fb70f906c0a37168.pdf>. Akseanova E.I., Kamynina N.N., Verzilina N.N. World technological trends in medicine and healthcare. *Moscow Medicine Journal*. 2021;(5):6–19. (In Russ.) Available at: <https://niiioz.ru/upload/iblock/6fa/6fa4af27737ee8a3fb70f906c0a37168.pdf>.
 14. Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Шаповалов В.В., Алешко О.В. Телемедицинские технологии: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2022;(23):366–372. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-366-372>. Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Shapovalov V.V., Aleshko O.V. Telemedical technologies: from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(23):366–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-366-372>.
 15. Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П., Биличенко Т.Н., Бубнова М.Г., Ипатов П.В. и др. *Профилактика хронических неинфекционных заболеваний: рекомендации*. М.; 2013. 128 с. Режим доступа: https://rcmp-nso.ru/profilam_mater/docs/dispan_1_5.pdf. Boytsov S.A., Chuchalin A.G., Arutyunov G.P., Bilichenko T.N., Bubnova M.G., Ipatov P.V. *Prophylaxis of chronic non-infectious diseases: recommendations*. Moscow; 2013. 128 p. (In Russ.) Available at: https://rcmp-nso.ru/profilam_mater/docs/dispan_1_5.pdf.
 16. Селиверстов П.В., Шаповалов В.В., Тishkov A.B., Бакаева С.Р. *Телемедицинские системы анкетного скрининга здоровья детского и взрослого населения*. СПб.: Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»; 2022. 158 с. Seliverstov P.V., Shapovalov V.V., Tishkov A.V., Bakaeva S.R. *Telemedicine systems for questionnaire screening of the health of children and adults*. St Petersburg: St Petersburg State Electrotechnical University “LETI”; 2022. 158 p. (In Russ.)
 17. Буранбаева Л.З., Жилина Е.В., Абрамов Н.Р. Телемедицина как направление развития рынка цифровых технологий в здравоохранении. *Вестник БИСТ (Башкирского института социальных технологий)*. 2021;(3):75–80. <https://doi.org/10.47598/2078-9025-2021-3-52-75-80>. Buranbaeva L.Z., Zhilina E.V., Abramov N.R. Telemedicine as a direction of development of the market of digital technologies in healthcare. *Vestnik BIST (Bashkir Institute of Social Technologies)*. 2021;(3):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.47598/2078-9025-2021-3-52-75-80>.
 18. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. *Здоровье. Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья*. СПб.: Коста; 2006. 432 с. Vorontsov I.M., Shapovalov V.V., Sherstyuk Yu.M. *Health. Experience in developing and justifying the use of automated systems for monitoring and screening diagnosis of health disorders*. St Petersburg: Kosta; 2006. 432 p. (In Russ.)
 19. Гусев А.В., Владимирский А.В., Голубев Н.А., Зарубина Т.В. Информатизация здравоохранения Российской Федерации: история и результаты развития. *Национальное здравоохранение*. 2021;(2):5–17. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.3.5-17>. Gusev A.V., Vladimirovskiy A.V., Golubev N.A., Zarubina T.V. Informatization of healthcare in the Russian Federation: history and results of development. *National Health Care (Russia)*. 2021;(2):5–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.3.5-17>.
 20. Пугачев П.С., Гусев А.В., Кобякова О.С., Кадыров Ф.Н., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Владимирский А.В. Мировые тренды цифровой трансформации отрасли здравоохранения. *Национальное здравоохранение*. 2021;(2):5–12. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.2.5-12>. Pugachev P.S., Gusev A.V., Kobayakova O.S., Kadyrov F.N., Gavrilov D.V., Novitskiy R.E., Vladimirovskiy A.V. Global trends in the digital transformation of the healthcare industry. *National Health Care (Russia)*. 2021;(2):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.2.5-12>.
 21. Васильковский С.А., Вишневецкий К.О., Гохберг Л.М., Демидкина О.В., Демьянова А.В. и др. *Цифровая экономика*. 2022. М.: Высшая школа экономики; 2022. 124 с. Режим доступа: <https://issek.hse.ru/mirror/pubs/share/552091260.pdf>. Vasilkovskiy S.A., Vishnevskiy K.O., Gokhberg L.M., Demidkina O.V., Demyanova A.V. and others. *Digital Economy*. 2022. Moscow: Higher School of Economics; 2022. 124 p. (In Russ.) Available at: <https://issek.hse.ru/mirror/pubs/share/552091260.pdf>.
 22. Аксенова Е.И., Введенский А.И. Профессиональные компетенции врача в телемедицине. *Вестник Авиценны*. 2021;(23(4)):500–509. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-4-500-509>. Akseanova E.I., Vvedenskiy A.I. Doctor's professional competences in telemedicine. *Avicenna Bulletin*. 2021;23(4):500–509. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-4-500-509>.
 23. Ходырева Л.А., Грицков И.О., Васильев А.О., Пушкар Д.Ю. Телемедицина: современные возможности и перспективы дальнейшего развития. *Московская медицина*. 2021;(3):90–96. Режим доступа: <https://niiioz.ru/upload/iblock/826/826d09368956df821178c6bcde20c828.pdf>. Khodyreva L.A., Gritskov I.O., Vasiliev A.O., Pushkar D.Yu. Telemedicine: current opportunities and prospects for further development. *Moscow Medicine Journal*. 2021;(3):90–96. (In Russ.) Available at: <https://niiioz.ru/upload/iblock/826/826d09368956df821178c6bcde20c828.pdf>.
 24. Козенко Ю.А., Козенко Т.Е. Управление маршрутизацией лечебного процесса посредством блокчейн-технологий. *Сибирская финансовая школа*. 2019;(3):25–27. Режим доступа: https://journal.safbd.ru/sites/default/files/articles/journal_sfs_safbd_2019-3-25-27.pdf. Kozenko Yu.A., Kozenko T.E. Management of the routing of the medical process through blockchain technologies. *Siberian Financial School*. 2019;(3):25–27. (In Russ.) Available at: https://journal.safbd.ru/sites/default/files/articles/journal_sfs_safbd_2019-3-25-27.pdf.
 25. Антипенко Н.В., Саввин В.В., Шаповалов В.В. *Телемедицинская система для дистанционного обследования здоровья и способ оценки риска наличия заболевания. Патент RU 2693160 C1, 01.07.2019*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2693160C1_20190701. Antipenko N.V., Savvin V.V., Shapovalov V.V. *Telemedicine system for remote health examination and a method for assessing the risk of a disease. Patent RU 2693160 C1, 01.07.2019*. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2693160C1_20190701.
 26. Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Бакаев М.И., Цурцумия Д.Б., Радченко В.Г., Бакулина Н.В. *Программа для автоматического расчета комплексной оценки рисков патологии по 5 профилям: кардиология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология, онкология. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020611264, 28.01.2020*. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/020/611/264/2020611264-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Bakaev M.I., Tsurtsuniya D.B., Radchenko V.G., Bakulina N.V. *Program for automatic calculation of a comprehensive assessment of the risks of pathology in 5 profiles: cardiology, gastroenterology, pulmonology, endocrinology, oncology. Certificate of state registration of the computer program No. 2020611264, 28.01.2020*. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/020/611/264/2020611264-00001/document.pdf>.
 27. Селиверстов П.В., Семенов К.П., Шаповалов В.В. *Программа дистанционного скрининга здоровья взрослого населения в виде веб-сервиса по расчету рисков хронических неинфекционных заболеваний на основе холистической цифровой модели знаний о здоровье. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023615070, 09.03.2023*. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/023/615/070/2023615070-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Semenov K.P., Shapovalov V.V. *A program for remote screening of adult health in the form of a web service for calculating the risks of chronic non-communicable diseases based on a holistic digital health knowledge model. Certificate of state registration of the computer program No. 2023615070, 09.03.2023*. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/023/615/070/2023615070-00001/document.pdf>.
 28. Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Бакаев М.И., Цурцумия Д.Б., Бакулина Н.В., Шаповалов В.В. *Программа для автоматического составления персонализированных рекомендаций по профилю патологии – кардиологии, в зависимости от выявленных рисков на основе телемедицинского скрининга. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021663016, 10.08.2021*. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/663/016/2021663016-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Bakaev M.I., Tsurtsuniya D.B., Bakulina N.V., Shapovalov V.V. *A program for the automatic compilation of personalized recommendations for the profile of pathology – cardiology, depending on the identified risks based on telemedicine screening. Certificate of state registration of the computer program No. 2021663016, 10.08.2021*. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/663/016/2021663016-00001/document.pdf>.
 29. Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Бакаев М.И., Цурцумия Д.Б., Бакулина Н.В., Шаповалов В.В. *Программа для автоматического составления персонализированных рекомендаций по профилю патологии – эндокринология, в зависимости от выявленных рисков на основе телемедицинского скрининга. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021662852, 06.08.2021*. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/662/852/2021662852-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Bakaev M.I., Tsurtsuniya D.B., Bakulina N.V., Shapovalov V.V. *The program for the automatic compilation of personalized*

- recommendations on the pathology profile – endocrinology, depending on the identified risks based on telemedicine screening. Certificate of state registration of the computer program No. 2021662852, 06.08.2021. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/662/852/2021662852-00001/document.pdf>.
30. Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Бакаев М.И., Цурцумия Д.Б., Бакулина Н.В., Шаповалов В.В. Программа для автоматического составления персонализированных рекомендаций по профилю патологии – гастроэнтерология, в зависимости от выявленных рисков на основе телемедицинского скрининга. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021662889, 06.08.2021. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/662/889/2021662889-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Bakaev M.I., Tsurtsumiya D.B., Bakulina N.V., Shapovalov V.V. A program for the automatic compilation of personalized recommendations on the pathology profile – gastroenterology, depending on the identified risks based on telemedicine screening. Certificate of state registration of the computer program No. 2021662889, 06.08.2021. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/662/889/2021662889-00001/document.pdf>.
 31. Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Бакаев М.И., Цурцумия Д.Б., Бакулина Н.В., Шаповалов В.В. Программа для автоматического составления персонализированных рекомендаций по профилю патологии – онкология, в зависимости от выявленных рисков на основе телемедицинского скрининга. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021662942, 06.08.2021. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/662/942/2021662942-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Bakaev M.I., Tsurtsumiya D.B., Bakulina N.V., Shapovalov V.V. The program for the automatic compilation of personalized recommendations for the profile of pathology – oncology, depending on the identified risks based on telemedicine screening. Certificate of state registration of the computer program No. 2021662942, 06.08.2021. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/662/942/2021662942-00001/document.pdf>.
 32. Селиверстов П.В., Бакулина Н.В., Шаповалов В.В., Бакаева С.Р., Бакаев М.И., Цурцумия Д.Б. Программа для автоматического составления персонализированных рекомендаций по профилю патологии – пульмонология, в зависимости от выявленных рисков на основе телемедицинского скрининга. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021662867, 06.08.2021. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/662/867/2021662867-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Bakulina N.V., Shapovalov V.V., Bakaeva S.R., Bakaev M.I., Tsurtsumiya D.B. A program for the automatic compilation of personalized recommendations for the pathology profile – pulmonology, depending on the identified risks based on telemedicine screening. Certificate of state registration of the computer program No. 2021662867, 06.08.2021. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/662/867/2021662867-00001/document.pdf>.
 33. Селиверстов П.В., Гриневич В.Б., Бакаева С.Р., Бакаев М.И., Шаповалов В.В., Кравчук Ю.А., Радченко В.Г. Программа для автоматической генерации комплексных персонализированных рекомендаций по ведению здорового образа жизни на основе оценки рисков патологии по профилю гастроэнтерология. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023611569, 23.01.2023. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/023/611/569/2023611569-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Grinevich V.B., Bakaeva S.R., Bakaev M.I., Shapovalov V.V., Kravchuk Yu.A., Radchenko V.G. A program for automatic generation of complex personalized recommendations for maintaining a healthy lifestyle based on the risk assessment of pathology in the field of gastroenterology. Certificate of state registration of the computer program No. 2023611569, 23.01.2023. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/023/611/569/2023611569-00001/document.pdf>.
 34. Селиверстов П.В., Гриневич В.Б., Бакаева С.Р., Бакаев М.И., Шаповалов В.В., Кравчук Ю.А., Радченко В.Г. Программа для автоматической генерации комплексных персонализированных рекомендаций по ведению здорового образа жизни на основе оценки рисков патологии по профилю эндокринология. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023612798, 08.02.2023. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/023/612/798/2023612798-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Grinevich V.B., Bakaeva S.R., Bakaev M.I., Shapovalov V.V., Kravchuk Yu.A., Radchenko V.G. A program for automatic generation of complex personalized recommendations for maintaining a healthy lifestyle based on the risk assessment of pathology in the profile of endocrinology. Certificate of state registration of the computer program No. 2023612798, 08.02.2023. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/023/612/798/2023612798-00001/document.pdf>.
 35. Селиверстов П.В., Гриневич В.Б., Бакаева С.Р., Бакаев М.И., Шаповалов В.В., Кравчук Ю.А., Радченко В.Г. Программа для автоматической генерации комплексных персонализированных рекомендаций по ведению здорового образа жизни на основе оценки рисков патологии по профилю кардиология. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023613576, 16.02.2023. Режим доступа: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/023/613/576/2023613576-00001/document.pdf>. Seliverstov P.V., Grinevich V.B., Bakaeva S.R., Bakaev M.I., Shapovalov V.V., Kravchuk Yu.A., Radchenko V.G. A program for automatic generation of complex personalized recommendations for maintaining a healthy lifestyle based on the risk assessment of pathology in the profile of cardiology. Certificate of state registration of the computer program No. 2023613576, 16.02.2023. (In Russ.) Available at: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/023/613/576/2023613576-00001/document.pdf>.
 36. Оганов Р.Г., Драпкина О.М. (ред.). Основные принципы изменения образа жизни у больных с коморбидностью ХНИЗ. М.: Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 2018. 126 с. Режим доступа: https://ocmp42.ru/f/osnovnyye_printsipy_izmeneniya_obraza_zhizni_u_bolnykh_s_komorbidnostyu_khniz.pdf. Oganov R.G., Drapkina O.M. (eds.). Basic principles of lifestyle changes in patients with comorbidity of chronic NCDs. Moscow: National Medical Research Center for Preventive Medicine; 2018. 126 p. (In Russ.) Available at: https://ocmp42.ru/f/osnovnyye_printsipy_izmeneniya_obraza_zhizni_u_bolnykh_s_komorbidnostyu_khniz.pdf.
 37. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Серов В.А., Мензоров М.В. Коморбидность в клинической медицине. Ульяновск: Ульяновский государственный университет; 2016. 28 с. Режим доступа: https://ulsu.ru/media/documents/E._В._Ефремова_А._М._Шутов_В._А._Серов_М._В._Мензоров_КОМОРБИДНОСТЬ_В_КЛИНИЧЕСКОЙ_МЕДИЦИНЕ.pdf. Efremova E.V., Shutov A.M., Serov V.A., Menzorov M.V. Comorbidity in clinical medicine. Ulyanovsk: Ulyanovsk State University; 2016. 28 p. (In Russ.) Available at: https://ulsu.ru/media/documents/E._В._Ефремова_А._М._Шутов_В._А._Серов_М._В._Мензоров_КОМОРБИДНОСТЬ_В_КЛИНИЧЕСКОЙ_МЕДИЦИНЕ.pdf.
 38. Парменер Д. Ключевые показатели эффективности. Разработка, внедрение и применение решающих показателей. М.: Олимп-Бизнес; 2008. 288 с. Режим доступа: <https://fictionbook.ru/static/trials/09/69/32/09693259.a4.pdf>. Parmenter D. Key Performance Indicators: Developing, Implementing, and Using Winning KPIs. Hoboken, NJ.: John Wiley & Sons; 2007. 236 p.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Селиверстов П.В.
 Концепция и дизайн исследования – Васин А.В.
 Написание текста – Селиверстов П.В., Безручко Д.С.
 Сбор и обработка материала – Селиверстов П.В.
 Обзор литературы – Алешко О.В.
 Перевод на английский язык – Селиверстов П.В.
 Анализ материала – Безручко Д.С.
 Статистическая обработка – Семенов К.П.
 Редактирование – Шаповалов В.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Гриневич В.Б.

Contribution of authors:

Concept of the article – Pavel V. Seliverstov
 Study concept and design – Andrey V. Vasin

Text development – Pavel V. Seliverstov, Denis S. Bezruchko
Collection and processing of material – Pavel V. Seliverstov
Literature review – Oksana V. Aleshko
Translation into English – Pavel V. Seliverstov
Material analysis – Denis S. Bezruchko
Statistical processing – Konstantin P. Semenov
Editing – Valentin V. Shapovalov
Approval of the final version of the article – Vladimir B. Grinevich

Информация об авторах:

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>; seliverstov-pv@yandex.ru

Безручко Денис Сергеевич, к.э.н., заведующий учебной лабораторией «Моделирование и цифровизация социально-экономических систем», Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого; 195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-6891-5261>; dbezru@mail.ru

Васин Андрей Владимирович, д.б.н., профессор РАН, директор Института биомедицинских систем и биотехнологий, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого; 195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-1391-7139>; vasin_av@spbstu.ru

Гриневич Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>; szgc@yandex.ru
Семенов Константин Петрович, программист, ООО «Интеллектуальные программные системы»; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 37, лит. А; k_semenov@mail.ru

Алешко Оксана Валерьевна, к.м.н., главный врач, Городская поликлиника №76; 194021, Россия, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0978-043X>; p76@zdrav.spb.ru

Шаповалов Валентин Викторович, д.м.н., профессор кафедры биотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-9764-4018>; valshapovalov@mail.ru

Information about authors:

Pavel V. Seliverstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>; seliverstov-pv@yandex.ru

Denis S. Bezruchko, Cand. Sci. (Econ.), Head of the Educational Laboratory "Modeling and Digitalization of Socio-Economic Systems", Peter the Great St Petersburg Polytechnic University; 29, Politekhnikeskaya St., St Petersburg, 195251, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6891-5261>; dbezru@mail.ru

Andrey V. Vasin, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Biomedical Systems and Biotechnologies, Peter the Great St Petersburg Polytechnic University; 29, Politekhnikeskaya St., St Petersburg, 195251, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1391-7139>; vasin_av@spbstu.ru

Vladimir B. Grinevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Department (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>; szgc@yandex.ru

Konstantin P. Semenov, Programmer, Intelligent Software Systems; 37A, Kantemirovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; k_semenov@mail.ru
Oksana V. Aleshko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, City Polyclinic No. 76; 11, Bldg. 1, Khlopin St., St Petersburg, 194021, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0978-043X>; p76@zdrav.spb.ru

Valentin V. Shapovalov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Biotechnical Systems, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V.I. Ulyanov (Lenin); 5, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9764-4018>; valshapovalov@mail.ru

Особенности нейропсихологических характеристик у пациентов с артериальной гипертензией

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

Б.Г. Драницына¹, <https://orcid.org/0000-0003-3094-0338>, dranibibi@gmail.com

Д.Б. Устарбекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3184-6397>, diana.ust@gmail.com

А.И. Ищук^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1590-3993>, alexsandrianna@mail.ru

Л.А. Капустина¹, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, ludakapustina@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Российский государственный гуманитарный университет; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 6

Резюме

Введение. Значимое патогенетическое влияние артериальной гипертензии на развитие когнитивных и психоэмоциональных нарушений, с одной стороны, и отсутствие алгоритмов по выявлению и дальнейшему ведению пациентов с коморбидными нейрокогнитивными нарушениями в терапевтической практике, с другой стороны, обуславливает актуальность изучения данной проблемы.

Цель. Изучить нейропсихологические характеристики у пациентов с артериальной гипертензией в терапевтической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 508 пациентов с артериальной гипертензией. Всем участникам исследования было проведено клиническое обследование и нейропсихологическое тестирование: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), таблицы Шульте, тест вербальных категориальных ассоциаций, тест слежения, самоопросник астении MFI-20, тест Ридера, опросник на уровень жизненного истощения (ЖИ, The Maastricht Questionnaire), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Результаты. Анализ результатов нейропсихологического тестирования пациентов с АГ показал, что практически все использованные методики показали отклонение от нормативных значений у большинства участников исследования. У 85% пациентов было выявлено снижение интегрального показателя когнитивных функций, оцененного в баллах по MoCA-тесту; в тесте слежения – увеличение времени выполнения части А у 74% и части В у 83% пациентов, а также отмечена большая разница между временем, затраченным на выполнение частей В и А данного теста; снижение скорости выполнения теста Шульте у 49% пациентов. Результаты тестов, отражающих психоэмоциональное состояние пациентов: высокий уровень психоэмоционального напряжения у 80,5%, жизненного истощения – у 78% и утомляемости – у 96%.

Выводы. В настоящем исследовании у пациентов с АГ при проведении нейропсихологического тестирования было выявлено снижение не только интегрального показателя когнитивных функций, но и отдельных параметров когнитивного спектра, таких как концентрация внимания, скорость обработки информации, память, речевая функция и управляющие функции, в сочетании с высоким уровнем психоэмоционального напряжения, утомляемости и тревожности.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, тревога, депрессия, астения, артериальная гипертензия, нейропсихологическое тестирование

Для цитирования: Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Устарбекова Д.Б., Ищук А.И., Капустина Л.А. Особенности нейропсихологических характеристик у пациентов с артериальной гипертензией. *Медицинский совет.* 2023;17(6):322–329. <https://doi.org/10.21518/ms2023-085>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of neuropsychological characteristics of patients with arterial hypertension

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

Bibigul G. Dranitsyna¹, <https://orcid.org/0000-0003-3094-0338>, dranibibi@gmail.com

Diana B. Ustarbekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3184-6397>, diana.ust@gmail.com

Aleksandra G. Ishchuk^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1590-3993>, alexsandrianna@mail.ru

Lyudmila A. Kapustina¹, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, ludakapustina@mail.ru

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

² Russian State University for the Humanities; 6, Miusskaya Sq., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. The significant pathogenetic effect of arterial hypertension on the development of cognitive and psycho-emotional disorders, on the one hand, and the lack of algorithms for identifying and managing patients with comorbid neurocognitive disorders in therapeutic practice, on the other hand, determines the relevance of studying this problem.

Aim. To study neuropsychological characteristics of patients with arterial hypertension in therapeutic practice.

Materials and methods. A total of 508 patients with arterial hypertension were enrolled in the study. All study participants underwent the clinical examination and neuropsychological tests: Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA test), Schulte tables, Categorical Verbal Fluency Test, Tracking Test, MFI-20 asthenia self-assessment questionnaire, Reeder's Test, Maastricht Questionnaire, and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Results. The analysis of neuropsychological testing results of patients with hypertension showed that almost all the techniques identified deviations from the reference ranges in most of the study subjects. 85% of patients had decreased total score of cognitive functions assessed in terms of MoCA test scores, 83% of patients showed increased time in performing tracking test part A and 74% patients showed increased time in performing part B, and there was also a large difference between the time spent on performing parts B and A of the test; 49% of patients demonstrated decreased speed in performing the Schulte test. The psycho-emotional state test results showed a high level of psycho-emotional stress in 80.5%, vital exhaustion in 78% and fatigue in 96% of patients.

Conclusions. In this study, the neuropsychological testing results of patients with hypertension showed decreased total scores of cognitive functions and individual parameters of the cognitive spectrum, such as attention focusing, information processing speed, memory, speech function and executive functions combined with a high level of psycho-emotional stress, fatigue and anxiety.

Keywords: cognitive impairment, anxiety, depression, asthenia, arterial hypertension, neuropsychological testing

For citation: Shishkova V.N., Dranitsyna B.G., Ustarbekova D.B., Ishchuk A.G., Kapustina L.A. Features of neuropsychological characteristics of patients with arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):322–329. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-085>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность вопросов диагностики и коррекции когнитивных и психоэмоциональных нарушений в клинической практике врачей-терапевтов и кардиологов обусловлена, во-первых, высокой частотой встречаемости данных расстройств у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Во-вторых, нарушения в когнитивной и психоэмоциональной сфере значимо снижают качество жизни пациентов, ухудшают течение ССЗ, негативно отражаются на мотивации к изменению образа жизни и сводят к минимуму состояние приверженности к лечению [2, 3]. В свою очередь, развитие ССЗ многократно увеличивает риск формирования когнитивных и психоэмоциональных нарушений по сравнению со здоровыми лицами, что приводит к значительному ухудшению прогноза вследствие как макро- и микрососудистых осложнений, так и других причин смерти, включая попытки суицида [1, 2]. В-третьих, следует принять во внимание недостаточный на современном этапе уровень осведомленности врачей-терапевтов и кардиологов о рисках, связанных со сферой когнитивного и психоэмоционального состояния пациентов.

На сегодняшний день установлено, что артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым сосудистым фактором риска развития и прогрессирования когнитивного дефицита и психоэмоциональных расстройств у пациентов начиная уже с первых месяцев заболевания [4]. Следует подчеркнуть, что наиболее важное значение для последующего развития деменции

имеет начало АГ в молодом и среднем возрасте, особенно без получения адекватной и постоянной антигипертензивной терапии [5]. Патогенетическая связь АГ с когнитивными и психоэмоциональными нарушениями опосредована одновременным повреждением сосудов различного калибра в головном мозге, при этом крупные артерии страдают от ускоренного развития атеросклероза, а мелкие – от липогиалиноза, что приводит к уменьшению просвета сосудов, снижению их эластичности, реактивности и ухудшению мозговой перфузии [6]. С диффузным поражением пенетрирующих артерий, питающих глубинные подкорковые структуры мозга, связаны распространенные изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества больших полушарий, получивших название лейкоареоз [7]. Кроме того, ухудшение кровоснабжения головного мозга является пусковым механизмом, запускающим процессы нарушений в обмене белка амилоида, что способствует его накоплению и может стимулировать нейродегенеративный процесс, характерный для болезни Альцгеймера, особенно у лиц с генетической предрасположенностью [8]. В исследованиях было показано, что АГ является фактором риска как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера, а также их комбинации – смешанной деменции [9]. С развитием когнитивных нарушений тесно связаны психоэмоциональные расстройства, которые рассматриваются исследователями в качестве связующего звена между АГ и когнитивными нарушениями. Было показано, что у пациентов с АГ тревожные или депрессивные расстройства выявляются в 52% случаев [10]. В нашей стране, согласно данным эпидемиологического исследования, распространенность АГ у населения в возрасте 25–64 лет составляет 44%, и при этом лишь 42,9% мужчин и 53,7% женщин, получающих антигипертензивную

терапию, достигают целевых уровней артериального давления [11]. Согласно прогнозам экспертов, к 2025 г. число пациентов с АГ возрастет во всем мире на 20% и составит около 1,5 млн человек [12].

Принимая во внимание все факторы влияния и взаимосвязи АГ с развитием нарушений в когнитивной и психоэмоциональной сфере, представляется актуальным изучение возможности раннего выявления когнитивных и психоэмоциональных нарушений у данной категории пациентов. Таким образом, **целью** настоящего исследования явилось изучение нейропсихологических характеристик у пациентов с АГ в терапевтической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 508 пациентов с АГ, обратившихся в ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, соответствовавших критериям включения/исключения.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, имеющие АГ.
2. Подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения:

1. Установленный диагноз деменции.
2. Установленный диагноз алкогольной или наркотической зависимости.
3. Установленное иное психиатрическое заболевание.
4. Отсутствие вербальной коммуникации с пациентом.
5. Прогрессирующее онкологическое заболевание.
6. Перенесенный инсульт.
7. ЧМТ в анамнезе.

Всем включенным участникам исследования было проведено клиническое обследование: анализ жалоб и анамнеза, в т. ч. семейного, оценка общего состояния, наличие вредных привычек, измерение артериального давления, анализ антропометрических параметров: рост, вес, индекс массы тела, выявление возможных обратимых факторов риска развития когнитивных нарушений.

Нейропсихологическое тестирование проводилось всем включенным участникам исследования и включало тесты: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), таблицы Шульте, тест вербальных ассоциаций (категориальные ассоциации), тест слежения (Trail Making Test – TMT), самоопросник астении (MFI-20), тест на уровень стресса (тест Ридера в адаптации О. Копиной) и опросник на уровень жизненного истощения (ЖИ, The Maastricht Questionnaire); наличие тревоги и депрессии определялось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Для статистической обработки данных применяли программу SPSS 20.0. Количественные данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана (Median), Q25 – 25-й процентиль, Q75 – 75-й процентиль; номинальные и категориальные данные – n/f, где n – абсолютное число, f – доля (частота), 95%-ный доверительный интервал для долей рассчитан по методу Уилсона. Для анализа количественных данных использовали непараметрический критерий U Манна – Уитни. При проведении кор-

реляционного анализа использовался критерий ранговой корреляции Кендалла t_b . Интерпретация полученных значений статистических критериев силы взаимосвязи осуществлялась согласно рекомендациям Rea & Parker.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 508 пациентов, поступивших на лечение в терапевтический и кардиологический стационары ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России. Основные клинические и демографические характеристики обследованных пациентов представлены в *табл. 1*. При рассмотрении клинических аспектов обращают на себя внимание значимые доли традиционных сосудистых и метаболических, а также новых инфекционных факторов риска когнитивных и психоэмоциональных нарушений в группе участников исследования: избыточная масса тела (39%) и ожирение (45%), сердечно-сосудистые заболевания (34%), а также перенесенная новая коронавирусная инфекция (23%) менее чем за 6 мес. до включения в настоящее исследование.

Результаты общего нейропсихологического обследования участников исследования представлены в *табл. 2*. Оценка распределения нарушений по степени выраженности когнитивного дефекта и психоэмоциональных нарушений показана в *табл. 3*. Согласно полученным

● **Таблица 1.** Клинико-антропометрические данные
● **Table 1.** Clinical and anthropometric measures

Параметр	Значение
Количество участников, чел.	508
Возраст, лет	66 (57; 72)
Пол: • жен. • муж.	300/0,591 208/0,409
Рост, см	172 (161; 177)
Вес, кг	85 (79; 94)
ИМТ, кг ² /м	29,3 (27,4; 33,3)
Курение: • нет • да	326/0,642 282/0,358
САД, мм рт. ст.	152 [140; 160]
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 90]
ИМТ: • 18,5–24,9 • 25,0–29,9 • 30,0–34,9 • >35,0	60/0,118 (0,093; 0,149) 197/0,388 (0,346; 0,431) 162/0,319 (0,280; 0,361) 89/0,175 (0,145; 0,211)
ССЗ (ХСН, ИБС, ФП)	174/0,343 (0,303; 0,385)
Гастроэнтерологические заболевания	78/0,154 (0,125; 0,188)
Патология опорно-двигательной системы	35/0,069 (0,050; 0,094)
Перенесенный COVID-19	116/0,228 (0,194; 0,266)

Примечание. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей Me [Q25; Q75] или количества/доли и 95% доверительного интервала n/f (CI 95%). 95% доверительный интервал долей рассчитан по методу Уилсона.

● **Таблица 2.** Результаты нейропсихологического исследования
● **Table 2.** Neuropsychological testing results

Параметр	Значение Me [Q25; Q75]
Опросник ЖИ, баллы	7 [5; 10]
Тест Ридера, баллы	
• муж.	1,9 [1,4; 2,9]
• жен.	2,0 [1,6; 2,7]
Тест Шульте (эффективность работы), с	49,8 [40,2; 61,0]
Тест ассоциации (категориальный), слов	15 [10; 20]
Trial Making Test (A), с	46 [32; 67]
Trial Making Test (B), с	115 [84; 158]
Trial Making Test (D(B-A)), с	64 [39; 92]
MFI-20, баллы	56 [47; 68]
МоСА-тест, баллы	23 [20; 26]
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога), баллы	7 [5; 9]
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия), баллы	7 [4; 9]

Примечание. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей Me [Q25; Q75].

данным нейропсихологического обследования, практически все использованные методики показали отклонение от нормативных значений у большинства участников исследования. Так, при проведении теста слежения было отмечено увеличение времени выполнения части А у 74% и части В у 83% пациентов, а также была отмечена большая разница между временем, затраченным на выполнение частей В и А данного теста, что может свидетельствовать об ухудшении состояния управляющих функций, отвечающих за способность к планированию познавательной деятельности, переключаемости с одного вида деятельности на другой и осуществлению контроля [7, 8]. Также было выявлено сниженное количество баллов в МоСА-тесте у 85% обследованных пациентов и снижение скорости выполнения теста Шульте у 49%. В тестах, отражающих психоэмоциональное состояние, также было отмечено значительное количество лиц с высоким уровнем психоэмоционального напряжения (80,5%), жизненного истощения (78%) и утомляемости (96%). Тревога и депрессия, согласно скрининговым шкалам, была выявлена у 42 и 41% соответственно. Таким образом, анализ результатов общего нейропсихологического тестирования пациентов с АГ продемонстрировал снижение параметров когнитивного спектра, таких как управляющие функции, концентрация внимания, скорость обработки информации, память и речевая функция. Также у обследованных пациентов были выявлены высокий уровень психоэмоционального напряжения, утомляемости и тревожности. Несмотря на то, что в нашей стране подобные исследования в терапевтической практике с применением полного нейропсихологического обследования у достаточно большой когорты пациентов с АГ практически не проводились, есть данные, сопоставимые с представленными

● **Таблица 3.** Распределение по результатам нейропсихологического обследования

● **Table 3.** Distribution according to the neuropsychological assessment results

Нейропсихологический тест	Значение n/f [CI 95%]
Опросник ЖИ	
• нет признаков	112/0,220 (0,187; 0,259)
• переутомление	256/0,504 (0,461; 0,547)
• ЖИ	140/0,276 (0,239; 0,316)
Тест Ридера	
• низкий	99/0,195 (0,163; 0,232)
• средний	186/0,366 (0,325; 0,409)
• высокий	223/0,439 (0,396; 0,482)
Тест Шульте	
• норма	259/0,510 (0,467; 0,553)
• превышен порог	249/0,490 (0,447; 0,534)
Тест ассоциации (категориальный)	
• норма	151/0,297 (0,259; 0,338)
• ниже нормативных значений	357/0,703 (0,661; 0,741)
Trial Making Test (A)	
• норма	115/0,226 (0,192; 0,265)
• превышен порог	393/0,774 (0,735; 0,808)
Trial Making Test (B)	
• норма	83/0,163 (0,134; 0,198)
• превышен порог	425/0,837 (0,802; 0,866)
MFI-20	
• нет астении	22/0,043 (0,029; 0,065)
• есть астения	486/0,957 (0,935; 0,971)
МоСА-тест	
• деменция	74/0,146 (0,118; 0,179)
• УКН	286/0,563 (0,520; 0,606)
• норма	148/0,291 (0,254; 0,332)
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога)	
• не выражена	290/0,571 (0,528; 0,613)
• субклиническая	130/0,256 (0,220; 0,296)
• клинически выражена	88/0,173 (0,143; 0,209)
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия)	
• не выражена	302/0,594 (0,551; 0,636)
• субклиническая	149/0,294 (0,255; 0,334)
• клинически выражена	57/0,112 (0,088; 0,143)

Примечание. CI95% – 95% доверительный интервал для долей рассчитан по методу Уилсона.

нами. Так, в исследовании В. Парфенова и соавт., изучавших когнитивные функции у пациентов среднего и пожилого возраста с длительностью АГ более 10 лет, выявили снижение памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой функции и ориентации в пространстве. Было отмечено, что когнитивные нарушения у обследованных пациентов затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени страдали нейродинамические показатели когнитивных функций – речевая активность, способность концентрации внимания и скорость психо-моторных процессов [13]. В другом исследовании изучали состояние когнитивных функций у 278 пациентов с АГ среднего возраста, при этом был выявлен более низкий

балл в разделе теста MMSE, оценивающего ориентацию в пространстве [14]. Однако в других исследованиях не было отмечено связи между ухудшением состояния управляющих функций и АГ у пациентов среднего возраста [15]. Следует отметить, что подобные когнитивные нарушения выявляются не только у пациентов, страдающих АГ, но и в сочетании с другими ССЗ, такими как ИБС, ФП и ХСН [16, 17].

Проведенный анализ гендерного влияния на основные параметры первичного нейропсихологического тестирования (табл. 4) показал, что женщины с АГ досто-

● **Таблица 4.** Оценка гендерного влияния

● **Table 4.** Gender impact assessment

Нейропсихологический тест	Пол		p
	мужчины	женщины	
Опросник ЖИ, баллы	7 [5; 10]	7 [5; 10]	0,818
Тест Ридера, баллы	1,9 [1,4; 2,9]	2,0 [1,6; 2,7]	0,519
Тест Шульте, с	52,0 [41,1; 64,7]	48,5 [40,2; 59,6]	0,184
Тест ассоциации (категориальный), слов	13 [10; 18]	15 [11; 21]	0,139
Trial Making Test (A), с	50 [32; 80]	42 [32; 62]	0,099
Trial Making Test (B), с	123 [88; 167]	110 [82; 152]	0,165
Trial Making Test (разность D(B-A)), с	75 [38; 98]	61 [40; 86]	0,384
MFI-20, баллы	56 [48; 70]	56 [44; 67]	0,697
MoCA-тест, баллы	24 [21; 26]	23 [20; 26]	0,040
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога), баллы	7 [4; 9]	7 [5; 10]	0,05
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия), баллы	7 [4; 9]	6 [4; 8]	0,809

Примечание. U критерий Манна – Уитни.

верно отличались от мужчин с АГ более высоким уровнем тревоги в сочетании с более низкими баллами, полученными в MoCA-тесте. Данное сочетание может иметь патогенетическую взаимосвязь, учитывая влияние тревожных расстройств на состояние когнитивных функций, но также может отражать общую тенденцию к увеличению распространенности тревоги преимущественно в женской популяции [3, 4]. Следует отметить, что психоэмоциональные нарушения являются связующим элементом между АГ и когнитивными нарушениями, настолько часто они выявляются совместно у пациентов с АГ. Так, согласно результатам крупного обсервационного исследования, тревога или депрессивные расстройства выявляются у пациентов с АГ среднего возраста в 32% случаев [18]. Обсуждая возможные патогенетические механизмы, объединяющие развитие психоэмоциональных и когнитивных нарушений при АГ, можно отметить роль повышенного уровня ангиотензина II, симпатической гиперактивации, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также развитие гипоперфузии головного мозга [19, 20].

Оценка взаимного влияния изучаемых когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с АГ представлена в табл. 5. Проведенный корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи между отдельными показателями эффективности выполнения работы, скорости психомоторных процессов и уровнями жизненного истощения и депрессии, характеризуемой как связь средней силы (по Rea & Parker), что также подтверждает гипотезу патогенетического взаимодействия психоэмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с АГ. Так, ранее было показано, что при наличии тревоги или депрессии около 20% пациентов имеют нарушения когнитивных функций [21]. Также в отечественном исследовании, проведенном у пациентов с АГ и когнитивными нарушениями, психоэмоциональные расстройства были выявлены более чем в 62% [22]. Таким образом, принимая во внимание ранее полученные данные о наличии

● **Таблица 5.** Связь между когнитивными и психоэмоциональными нарушениями

● **Table 5.** Relationship between cognitive and psycho-emotional disorders

Параметр	Опросник ЖИ	Тест Ридера	Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога)	Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия)
Тест Шульте	0,289** (0,235; 0,341)	0,114** (0,057; 0,171)	0,181** (0,125; 0,236)	0,289** (0,235; 0,341)
Тест ассоциации (категориальный)	-0,269** (-0,322; -0,215)	-0,121* (-0,177; -0,064)	-0,093 (-0,150; -0,036)	-0,272** (-0,325; -0,218)
Trial Making Test (A)	0,211** (0,155; 0,265)	0,062 (0,004; 0,119)	0,142** (0,085; 0,198)	0,291** (0,237; 0,343)
Trial Making Test (B)	0,148** (0,091; 0,204)	0,077 (0,019; 0,134)	0,144* (0,087; 0,200)	0,229** (0,174; 0,283)
MoCA-тест	0,045 (-0,013; 0,102)	0,076 (0,018; 0,133)	-0,045 (-0,102; 0,013)	0,059 (0,001; 0,116)

* p < 0,05, ** p < 0,01.

Примечание. Данные представлены в виде t_r (CI 95%), где t_r – критерий ранговой корреляции Кендалла.

тесной связи между когнитивными нарушениями и психоэмоциональным состоянием пациентов с АГ, необходимо отметить, что в настоящем исследовании также получены результаты, подтверждающие данную взаимосвязь.

Также нами была оценена связь уровня астении, измеренного по шкале самооценки астении MFI-20 (табл. 6), с другими показателями нейропсихологического тестирования. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал связь средней и умеренной силы (по Rea & Parker)

● **Таблица 6.** Связь нейрокогнитивных показателей с астенией
● **Table 6.** Association between neurocognitive parameters and asthenia

Параметр	MFI-20 тест
Опросник ЖИ	0,434 (0,386; 0,480)*
Тест Ридера	0,228 (0,173; 0,282)*
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога)	0,262 (0,207; 0,315)*
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия)	0,418 (0,369; 0,464)*
Тест Шульте	0,219 (0,163; 0,273)*
Тест ассоциации (категориальный)	-0,185 (-0,240; -0,129)*
Trial Making Test (A)	0,250 (0,195; 0,303)*
Trial Making Test (B)	0,169 (0,112; 0,224)*
МоСА-тест	0,165 (0,108; 0,221)*

* $p < 0,01$.

Примечание. Данные представлены в виде t_p (CI 95%), где t_p – критерий ранговой корреляции Кендалла.

между уровнем астении и показателями жизненного истощения и депрессии, что может также свидетельствовать о комплексных нарушениях в психоэмоциональной и когнитивной сферах у пациентов, отмечающих жалобы на слабость и повышенную утомляемость, т. е. имеющих астенические проявления.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в настоящем исследовании у пациентов с АГ среднего и пожилого возраста при проведении общего нейропсихологического тестирования было выявлено не только снижение интегрального показателя когнитивных функций, оцененного в баллах по МоСА-тесту, но и снижение отдельных параметров когнитивного спектра, таких как концентрация внимания, скорость обработки информации, память, речевая функция и управляющие функции, в сочетании с высоким уровнем психоэмоционального напряжения, утомляемости и тревожности. Полученные результаты демонстрируют актуальность применения в практической деятельности терапевта и кардиолога скрининговых тестов для оценки состояния когнитивной и психоэмоциональной сферы у пациентов с ССЗ [23–27]. Принимая также во внимание значение изучаемых нарушений, представляющих собой независимые факторы риска развития и прогрессирования ССЗ, можно предположить, что их выявление и дальнейшая коррекция в повседневной клинической практике могут стать важным условием эффективного лечения и частью новой стратегии ведения пациентов с АГ. 

Поступила / Received 17.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2023

Принята в печать / Accepted 09.03.2023

Список литературы / References

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
Drapkina O.M., Kontseva A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
2. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-323510.15829/1728-8800-2022-3438>.
Drapkina O.M., Shishkova V.N., Kotova M.B. Psychoemotional risk factors of chronic non-communicable diseases in outpatient practice. Methodological recommendations for therapists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) [https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-323510.15829/1728-8800-2022-3438).
3. Шишкова В.Н. Когнитивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в терапевтической практике: алгоритмы диагностики и ведения. *Медицинский совет*. 2022;16(23):33–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40>.
Shishkova V.N. Cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases in therapeutic practice: diagnostic and management algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40>.
4. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):128–134. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141123?ysclid=leqpc61z8l929807619>.
Shishkova V.N. Cognitive impairments as a universal clinical syndrome in a therapist's practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(11):128–134. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141123?ysclid=leqpc61z8l929807619>.
5. Шишкова В.Н. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции. *Системные гипертензии*. 2014;11(1):45–51. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/336>.
Shishkova V.N. The significance of arterial hypertension in the development of brain damage – from mild cognitive impairment to dementia. *Systemic Hypertension*. 2014;11(1):45–51. Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/336>.
6. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):113–118. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/downloads/ru/030040-36602014821>.
Shishkova V.N. Neuroprotection in patients with arterial hypertension: minimizing an unfavorable prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(8):113–118. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/downloads/ru/030040-36602014821>.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. *Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики*. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 352 с. Режим доступа: <https://realib.org/reader?file=720452&ysclid=leqopo0ye3970618157>.

- Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin N.V. *Vascular diseases of the brain: Epidemiology. Fundamentals of prevention*. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 352 p. (In Russ.) Available at: <https://reallib.org/reader?file=720452&ysclid=leqopo0ye3970618157>.
8. Парфенов В.А. *Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства*. М.: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/841/732>. Parfenov V.A. *Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders*. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/841/732>.
 9. Wahlung L., Erkinjuntti L., Gauthier S. (eds.). *Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia. Vascular cognitive impairment in clinical practice*. Cambridge; 2009, pp. 166–177. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511575976.014>.
 10. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смелевич А.Б., Вейн А.М., Аробизhev М.Ю., Шальнова С.А. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;(1):48–54. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/8569295_Depressions_and_disorders_of_depressive_spectrum_in_general_medical_practice_Results_of_the_COMPAS_program. Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B., Vane A.M., Arobizhev M.Yu., Shalnova S.A. et al. Depression and depressive spectrum disorders in general medical practice. The results of the COMPAS program. *Kardiologiya*. 2004;(1):48–54. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/8569295_Depressions_and_disorders_of_depressive_spectrum_in_general_medical_practice_Results_of_the_COMPAS_program.
 11. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
 12. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).
 13. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):27–33. Режим доступа: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>. Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Cognitive impairment in patients with hypertension and their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27–33. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>.
 14. Cui J., Yu R., Li M., Gao J., Cui Y. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(1):308–315. Available at: <https://e-century.us/files/ijcem/9/1/ijcem0014821.pdf>.
 15. Bucur B., Madden DJ. Effects of adult age and blood pressure on executive function and speed of processing. *Experimental Aging Research*. 2010;36(2):153–168. <https://doi.org/10.1080/03610731003613482>.
 16. Шишкова В.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: перспективы выявления и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):87–93. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>. Shishkova V.N. Cognitive and emotional disorders in patients with chronic heart failure: prospects for detection and correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-87-93>.
 17. Шишкова В.Н. На приеме пожилой коморбидный пациент: расставляю акценты. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):48–53. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.9.190500>. Shishkova V.N. At the reception, an elderly comorbid patient: we place accents. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.9.190500>.
 18. Ho A.K., Thorpe C.T., Pandhi N., Palta M., Smith M.A., Johnson H.M. Association of Anxiety and Depression with Hypertension Control: A U.S. Multi-Disciplinary Group Practice Observational Study. *J Hypertens*. 2015;33(11):2215–2222. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000693>.
 19. Player M.S., Peterson L.E. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41(4):365–377. <https://doi.org/10.2190/PM.41.4.f>.
 20. Alosco M.L., Gunstad J., Beard C., Xu X., Clark U.S., Labbe D.R. et al. The synergistic effects of anxiety and cerebral hypoperfusion on cognitive dysfunction in older adults with cardiovascular disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28(1):57–66. <https://doi.org/10.1177/0891988714541871>.
 21. Gualtieri C.T., Morgan D. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an uncounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1122–1130. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0712>.
 22. Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E., Sinitsyn V.E., Pustovitova T.S., Kolos I.P., Ustyuzhanin D.V. Cognitive function and the emotional state of stroke patients on antihypertensive therapy. *Neurosci Behav Physiol*. 2007;37(1):13–17. <https://doi.org/10.1007/s11055-007-0143-z>.
 23. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., Левин О.С., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю. и др. *Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1. Tkacheva O.N., Yakhno N.N., Neznakov N.G., Levin O.S., Gusev E.I., Martynov M.Yu. et al. *Cognitive disorders in the elderly and senile. Clinical recommendations*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1.
 24. Левин О.С. *Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике*. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 448 с. Режим доступа: https://static-slinsales.ru/files/1/873/11576169/original/dia_i_lech_kogn_nar_i_dem_v_klinich_pr.pdf. Levin O.S. *Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice*. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 448 p. (In Russ.) Available at: https://static-slinsales.ru/files/1/873/11576169/original/dia_i_lech_kogn_nar_i_dem_v_klinich_pr.pdf.
 25. Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426>.
 26. Ghafar M.Z.A.A., Miptah H.N., O'Caioimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(8):1114–1127. <https://doi.org/10.1002/gps.5136>.
 27. Chen T.B., Yiao S.Y., Sun Y., Lee H.J., Yang S.C., Chiu M.J. et al. Comorbidity and dementia: A nationwide survey in Taiwan. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175475>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Шишкова В.Н.

Концепция и дизайн исследования – Шишкова В.Н., Устарбекова Д.Б.

Написание текста – Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Капустина Л.А.

Сбор и обработка материала – Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Ишук А.Г., Капустина Л.А., Устарбекова Д.Б.

Обзор литературы – Шишкова В.Н., Капустина Л.А.

Перевод на английский язык – Шишкова В.Н.

Анализ материала – Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Ишук А.Г., Капустина Л.А., Устарбекова Д.Б.

Статистическая обработка – Шишкова В.Н.

Редактирование – Шишкова В.Н.

Утверждение окончательного варианта статьи – Шишкова В.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika N. Shishkova

Study concept and design – Veronika N. Shishkova, Diana B. Ustarbekova

Text development – Veronika N. Shishkova, Bibigul G. Dranitsyna, Lyudmila A. Kapustina

Collection and processing of material – Veronika N. Shishkova, Bibigul G. Dranitsyna, Aleksandra G. Ishchuk, Lyudmila A. Kapustina, Diana B. Ustarbekova

Literature review – **Veronika N. Shishkova, Lyudmila A. Kapustina**

Translation into English – **Veronika N. Shishkova**

Material analysis – **Veronika N. Shishkova, Bibigul G. Dranitsyna, Aleksandra G. Ishchuk, Lyudmila A. Kapustina, Diana B. Ustarbekova**

Statistical processing – **Veronika N. Shishkova**

Editing – **Veronika N. Shishkova**

Approval of the final version of the article – **Veronika N. Shishkova**

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; veronika-1306@mail.ru

Драницына Бибигуль Галиевна, к.м.н., лаборант-исследователь отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; dranibibi@gmail.com

Устарбекова Диана Бийсултановна, врач-кардиолог, аспирант отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; diana.ust@gmail.com

Ищук Александра Геннадьевна, студент психологического факультета им. Л.С. Выготского, Российский государственный гуманитарный университет; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 6; стажер отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; alexsandrianna@mail.ru

Капустина Людмила Анатольевна, к.м.н., научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; ludakapustina@mail.ru

Information about the authors:

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

Bibigul G. Dranitsyna, Cand. Sci. (Med.), Research Assistant of the Department of Prevention Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; dranibibi@gmail.com

Diana B. Ustarbekova, Cardiologist, Postgraduate of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; diana.ust@gmail.com

Aleksandra G. Ishchuk, Student of the Psychology Department named after L.S. Vygotsky, Russian State University for the Humanities; 6, Miusskaya Sq., Moscow, 125993, Russia; Graduate Associate of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; alexsandrianna@mail.ru

Lyudmila A. Kapustina, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; ludakapustina@mail.ru

Топографо-анатомический анализ и конечно-элементное моделирование динамических и биомеханических закономерностей смещения мышечно-фасциальных футляров шеи

Е.С. Мохова¹, Д.Е. Мохов², Е.В. Яковлев^{3,4✉}, vmeda-ev@mail.ru, С.А. Живолупов⁵, Д.Ю. Бутко³, Р.В. Алиев⁶, И.М. Гасанбеков⁷, А.С. Ведяшкина², А.А. Смирнов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

⁴ Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126

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

⁶ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Вопросы динамической анатомии шеи представляют значительный практический и теоретический интерес. Это связано с особенностями смещения фасциальных слоев при изменении положения головы, описание которых затруднено. Особое значение изучение динамических явлений данной области имеет при анализе морфологических и биомеханических изменений, приводящих к развитию соматической дисфункции.

Цель. На основании топографо-анатомических исследований, а также с помощью конечно-элементного моделирования изучить закономерности смещения фасциальных слоев шеи при поворотах головы на 20° и 50°.

Материалы и методы. При топографо-анатомическом исследовании использованы 18 МРТ-исследований, анализ которых проводили с применением Vidar Dicom Viewer. Для построения конечно-элементной модели использованы данные КТ-исследования пациента без патологических изменений шеи. При последующей обработке данных была построена антропоморфная конечно-элементная модель области шеи и выполнена серия виртуальных топографо-анатомических исследований.

Результаты. 1. Величины вращательного и углового смещения всех фасций шеи имеют нелинейный характер. 2. Фасции неравномерно смещаются вследствие различия значений углового смещения. 3. Величина углового смещения 2-й фасции на уровне С2-С3, С3-С4 и С4-С5 при повороте головы на 20°, а также на уровне С4-С5 при повороте головы на 50° превышает значение угла поворота головы. 4. Направление вращательного и углового смещения всех фасций на уровне С6-С7 соответствует направлению поворота головы, за исключением дорзальной части 4-й фасции шеи, которая на данном уровне смещается в противоположном относительно оси симметрии направлении. 5. Для фасций, расположенных дальше от центра межпозвонкового диска, характерны большие величины углового и вращательного смещения. 6. Скорость изменения отношения вращательного и углового смещений выше на уровне нижних сегментов. 7. Результаты измерений вращательного смещения фасций конечно-элементной модели демонстрируют положительную корреляцию с полученными данными.

Выводы. Закономерности смещения фасций шеи необходимо учитывать при моделировании соматической дисфункции, в процессе диагностики и планирования остеопатических воздействий.

Ключевые слова: динамическая анатомия шеи, конечно-элементный анализ, биомеханика шеи, соматическая дисфункция, смещение фасциальных слоев

Для цитирования: Мохова Е.С., Мохов Д.Е., Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Бутко Д.Ю., Алиев Р.В., Гасанбеков И.М., Ведяшкина А.С., Смирнов А.А. Топографо-анатомический анализ и конечно-элементное моделирование динамических и биомеханических закономерностей смещения мышечно-фасциальных футляров шеи. *Медицинский совет*. 2023;17(6):330–344. <https://doi.org/10.21518/ms2023-061>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topographic and anatomical analysis and finite element modeling of dynamic and biomechanical displacement patterns of the muscular-fascial cases of the neck

Ekaterina S. Mohova¹, Dmitriy E. Mohov², Evgeny V. Yakovlev^{3,4✉}, vmeda-ev@mail.ru, Sergey A. Zhivolupov⁵, Dmitriy Y. Butko³, Ramiz V. Aliev⁶, Imamudin M. Gasanbekov⁷, Alexandra S. Vedyashkina², Alexander A. Smirnov¹

¹ St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

⁴ Admiralty Shipyards Medical Center; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia

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

⁶ Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The issues of dynamic and functional anatomy of the neck are of considerable practical and theoretical interest. This is due to the peculiarities of the displacement of the musculofascial layers when changing the position of the head in space, the description of which presents significant difficulties. Particular practical importance has therefore the study of dynamic phenomena of this area as well as the analysis of morphological and biomechanical changes leading to the development of somatic dysfunction of the neck.

Aim. Based on the topographic and anatomical studies, as well as with the help of finite element modeling, to study the patterns of displacement of the muscular-fascial layers of the neck when turning the head by 20° and 50°.

Materials and methods. The topographic and anatomical study used the results of 18 MRIs, the analysis of which was carried out using the Vidar Dicom Viewer software. To build a finite element model, data from a CT study of a patient were used, which has not any pathological changes in the organs and musculoskeletal system of the neck. As a result of the subsequent processing of the CT study data, a personalized anthropomorphic finite element model of the neck region was constructed, with the help of which a series of virtual topographic and anatomical studies were performed, repeating in general terms the topographic and anatomical part of the work.

Results. 1. The values of rotational and angular displacement of all fascia of the neck are nonlinear. 2. The fascia of the neck are displaced relative to each other when turning the head due to the difference in the values of angular displacement. 3. The magnitude of the angular displacement of the 2nd fascia of the neck at the level C2-C3, C3-C4 and C4-C5 when turning the head 20°, as well as at the level C4-C5 when turning the head 50° exceeds the value of the angle of rotation of the head relative to the trunk. 4. The direction of rotational and angular displacement for all fasciae at the level C6-C7 corresponds to the direction of rotation of the head, with the exception of the dorsal part of the 4th fascia of the neck, which at this level, together with the esophagus, shifts in the opposite direction relative to the axis of symmetry. 5. Fasciae located at a greater distance from the center of the intervertebral disc are characterized by large values of angular and rotational displacement. 6. The rate of change in the ratio of rotational and angular displacements is higher at the level of the lower segments. 7. The results of measurements of the rotational displacement of the fascial layers of the anthropomorphic finite element model demonstrate a positive correlation with the data of the topographic and anatomical study.

Conclusion. The patterns of displacement of the neck musculofascial layers should be taken into account when modeling somatic dysfunction of the neck, as well as in the process of diagnosis and planning of osteopathic effects.

Keywords: dynamic neck anatomy, finite element analysis, neck biomechanics, somatic dysfunction, displacement of fascial layers

For citation: Mohova E.S., Mohov D.E., Yakovlev E.V., Zhivolupov S.A., Butko D.Y., Aliev R.V., Gasanbekov I.M., Vedyashkina A.S., Smirnov A.A. Topographic and anatomical analysis and finite element modeling of dynamic and biomechanical displacement patterns of the muscular-fascial cases of the neck. *MeditSinskiy Sovet.* 2023;17(6):330–344. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-061>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Соматическая дисфункция представляет собой функциональное нарушение, проявляющееся биомеханическим, ритмогенным и нейродинамическим компонентами [1–7]. Ключевое значение в формировании соматической дисфункции играет именно биомеханический компонент, главные причины возникновения которого заключаются в реализации имеющихся или в возникновении новых морфологических изменений. Шея человека является, пожалуй, наиболее сложной для описания с точки зрения биомеханики областью человеческого тела. В то же время именно в области шеи возможно возникновение большого количества различных морфологических предпосылок для формирования стойкой соматической дисфункции, а в дальнейшем и патологии.

Пациенты, страдающие сегментарной и соматической дисфункцией шейного отдела позвоночника, часто проявляют широкий спектр клинических симптомов, связанных с шейно-плечевым или цервикцефальным синдромом. Эти симптомы могут развиваться в результате сложных нейронных межсегментарных или тригеминоцервикальных взаимодействий в стволе головного мозга или спинном мозге шейного отдела позвоночника [4].

Динамическая и функциональная анатомия – это область анатомии, которая рассматривает топографические, стереометрические и функциональные взаимодействия анатомических объектов в различных физиологических движениях и процессах. Вопросы динамической анатомии шеи, а также биомеханических характеристик отдельных ее структур составляют значительный практический и теоретический интерес для многих областей

медицины. Это связано как с особенностью ее расположения, так и с особенностями взаимного смещения мышечно-фасциальных слоев при изменении положения головы в пространстве: поворотах, наклонах и различных комбинациях этих движений. Вышеуказанные смещения носят нелинейный характер, что значительно затрудняет их описание и интерпретацию [8].

Особое практическое значение изучения динамических явлений данной области имеет при анализе морфологических и биомеханических изменений, приводящих к развитию соматической дисфункции области шеи, а также с целью изучения механизмов остеопатических воздействий.

Краткая историческая справка. Традиционно динамическая и функциональная анатомия, в частности динамическая анатомия шеи, изучается *in vitro* на трупном материале [9–12]. Этот метод, несомненно, является золотым стандартом в описании динамических событий анатомических структур, однако в дальнейшем развитие технологий визуализации *in vivo*, аддитивного производства и моделирования *in silico* позволило расширить возможности изучения динамической анатомии шеи.

Первая детально описанная попытка анализа смещения мышечно-фасциальных структур шеи при изменении положения головы в пространстве была предпринята еще во второй половине XV в. итальянским художником, анатомом и изобретателем Леонардо да Винчи (рис. 1) [11].

Великий хирург и анатом Николай Иванович Пирогов также занимался вопросами динамической анатомии шеи. Результаты этой работы нашли свое отражение на страницах известного труда «Иллюстрированная топографическая анатомия распилов, проведенных в трех измерениях через замороженное человеческое тело» (рис. 2) [12].

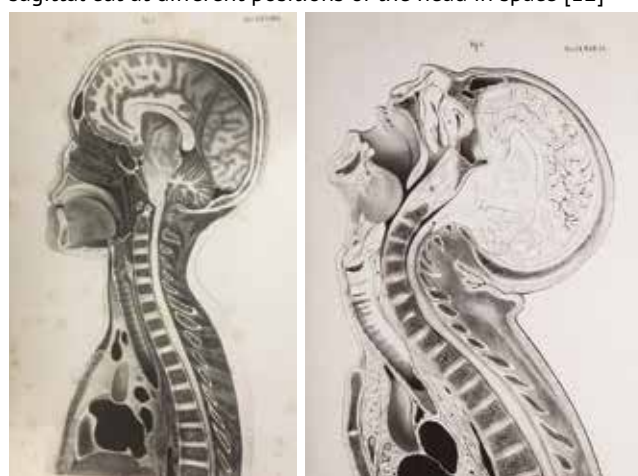
Попытка по-настоящему глубокого, детального и всестороннего осмысления динамической анатомии шеи также принадлежит нашему соотечественнику – хирургу и анатому Сергею Николаевичу Делицину, который в 1889 г. в своем труде «К вопросу о смещении органов шеи при некоторых движениях головы» обобщил имеющиеся данные о смещении органов шеи при поворотах и наклонах головы, а также привел данные собственного исследования этого вопроса¹ (рис. 3).

Современное состояние проблемы. К настоящему времени опубликовано лишь несколько работ, посвященных виртуальному конечно-элементному моделированию биомеханических особенностей взаимодействия отдельных структур шеи человека. Данные работы не рассматривают при этом биомеханику шеи в целом, фокусируясь лишь на решении конкретных практических задач. Так, например, были предложены крупномасштабные динамические модели головы и шеи [13, 14], сгенерированные на основе данных компьютерной, магнитно-резонансной томографии и лазерного сканирования. Авторы сделали вывод о том, что на основе этих моделей можно интерактивно исследовать анатомические структуры шеи и моделировать сценарии инъекций, операции на нижней челю-

сти и др. Более того, была продемонстрирована возможность использования нежесткой аддитивной печати анатомических структур в процессе обучения студентов [15].

Было обнаружено, что нежесткие модели точно воспроизводят изменения *in vivo*, зарегистрированные с помощью функциональной компьютерной томографии. Наконец, в качестве метода предоперационного планирования также была предложена аддитивная печать персонализированных сегментов шейного отдела позвоночника [16].

Тайваньские ученые Ю. Цанг и соавт. применили методу конечно-элементного анализа для изучения влияния различных высот трансплантата межпозвонкового диска на соседний сегмент и напряжение сегмента трансплантата после передней цервикальной дискэктомии C4-C5 и спондилодеза. Авторами была построена детальная,



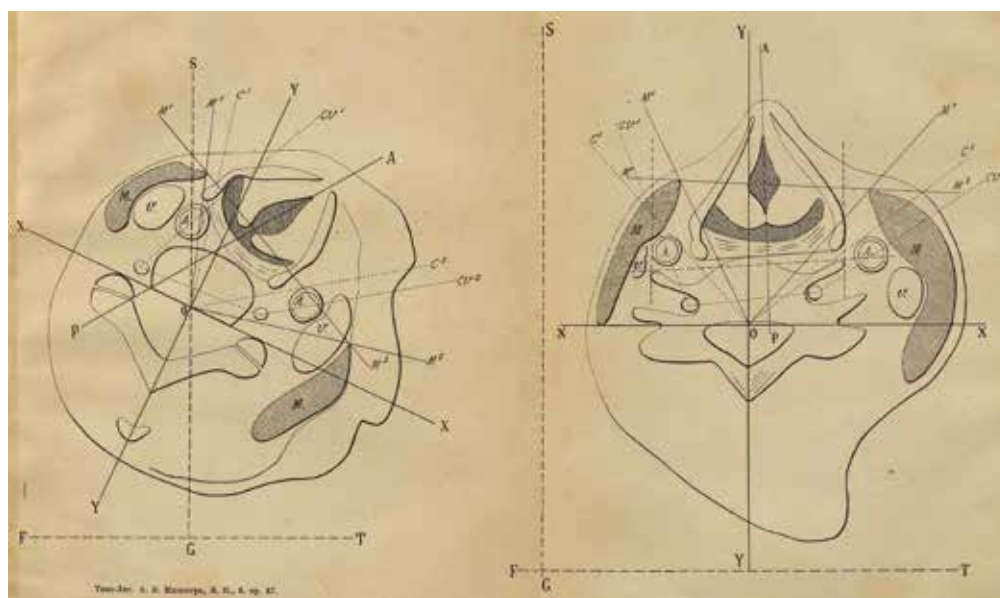
сти и др. Более того, была продемонстрирована возможность использования нежесткой аддитивной печати анатомических структур в процессе обучения студентов [15]. Было обнаружено, что нежесткие модели точно воспроизводят изменения *in vivo*, зарегистрированные с помощью функциональной компьютерной томографии. Наконец, в качестве метода предоперационного планирования также была предложена аддитивная печать персонализированных сегментов шейного отдела позвоночника [16].

Тайваньские ученые Ю. Цанг и соавт. применили методу конечно-элементного анализа для изучения влияния различных высот трансплантата межпозвонкового диска на соседний сегмент и напряжение сегмента трансплантата после передней цервикальной дискэктомии C4-C5 и спондилодеза. Авторами была построена детальная,

¹ Делицин С.Н. К вопросу о смещении органов шеи при некоторых движениях головы: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: тип. М.М. Стасюлевича; 1889. 131 с.

● **Рисунок 3.** Анатомические иллюстрации С.Н. Делицина, демонстрирующие смещение органов шеи при различном положении головы в пространстве

● **Figure 3.** Anatomical illustrations by S.N. Delitsin, demonstrating the displacement of the neck organs with different head positions in space: on the left, the head turns 90° degrees to the right



Слева – поворот головы на 90° вправо. Поперечный распил шеи на уровне верхнего края щитовидного хряща и соединения 4-го и 5-го шейных позвонков. Справа – наклон головы на 50° вправо. Поперечный распил шеи на уровне верхнего края щитовидного хряща и 5-го шейного позвонка

Cross-section of the neck at the level of the upper edge of the thyroid cartilage and the junction of the 4 and 5 cervical vertebrae. On the right – tilt the head 50° to the right. Cross-section of the neck at the level of the upper edge of the thyroid cartilage and the 5th cervical vertebra

стереометрически точная модель шейного отдела позвоночника на основе данных компьютерной томографии здорового взрослого мужчины. Авторы последовательно изменяли высоту трансплантата на уровне C4-C5, приводя ее, соответственно, к 90, 150, 175 и 200% от предоперационной высоты диска и моделировали послеоперационные сценарии с различной высотой трансплантата. Был проведен анализ напряжений на соседнем сегменте и сегменте трансплантата. Авторы в своей работе убедительно показали, что высота трансплантата оказывает существенное влияние на нагрузку на соседний сегмент и сегмент установки трансплантата после передней шейной дискэктомии и спондилодеза. Высота трансплантата 150% оказалась оптимальной высотой трансплантата для сегмента C4-C5 с наименьшим напряжением на соседнем сегменте и сегменте трансплантата [17].

Несмотря на тот факт, что к настоящему времени были предприняты отдельные попытки описания закономерностей смещения органов и мышечно-фасциальных слоев шеи при поворотах головы, единой системы описания этих изменений, равно как и механизмов последних, никто из исследователей так и не смог сформулировать. Имея в своем распоряжении последние достижения современной науки и техники, мы предприняли очередную попытку создать систему описания сложных динамических процессов в области шеи с применением данных МРТ и оригинальной антропоморфной конечно-элементной модели [18, 19].

Цель данной работы – изучить закономерности смещения фасциальных слоев шеи при поворотах головы на 20° и 50°, используя данные топографо-анатомических исследований и метод конечно-элементного моделирования.

● **Таблица 1.** Средние значения антропометрических показателей, характеризующих длину шеи

● **Table 1.** Average values of anthropometric indicators characterizing the length of the neck

Антропометрические измерения шеи	Короткие	Средние	Длинные
Высота шеи спереди, см	7,16	9,21	11,09
Высота шеи сзади, см	7,01	8,41	9,53

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Топографо-анатомическое исследование

Были изучены результаты 18 МРТ-исследований добровольцев обоих полов со средним промежуточным типом шеи, возрастом от 19 до 42 лет, не имеющих патологических изменений в области шеи.

При определении конституциональной формы шеи была использована методика антропометрических измерений шеи, разработанная на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко². Ниже в виде таблиц приведены антропометрические показатели, которые использовались в настоящем исследовании при определении формы шеи (табл. 1, 2).

² Малеев Ю.В. Топографо-анатомическое обоснование оперативных вмешательств в передней области шеи: рационализация хирургических подходов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж; 2010. 48 с.; Его же. Хирургическая анатомия щитовидной железы в связи с типовыми особенностями шеи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж; 1999. 23 с.

● **Таблица 2.** Средние значения антропометрических показателей, характеризующих ширину шеи

● **Table 2.** Average values of anthropometric indicators characterizing the width of the neck

Антропометрические измерения шеи	Толстые	Промежуточные	Тонкие
Ширина шеи на уровне подъязычной кости, см	12,54	10,76	9,44
Расстояние от яремной вырезки грудины до остистого отростка VII шейного позвонка, см	14,5	12,57	11,16

Всем добровольцам было выполнено МРТ-исследование области шеи при прямом положении головы, а также при повороте головы вправо относительно туловища на 20° и 50° . После этого был произведен анализ полученных данных, целью которого было изучение углового и вращательного смещения точек на фасциях шеи (рис. 4) в горизонтальных плоскостях на уровне соответствующих межпозвонковых дисков сегмента шейного отдела позвоночника C2-C7. Далее с помощью программного обеспечения Vidar Dicom Viewer производили измерение расстояния от центра соответствующего межпозвонкового диска до указанных точек и величины их углового смещения при повороте головы; величину вращательного смещения точек вычисляли с применением теоремы косинусов. Результаты измерений и вычислений заносили в таблицы (табл. 3–5).

Статистический анализ данных проводился с использованием языка Python, основные библиотеки pandas, numpy, scipy. Для визуализации данных использованы библиотеки matplotlib и seaborn. Статистическая значимость рассчитана с помощью метода scipy.stats.ttest_ind, реализующего двусторонний t-тест. Результаты статистической обработки полученных данных приведены ниже в виде графиков (рис. 9–16).

Конечно-элементное моделирование

Для построения антропоморфной конечно-элементной модели шеи были использованы данные КТ-исследования пациента (мужчина 24 лет) без каких-либо патологических изменений органов и скелетно-мышечного аппарата шеи. В результате последующей обработки данных КТ-исследования была построена персонализированная антропоморфная конечно-элементная модель области шеи, с помощью которой была выполнена серия виртуальных топографо-анатомических исследований.

При создании виртуальной модели шеи главный акцент был сделан на точном и подробном стереометрическом воспроизведении анатомических особенностей этой области [18, 19]. На основе полученных данных компьютерной томографии была создана мультипланарная реконструкция шеи. Для каждой анатомической структуры была выполнена рутинная сегментация в трех проекциях. Из полученного набора контуров была создана трехмерная модель, которая затем была

преобразована в полигональную (STL – стереолитографическую) модель. Модели NURBS (NURBS – неоднородный рациональный B-сплайн) были сформированы из моделей STL путем сплайновой интерполяции вершин полигонов и формирования гладких поверхностей из полученных сплайнов. Модели NURBS паравертбральных мышц были сгенерированы на основе BodyParts3D архивом базы данных Life Science [21]. Сборка модели, а также создание моделей межпозвонковых дисков и фасеточных суставов были выполнены в программном обеспечении SolidWorks. Конечная сетка конечных элементов состояла примерно из 570 000 шестигранных (C3D8) и 440 000 тетраэдрических (C3D4) элементов. Все контактные взаимодействия были созданы в модуле Abaqus Contact Manager программного обеспечения HyperMesh. Полученная модель FE была импортирована в качестве орфанной сетки в Abaqus CAE для определения механических свойств материалов и формулирования граничных условий для биомеханического анализа модели. Данные взяты из исследований [22–30]. Материал позвонков был смоделирован как однородный, изотропный, линейно эластичный.

Было выполнено моделирование поворота головы относительно туловища на 20° и 50° с последующей оценкой величины вращательного смещения и изменения напряжения моделей фасций в указанных точках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. *Угловое и вращательное смещение точек А, В, С, D, Е на уровне межпозвонкового диска C4-C5 при повороте головы относительно туловища на 20° и 50° (рис. 5, 6; табл. 3).*

Смещение фасций на уровне межпозвонкового диска C6-C7 имеет следующие общие закономерности (рис. 9–16, табл. 3, 5):

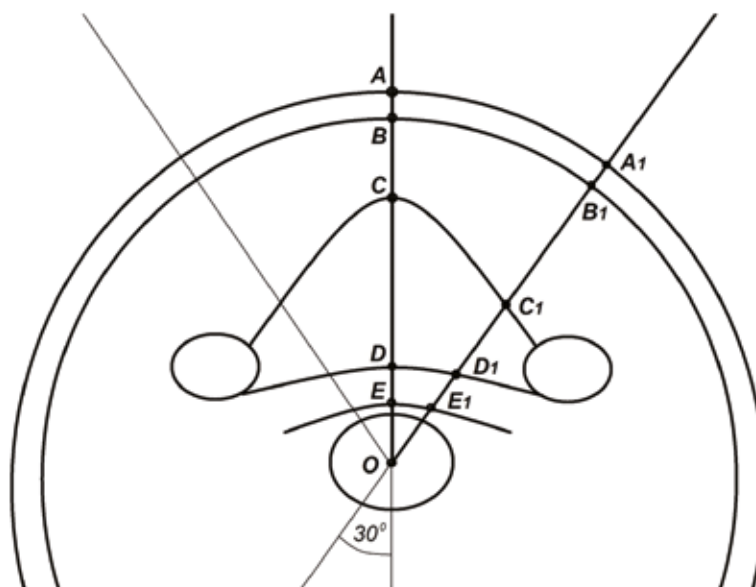
1. Величины вращательного и углового смещения фасций имеют нелинейный характер.
2. Направление смещения для всех фасций на этом уровне соответствует направлению поворота головы.
3. Для фасций, расположенных на большем расстоянии от центра межпозвонкового диска C4-C5, характерны большие величины углового и вращательного смещения.
4. Фасции шеи смещаются относительно друг друга при поворотах головы вследствие различия значений углового смещения для каждой из фасций на определенных уровнях.

2. *Угловое и вращательное смещение точек А, В, С, D, Е на уровне межпозвонкового диска C6-C7 при повороте головы относительно туловища на 20° и 50° (рис. 7, 8; табл. 4).*

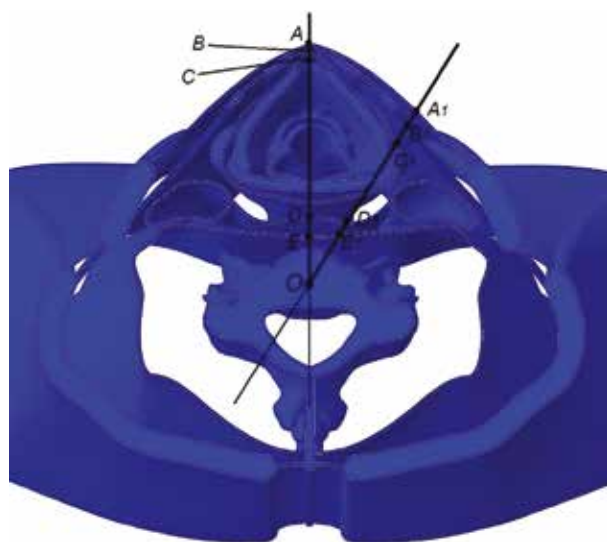
Смещение фасций на уровне межпозвонкового диска C6-C7 имеет следующие общие закономерности (рис. 9–16, табл. 4, 5):

1. Величины вращательного и углового смещения фасций имеют нелинейный характер.
2. Направление смещения для всех фасций на этом уровне соответствует направлению поворота головы,

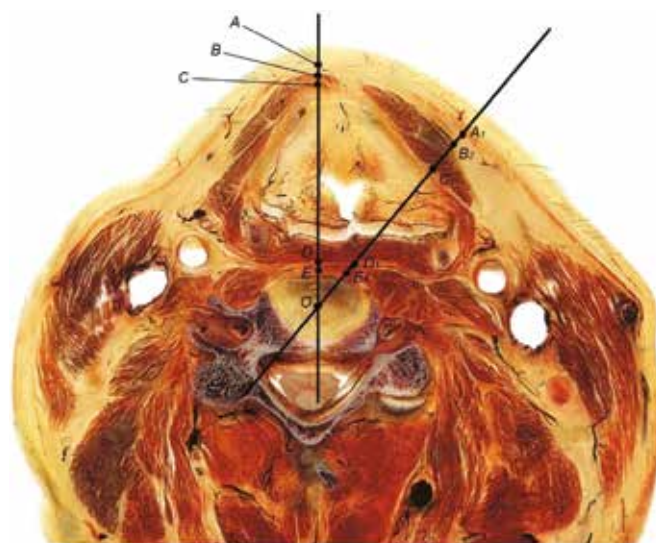
- **Рисунок 4.** Горизонтальный срез шеи на уровне межпозвонкового диска C4-C5 [20]
 ● **Figure 4.** Horizontal section of the neck at the level of the intervertebral disc C4-C5 [20]



(a)



(b)



(c)

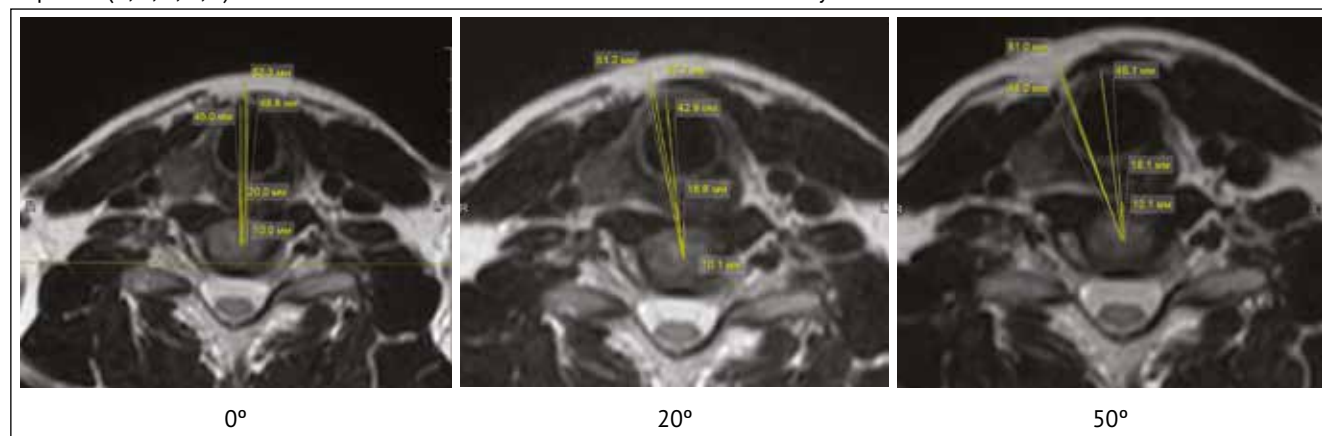
a – схематическое изображение; b – срез антропоморфной конечно-элементной модели; c – пластинированный срез: O – центр межпозвонкового диска C4-C5; A – точка на срезе 2-й фасции шеи в сагиттальной плоскости; B – точка на срезе 3-й фасции шеи в сагиттальной плоскости; C – точка на срезе парietальной пластинки 4-й фасции шеи в сагиттальной плоскости; D – точка на срезе дорзальной части висцеральной пластинки 4-й фасции шеи в сагиттальной плоскости; E – точка на срезе 5-й фасции шеи в сагиттальной плоскости; A₁, B₁, C₁, D₁, E₁ – аналогичные точки, лежащие на пересечении срезов этих же фасций и плоскости, составляющей с сагиттальной плоскостью угол 30°

a – a schematic image; b – a section of an anthropomorphic finite element model; c – a plastinated section: O – the center of the intervertebral disc C4-C5; A – a point on the slice of the 2nd fascia of the neck in the sagittal plane; B – a point on a slice of the 3rd fascia of the neck in the sagittal plane; C – a point on a slice of the parietal plate of the 4th fascia of the neck in the sagittal plane; D – a point on a slice of the dorsal part of the visceral plate of the 4th fascia of the neck in the sagittal plane; E – a point on a slice of the 5th fascia of the neck in the sagittal plane; A₁, B₁, C₁, D₁, E₁ are similar points lying at the intersection of sections of the same fascia and the plane that makes up the angle 30° with the sagittal plane

Примечание. Использована классификация фасций шеи по В.Н. Шевкуненко

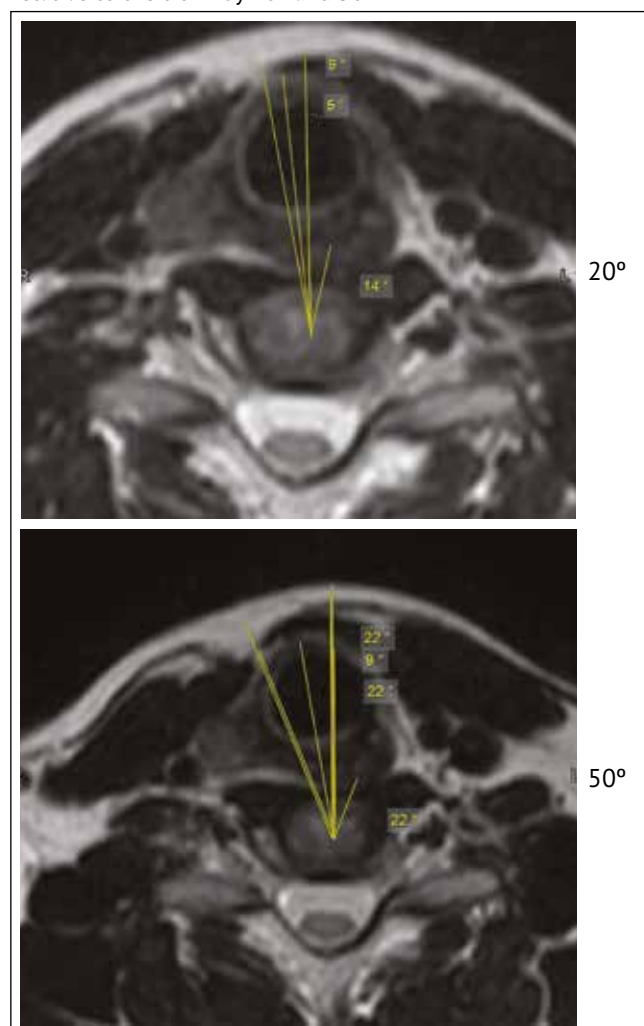
● **Рисунок 7.** МРТ-исследование: горизонтальный срез на уровне межпозвонкового диска C6-C7. Показано вращательное смещение точек (A, B, C, D, E) при повороте головы относительно туловища на 20° и 50°

● **Figure 7.** MRI examination: horizontal section at the level of the intervertebral disc C6-C7. The rotational displacement of points (A, B, C, D, E) is shown when the head is rotated relative to the trunk by 20° and 50°



● **Рисунок 8.** МРТ-исследование: горизонтальный срез на уровне межпозвонкового диска C6-C7. Показано угловое смещение точек (A, B, C, D, E) при повороте головы относительно туловища на 20° и 50°

● **Figure 8.** MRI examination: horizontal section at the level of the intervertebral disc C6-C7. The angular displacement of points (A, B, C, D, E) is shown when the head is rotated relative to the trunk by 20° and 50°



● **Таблица 4.** Результаты измерений смещения точек (мм) по данным МРТ. Горизонтальный срез на уровне межпозвонкового диска C6-C7

● **Table 4.** Results of the points displacement (mm) measurements according to MRI data. Horizontal section at the level of the intervertebral disc C6-C7

	0°	20°dex	50°dex	α_1	α_2	0°	20°dex	50°dex
	Расстояние от центра диска			Угловое смещение		Смещение точек		
A	52	53,5	51	8°	23°	0	7,5	20,6
B	48,5	50	46	7°	22°	0	6,2	18,2
C	45	46	45	5°	9°	0	4,1	7,1
D	20	17	18	-14°	-21°	0	-5,4	-7,2
E	10	10	10	0°	1°	0	0	0,2
A1	54	51	56	8°	22°	0	7,9	21,1
B1	47	47,5	42	7°	22°	0	5,8	17,7
C1	37	43	45	5°	9°	0	6,9	10,3
D1	20	16,5	18,5	-14°	-21°	0	-5,6	7,2
E1	11	11	12	0°	0°	0	0	1

Примечание. В таблице приведены значения, полученные при анализе исследования №12.

Результаты статистической обработки полученных данных топографо-анатомического исследования

Смещение фасций шеи имеет следующие общие закономерности (рис. 9–16, табл. 4, 5):

1. Величины вращательного и углового смещения всех фасций шеи имеют нелинейный характер (величины вращательного и углового смещений не находятся в прямо-пропорциональной зависимости).
2. Фасции шеи смещаются относительно друг друга при поворотах головы вследствие различия значений углового смещения для каждой из фасций на определенных уровнях (табл. 5, рис. 12–16).

● **Таблица 5.** Результаты измерений углового смещения точек на уровне межпозвонковых дисков сегмента шейного отдела позвоночника C2-C7

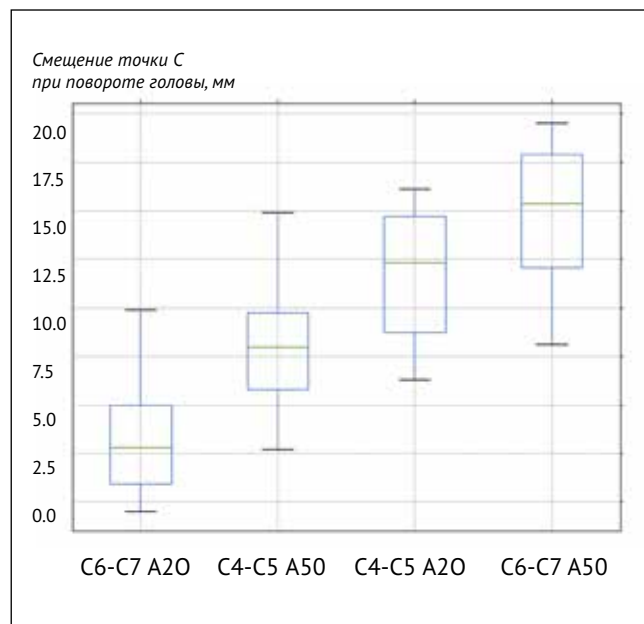
● **Table 5.** The results of the angular displacement of points measurements at the level of the intervertebral discs of the segment of the cervical spine C2-C7

	C2-C3		C3-C4		C4-C5		C5-C6		C6-C7	
	20°	50°	20°	50°	20°	50°	20°	50°	20°	50°
A	22°	45°	22°	45°	18°	42°	10°	27°	8°	23°
B	22°	45°	21°	45°	13°	18°	8°	25°	7°	22°
C	22°	45°	19°	43°	9°	17°	5°	13°	5°	9°
D	5°	6°	5°	20°	4°	7°	2°	8°	-14°	-21°
E	4°	10°	2°	5°	0°	5°	0°	2°	0°	1°

Примечание. В таблице приведены значения, полученные при анализе исследования №12.

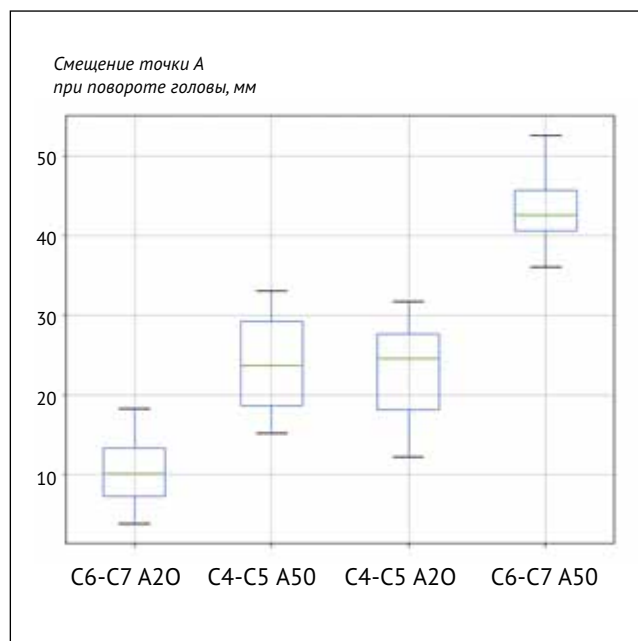
● **Рисунок 10.** Величина вращательного смещения точек C20 и C50 для уровней межпозвонковых дисков C6-C7 и C4-C5

● **Figure 10.** The magnitude of the rotational displacement of points C20 and C50 for the levels of intervertebral discs C6-C7 and C4-C5



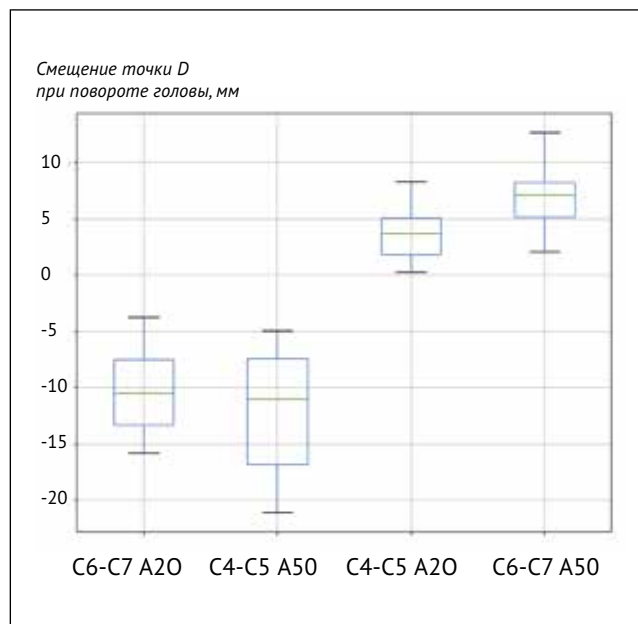
● **Рисунок 9.** Величина вращательного смещения точек A₂₀ и A₅₀ для уровней межпозвонковых дисков C6-C7 и C4-C5

● **Figure 9.** The magnitude of the rotational displacement of points A₂₀ and A₅₀ for the levels of intervertebral discs C6-C7 and C4-C5



● **Рисунок 11.** Величина вращательного смещения точек D20 и D50 для уровней межпозвонковых дисков C6-C7 и C4-C5

● **Figure 11.** The magnitude of the rotational displacement of points D20 and D50 for the levels of intervertebral discs C6-C7 and C4-C5



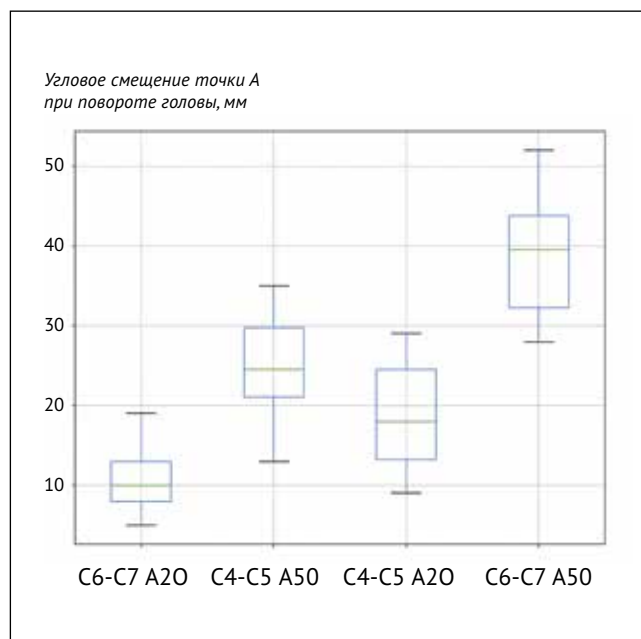
3. Величина углового смещения 2-й фасции шеи (lamina superficialis fasciae cervicalis propriae) на уровне межпозвонковых дисков C2-C3, C3-C4 и C4-C5 при повороте головы 20°, а также на уровне диска C4-C5 при повороте головы на 50° превышает значение угла поворота головы относительно туловища

за счет деформирующего натяжения, возникающего при сокращении грудинно-ключично-сосцевидной мышцы на стороне поворота.

4. Направление вращательного и углового смещения для всех фасций на уровне C6-C7 соответствует направлению поворота головы, за исключением дор-

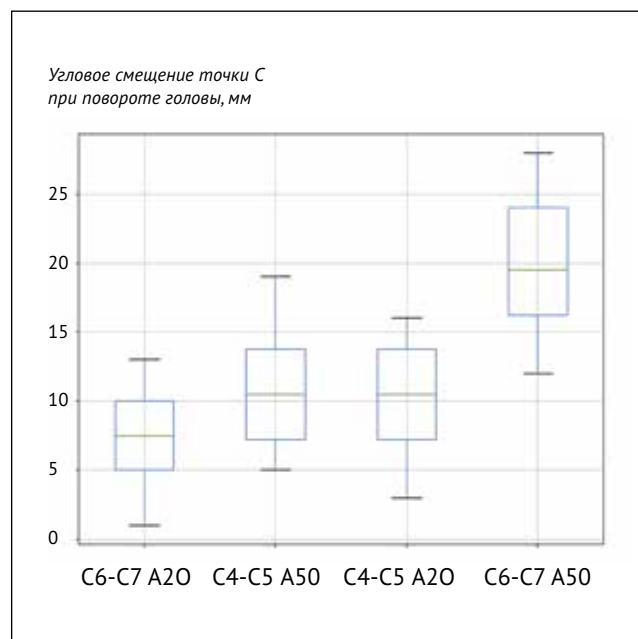
● **Рисунок 12.** Величина углового смещения точек A_{20} и A_{50} для уровней межпозвонковых дисков C6-C7 и C4-C5

● **Figure 12.** The magnitude of the angular displacement of points A_{20} and A_{50} for the levels of intervertebral discs C6-C7 and C4-C5



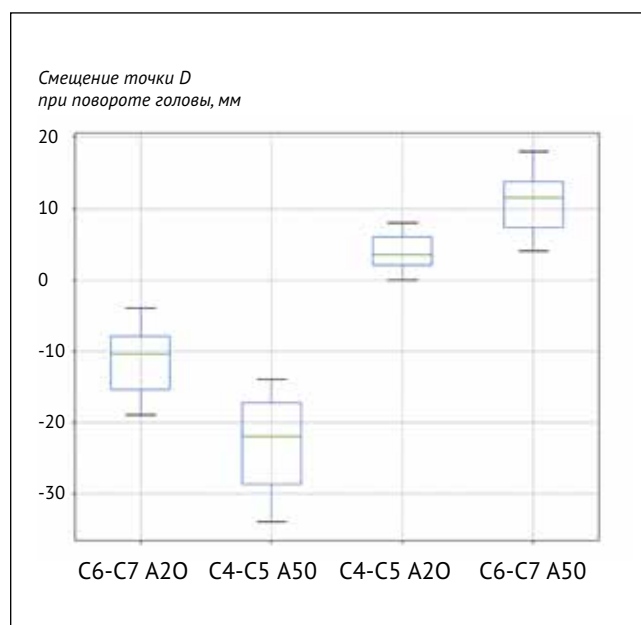
● **Рисунок 13.** Величина углового смещения точек C_{20} и C_{50} для уровней межпозвонковых дисков C6-C7 и C4-C5

● **Figure 13.** The magnitude of the angular displacement of points C_{20} and C_{50} for the levels of intervertebral discs C6-C7 and C4-C5



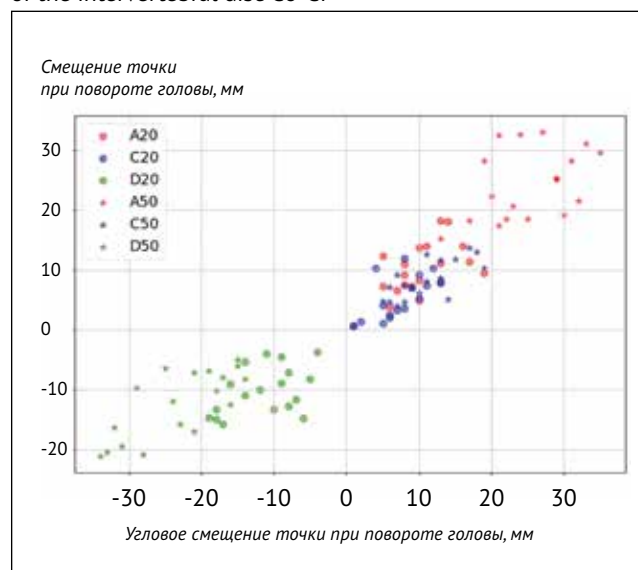
● **Рисунок 14.** Величина углового смещения точек D_{20} и D_{50} для уровней межпозвонковых дисков C6-C7 и C4-C5

● **Figure 14.** The magnitude of the angular displacement of points D_{20} and D_{50} for the levels of intervertebral discs C6-C7 and C4-C5



● **Рисунок 15.** Зависимость величины вращательного смещения точек A, C, D от соответствующих величин углового смещения (αA , αC , αD) для уровня межпозвонкового диска C6-C7

● **Figure 15.** The dependence of the magnitude of the rotational displacement of points A, C, D on the corresponding values of the angular displacement (αA , αC , αD) for the level of the intervertebral disc C6-C7



зальной части висцеральной пластинки 4-й фасции шеи (fascia endocervicalis), которая на данном уровне вместе с пищеводом смещается в противоположном относительно оси симметрии направлении.

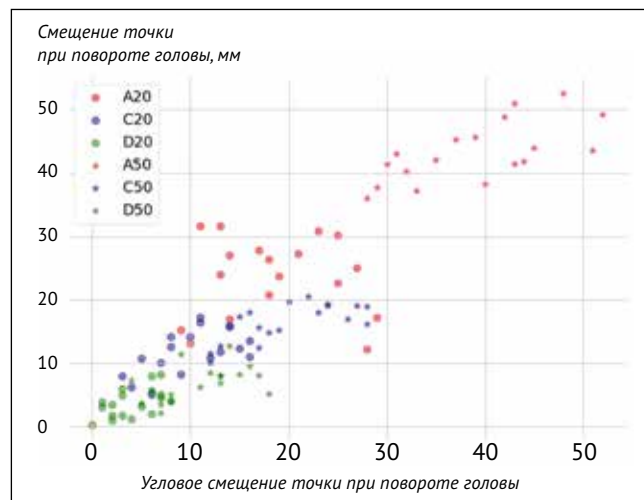
5. Для фасций, расположенных на большем расстоянии от центра межпозвонкового диска C6-C7, характерны

большие величины углового и вращательного смещения, при этом направление смещения относительно оси симметрии может различаться.

6. Скорость изменения отношения величин вращательного и углового смещений выше на уровне нижних сегментов шейного отдела позвоночника (рис. 15, 16).

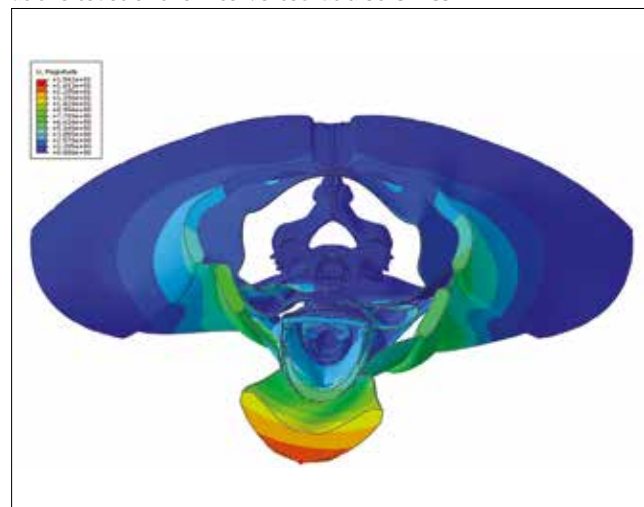
● **Рисунок 16.** Зависимость величины вращательного смещения точек A, C, D от соответствующих величин углового смещения (α A, α C, α D) для уровня межпозвонкового диска C4-C5

● **Figure 16.** The dependence of the magnitude of the rotational displacement of points A, C, D on the corresponding values of the angular displacement (α A, α C, α D) for the level of the intervertebral disc C4-C5



● **Рисунок 17.** Эпюра перемещений при повороте головы относительно туловища на 20° вправо. Горизонтальный срез на уровне межпозвонкового диска C4-C5

● **Figure 17.** The plot of movements when turning the head relative to the trunk 20° to the right. Horizontal section at the level of the intervertebral disc C4-C5



● **Таблица 6.** Результаты измерений смещения точек (мм). Горизонтальный срез на уровне межпозвонкового диска C6-C7

● **Table 6.** Measurement results of point displacement (mm). Horizontal section at the level of the intervertebral disc C6-C7

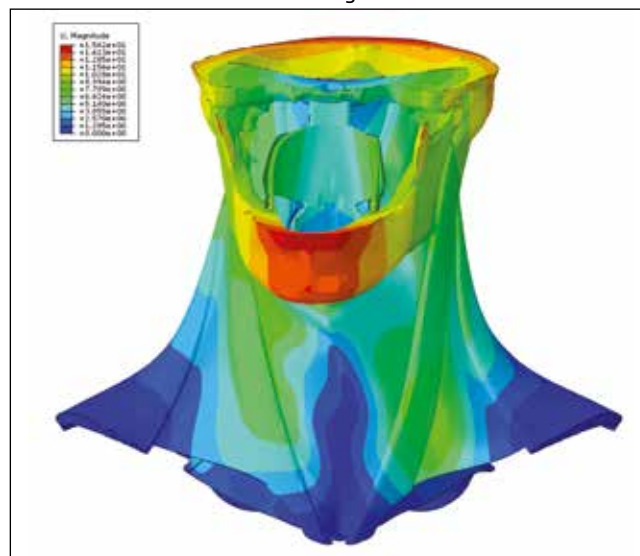
	0°	20° dex	50° dex
A	0	15,63528	39,13748
B	0	10,73921	15,52892
C	0	5,58392	12,14794
D	0	0,81543	2,04383
E	0	0,00381	0,62951

Результаты виртуального эксперимента с применением антропоморфной конечно-элементной модели

Были выполнены виртуальные эксперименты поворота головы относительно туловища на 20° и 50°; построены трехмерные эпюры смещения и напряжения (рис. 17–24, табл. 6–8).

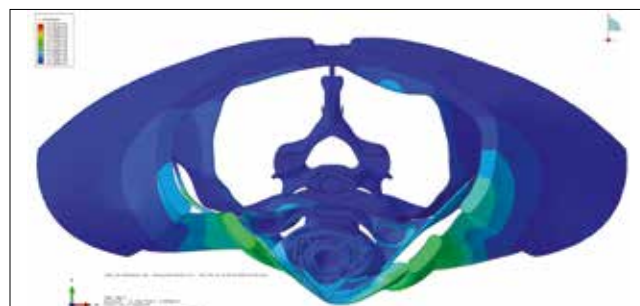
● **Рисунок 19.** Эпюра перемещений при повороте головы относительно туловища на 20° вправо. Вид спереди

● **Figure 19.** The plot of movements when turning the head relative to the trunk 20° to the right. Front view



● **Рисунок 18.** Эпюра перемещений при повороте головы относительно туловища на 20° вправо. Горизонтальный срез на уровне межпозвонкового диска C4-C5

● **Figure 18.** The plot of movements when turning the head relative to the trunk 20° to the right. Horizontal section at the level of the intervertebral disc C4-C5



● **Таблица 7.** Результаты измерений смещения точек (мм). Горизонтальный срез на уровне межпозвонкового диска C6-C7

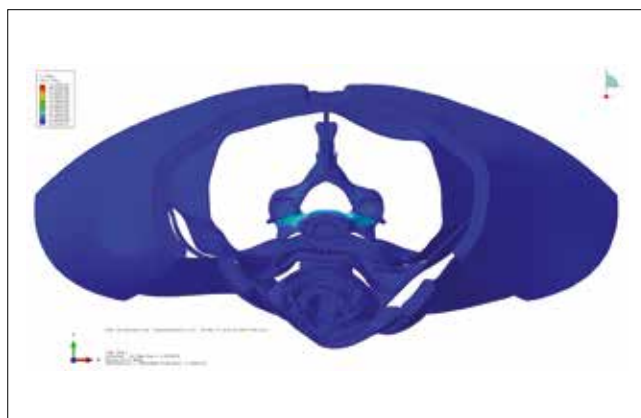
● **Table 7.** Measurement results of point displacement (mm). Horizontal section at the level of the intervertebral disc C6-C7

	0°	20° dex	50° dex
A	0	6,93535	16,36893
B	0	4,32077	14,73981
C	0	3,86262	6,19742
D	0	-0,91862	-2,56348
E	0	0,66802	0,94762

Результаты измерений радиального смещения фасциальных слоев антропоморфной конечно-элементной модели демонстрируют положительную корреляцию с данными топографо-анатомического исследования, что подтверждает адекватность созданной модели и теоретическую возможность экстраполяции данных, полученных с ее применением, на реальный биологический объект.

● **Рисунок 20.** Эпюра напряжений при повороте головы относительно туловища на 20° вправо. Горизонтальный срез модели на уровне межпозвонкового диска C6-C7

● **Figure 20.** The stress plot when turning the head relative to the trunk 20° degrees to the right. Horizontal section of the model at the level of the intervertebral disc C6-C7



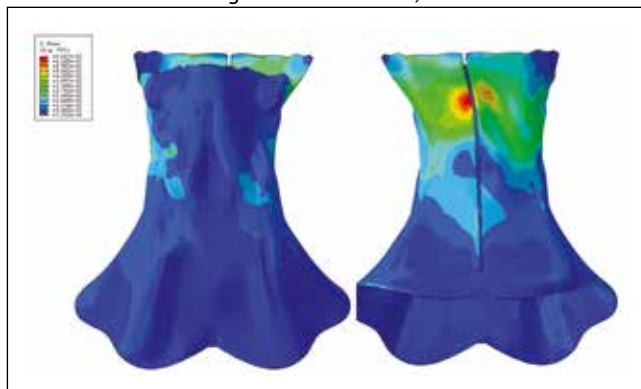
● **Таблица 8.** Изменение напряжения в точках (МПа). Срез на уровне межпозвонкового диска C6-C7

● **Table 8.** Voltage change in points (MPa). A slice at the level of the intervertebral disc C6-C7

	0°	20° dex	50° dex
A	0	13,1161E-03 МПа	15,2137E-03 МПа
B	0	3,27393E-03 МПа	5,52674E-03 МПа
C	0	5,50957E-03 МПа	6,17392E-03 МПа
D	0	2,51236E-03 МПа	4,31639E-03 МПа
E	0	3,921E-03 МПа	6,261E-03 МПа

● **Рисунок 21.** Эпюра напряжений 5-й фасции шеи при повороте головы на 20° вправо: а – вид спереди; б – вид сзади

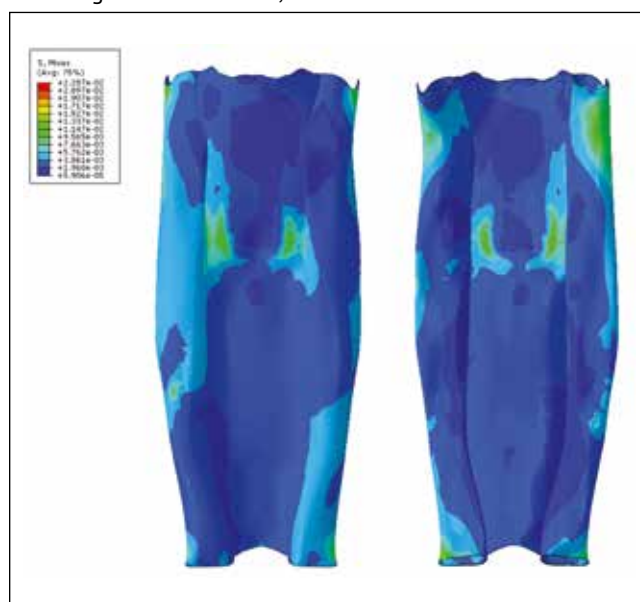
● **Figure 21.** Stress diagram of the neck fascia 5 when turning the head 20° to the right: a – front view; b – rear view



Кроме стереометрических изменений анатомических объектов, конечно-элементная антропоморфная модель шеи позволяет в режиме виртуального эксперимента оценить изменения физических свойств мышечно-фасциальных слоев шеи при поворотах головы. Результаты этих измерений приведены ниже в виде эпюр напряжения (рис. 20–24) и таблицы (табл. 8).

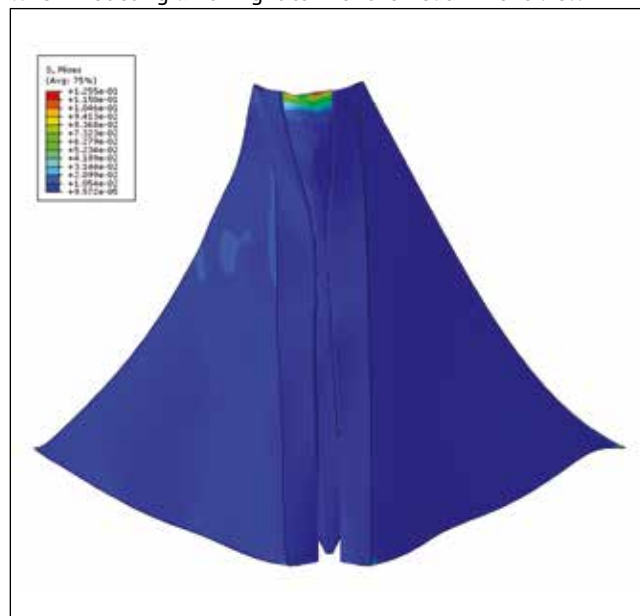
● **Рисунок 22.** Эпюра напряжений париетальной пластинки 4-й фасции шеи при моделировании поворота головы на 20° вправо: а – вид спереди; б – вид сзади

● **Figure 22.** The stress diagram of the parietal plate of the 4th fascia of the neck when modeling the head rotation 20° to the right: a – front view; b – rear view



● **Рисунок 23.** Эпюра напряжений 3-й фасции шеи при моделировании поворота головы на 20° вправо – вид спереди

● **Figure 23.** The stress diagram of the 3 fascia of the neck when modeling a 20° right turn of the head – front view



Ниже приведены эпюры изменения напряжения отдельных фасций антропоморфной модели при повороте головы на 20° вправо (рис. 21–24).

При анализе изменения эпюр напряжения моделей отдельных фасций выявлены следующие закономерности:

1. Наиболее сильные изменения напряжения моделей 2-й и 5-й фасций при повороте возникают в задних их отделах в области вейной связки (рис. 21, 24).
2. Довольно значимые изменения напряжения модели париетальной пластинки 4-й фасции шеи отмечаются в области верхних отделов футляров СНП шеи (рис. 22).
3. Напряжение модели 3-й фасции при повороте практически не изменяется (рис. 24), за исключением небольшого участка в подъязычном отделе.

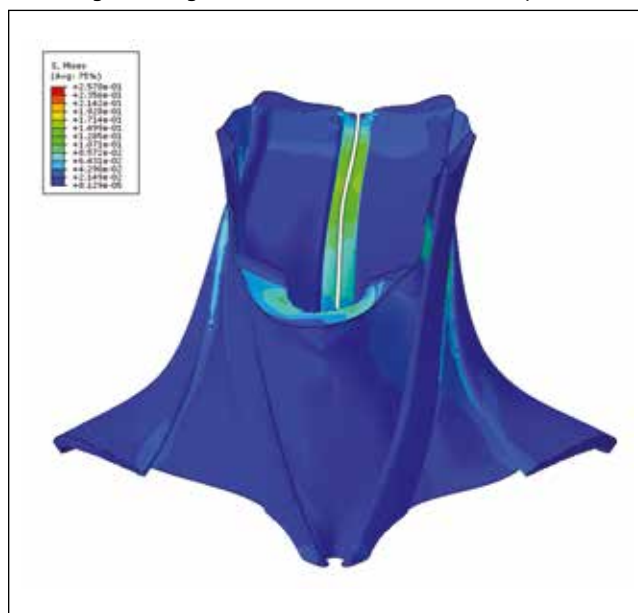
Полученные данные имеют большой теоретический интерес для остеопатии и восстановительной медицины, т. к. ни один из существующих в настоящий момент методов не позволяет достоверно оценить изменения физического состояния глубоких структур организма.

ВЫВОДЫ

1. Величины вращательного и углового смещения всех фасций шеи имеют нелинейный характер (величины вращательного и углового смещений не находятся в прямо пропорциональной зависимости).
2. Фасции шеи смещаются относительно друг друга при поворотах головы вследствие различия значений углового смещения для каждой из фасций на определенных уровнях.
3. Величина углового смещения 2-й фасции шеи на уровне межпозвонковых дисков C2-C3, C3-C4 и C4-C5 при повороте головы 20°, а также на уровне диска C4-C5 при повороте головы на 50° превышает значение угла поворота головы относительно туловища за счет деформирующего натяжения, возникающего при растяжении грудинно-ключично-сосцевидной мышцы на стороне поворота.
4. Направление вращательного и углового смещения для всех фасций на уровне C6-C7 соответствует направлению поворота головы, за исключением дорзальной части висцеральной пластинки 4-й фасции шеи, которая на данном уровне вместе с пищеводом смещается в противоположенном относительно оси симметрии направлении.
5. Для фасций, расположенных на большем расстоянии от центра межпозвонкового диска, характерны большие величины углового и вращательного смещения, при этом на уровне диска C6-C7 направление смещения относительно оси симметрии может различаться.

● **Рисунок 24.** Эпюра напряжений 2-й фасции шеи при моделировании поворота головы на 20° вправо: вид спереди и сверху

● **Figure 24.** Stress diagram of the 2 fascia of the neck when modeling a 20° right turn of the head: front and top view



6. Скорость изменения отношения величин вращательного и углового смещений выше на уровне нижних сегментов шейного отдела позвоночника.
7. Результаты измерений вращательного смещения фасциальных слоев антропоморфной конечно-элементной модели демонстрируют положительную корреляцию с данными топографо-анатомического исследования, а данные, полученные при фиксации изменения напряжений моделей фасций, представляют значительный интерес с точки зрения моделирования соматической дисфункции.

Таким образом, описанная в данной статье сложная структурная и биомеханическая организация шеи как области человеческого тела клинически выражается в том, что даже относительно небольшое изменение структуры, например послеоперационный рубец, может запустить целый каскад биомеханических изменений, способствующих формированию соматической дисфункции или патологии. В связи с этим закономерности смещения мышечно-фасциальных слоев шеи в норме и при патологии необходимо учитывать при виртуальном моделировании соматической дисфункции шеи, а также в процессе диагностики и планирования остеопатических воздействий.



Поступила / Received 09.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023
Принята в печать / Accepted 06.03.2023

Список литературы / References

1. Мохов Д.Е., Беляев А.Ф., Азаренков М.Д., Аптекарь И.А., Болотов Д.А., Вяльцев А.В. и др. *Остеопатическая диагностика соматических дисфункций в педиатрии: клинические рекомендации*. СПб.: Невский ракурс; 2015. 60 с. Режим доступа: http://www.osteopathy-official.ru/rekomendacii_pediatria.pdf?ysclid=lgmcrgrxnpr89098514.

Mokhov D.E., Belyaev A.F., Azarenkov M.D., Aptekar I.A., Bolotov D.A., Vyaltsev A.V. et al. *Osteopathic diagnosis of somatic dysfunctions. Clinical recommendations*. St Petersburg: Nevskiy rakurs; 2015. 60 p. (In Russ.) Available at: http://www.osteopathy-official.ru/rekomendacii_pediatria.pdf?ysclid=lgmcrgrxnpr89098514.

2. Schnell H., Wagner F.M., Locher H. Segmental and somatic dysfunction: How does manual medicine work? *Orthopade*. 2022;51(4):253–262. <https://doi.org/10.1007/s00132-022-04230-z>.
3. Schnell H. From acute coronary syndrome to zoster: Differential diagnostics in segmental and somatic dysfunction of the thoracic spine and ribs. *Orthopade*. 2022;51(4):274–282. <https://doi.org/10.1007/s00132-022-04227-8>.
4. Wagner F.M. Somatic dysfunction of the cervical spine and its complex clinical picture: The fundamentals of diagnostics of cervicobrachialgia and cervicocephalic syndrome through manual medicine. *Orthopade*. 2022;51(4):263–273. <https://doi.org/10.1007/s00132-022-04227-8>.
5. Andrews M.A.W. Stretch Receptor and Somatic Dysfunction: A Narrative Review. *J Am Osteopath Assoc*. 2019;119(8):511–519. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.094>.
6. Liem T.A.T. Still's Osteopathic Lesion Theory and Evidence-Based Models Supporting the Emerged Concept of Somatic Dysfunction. *J Am Osteopath Assoc*. 2016;116(10):654–661. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2016.129>.
7. Tramontano M., Tamburella F., Dal Farra F., Bergna A., Lunghi C., Innocenti M. et al. International Overview of Somatic Dysfunction Assessment and Treatment in Osteopathic Research: A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2021;10(1):28. <https://doi.org/10.3390/healthcare10010028>.
8. Jung B., Bhutta B.S. Anatomy, Head and Neck, Neck Movements. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557555/>
9. Lazennec J.Y., Laudet C.G., Guérin-Surville H., Roy-Camille R., Saillant G. Dynamic anatomy of the acetabulum: an experimental approach and surgical implications. *Surg Radiol Anat*. 1997;19(1):23–30. <https://doi.org/10.1007/BF01627730>.
10. Armstrong C.G., Bahrani A.S., Gardner D.L. In vitro measurement of articular cartilage deformations in the intact human hip joint under load. *JBJS*. 1979;61(5):744–755. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/457718/>
11. McMurrich J.P. *Leonardo da Vinci, the anatomist*. Carnegie institution of Washington, Williams & Wilkins Company, Baltimore; 1930. Available at: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/images/0/0c/1930_Leonardo_da_Vinci_-_the_anatomist.pdf.
12. Pirogov N.I. *Anatome Topographica Sectionibus Per Corpus Humanum Congelatum Triplici Directione Ductis Illustrata (Atlas): Fasciculi 1. 1A-1B*. St Petersburg; 1853. Available at: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/.nlm:nlmuid-61120970RX1-mvpart>.
13. Anderson P., Chapman P.M., Ma M., Rea P. Real-time medical visualization of human head and neck anatomy and its applications for dental training and simulation. *Cur Med Imag*. 2013;9(4):298–308. <https://doi.org/10.2174/15734056113096660004>.
14. Nguyen N., Wilson T.D. A head in virtual reality: Development of a dynamic head and neck model. *Anat Sci Educ*. 2009;2(6):294–301. <https://doi.org/10.1002/ase.115>.
15. Clifton W., Damon A., Nottmeier E., Pichelmann M. Investigation of a three-dimensional printed dynamic cervical spine model for anatomy and physiology education. *Clinical Anatomy*. 2021;1(1):30–39. <https://doi.org/10.1002/ca.23607>.
16. Zhao G., Jiang G., Xun Yang X., Xireayi P., Wang E. Reconstruction of the Three-dimensional Model of Cervical Vertebrae Segments Based on CT Image and 3D Printing. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi*. 2019;43(6):451–453. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2019.06.016>.
17. Zhang Y., Zhou J., Guo X. Biomechanical Effect of Different Graft Heights on Adjacent Segment and Graft Segment Following C4/C5 Anterior Cervical Discectomy and Fusion: A Finite Element Analysis. *Med Sci Monit*. 2019;25:4169–4175. <https://doi.org/10.12659/MSM.916629>.
18. Ovsepyan A.L., Smirnov A.A., Pustozero 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>.
19. 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. *Rus Open Med J*. 2022;11:e0118. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0118>.
20. Старчик Д.А., Апопов А.Л. *Атлас распилов человеческого тела*. СПб.: ММЦ; 2020. 172 с.
21. Starchik D.A., Akopov A.L. *Atlas of cuts of the human body: Textbook*. St Petersburg: MMC; 2020. 172 p. (In Russ.)
22. Mitsuhashi N., Fujieda K., Tamura T., Kawamoto S., Takagi T., Okubo K. BodyParts3D: 3D structure database for anatomical concepts. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(Database issue):D782–785. <https://doi.org/10.1093/nar/dna008>.
23. Broom N., Thambyah A. Relevant Anatomy and Macro-Level Structure. In: *The Soft-Hard Tissue Junction: Structure, Mechanics and Function*. Cambridge: Cambridge University Press; 2018. pp. 157–177. <https://doi.org/10.1017/9781316481042.007>.
24. Disney C.M., Eckersley A., McConnell J.C., Geng H., Bodey A.J., Hoyland J.A. et al. Synchrotron tomography of intervertebral disc deformation quantified by digital volume correlation reveals microstructural influence on strain patterns. *Acta Biomaterialia*. 2019;92:290–304. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.021>.
25. Tavakoli J., Diwan A.D., Tipper J.L. Elastic fibers: The missing key to improve engineering concepts for reconstruction of the Nucleus Pulposus in the intervertebral disc. *Acta Biomaterialia*. 2020;113:407–416. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.008>.
26. Wade K.R., Robertson P.A., Broom N.D. On how nucleus-endplate integration is achieved at the fibrillar level in the ovine lumbar disc. *J Anat*. 2012;221(1):39–46. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2012.01507.x>.
27. Sharabi M., Levi-Sasson A., Wolfson R., Wade K.R., Galbusera F., Benayahu D. et al. The Mechanical Role of the Radial Fiber Network Within the Annulus Fibrosus of the Lumbar Intervertebral Disc: A Finite Elements Study. *J Biomech Eng*. 2019;141(2):021006. <https://doi.org/10.1115/1.4041769>.
28. Kraft R.H., Fielding R.A., Lister K., Shirley A., Marler T., Merkle A.C. et al. Modeling Skeletal Injuries in Military Scenarios. In: *The Mechanobiology and Mechanophysiology of Military-Related Injuries*. Springer, Cham; 2016. pp. 3–35. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9191-1_1.
29. Dreischarf M., Shirazi-Adl A., Arjmand N., Rohlmann A., Schmidt H. Estimation of loads on human lumbar spine: A review of in vivo and computational model studies. *J Biomech*. 2016;49(6):833–845. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.12.038>.
30. Henninger H.B., Reese S.P., Anderson A.E., Weiss J.A. Validation of computational models in biomechanics. *Proc Inst Mech Eng H*. 2010;224(7):801–812. <https://doi.org/10.1243/09544119JHEM649>.
31. Vasavada A.N., Peterson B.W., Delp S.L. Three-dimensional spatial tuning of neck muscle activation in humans. *Exp Brain Res*. 2002;147(4):437–448. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1275-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи и дизайн исследования – Мохова Е.С., Смирнов А.А., Мохов Д.Е.

Написание текста – Мохова Е.С., Яковлев Е.В., Живолупов С.А.

Сбор и обработка материала – Мохова Е.С., Яковлев Е.В., Алиев Р.В., Смирнов А.А., Ведяшкина А.С.

Обзор литературы – Мохова Е.С., Яковлев Е.В., Бутко Д.Ю., Гасанбеков И.М.

Перевод на английский язык – Яковлев Е.В., Смирнов А.А.

Анализ материала – Мохова Е.С., Смирнов А.А., Мохов Д.Е., Яковлев Е.В., Живолупов С.А.

Редактирование – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гасанбеков И.М.

Утверждение окончательного варианта статьи – Мохова Е.С., Яковлев Е.В.

Contribution of authors:

Concept of the article and design – Ekaterina S. Mohova, Alexander A. Sminov, Dmitriy E. Mohov

Text development – Ekaterina S. Mohova, Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov

Collection and processing of material – Ekaterina S. Mohova, Evgeny V. Yakovlev, Ramiz V. Aliiev, Alexander A. Sminov, Aleksandra S. Vedyashkina

Literature review – Ekaterina S. Mohova, Evgeny V. Yakovlev, Dmitriy Y. Butko, Imamudin M. Gasanbekov

Translation into English – Evgeny V. Yakovlev, Alexander A. Smirnov

Material analysis – Ekaterina S. Mohova, Alexander A. Sminov, Dmitriy E. Mohov, Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov

Editing – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Imamudin M. Gasanbekov

Approval of the final version of the article – Ekaterina S. Mohova, Evgeny V. Yakovlev

Информация об авторах:

Мохова Екатерина Степановна, ассистент Института остеопатии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-1079-388X>; mokhova-es@mail.ru

Мохов Дмитрий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой остеопатии, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист МЗ РФ по остеопатии, президент Российской остеопатической ассоциации, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-8588-1577>; osteopathie@mail.ru

Яковлев Евгений Васильевич, к.м.н., доцент, заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением №2, врач-невролог высшей категории, медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; заведующий кафедрой психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; vmeda-ev@mail.ru

Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>; peroslava@yandex.ru

Бутко Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>; prof.butko@mail.ru

Алиев Рамиз Видадиевич, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; <https://orcid.org/0000-0003-0510-4936>; alihm@mail.ru

Гасанбеков Имамудин Межлумович, ординатор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1969-2628>; imam_postuplenie@mail.ru

Ведяшкина Александра Сергеевна, старший преподаватель Института остеопатии, аспирант кафедры остеопатии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-8023-7803>; sasha81994@mail.ru

Смирнов Александр Александрович, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией биомеханического анализа, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>; savmeda@yandex.ru

Information about the authors:

Ekaterina S. Mohova, Assistant at the Institute of Osteopathy, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1079-388X>; mokhova-es@mail.ru

Dmitriy E. Mohov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Osteopathy, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Freelance Specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation on Osteopathy, President of the Russian Osteopathic Association, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8588-1577>; osteopathie@mail.ru

Evgeny V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Outpatient Department No. 2, Neurologist of the Highest Category, Admiralty Shipyards Medical Center; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia; Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerny Passage, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; vmeda-ev@mail.ru

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; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>; peroslava@yandex.ru

Dmitriy Y. Butko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>; prof.butko@mail.ru

Ramiz V. Aliev, Radiologist of the Radiology Department of the Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0510-4936>; alihm@mail.ru

Imamudin M. Gasanbekov, Resident of the Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1969-2628>; imam_postuplenie@mail.ru

Aleksandra S. Vedyashkina, Senior Lecturer of Institute of Osteopathy, Postgraduate Student of the Department of Osteopathy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8023-7803>; sasha81994@mail.ru

Alexander A. Smirnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Biomechanical Analysis, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>; savmeda@yandex.ru