



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 23

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

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: Наталия Марченко

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, 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 29 декабря 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	31.05.2023
№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:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Nataliya Marchenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, 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 December 29, 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>	31.05.2023
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*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

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

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

Богачев 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*)

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

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

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

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

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

Еровищенко 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, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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*)

Русakov 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*)

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*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (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 Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), 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.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltitshev 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. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-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

Гиляревский С.Р., Ткачева О.Н.
Современные представления о роли ранолозина
в лечении пациентов со стенокардией 26

Мосина В.А., Демко И.В., Гордеева Н.В.,
Пелиновская Л.И., Вериги Я.И., Маштакова О.Б.
Особенности течения и возможности терапии
обструктивной гипертрофической
кардиомиопатии у женщины 32

Бабанов С.А., Азовская Т.А., Лаврентьева Н.Е.,
Бараева Р.А.
Клинический случай вирусного миокардита,
ассоциированного с SARS-CoV-2
у медицинского работника 40

Семиголовский Н.Ю., Баллузек М.Ф., Мазуренко
С.О., Гуслев А.Б., Козаев А.В., Никольская Е.М.,
Семёнова И.Г.
Внутрикоронарное введение левокарнитина
для защиты миокарда при чрескожных
коронарных вмешательствах 50

Неврология

Шишкова В.Н., Шишков В.А., Устарбекова Д.Б.
Ассоциации маркеров тяжести хронической
сердечной недостаточности и когнитивной
дисфункции у пациентов пожилого возраста 60

Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневышев Е.Н.,
Ветрова Т.В., Бутко Д.Ю., Давыдов А.Т.,
Тасоев Г.С., Даниленко Л.А., Калинина М.В.
Сравнительный анализ применения
оригинальной и стандартной методик
восстановительного лечения дорсопатии 67

Шишкова В.Н., Шишков В.А., Капустина Л.А.,
Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р.
Опыт применения комбинации пиридоксина
и глутаминовой кислоты в коррекции
основных проявлений астении 80

Максимов Ю.Н., Алексеева О.А.
Диагностика и лечение дорсалгии
в амбулаторной практике 90

Пизова Н.В.
Антитромбоцитарная терапия в профилактике
повторного ишемического инсульта 98

Кириллова П.А., Рябов С.А., Попова Е.В.,
Брюхов В.В.
Клинический случай лейкоэнцефалопатии
с преимущественным поражением ствола
головного мозга, спинного мозга и повышением
лактата под маской рассеянного склероза 106

Психиатрия

Гончаров О.В., Береза Ж.В., Гончарова Е.О.,
Тихомиров Д.И.
Двойное слепое рандомизированное плацебо-
контролируемое исследование эффективности
и безопасности применения препарата пророксан
в комплексной терапии генерализованного
тревожного расстройства 113

Пульмонология, отоларингология

Фесенко О.В.
Современные подходы к лечению острого
бронхита: преимущества фитотерапии 122

Титова О.Н., Волчков В.А., Кузубова Н.А.,
Склярова Д.Б.
Проблема выбора генно-инженерного
биологического препарата у пациента
с тяжелой бронхиальной астмой 128

Зайцев А.А., Филон Е.А., Будорагин И.Е.
Острый бронхит – проблемы и решения 135
Исправление в статье «Алгоритмы диагностики
и лечения хронического тонзиллита» 142

Гастроэнтерология

Шеменкова В.С.
Принципы ведения больных с синдромом
короткой кишки 144

Гриневич В.Б., Першко А.М., Волга Н.В.,
Иванюк Е.С., Селиверстов П.В.
Актуальные вопросы терапии пациентов
с язвенным колитом 149

Плотникова Е.Ю.
Аутоиммунный гастрит 157

Цуканов В.В., Савченко А.А., Черепнин М.А.,
Васютин А.В., Каспаров Э.В., Беленюк В.Д.,
Тонких Ю.Л., Борисов А.Г.
Субпопуляционный состав Т-хелперов
крови у больных гепатитом С
с 1-м или 3-м генотипом 168

Минушкин О.Н., Никитюк Д.Б., Пилат Т.Л.,
Зверков И.В., Масловский Л.В., Евсиков А.Е.,
Кузнецова Ю.Г., Иневатова В.С., Клочкова С.В.
Эффективность введения диетических
лечебных продуктов питания в эрадикацию
Helicobacter pylori у пациентов
с хроническим гастритом 177

Минушкин О.Н., Масловский Л.В.
Гастрозофагальная рефлюксная болезнь:
клинические варианты течения
и терапевтическая тактика 186

Эндокринология

Светлова О.В., Гурьева И.В., Кузина И.В.,
Воронин А.В.
Проблемы и решения в управлении сахарным
диабетом 2-го типа: роль метформина 192

Строкова М.И., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.
Течение подострого тиреоидита,
ассоциированного с COVID-19 202

Демидова Т.Ю., Титова В.В.
Эволюция инсулинотерапии в свете
инновационных технологий XXI века 209

Цыганкова О.В., Тимошенко О.В.,
Латынцева Л.Д.
Как правильно описать клинический случай:
для пытливых ученых и взыскательных врачей 218

Булгакова С.В., Косарева О.В., Долгих Ю.А.,
Шаронова Л.А., Мамедова А.Г.
Роль контроля гликемии в развитии поздних
осложнений сахарного диабета 228

Суплотова Л.Б., Каплина Л.В., Душина Т.С.,
Макарова О.Б.
Влияние тиазолидиндионов на печень:
от гепатотоксичности до терапевтического
эффекта 234

Гинекология

Кузнецова И.В.
Целевые группы молодых женщин
для выбора трехфазной комбинированной
гормональной контрацепции 243

Казакова С.Н., Токарева А.О., Новоселова А.В.,
Чаговец В.В., Аполихина И.А., Франкевич В.Е.
Изменения липидома влагалищного секрета
в результате терапии у пациенток
с вульвовагинальной атрофией 250

Хворостухина Н.Ф., Шевелева Д.И.,
Новичков Д.А., Степанова Н.Н., Суворова Г.С.,
Однокозова О.С., Ахмедова Ю.К.
Акушерские и перинатальные исходы
после перенесенной новой коронавирусной
инфекции в I и II триместрах беременности 259

Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б.,
Федорова Е.А.
Молекулярно-генетические предикторы
овариального ответа в программах
экстракорпорального оплодотворения 268

Паневин Т.С., Матянова Е.В., Ледина А.В.,
Зоткин Е.Г.
Особенности гинекологического статуса
и сопутствующей патологии у женщин
в менопаузе с резистентным ревматоидным
артритом и ожирением 274

Межевитинова Е.А., Юрова М.В., Абакарова П.Р.,
Кепша М.А.
Обоснование к экзогенному восполнению
дефицита магния у женщин, планирующих
беременность: опыт применения 282

Педиатрия

Нечаева Г.И., Дакуко А.Н., Логинова Е.Н.,
Богатырев И.В., Шарун И.В.
Особенности аритмического синдрома
у детей на фоне недифференцированной
дисплазии соединительной ткани 294

Офтальмология

Бржеский В.В., Бобрышев В.А., Ким Г.Г.
Эволюция препаратов искусственной слезы
на основе гиалуроновой кислоты 303

Корнеева А.В., Ахмедова Л.И., Котова Л.К.,
Багиров А.М.
Комплексная терапия водоиспаряемой формы
синдрома сухого глаза у пациентов
после кераторефракционной хирургии 310

Дерматология

Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Псавок Ф.А.
Микробная экзема: современные
возможности последовательной
наружной терапии 322

Ханалиева И.А., Свечникова Е.В.
Молекулярные механизмы ингибирования
клеточного старения 329

Шперлинг Н.В., Шперлинг М.И., Чаплыгин А.В.,
Чаплыгина Н.В.
Применение салициловой кислоты
и глюкокортикостероидов
при вульгарном псориазе 337

Силина Л.В.
Микробная экзема – оптимизация
топической терапии с учетом
этиологического фактора 344

Практика

Баковецкая О.В., Жильцова Е.Е.,
Терехина А.А., Поминчук Ю.А., Фирсова С.О.,
Мироненко Л.В.
Дирофиляриоз человека:
редкое заболевание или проблема
современности? 351

Требухов А.В., Горячева М.В.
Перспективы применения побегов
курильщика чая кустарникового
в реабилитации пациентов, часто
и длительно болеющих респираторными
вирусными заболеваниями 358

Иванов Н.И., Захарова Г.П., Шабалин В.В.,
Гайдуков С.С.
Экспериментальное исследование
интерстициального воздействия
полупроводникового лазера с длиной
волны 445 нм на биологическую модель 369

Разумова И.Ю., Сурнина З.В., Годзенко А.А.,
Агаева Л.М., Юсиф Ю.Н.
Современные методы исследования
роговицы и влаги передней камеры глаза
при передних увеитах, ассоциированных
со спондилоартритами 375

Корабельникова Е.А., Яковлева Е.В.
Лингвистические корреляты панического
расстройства: обзор 382

Content

News, discoveries and events.....7

Cardiology

Gilyarevskiy S.R., Tkacheva O.N.
Current ideas about the role of ranolazine
in patients' treatment with angina pectoris 26

Mosina V.A., Demko I.V., Gordeeva N.V.,
Pelinovskaya L.I., Verigo Y.I., Mashtakova O.B.
Clinical features and treatment options for obstructive
hypertrophic cardiomyopathy in women. 32

Babanov S.A., Azovskova T.A., Lavrentyeva N.E.,
Baraeva R.A.
A clinical case of viral myocarditis associated
with SARS-CoV-2 in a health worker 40

Semigolovskii N.Yu., Ballyuzek M.F.,
Mazurenko S.O., Guslev A.B., Kozhaev A.V.,
Nikolskaya E.M., Semenova I.G.
Cardioprotection with levocarnitine intracoronary
administration during percutaneous coronary
interventions 50

Neurology

Shishkova V.N., Shishkov V.A., Ustarbekova D.B.
Marker associations of chronic heart failure severity
and cognitive dysfunction in elderly patients. 60

Yakovlev E.V., Zhivolupov S.A., Gnevyshev E.N.,
Vetrova T.V., Butko D.Yu., Davydov A.T., Tashev G.S.,
Danilenko L.A., Kalinina M.V.
Comparative analysis of the use of original and
standard methods of rehabilitation treatment
of dorsopathy. 67

Shishkova V.N., Shishkov V.A., Kapustina L.A.,
Mashkovtseva E.V., Nartsisov Ya.R.
Experience of pyridoxin and glutamic acid
use in effective correction of the main asthenia
manifestations. 80

Maksimov Yu.N., Alekseeva O.A.
Diagnosis and treatment of dorsalgia
in outpatient practice 90

Pizova N.V.
Antiplatelet therapy in the prevention
of recurrent ischemic stroke. 98

Kirillova P.A., Ryabov S.A., Popova E.V., Bryukhov V.V.
Case report of leukoencephalopathy with
predominant brainstem and spinal cord
involvement and lactate elevation behind
the mask of multiple sclerosis. 106

Psychiatry

Goncharov O.V., Bereza Zh.V., Goncharova E.O.,
Tikhomirov D.I.
Double blind randomized placebo-controlled study
of the efficacy and safety of prazosin in the complex
therapy of generalized anxiety disorder. 113

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

Fesenko O.V.
Contemporary approaches to the treatment
of acute bronchitis: benefits of herbal medicine 122

Titova O.N., Volchkov V.A., Kuzubova N.A.,
Sklyarova D.B.
The problem of choosing a genetically
engineered biological drug in a patient
with severe bronchial asthma 128

Zaitsev A.A., Filon E.A., Budoragin I.E.
Acute bronchitis: issues and options. 135
Erratum in the article "Algorithms for the diagnosis
and treatment of chronic tonsillitis". 142

Gastroenterology

Shemenkova V.S.
Principles of management of patients
with short bowel syndrome 144

Grinevich V.B., Pershko A.M., Volga N.B.,
Ivanyuk E.S., Seliverstov P.V.
Topical issues of therapy for patients
with ulcerative colitis 149

Plotnikova E.Yu.
Autoimmune gastritis. 157

Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Cherepnin M.A.,
Vasyutin A.V., Kasparov E.V., Belenyuk V.D.,
Tonkikh Ju.L., Borisov A.G.
Subpopulation composition of blood T-helpers
in hepatitis C patients with genotype 1 or 3 ... 168

Minushkin O.N., Nikityuk D.B., Pilat T.L.,
Zverkov I.V., Maslovskii L.V., Evsikov A.E.,
Kuznetsova Yu.G., Inevatova V.S., Klochkova S.V.
The effectiveness of the introduction of dietary
therapeutic foods in the eradication
of *Helicobacter pylori* in patients
with chronic gastritis. 177

Minushkin O.N., Maslovskii L.V.
Gastroesophageal reflux disease:
clinical variants and therapeutic tactics 186

Endocrinology

Svetlova O.V., Gurieva I.V., Kuzina I.V., Voronin A.V.
Problems and decisions in the management
of type 2 diabetes mellitus:
the role of metformin 192

Stroková M.I., Morgunova T.B., Fadeev V.V.
The course of subacute thyroiditis from
COVID-19 infection. 202

Demidova T.Yu., Titova V.V.
Evolution of insulin therapy in the light
of innovative technologies of the 21st century ... 209

Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V.,
Latyntseva L.D.
How to describe a clinical case correctly:
For inquiry scientists and demanding doctors ... 218

Bulgakova S.V., Kosareva O.V., Sharonova L.A.,
Dolgikh Yu.A., Mamedova A.G.
The role of glycemic secretion in the development
of late complications of diabetes mellitus 228

Suplotova L.A., Kaplina L.V., Dushina T.S.,
Makarova O.B.
The effect of thiazolidinediones on the liver:
from hepatotoxicity to therapeutic effect 234

Gynecology

Kuznetsova I.V.
Target groups of young women for triphasic
combined hormonal contraception 243

Kazakova S.N., Tokareva A.O., Novoselova A.V.,
Chagovets V.V., Apolikhina I.A., Frankevich V.E.
Changes in vaginal secretion lipidom
as a result of therapy in patients
with vulvovaginal atrophy 250

Khvorostukhina N.F., Sheveleva D.I.,
Novichkov D.A., Stepanova N.N., Suvorova G.S.,
Odnokozova O.S., Akhmedova Yu.K.
Obstetric and perinatal outcomes after a new
coronavirus infection in the first and second
trimesters of pregnancy. 259

Ostrina S.Ya., Serova O.F., Rudakova E.B.,
Fedorova E.A.
Molecular and genetic predictors of ovarian
response in vitro fertilization programs. 268

Panevin T.S., Matyanova E.V., Ledina A.V., Zotkin E.G.
Features of gynecological status and concomitant
morbidity in menopausal women with resistant
rheumatoid arthritis and obesity. 274

Mezhevitina E.A., Iurova M.V., Abakarova P.R.,
Kepsha M.A.
Justification for exogenous replacement
of magnesium deficiency in women planning
pregnancy: experience of using the drug. 282

Pediatrics

Nechaeva G.I., Dakuko A.N., Loginova E.N.,
Bogatyrev I.V., Sharun I.V.
Features of arrhythmic syndrome in children
with nonspecific connective tissue disorder 294

Ophthalmology

Brzhesky V.V., Bobryshev V.A., Kim G.G.
The evolution of artificial tears based
on hyaluronic acid 303

Korneeva A.V., Ahmedova L.I., Kotova L.K.,
Bagirov A.M.
Complex therapy of the evaporative form
of dry eye syndrome in patients after
keratorefractive surgery. 310

Dermatology

Tlsh M.M., Shavilova M.E., Psavok F.A.
Microbial eczema: modern possibilities
of consistent topical therapy 322

Khanaliev I.A., Svechnikova E.V.
Molecular mechanisms of inhibition
of cellular senescence 329

Shperling N.V., Shperling M.I., Chaplygin A.V.,
Chaplygina N.V.
The use of salicylic acid and glucocorticosteroids
in vulgar psoriasis 337

Silina L.V.
Microbial eczema – optimization of topical therapy
taking into account the etiological factor 344

Practice

Bakovetskaya O.V., Zhiltsova E.E., Terehina A.A.,
Pomichuk Yu.A., Firsova S.O., Mironenko L.V.
Human dirofilariasis: a rare disease
or a problem of our time? 351

Trebukhov A.V., Goryacheva M.V.
Prospects for the application of kuril tea shoots
in rehabilitating patients with frequently
and long-term respiratory virus diseases. 358

Ivanov N.I., Zakharova G.P., Shabalin V.V.,
Gaidukov S.S.
Experimental study of the interstitial effect
of a semiconductor laser with a wavelength
of 445 nm on a biological model. 369

Razumova I.Yu., Surnina Z.V., Godzenko A.A.,
Agaeva L.M., Yusef Yu.N.
A modern approach to diagnostic methods of the
cornea and aqueous humor of anterior chamber
of the eye in patients with anterior uveitis,
associated with spondyloarthritis* 375

Korabelnikova E.A., Yakovleva E.V.
Linguistic correlates of panic disorder:
A review* 382

Современные представления о роли ранолазина в лечении пациентов со стенокардией

С.Р. Гиляревский^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

О.Н. Ткачева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>, Tkacheva@rambler.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Статья посвящена современным представлениям о роли противоишемического препарата ранолазина в лечении широкого круга пациентов со стенокардией. Приводятся данные об увеличении доли пациентов с хроническим течением коронарной болезни сердца, которым необходимо усовершенствование противоишемической терапии. Необходимость использования альтернативных средств для лечения стенокардии, которая отмечена в статье, определяется увеличением доли пациентов со стенокардией пожилого и старческого возраста, так как у таких пациентов нередко бывают сопутствующие заболевания, ограничивающие использование противоишемических препаратов с гемодинамическим действием. Рассматриваются различные патофизиологические звенья развития ишемии миокарда, которые могут становиться основанием для выбора определенного противоишемического препарата. В частности, приводятся данные о доказанной эффективности применения ранолазина у пациентов со стенокардией и ишемией миокарда, но в отсутствие обструкции коронарных артерий. Подробно обсуждаются механизмы действия ранолазина, которые определяют как его противоишемический, так и плеiotропные эффекты. Отмечаются особые эффекты ранолазина, которые могут быть полезны для пациентов с коронарной болезнью сердца и клинически значимым нарушением диастолической функции. Такой эффект состоял в положительном влиянии приема ранолазина на диастолическую функцию левого желудочка. Приводятся данные об экономической эффективности использования ранолазина при лечении стенокардии. Отдельно рассматривается антиаритмическое действие ранолазина. В статье обсуждается переносимость приема ранолазина и возможные побочные эффекты. Подчеркивается в целом хорошая переносимость и высокая безопасность приема ранолазина у широкого круга пациентов с коронарной болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, противоишемические препараты, ранолазин, антиаритмический эффект, диастолическая функция сердца

Для цитирования: Гиляревский СР, Ткачева ОН. Современные представления о роли ранолазина в лечении пациентов со стенокардией. *Медицинский совет.* 2023;17(23):26–31. <https://doi.org/10.21518/ms2023-456>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current ideas about the role of ranolazine in patients' treatment with angina pectoris

Sergey R. Gilyarevskiy^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

Olga N. Tkacheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>, Tkacheva@rambler.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article presents modern views on the role of the anti-ischemic agent, ranolazine, in the treatment of a wide range of patients with angina pectoris. It also provides data on a percentage increase in the number of patients with chronic coronary artery disease who need improved anti-ischemic therapy. The need to use alternative agents for the treatment of angina, which is highlighted in the article, is determined by a percentage increase in the number of elderly and senile patients with angina, as such patients often have concomitant diseases that limit the use of haemodynamic anti-ischemic agents. The authors consider various pathophysiological links in the development of myocardial ischemia, which may become the background for choosing a specific anti-ischemic agent. Amongst others, the article provides evidence data on the effectiveness of the usage of ranolazine in patients with angina pectoris and myocardial ischemia, but in the absence of coronary artery obstruction. The mechanisms of action of ranolazine, which determine both its anti-ischemic and pleiotropic effects, are discussed in detail. Special effects of ranolazine that may be beneficial for patients with coronary artery disease and clinically significant diastolic dysfunction are observed. This effect consisted of a positive effect of ranolazine on the left ventricular diastolic function. Data on the cost-effectiveness of the usage of ranolazine in the treatment of angina pectoris are provided. The antiarrhythmic action of ranolazine is considered separately. The article discusses the tolerability of ranolazine and its possible side effects. The all-round good tolerability and high safety of ranolazine in a wide range of patients with coronary artery disease are emphasized.

Keywords: coronary artery disease, angina pectoris, anti-ischemic drugs, ranolazine, anti-arrhythmic effect, diastolic heart function

For citation: Gilyarevskiy SR, Tkacheva ON. Current ideas about the role of ranolazine in patients' treatment with angina pectoris. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(23):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-456>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы эффективного лечения пациентов с хронической стенокардией

В течение многих лет тактика лечения пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) была основана на предположении о том, что обструкция коронарных артерий, обусловленная атеросклерозом и ограничивающая кровоток, в большинстве случаев становится непосредственной причиной стенокардии и ишемии миокарда, которую можно устранить с помощью реваскуляризации [1]. Однако в последнее время накопилось довольно много данных о том, что роль реваскуляризации миокарда в снижении риска развития неблагоприятных исходов в отдаленные сроки наблюдения у таких пациентов ограничивается в основном случаями поражения ствола левой коронарной артерии или поражением трех коронарных артерий и более, особенно у пациентов с сахарным диабетом [2].

В то же время появляется больше данных о высокой частоте поражения неэпикардиальных коронарных артерий как причины развития стенокардии и ишемии миокарда. Причины развития ишемии миокарда в таких случаях могут быть различными и включают коронарную микросудистую дисфункцию, вазоспастические нарушения и нарушения метаболизма миокарда [3]. Следует отметить, что распространенность таких причин ишемии миокарда и стенокардии в клинической практике выше, чем частота выявления стенозов, ограничивающих кровоток [4].

Очевидно, что в таких условиях роль противоишемической терапии, в том числе и препаратов с механизмом действия, альтернативным β -блокаторам, антагонистам кальция (АК) и длительно действующим нитратам, становится особенно важной в лечении пациентов с хроническим течением ИБС и стенокардией. Кроме того, учитывается большое число пациентов с хроническим течением ИБС среди лиц пожилого и старческого возраста, которые нередко имеют сопутствующие заболевания и характеристики, ограничивающие применение противоишемических средств, снижающих частоту сердечных сокращений (ЧСС) и (или) уровень артериального давления (АД) [5].

МЕХАНИЗМЫ ИШЕМИИ МИОКАРДА КАК ОСНОВА ВЫБОРА ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Многие патофизиологические звенья развития ишемии миокарда подробно изучены, что способствует выявлению потенциальных мишеней для лечения. Основной задачей лечения пациентов с хроническим течением стенокардии на протяжении многих лет было восстановление баланса между потребностью миокарда в кислороде и его

кровообращением с помощью приема нитратов и АК с целью дилатации коронарных сосудов и предупреждения их спазма, а также β -блокаторов и недигидропиридиновых АК для снижения потребности миокарда в кислороде. Однако стало очевидно, что другие факторы, на которые не действуют стандартные противоишемические препараты, не менее значимы у многих пациентов. Важную роль при этом могут играть такие факторы, как агрегация тромбоцитов, тромбоз, дисфункция эндотелия, метаболические нарушения или изменения аэробного/анаэробного метаболизма, а также перегрузка Ca^{2+} , связанная с дисрегуляцией мембранных каналов.

Открытие потенциалзависимых Na^+ -каналов генерирует быстрый входящий в клетку поток ионов Na^+ , который обуславливает фазу 0 быстрой деполяризации, определяет возбудимость и проводимость импульсов в мышцах предсердий и желудочков, а также в волокнах Пуркинье. В физиологических условиях деполяризация сердца почти одновременно вызывает быструю инактивацию каналов, так что большинство из них остаются открытыми в течение короткого периода времени (1–3 мс) и остаются закрытыми во время фазы плато потенциала действия. Однако небольшая часть каналов либо не инактивируется, либо закрывается, а затем вновь открывается во время фазы плато, генерируя так называемый поздний поток ионов Na^+ [6]. Амплитуда такого потока мала (около 1–2%) по сравнению с амплитудой пикового потока Na^+ , но поскольку каналы остаются открытыми в течение 100–200 мс, потоки ионов Na^+ , переносимые обоими ионными токами, могут иметь одинаковую амплитуду. Амплитуда такого потока Na^+ заметно увеличивается при ишемии миокарда, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов Na^+ , что в свою очередь приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} за счет обмена ионов Na^+ и Ca^{2+} (выхода Na^+ и входа Ca^{2+}) [7, 8]. В результате увеличивается концентрация ионов Na^+ и Ca^{2+} в кардиомиоцитах, возрастает напряжение стенки сердца (с соответствующим сжиманием интрамуральных мелких сосудов), что в свою очередь приводит к снижению кровотока в миокарде и доставки кислорода к миокарду, а также уменьшению диастолического расслабления левого желудочка (ЛЖ). Таким образом, повышение потока ионов Na^+ напрямую способствует механическим (снижение сократимости, повышение диастолического напряжения), метаболическим (митохондриальная дисфункция) и электрическим нарушениям, развивающимся при ишемии миокарда.

Различные механизмы действия стандартных противоишемических препаратов также связаны с разным влиянием на гемодинамический профиль у отдельных пациентов, что должно определять выбор терапии [9].

Пациентов с хроническим течением стенокардии можно разделить в зависимости от уровня АД и ЧСС. У пациентов с уровнем систолического АД менее 120 мм рт. ст. следует отдавать предпочтение препаратам, не оказывающим влияния на уровень АД или ограниченно влияющим на него. Аналогично у пациентов с ЧСС менее 60 уд/мин предпочтительными будут препараты, не влияющие или оказывающие ограниченное влияние на ЧСС. У пациентов с систолическим АД 120 мм рт. ст. или ЧСС 60 уд/мин можно применять все антиангинальные препараты, но с учетом определенных сопутствующих заболеваний [10].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ РАНОЛАЗИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Ранолазин избирательно ингибирует поздний входящий поток ионов Na^+ (о роли которого указывалось ранее), практически не ингибируя пиковый входящий поток ионов Na^+ . Таким образом, его применение не приводит к расширению комплекса QRS, замедлению скорости внутрисердечной проводимости и изменению сократимости сердца. Применение ранолазина также ингибирует быстрый компонент тока задержанного выпрямления (IKr) и удлиняет скорректированный интервал QTc (зависимый от дозы эффект), но при этом не сопровождается увеличением продолжительности потенциала действия и связанного с ним удлинением интервала QTc, чему противодействует ингибирование позднего входящего потока ионов Na^+ [11]. В связи с этим следует отметить, что применение ранолазина подавляет раннюю постдеполяризацию и развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (torsades de pointes), которые индуцируются селективными ингибиторами быстрого компонента тока задержанного выпрямления и препаратами, удлиняющими интервал QT [12]. Следовательно, такие эффекты ранолазина, как блокирование позднего входящего потока ионов Na^+ и уменьшение выраженности перегрузки ионами Ca^{2+} могут быть полезны при ишемии миокарда, дисфункции желудочков и аритмиях.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА РАНОЛАЗИНА НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Возможность использования альтернативных β -блокаторам противоишемических препаратов у пациентов со стенокардией и диастолической дисфункцией ЛЖ и особенно с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса ЛЖ представляется необходимой. Такая возможность крайне важна, так как использование препаратов, снижающих ЧСС, – как β -блокаторов [13], так и ивабрадина [14], сопровождается ухудшением переносимости физической нагрузки при сердечной недостаточности и сохраненной фракции выброса в связи с тем, что увеличение ЧСС при физических нагрузках становится

у таких пациентов практически единственным механизмом увеличения минутного объема сердца.

Результаты метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований [15], в ходе выполнения которых оценивали влияние приема ранолазина на показатели диастолической функции ЛЖ, свидетельствовали о положительном влиянии по сравнению с приемом плацебо. Диастолическую функцию сердца оценивали с помощью эхокардиографии. Анализировали конечно-диастолический объем ЛЖ и отношения скорости митральной Е-волны (Е) к скорости митрального кольца (e'). В группе ранолазина по сравнению с группой плацебо отмечался статистически значимо более высокий конечно-диастолический объем ЛЖ (различие между группами 33,3 (при 95% доверительном интервале (ДИ) от 27,2 до 39,5; $p < 0,001$), а также менее высокий показатель E/e' (различие между группами 0,45; $p = 0,05$). При оценке таких показателей была отмечена низкая гетерогенность эффекта, полученного в разных исследованиях (для показателя $I2 = 0\%$ и для $E/e' I2 = 32\%$).

КЛЮЧЕВЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАНОЛАЗИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Программа по оценке клинической эффективности применения ранолазина включала 5 клинических исследований, в которые в целом были включены более 9000 пациентов. Эффективность ранолазина для уменьшения выраженности стенокардии у пациентов со стабильным течением ИБС была подтверждена как в виде монотерапии в исследовании MARISA [16], так и при сочетании с амлодипином, атенололом или дилтиаземом в исследованиях CARISA [17] и ERICA [18]. На основании результатов таких двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований ранолазин был одобрен к применению для лечения пациентов, у которых сохраняются клинические проявления ишемии миокарда, несмотря на применение стандартной антиангинальной терапии [16, 17]. Кроме того, прием ранолазина (по 500–1500 мг два раза в день) постепенно улучшал вызванную физической нагрузкой ишемическую депрессию сегмента ST в период переносимости субмаксимальных и максимальных нагрузок, не вызывая существенных изменений ЧСС или отношения ЧСС к уровню АД, что позволяет предположить, что антиишемические эффекты ранолазина у пациентов со стенокардией обусловлены прежде всего улучшением регионарной перфузии миокарда в зонах ишемии миокарда [18].

В исследовании MERLIN-TIMI 36 560 пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом без подъема ST были рандомизированно распределены в группу приема ранолазина (200 мг внутривенно в течение 1 ч с последующей внутривенной инфузией со скоростью 80 или 40 мг/ч при расчетном клиренсе креатинина менее 30 мл/мин в течение 12–96 ч; затем переход на прием по 1000 мг 2 раза в день) или группу

плацебо в течение 48 ч после развития симптомов ишемии миокарда. В ходе выполнения исследования, медиана продолжительности которого достигала 348 дней, были получены данные об эффективности применения ранолазина для профилактики утяжеления стенокардии и увеличения антиангинальной терапии, а также для снижения риска развития рецидивирующей ишемии миокарда в течение 12 мес., несмотря на отсутствие влияния на комбинированный показатель частоты развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, как смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, острый инфаркт миокарда или рецидивирующая ишемия миокарда [19]. Однако у 3565 (54%) пациентов, включенных в исследование, у которых в анамнезе была хроническая стенокардия, прием ранолазина по сравнению с плацебо приводил к существенному увеличению общей продолжительности переносимости физической нагрузки и периода до начала развития приступа стенокардии или снижения сегмента ST на 1 мм от изоэлектрической линии, а также к снижению частоты ухудшения течения стенокардии и частоты начала применения другого антиангинального препарата или частоты развития рецидивирующей ишемии миокарда и, что более важно, к статистически значимому снижению частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель (отношение рисков 0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,91; $p = 0,017$) [20]. Более того, прием ранолазина уменьшал число повторных осложнений, обусловленных ишемией, независимо от выполнения у пациента чрескожного вмешательства на коронарных артериях в течение 30 дней после развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST [21].

Об эффективности приема ранолазина при устойчивой к лекарственной терапии стенокардии свидетельствуют результаты анализа данных о пациентах, включенных в регистр, организованный для получения информации о случаях такой устойчивости. В анализ были включены данные о 100 пациентах со стенокардией, сохраняющейся несмотря на применение стандартной лекарственной терапии. Через 1 год у 43% пациентов прием ранолазина приводил к улучшению функционального класса стенокардии не менее чем на 2 функциональных класса, и 57% пациентов продолжали принимать ранолазин (91,2% – 500 мг препарата два раза в день) [22].

Считается, что применение ранолазина приводит к уменьшению механической компрессии коронарных микрососудов и улучшению перфузии миокарда у пациентов с хроническим течением ИБС [23]. Результаты исследования, включавшего 58 пациентов со стенокардией и признаками ишемии миокарда, но в отсутствие обструктивной ИБС, свидетельствовали о том, что прием ранолазина увеличивал резерв коронарного кровотока, вероятно, за счет уменьшения выраженности патологической ауторегуляции коронарного кровотока. Такой эффект достигался за счет как снижения исходной диастолической скорости коронарного кровотока, так и увеличения гиперемизированной диастолической скорости коронарного кровотока [24].

Результаты небольшого исследования, включавшего женщин со стенокардией и признаками ишемии миокарда, но в отсутствие обструктивной ИБС, свидетельствовали о положительном влиянии приема ранолазина по сравнению с плацебо на выраженность стенокардии, которую оценивали с помощью с опросника Seattle Angina Questionnaire (SAQ), а также о тенденции к улучшению перфузии миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца. Более того, у женщин с исходно сниженным резервом коронарного кровотока (менее 3,0) отмечалось существенное улучшение индекса перфузионного резерва миокарда при приеме ранолазина относительно плацебо в сравнении с женщинами, у которых исходный резерв коронарного кровотока был выше 3,0 ($p = 0,04$) [25].

Эффективность применения ранолазина по сравнению с плацебо изучалась в ходе выполнения исследования TERISA, включавшего 949 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и стенокардией. Полученные результаты свидетельствовали о том, что добавление ранолазина к противоишемической терапии в течение 8 мес. сопровождалось уменьшением еженедельной частоты приступов стенокардии и потребности в сублингвальном применении нитроглицерина [26]. Следует также отметить установленную связь между более высокой эффективностью ранолазина по сравнению с плацебо и более высоким исходным уровнем гликированного гемоглобина (p для взаимодействия 0,027). Кроме того, получены данные о том, что прием ранолазина сопровождается снижением уровня гликированного гемоглобина, что позволяет считать ранолазин препаратом первого ряда у пациентов со стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа [12].

Имеются также данные об экономической эффективности применения ранолазина при лечении пациентов с хроническим течением стенокардии. Результаты систематического обзора и метаанализа 7 наблюдательных исследований, в которых продолжительность приема ранолазина при хронической стабильной стенокардии составляла не менее 1 года, свидетельствовали об экономической эффективности терапии [27]. В целом его использование приводило к экономии в среднем 1335 долларов США. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительная терапия ранолазином в течение 1 года экономически эффективна при хронической стабильной стенокардии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАНОЛАЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ

Наиболее частые побочные эффекты ранолазина включают головокружение, тошноту, запор, боль в животе и головные боли [28]. У лиц старше 75 лет частота побочных эффектов может быть выше. Применение ранолазина приводит к удлинению скорректированного интервала QTc на 2–7 мс как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST в отсутствие увеличения риска развития

проаритмического действия [29]. Более того, в ходе выполнения исследования MERLIN-TIMI 36 применение ранолазина по сравнению с плацебо приводило к снижению частоты развития желудочковой тахикардии ($p < 0,001$) и сообщалось лишь о двух случаях развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии: у одного пациента в группе плацебо и у одного – в группе ранолазина [30]. В ходе выполнения исследования ROLE, в которое были включены 746 пациентов, при наблюдении в среднем в течение 2,8 года удлинение скорректированного интервала QTc увеличивалось с $419,9 \pm 0,8$ до $422,3 \pm 0,7$ мс, т. е. среднее удлинение по сравнению с исходным составляло около 2,4 мс, а удлинение интервала QTc более 500 мс отмечалось у 10 пациентов (1,2%) в отсутствие сообщений о случаях развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии [31]. Таким образом, зависимое от дозы удлинение интервала QTc не стало основанием для сомнений в безопасности применения ранолазина, по крайней мере в рекомендуемых терапевтических дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время выбор противоишемического препарата для лечения пациентов со стабильным течением стенокардии во многом зависит от индивидуальных характеристик пациентов. Ранолазин имеет ряд преимуществ по сравнению со стандартными противоишемическими препаратами, так как его действие не сопровождается изменениями ЧСС или уровня АД. Имеется достаточная доказательная база, которая свидетельствует об эффективном противоишемическом действии ранолазина, которое проявляется у пациентов как с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, так и в их отсутствие, а также о его безопасности. Таким образом, ранолазин продолжает занимать важное место среди современных противоишемических препаратов, применяемых для лечения пациентов со стабильным течением стенокардии.



Поступила / Received 08.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2023

Принята в печать / Accepted 01.11.2023

Список литературы / References

1. Boden WE, Marzilli M, Crea F, Mancini GBJ, Weintraub WS, Taqueti VR et al. Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(5):505–514. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.814>.
2. Hochman JS, Anthonopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM et al. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. *Circulation*. 2023;147(1):8–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714>.
3. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2018;138(14):1463–1480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373>.
4. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383–2391. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60291-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60291-4).
5. Nanna MG, Wang SY, Damluji AA. Management of Stable Angina in the Older Adult Population. *Circ Cardiovasc Interv*. 2023;16(4):e012438. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012438>.
6. Zaza A, Belardinelli L, Shryock JC. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac "late sodium current". *Pharmacol Ther*. 2008;119(3):326–339. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.06.001>.
7. Saint DA. The cardiac persistent sodium current: an appealing therapeutic target? *Br J Pharmacol*. 2008;153(6):1133–1142. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707492>.
8. Shryock JC, Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium. *Br J Pharmacol*. 2008;153(6):1128–1132. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707522>.
9. Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendon J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(13):1401–1412. <https://doi.org/10.1177/2047487316648475>.
10. Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G, Kallistratos MS, Lopez-Sendon J, Dechend R et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol*. 2016;220:445–453. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.150>.
11. Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(4):222–226. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0612-y>.
12. Tamargo J, Lopez-Sendon J. Ranolazine: a better understanding of its pathophysiology and patient profile to guide treatment of chronic stable angina. *Future Cardiol*. 2022;18(3):235–251. <https://doi.org/10.2217/fca-2021-0058>.
13. Wernhart S, Papathanasiou M, Rassaf T, Luedike P. The controversial role of beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacol Ther*. 2023;243:108356. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108356>.
14. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1495–1503. <https://doi.org/10.1002/ehf.876>.
15. Cempaka Putri DKS, Andrianto A, Al-Farabi MJ, Saputra PBT, Nugraha RA. Efficacy of Ranolazine to Improve Diastolic Performance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Cardiol*. 2023;18:e02. <https://doi.org/10.15420/ecr.2022.10>.
16. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1375–1382. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.045>.
17. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(3):309–316. <https://doi.org/10.1001/jama.291.3.309>.
18. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):566–575. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.044>.
19. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297(16):1775–1783. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1775>.
20. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1510–1516. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.037>.
21. Gutierrez JA, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Belardinelli L, Farzaneh-Far R, Walker G et al. Effects of Ranolazine in Patients With Chronic Angina in Patients With and Without Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome: Observations From the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Clin Cardiol*. 2015;38(8):469–475. <https://doi.org/10.1002/clc.22425>.
22. Bennett NM, Iyer V, Arndt TL, Garberich RF, Traverse JH, Johnson RK et al. Ranolazine refractory angina registry: 1-year results. *Crit Pathw Cardiol*. 2014;13(3):96–98. <https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000022>.
23. Venkataraman R, Belardinelli L, Blackburn B, Heo J, Iskandrian AE. A study of the effects of ranolazine using automated quantitative analysis of serial myocardial perfusion images. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(11):1301–1309. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.006>.
24. Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, Astarita C, Quaranta G, Marinelli U et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with

- myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. *Echocardiography*. 2015;32(3):516–521. <https://doi.org/10.1111/echo.12674>.
25. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):514–522. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.007>.
 26. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. 2006;27(1):42–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi495>.
 27. Ayyasamy L, Bagepally BS. Cost-utility of Ranolazine for Chronic Stable Angina Pectoris: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2023;45(5):458–465. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.04.004>.
 28. Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(4):222–226. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0612-y>.
 29. Scirica BM, Morrow DA. Ranolazine in patients with angina and coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9(4):272–278. <https://doi.org/10.1007/BF02938375>.
 30. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*. 2007;116(15):1647–16452. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724880>.
 31. Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1027–1034. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.067>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Р. Гиляревский, О.Н. Ткачева

Написание текста – С.Р. Гиляревский

Обзор литературы – С.Р. Гиляревский

Редактирование – С.Р. Гиляревский, О.Н. Ткачева

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Ткачева

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey R. Gilyarevskiy, Olga N. Tkacheva

Text development – Sergey R. Gilyarevskiy

Literature review – Sergey R. Gilyarevskiy

Editing – Sergey R. Gilyarevskiy, Olga N. Tkacheva

Approval of the final version of the article – Olga N. Tkacheva

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; SPIN-код: 1683-2709; Researcher ID: AAN-4179-2021; sgilarevsky@rambler.ru

Ткачева Ольга Николаевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; главный внештатный гериатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; Tkacheva@rambler.ru

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Aging, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Acad. B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Researcher ID: AAN-4179-2021; sgilarevsky@rambler.ru

Olga N. Tkacheva, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Russian Gerontological Research and Clinical Center; Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; Chief Freelance Geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tkacheva@rambler.ru

Особенности течения и возможности терапии обструктивной гипертрофической кардиомиопатии у женщины

В.А. Мосина^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, Н.В. Гордеева^{1,2}, natagorday@yandex.ru, Л.И. Пелиновская^{1,2}, Я.И. Вериги², О.Б. Маштакова²

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

² Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А

Резюме

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически детерминированное заболевание, связанное с наличием мутаций в генах, кодирующих синтез сократительных белков миокарда. Наличие обструкции в выходном тракте левого желудочка (ВТЛЖ) является мощным предиктором неблагоприятных исходов и служит показанием к хирургическому лечению. Одна из частых «масок», с которыми поступают пациенты с ГКМП, – острый коронарный синдром или порок сердца. В статье представлен клинический случай: больная 43 лет длительно сохраняла хорошую толерантность к физическим нагрузкам. Имеет 2 детей. Беременности протекали без патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. После вторых родов регистрировалась мягкая артериальная гипертония. В августе 2017 г. больная была госпитализирована с диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС), выполнена диагностическая коронароангиография: коронарные артерии не изменены. При аускультации выслушивался систолический шум над прекардиальной областью. Ранее шумы не выявляли. На ЭхоКГ – диагностирован обструктивный вариант ГКМП с градиентом в ВТЛЖ 150 мм рт. ст. Учитывая высокий градиент обструкции ВТЛЖ, больной выполнена селективная спиртовая абляция. После нее оставался высокий градиент в ВТЛЖ – 96 мм рт. ст. Сохранились кардиалгии, одышка. Нарушений ритма сердца не зафиксировано. В августе 2019 г. проведена расширенная миоэктомия с хорошим эффектом. На контрольных осмотрах через год после миоэктомии: градиент давления на Аок – 13 мм рт. ст., ВТЛЖ – 11 мм рт. ст. Данный пример иллюстрирует необходимость включения ГКМП в круг дифференциального диагноза при обследовании молодого больного с болями в грудной клетке, особенно в сочетании с шумами в сердце. ЭхоКГ с доплеровским исследованием – простой и доступный метод диагностики. Проведенная спиртовая септальная абляция была малоэффективной, а расширенная миоэктомия оказала хороший гемодинамический и клинический эффект и может быть методом выбора терапии у данных пациентов. Особенность данного случая – манифестация заболевания в 43 года, течение 2 беременностей без клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: миоэктомия, спиртовая абляция, обструкция выходного тракта левого желудочка, ЭхоКГ, доплеровское исследование

Для цитирования: Мосина ВА, Демко ИВ, Гордеева НВ, Пелиновская ЛИ, Вериги ЯИ, Маштакова ОБ. Особенности течения и возможности терапии обструктивной гипертрофической кардиомиопатии у женщины. *Медицинский совет*. 2023;17(23):32–39. <https://doi.org/10.21518/ms2023-417>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features and treatment options for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in women

Valentina A. Mosina^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Natalia V. Gordeeva^{1,2}, natagorday@yandex.ru, Liliya I. Pelinovskaya^{1,2}, Yana I. Verigi², Oksana B. Mashtakova²

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

² Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetically determined disease associated with the presence of mutations in the genes encoding the synthesis of myocardial contractile proteins. The presence of obstruction in the LVL is a powerful predictor of adverse outcomes and serves as an indication for surgical treatment. One of the frequent “masks” that patients with HCMP come with is “acute coronary syndrome” or “heart defect”. Patient O., 43 years old, maintained a good tolerance to physical exertion for a long time. Has 2 children. Pregnancies proceeded without pathology from the cardiovascular system. Mild arterial hypertension was registered after the second birth. In August 2017, the patient was hospitalized with a diagnosis of ACS, diagnostic coronary angiography was performed: the coronary arteries are not changed. During auscultation, systolic noise was heard over the precordial region. Previously, noises were detected. On an echocardiogram, an obstructive variant of HCMP with

a gradient of 150 mmHg was diagnosed. Given the high gradient of LVL obstruction, the patient underwent selective alcohol ablation. After alcohol ablation, there was a high gradient in VTJ – 96 mmHg. Cardialgia and shortness of breath persisted. No cardiac arrhythmias were recorded. In August 2019, the patient underwent an extended myoectomy with good effect. At control examinations a year after myoectomy: the pressure gradient on the AoC is 13 mmHg, VTJ is 11 mmHg. This example illustrates the need to include HCM in the circle of differential diagnosis when examining a young patient with chest pain, especially in combination with heart murmurs. Echocardiography with Doppler examination is a simple and affordable diagnostic method. The alcohol septal ablation performed was ineffective, and the extended myoectomy had a good hemodynamic and clinical effect and may be the method of choice of therapy in these patients. The peculiarity of this case is the manifestation of the disease at the age of 43, during two pregnancies without clinical manifestations of pathology of the cardiovascular system.

Keywords: myoectomy, alcohol ablation, left ventricular outlet tract obstruction, echocardiography, doppler examination

For citation: Mosina VA, Demko IV, Gordeeva NV, Pelinovskaya LI, Verigo YI, Mashtakova OB. Clinical features and treatment options for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in women. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(23):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-417>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически детерминированное заболевание, обусловленное наличием мутаций в генах, кодирующих синтез сократительных белков миокарда [1–4]. Фенотипическое проявление данных мутаций – гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) (более 15 мм) и/или правого желудочка, часто имеет асимметричный характер за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) с развитием обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ). Заболевание можно заподозрить при отсутствии известных причин, приводящих к гипертрофии миокарда (артериальной гипертензии, пороков и специфических заболеваний сердца), и характерном гистологическом феномене “disarray” – это хаотическое, неправильное расположение гипертрофированных кардиомиоцитов [5–11]. ГКМП – самая распространенная форма кардиомиопатий, сопровождающаяся дисфункцией миокарда. По мнению специалистов Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологов, ГКМП встречается в 1 случае на 500 человек взрослого населения [12–16].

По другим источникам, признаки ГКМП эхо-кардиографически выявлены у 0,2% людей. За счет внедрения в практику ультразвуковых методов диагностики в настоящее время наблюдается рост числа случаев ГКМП, но не исключается и рост истинного числа больных ГКМП. При этом смертность больных ГКМП ежегодно колеблется в пределах от 1 до 6%.

ГКМП характеризуется широким спектром клинических проявлений от асимптомной мутации генов до внезапной сердечной смерти [11–14]. Приблизительно у 25% больных ГКМП имеется динамическая обструкция в ВТЛЖ, обусловленная выпячиванием гипертрофированной МЖП в выходной тракт и переднесистолическим движением передней митральной створки. Наличие обструкции в ВТЛЖ является мощным предиктором неблагоприятных исходов.

Клинические проявления ГКМП зависят, главным образом, от наличия либо отсутствия обструкции ВТЛЖ.

Обструкция проявляется в виде одышки, болей в области сердца (стенокардии), синкопальных состояний. По данным крупных исследований по изучению исходов ГКМП, показатели выживаемости у больных с обструктивной ГКМП значительно ниже, чем при необструктивной [15–19].

Период беременности у больных с ГКМП всегда требует постоянного тщательного наблюдения, потому что свойственные беременности увеличение скорости кровотока и сократимости миокарда способны провоцировать рост градиента давления (ГД) и обструкцию ВТЛЖ, а увеличение потребления кислорода – ишемические изменения в гипертрофированном ЛЖ. Кроме того, возможно появление угрожающих нарушений ритма, что требует постоянного наблюдения и адекватной антиаритмической терапии [20–25].

Хирургическая миозектомия является золотым стандартом лечения пациентов с обструктивной ГКМП, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. В качестве альтернативы хирургическому методу в ряде случаев возможна спиртовая абляция гипертрофированной перегородки с помощью введения этилового спирта в перегородочную артерию. M. Liebrechts et al. в 2015 г. опубликовали обновленный метаанализ 24 обсервационных исследований, сравнивающих результаты этаноловой септальной абляции и хирургической миозектомии. Продemonстрировано, что отдаленная смертность и частота внезапной смерти после этаноловой спиртовой абляции и хирургической миозектомии одинаково низкие. Однако пациенты, подвергшиеся этаноловой спиртовой абляции, имели в 2 раза больший риск имплантации постоянных ЭКС и в 5 раз большую необходимость дополнительных вмешательств по поводу резидуальной обструкции ВТЛЖ в отдаленном периоде [26–31].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В связи с вышеизложенным, интересным представляется клинический случай больной с обструктивной формой ГКМП, которая в течение 3 лет наблюдается в КГБУЗ ККБ.

Больная О. 43 лет поступила в 1-е кардиологическое отделение КГБУЗ ККБ 09.01.2017 с жалобами на колющие и ноющие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, проходят самостоятельно, провоцируются нервным стрессом, на одышку при физической нагрузке, подъеме по лестнице выше 2-го этажа, сердцебиение при физических нагрузках, эпизодов с потерей сознания не отмечает.

Из анамнеза известно, что страдает артериальной гипертензией в течение 5 лет, максимальное повышение АД до 160/90 мм рт. ст. Адаптирована к АД 120/80 мм рт. ст. Имеет 2 детей. Во время второй беременности на гестационном сроке 37–38 нед. повышение АД до 200/100 мм рт. ст., вследствие чего было принято решение о немедленном родоразрешении путем кесарева сечения. После родов сохранялась мягкая артериальная гипертония (140–150/90 мм рт. ст.), которая хорошо контролировалась приемом Лозартана 50 мг 1 раз в сут. В августе 2017 г. после психоэмоционального стресса возникло сильное сердцебиение, дискомфорт в груди, обратилась в районную больницу по месту жительства. На ЭКГ были выявлены изменения, расцененные как ишемические (пленок ЭКГ на руках нет), больная была госпитализирована с диагнозом ОКС, затем направлена на диагностическую коронароангиографию (КАГ). Заключение КАГ от 14.07.2016: тип кровообращения – левый; коронарные артерии не изменены. Аускультативно выслушивался систолический шум. На ЭхоКГ диагностирован обструктивный вариант гипертрофической кардиомиопатии. Пациентка ранее осматривалась терапевтом в рамках профосмотра и во время беременности, однако никогда ей не говорилось о пороке и в амбулаторной карте записей о наличии систолического шума нет.

Ревматического анамнеза нет. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям отрицает. Случаев внезапной смерти среди родственников не было. Не курит. Сахарного диабета нет.

При осмотре в отделении: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, обычной влажности. Вес 78 кг, рост 159 см; индекс массы тела 30,83 кг/м². Отеков нет. Грудная клетка правильной формы, активно участвует в акте дыхания, ЧДД (частота дыхательных движений) 16 в мин. Перкуторно ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до среднеключичной линии. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы: грубый систолический на верхушке, во 2-м межреберье справа от грудины, в точке Боткина, вдоль левого края грудины, усиливается в положении стоя. ЧСС 78 уд. в мин. Пульс 78 уд. в мин. АД (D): 140/88 мм рт. ст.; АД (S): 140/88 мм рт. ст.

При обследовании в анализах – без особенностей.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 78 ударов в мин. Электрическая ось отклонена влево. Признаки ГЛЖ. Индекс Соколова-Лайона 45 мм.

Рентгенография грудной клетки: состояние легких – расправлены. Пневматизация легочной ткани – не изменена. Легочный рисунок – обогащен. Диафрагма – куполы четкие ровные, высота стояния соответствует конституциональному типу. Тень средостения: не смещена. Плевральные полости: свободны.

ЭхоКГ (рис. 1, 2, 3): картина ГКМП с обструкцией в ВТЛЖ с максимальным градиентом давления 150 мм рт. ст. Остаточный градиент давления на аортальном клапане (AoK) 23 мм рт. ст. Выраженная гипертрофия МЖП, размеры в диастолу: базальный отдел 2,3–2,4 см, средняя треть – 1,8 см, нижний – 1,5 см. Задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) утолщена, диастола – 1,2 см. Полости сердца не увеличены. Левое предсердие: «М»-режим – 3,6 см. Полость левого желудочка не расширена: КДР – 4,6 см, КСР – 2,8 см, КДО – 100 мл, КСО – 28 мл. Правый желудочек: размер «М»-режим – 2,3 см. Митральный клапан (МК): противофаза – есть, регургитация: 1–2-я степень. Трикуспидальный

● **Рисунок 1.** Эхокардиография больной О. до спиртовой абляции. В-режим. Апикальное 4-камерное сечение. А – диастола, В – систола

● **Figure 1.** EchoCG of a female patient O. before alcohol ablation. B-mode. Apical four-chamber view. A. Diastole. B. Systole



- **Рисунок 2.** Эхокардиография больной О. до спиртовой абляции. В-режим. Парастеральное сечение по длинной оси. Утолщение МЖП до 2,2 см, утолщение ЗСЛЖ до 1,5 см
- **Figure 2.** EchoCG of a female patient O. before alcohol ablation. B-mode. Parasternal long-axis view. IVS thickening up to 2.2 cm, LV posterior wall thickening up to 1.5 cm



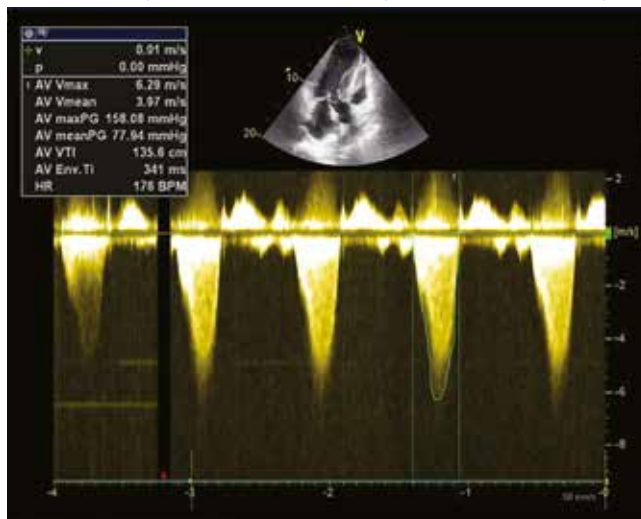
клапан (ТК): противофаза – есть, регургитация: 1–2-я степень. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная: ФВ – 72%, УО – 71 мл. Межпредсердная перегородка – норма. Легочная артерия на уровне кольца – не расширена, на уровне ствола не расширена. Диаметр ствола – 2,0 см. Регургитация – 1-я степень. Легочная гипертензия. СДЛА 40 мм рт. ст.

Холтеровское мониторирование 12.01.17: на протяжении всего мониторирования регистрируется синусовый ритм, ЧСС мин. – 54 уд/мин, ЧСС макс. – 113 уд/мин (средняя ЧСС 69 уд/мин). На фоне данного ритма зафиксировано: одиночная наджелудочковая экстрасистолия (всего 26); эпизод тахизависимой депрессии ST до 1,5 мм при ЧСС 100–113 уд/мин длительностью менее 1 мин.

Учитывая высокий градиент обструкции ВТЛЖ, больной была предложена спиртовая абляция септальных ветвей ПМЖВ (от миоэктомии на тот момент пациентка воздержалась). 25.01.2017 выполнена вентрикулография: отмечается гипертрофия стенок левого желудочка, особенно выраженная в среднем сегменте МЖП. Выполнена манометрия: градиент давления 140 мм рт. ст. Выполнены селективная катетеризация первой септальной артерии и одномоментно контрастирование септальной ветви и ЭхоКГ: септальная ветвь кровоснабжает гипертрофированный участок межжелудочковой перегородки. Выполнена спиртовая септальная абляция, введено 1,5 мл 95% спирта. Выполнены селективная катетеризация второй септальной артерии и одномоментно контрастирование септальной ветви и ЭхоКГ: II септальная ветвь кровоснабжает гипертрофированный участок МЖП – введено 0,8 мл 95% спирта.

После спиртовой абляции сохранился высокий градиент в ВТЛЖ: по ЭхоКГ-обструкции ВТЛЖ с градиентом давления 80 мм рт. ст., и на АоК 45 мм рт. ст. Асимметричная гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ. После спиртовой абляции

- **Рисунок 3.** Эхокардиография больной О. до спиртовой абляции. Допплерография в области выходного тракта левого желудочка. Максимальный градиент в ВТЛЖ – 158 мм рт. ст.
- **Figure 3.** EchoCG of a female patient O. before alcohol ablation. Assessment of the left ventricular outflow tract (LVOT) with Doppler sonography. Maximum LVOT gradient is 158 mm Hg



по ЭКГ регистрировалась транзиторная блокада правой ножки пучка Гиса (рис. 4), которая на 4-е сут. регрессировала (рис. 5). Больная была выписана с рекомендациями приема бисопролола 2,5 мг. Использование высоких доз бета-блокаторов ограничивалось плохой переносимостью и тенденцией к гипотонии.

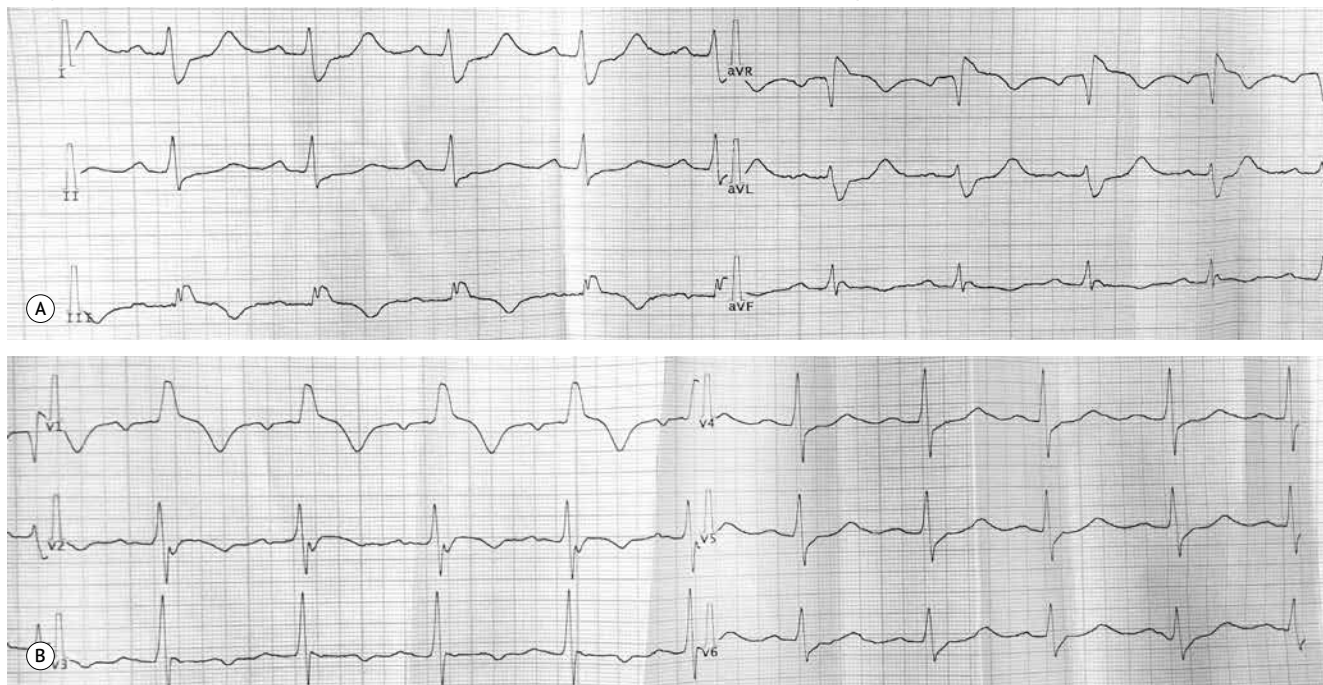
Хочется отметить, что у данной пациентки неоднократно проводилось холтеровское мониторирование (после абляции на 5-е сут, через 5, 18 мес.), однако ни разу не фиксировались частая желудочковая эктопия или пароксизмальные тахикардии. При холтеровском мониторировании через 5 мес. после абляции: на фоне исходных ЭКГ-изменений регистрируется депрессия ST 0,5–2,0 мм в зависимости от ЧСС, на фоне ЧСС более 100 уд/мин регистрируется слабо (-) зубец Т в проекции нижне-боковой стенки ЛЖ.

При осмотре через 1,5 года сохранялись жалобы на давящие боли за грудиной при нагрузке, купирующиеся в покое, одышку при обычной физической нагрузке, быструю утомляемость. Нарушения ритма сердца не зафиксировано.

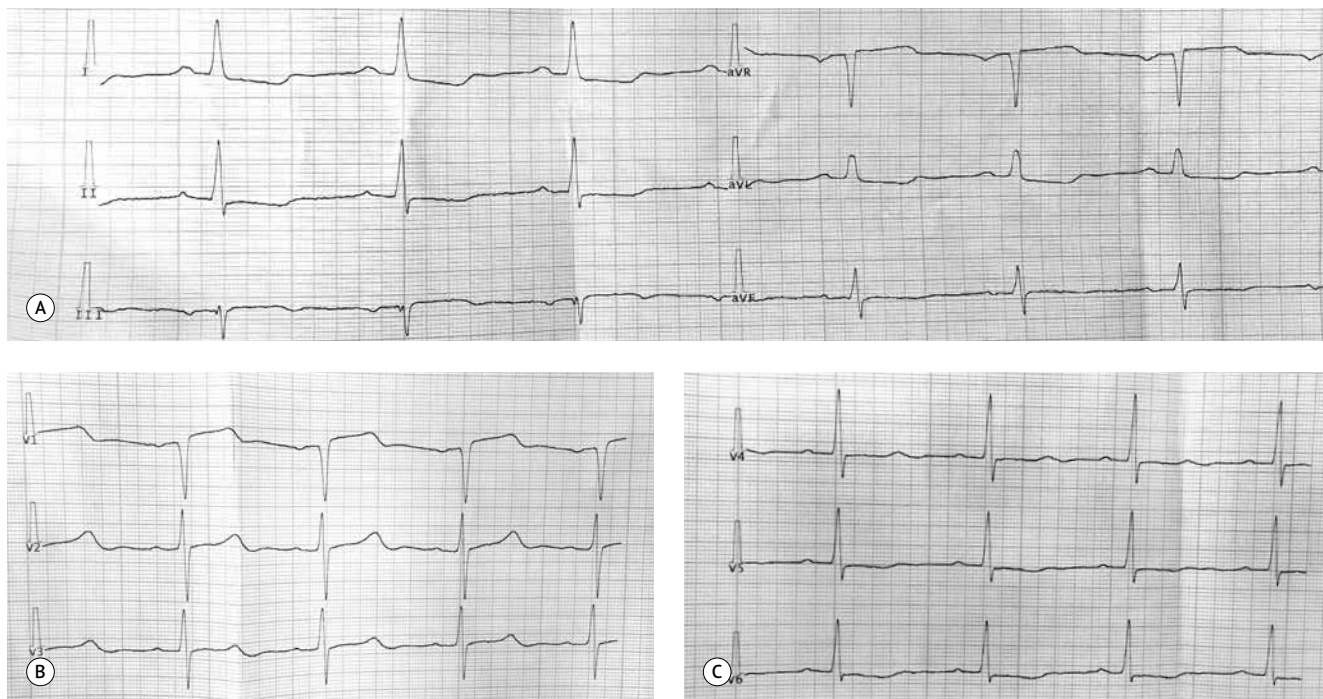
При осмотре – область сердца не изменена. Тоны сердца: ясные, ритмичные. Выслушивается грубый систолический шум в проекции аортального клапана, точке Боткина – Эрба. ЧСС: 68 уд. в мин. Пульс: 68 уд. в мин. АД (D): 110/70 мм рт. ст.

ЭхоКГ от 17.09.2018 (через 1,5 года после спиртовой абляции): картина ГКМП с обструкцией в ВТЛЖ с макс. градиентом в ВТЛЖ до нагрузки 96 мм рт. ст. Аортальная недостаточность 1-й степени. Остаточный градиент на АоК – 25 мм рт. ст. Митральная недостаточность 2-й степени (по объему 25%). Полость ЛЖ уменьшена: КДР 3,7 см, КСР 2,4 см, КДО 58 мл, КСО 20 мл. Расширена полость ЛП: «М»-режим: 4,3 см, «В»-режим: 5,8*3,8 см. Правое предсердие не расширено. Диастолическая

- **Рисунок 4.** ЭКГ больной О., 2-е сутки после спиртовой абляции. Признаки блокады правой ножки пучка Гиса
 ● **Figure 4.** ECG of a female patient O., Day 2 after alcohol ablation. Symptoms of right His bundle branch block



- **Рисунок 5.** ЭКГ больной О., 5-е сутки после спиртовой абляции. Блокада правой ножки пучка Гиса не регистрируется. Признаки ГЛЖ. Умеренные нарушения реполяризации боковой стенки ЛЖ (депрессия ST 1 мм и слабо отрицательный зубец T)
 ● **Figure 5.** ECG of a female patient O., Day 5 after alcohol ablation. The right His bundle branch block is not observed. Symptoms of LVH. Moderate LV lateral wall repolarization abnormalities (1 mm ST depression and low negative T wave)



функция ЛЖ нарушена по 1-му типу. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная ФВ 66 (%), ФУ 35 (%), УО 38 мл. Участки гипокинезии не определяются. Недостаточность ТК 2-й степени. Легочная гипертензия. СДЛА 40 мм рт. ст. Полость правого желудочка не расширена, размер «М»-режим 2,1 см. Межпредсердная перегородка – норма.

Больная была консультирована кардиохирургами, рекомендовано оперативное лечение: миосептэктомия в условиях искусственного кровообращения. В августе 2019 г. больной была проведена расширенная миоэктомия с хорошим эффектом. На контрольных осмотрах через год после миоэктомии: градиент давления на Аок: макс. – 13 мм рт. ст., ВТЛЖ – 11 мм рт. ст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью течения данного клинического случая является достаточно поздняя манифестация обструктивной ГМКП в возрасте 43 лет, никогда ранее шумов не выявляли, хотя пропустить при аускультации такой грубый систолический шум не может даже начинающий врач. Интересным также представляется течение двух беременностей на фоне ГМКП. У нашей пациентки беременности протекали без патологии со стороны сердечно-сосудистой системы: не было выявлено роста градиента давления и обструкции ВТЛЖ, ишемических изменений или появления нарушений ритма. И только вторая беременность закончилась кесаревым сечением вследствие резкого стойкого повышения АД. Кроме того, пациентка долгое время сохраняла хорошую толерантность к физическим нагрузкам, не зарегистрированы пароксизмальные тахикардии и желудочковая эктопия. Зарегистрированные при ХМ эпизоды тахизависимой депрессии ST при ЧСС более 100 уд/мин (при интактных коронарных артериях) также является одним из характерных проявлений ГМКП, что нередко вводит в заблуждение врачей общей практики и дает им

основание для диагноза ИБС (что и случилось в данном случае) и назначения необоснованной терапии. Например, применение нитратов этой пациентке с таким высоким градиентом обструкции было бы противопоказано. Интересным в представленном клиническом случае является и использование различных способов хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный пример иллюстрирует необходимость включения ГМКП в круг дифференциального диагноза при обследовании молодого больного с болями в грудной клетке, особенно в сочетании с шумами в сердце. ЭхоКГ с доплеровским исследованием является довольно простым и доступным методом диагностики. Проведенная спиртовая септальная абляция оказалась малоэффективной, а расширенная миоэктомия оказала хороший гемодинамический и клинический эффект и может быть методом выбора терапии у данных пациентов.

Поступила / Received 24.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2023

Принята в печать / Accepted 23.08.2023

Список литературы / References

1. Алиева АМ, Алмазова ИИ, Резник ЕВ, Пинчук ТВ, Байкова ИЕ, Кисляков ВА и др. Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на проблему. *CardioСomатика*. 2020;11(1):39–45. <https://doi.org/10.26442/22217185.2020.1.200116>.
Alieva AM, Almazova II, Reznik EV, Pinchuk TV, Baykova IE, Kislyakov VA et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a modern view of the problem. *Cardiosomatics*. 2020;11(1):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/22217185.2020.1.200116>.
2. Engel TR. Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy: Who Is in Charge Here—The Physician or the Computer? *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(7):734–735. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.028>.
3. Jaaskelainen P, Vangipurapu J, Raivo J, Kuulasmaa T, Helio T, Aalto-Setälä K et al. Genetic basis and outcome in a nationwide study of Finnish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2019;6(2):436–445. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12420>.
4. Сухачева ТВ, Серов РА, Бокерия ЛА. Гипертрофическая кардиомиопатия. Ультроструктура кардиомиоцитов, специфические или стереотипные признаки. *Архив патологии*. 2019;81(6):5–15. <https://doi.org/10.17116/patol2019810615>.
Sukhacheva TV, Serov RA, Bockeria LA. Hypertrophic cardiomyopathy. Cardiomyocyte ultrastructure, the specific or stereotypic signs. *Arkhiv Patologii*. 2019;81(6):5–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol2019810615>.
5. Крылова НС, Ковалевская ЕА, Потешкина НГ, Мершина ЕА, Синицын ВЕ, Соничева НА, Monserrat L. Пульсурежающая терапия в лечении гипертрофической кардиомиопатии (два клинических случая). *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(12):104–112. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-104-112>.
Krylova NS, Kovalevskaya EA, Poteshkina NG, Merschina EA, Sinitsyn VE, Sonicheva NA, Monserrat L. Pulse reduction in management of hypertrophic cardiomyopathy (two clinical cases). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(12):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-104-112>.
6. Рудоманова ВВ, Гордеева СВ, Алексеева ЕВ, Иванчура ГС. Гипертрофическая кардиомиопатия. Научный вестник здравоохранения Кубани. 2018;2(2):51–67. Режим доступа: <https://vestnik.kkb2-kuban.ru/article/448>.
Rudomanova VV, Gordeeva SV, Alekseeva EV, Ivanchura GS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Scientific Bulletin of Kuban Healthcare*. 2018;2(2):51–67. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.kkb2-kuban.ru/article/448>.
7. Байболова МК, Трушева КС, Токтарбаева АА. Генетические аспекты, клинические проявления, диагностика и современные подходы лечения гипертрофической кардиомиопатии. *Проблемы современной науки и образования*. 2018;2(2):44–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yymfmq>.
Baibolova MK, Trusheva KS, Toktarbayeva AA. Genetic aspects, clinical manifestations, diagnostics and modern approaches to the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Problems of Modern Science and Education*. 2018;2(2):44–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yymfmq>.
8. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990;62(5):999–1006. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90274-i](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90274-i).
9. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107(17):2227–2232. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>.
10. García-Castro M, Coto E, Reguero Jr, Berrazueta Jr, Alvarez V, Alonso B et al. Mutations in sarcomeric genes MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, and TPM1 in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(1):48–56. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)71513-0](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)71513-0).
11. Fidzianska A, Bilinska ZT, Walczak E, Witkowski A, Chojnowska L. Autophagy in transition from hypertrophic cardiomyopathy to heart failure. *J Electron Microsc* (Tokyo). 2010;59(2):181–183. <https://doi.org/10.1093/jmicro/dfp048>.
12. Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(Suppl2):S388–S415. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.02.01>.
13. Seidman CE, Seidman JG. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A personal history. *Circ Res*. 2011;108(6):743–750. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223834>.
14. Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited cardiomyopathies: Molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn*. 2013;15(2):158–170. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2012.09.002>.
15. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med*. 2017;19(2):192–203. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.90>.
16. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter S. et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015;17(11):880–888. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.205>.
17. Агеевкова ОА. Клинический случай течения гипертрофической кардиомиопатии у беременной. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;2(2):17. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27460>.
Agaenkova OA. Clinical case of hypertrophic cardiomyopathy in a pregnant woman. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;2(2):17. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27460>.

18. Fumagalli C, De Gregorio MG, Zampieri M, Fedele E, Tomberli A, Chiriatti C et al. Targeted Medical Therapies for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(2):10. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1258-x>.
19. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):228–240. <https://doi.org/10.1002/ehf.1715>.
20. Тулеутаев РМ, Енин ЕА, Сыдыков ЕТ, Абзалиев КБ. Хирургическое лечение гипертрофической кардиомиопатии. *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей*. 2017;3(3):48–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yfwpjo>.
21. Tuleutayev RM, Enin EA, Sydykov ET, Abzaliev KB. Surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Bulletin of the Almaty State Institute of Advanced Medical Training*. 2017;3(3):48–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yfwpjo>.
22. Лысенко АВ, Аксельрод БА, Леднев ПВ, Салагаев ГИ, Грабуздов АМ, Белов ЮВ. Хирургическое лечение обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с аллотрансплантацией почки в анамнезе. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(1):64–67. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ordhzj>.
23. Lysenko AV, Akselrod BA, Lednev PV, Salagaev GI, Grabuzdov AM, Belov YuV. Surgical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with previous kidney transplantation. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2020;13(1):64–67. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ordhzj>.
24. Велиева ЛМ, Джорджия Р.К. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия: исторические аспекты и современные методы лечения (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(2):55–62. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(2\).55-62](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(2).55-62).
25. Velieva LM, Dzordzhiy RK. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: historical aspects and modern methods of treatment (review). *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(2):55–62. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(2\).55-62](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(2).55-62).
26. Komagamine M, Nishinaka T, Ichihara Y, Saito S, Niinami H. Long-Term Clinical Outcomes of Cardiac Surgery for Kidney Transplant Patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;26(2):84–87. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.19-00192>.
27. Лысенко АВ, Леднев ПВ, Салагаев ГИ, Синявин ГВ, Баринев ЕВ, Грабуздов АМ, Белов ЮВ. Современный взгляд на диагностику и лечение гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(1):38–44. <https://doi.org/10.17116/kardio20191201138>.
28. Lysenko AV, Lednev PV, Salagaev GI, Sinyavin GV, Barinov EV, Grabuzdov AM, Belov YuV. The modern view on the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2019;12(1):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio20191201138>.
29. Синицын ВЕ, Мершина ЕА, Першина ЕС, Благоева ОВ. Редкий случай некоронарогенного ишемического поражения миокарда при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). *Поликлиника*. 2014;3(1):16–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sybfyh>.
30. Sinitsyn VE, Mershtina EA, Pershina ES, Blagova OV. A rare case of non-coronary ischemic myocardial lesion in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Poliklinika*. 2014;3(1):16–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sybfyh>.
31. Шлойдо ЕА, Сухов ВК. Спиртовая абляция межжелудочковой перегородки и коронарное стентирование при сочетании обструктивной ГКМП и ИБС. *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова*. 2011;5(5):89–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/owghpf>.
32. Shloydo EA, Sukhov VK. Alcohol ablation of interventricular septum and coronary stenting with a combination of obstructive hypertrophic cardiomyopathy and coronary artery disease. *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre*. 2011;5(5):89–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/owghpf>.
33. Хитрова МЭ, Бокерия ЛА, Берсенева МИ, Плавинский СЛ, Авдеева МВ. Метаанализ результатов хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. *Креативная кардиология*. 2017;11(4):337–347. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-4-337-347>.
34. Khitrova ME, Bockeria LA, Berseneva MI, Plavinskiy SL, Avdeeva MV. Meta-analysis of results the surgical treatment hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Creative Cardiology*. 2017;11(4):337–347. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-4-337-347>.
35. Каштанов МГ, Чернышев СД, Кардапольцев ЛВ, Бердников СВ, Идов ЭМ. Этаноловая септальная абляция в лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: отбор пациентов и рациональность ее применения. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(1):104–116. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-104-116>.
36. Kashtanov MG, Chernyshev SD, Kardapol'tsev LV, Berdnikov SV, Idov EM. Ethanol septal ablation in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: selection of patients and the rationality of its use. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokirurgiya*. 2017;21(1):104–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-104-116>.
37. Трифонов МО, Волкова СЮ. Диагностика гипертрофической кардиомиопатии в условиях современного стационара. *Университетская медицина Урала*. 2017;3(2):100–101. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yucbex>.
38. Trifonov MO, Volkova SYu. Diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in a modern hospital. *Universitetskaya Meditsina Urala*. 2017;3(2):100–101. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yucbex>.
39. Maron BJ, Merson D. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242–255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60397-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60397-3).
40. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1027–1035. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025050>.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Мосина
 Написание текста – В.А. Мосина, Н.В. Гордеева
 Сбор и обработка материала – Л.И. Пелиновская, Я.И. Вериге, О.Б. Маштакова
 Обзор литературы – Н.В. Гордеева
 Перевод на английский язык – Н.В. Гордеева
 Редактирование – И.В. Демко
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Демко

Contribution of authors:

Concept of the article – Valentina A. Mosina
 Text development – Valentina A. Mosina, Natalia V. Gordeeva
 Collection and processing of material – Lilia I. Pelinovskaya, Yana I. Verigo, Oksana B. Mashtakova
 Literature review – Natalia V. Gordeeva
 Translation into English – Natalia V. Gordeeva
 Editing – Irina V. Demko
 Approval of the final version of the article – Irina V. Demko

Информация об авторах:

Мосина Валентина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-кардиолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; <https://orcid.org/0000-0002-7298-8965>; carolina@kraslan.ru

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующий легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; demko64@mail.ru

Пелиновская Лилия Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-кардиолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; <https://orcid.org/0000-0002-2528-9037>; peliiv@mail.ru

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; natagorday@yandex.ru

Вериго Яна Игоревна, к.м.н., врач-кардиолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; <https://orcid.org/0000-0002-1045-0932>; yana.verigo@yandex.ru

Маштакова Оксана Борисовна, к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; <https://orcid.org/0000-0002-8423-7157>; mashtakova911@gmail.com

Information about the authors:

Valentina A. Mosina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Cardiologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7298-8965>; carolina@kraslan.ru

Irina V. Demko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; demko64@mail.ru

Liliya I. Pelinovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Cardiologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2528-9037>; peliiv@mail.ru

Natalia V. Gordeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; natagorday@yandex.ru

Yana I. Verigo, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1045-0932>; yana.verigo@yandex.ru

Oksana B. Mashtakova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8423-7157>; mashtakova911@gmail.com

Клинический случай вирусного миокардита, ассоциированного с SARS-CoV-2, у медицинского работника

С.А. Бабанов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>, s.a.babanov@mail.ru

Т.А. Азовскова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0295-6888>, azovskayat@yandex.ru

Н.Е. Лаврентьева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7571-0328>, lavrenteva.natalia@yandex.ru

Р.А. Бараева², <https://orcid.org/0000-0002-4502-4140>, baraeva_rimma@icloud.com

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

² Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района; 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56

Резюме

Изучение различных патологических состояний, ассоциированных с COVID-19, остается актуальной задачей. В медицине труда COVID-19 рассматривается как новый биологический фактор, который может встречаться не только в окружающей среде, но и в производственных условиях. Медицинские работники являются группой повышенного риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 при выполнении ими профессиональных обязанностей, при этом новая коронавирусная инфекция может рассматриваться как профессиональное заболевание. Наличие тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции, приводящих к утрате трудоспособности, придает актуальность анализу особенностей профессиональных заболеваний медицинских работников с целью улучшения их диагностики, совершенствования профилактики, лечения и реабилитации. Важнейшим проявлением новой коронавирусной инфекции является поражение сердечно-сосудистой системы, одним из возможных вариантов которого может быть развитие миокардита. В Самарском регионе в 2021–2022 гг. медицинским работникам установлено 10 случаев хронических профессиональных заболеваний, ассоциированных с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, вызвавших стойкую утрату трудоспособности. Из них в четырех случаях диагностирован вирусный миокардит и в одном случае – воспалительная дилатационная кардиомиопатия. Представленный клинический случай отражает одно из возможных серьезных осложнений коронавирусной инфекции – миокардит, который привел к развитию нарушений сердечного ритма. В статье представлены принципы и результаты медицинской экспертизы, проведенной в целях установления причинно-следственной связи заболевания с профессиональной деятельностью медицинского работника. Подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике проявлений, лечению COVID-19 и его осложнений, с обязательным участием врача-кардиолога, совершенствование экспертизы связи COVID-19 с профессией и допуска к работе в условиях высокого риска инфицирования SARS-CoV-2 медицинских работников.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, кардиология, патология миокарда, медицина труда, профессиональные болезни, работники здравоохранения

Для цитирования: Бабанов СА, Азовскова ТА, Лаврентьева НЕ, Бараева РА. Клинический случай вирусного миокардита, ассоциированного с SARS-CoV-2, у медицинского работника. *Медицинский совет.* 2023;17(23):40–48. <https://doi.org/10.21518/ms2023-441>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of viral myocarditis associated with sars-cov-2 in a health worker

Sergey A. Babanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>, s.a.babanov@mail.ru

Tatiana A. Azovskova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0295-6888>, azovskayat@yandex.ru

Natalia E. Lavrentyeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7571-0328>, lavrenteva.natalia@yandex.ru

Rimma A. Baraeva², <https://orcid.org/0000-0002-4502-4140>, baraeva_rimma@icloud.com

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

² Samara Regional Center of occupational pathology; 56, Respublicanskaya St., Samara, 443051, Russia

Abstract

The study of various pathological conditions associated with COVID-19 remains an urgent task. In occupational medicine, COVID-19 is considered as a new biological factor that can occur not only in the environment, but also in production conditions. Medical workers are at an increased risk of infection with the SARS-CoV-2 virus when performing their professional duties, while a new coronavirus infection can be considered as an occupational disease. The presence of severe complications of a new coronavirus infection leading to disability gives relevance to the analysis of the features of occupational diseases of medical workers in order to improve their diagnosis, improve prevention, treatment and rehabilitation. The most important

manifestation of a new coronavirus infection is a lesion of the cardiovascular system, one of the possible variants of which may be the development of myocarditis. In the Samara region in 2021–2022, 10 cases of chronic occupational diseases associated with a new coronavirus infection that caused permanent disability were identified to medical workers. Of these, viral myocarditis was diagnosed in four cases and inflammatory dilated cardiomyopathy in one case. The presented clinical case reflects one of the possible serious complications of coronavirus infection – myocarditis, which led to the development of cardiac arrhythmias. The article presents the principles and results of a medical examination conducted in order to establish a causal relationship of the disease with the professional activity of a medical worker. The need for a multidisciplinary approach to the diagnosis of manifestations, treatment of COVID-19 and its complications, with the mandatory participation of a cardiologist, improvement of the examination of the connection of COVID-19 with the profession and admission to work in conditions of high risk of infection with SARS-CoV-2 medical workers is emphasized.

Keywords: COVID-19 coronavirus infection, cardiology, myocardial pathology, occupational medicine, occupational diseases, health care workers

For citation: Babanov SA, Azovskova TA, Lavrentyeva NE, Baraeva RA. A clinical case of viral myocarditis associated with SARS-CoV-2 in a health worker. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-441>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, коронавирусная инфекция COVID-19 (от англ. Corona Virus Disease 2019) – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмами передачи, патогенетически характеризуется вирусемией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, приводящими к развитию микро- и макро-тромбозов [1, 2].

Протекает от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, поражением эндотелия сосудов, легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной систем, с риском развития осложнений: острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, сепсиса, шока, синдрома полиорганной недостаточности [3].

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19, код МКБ-10 – B34.2 «Коронавирусная инфекция неуточненная»), включена в перечень заболеваний (пункт 16.34.2), представляющих опасность для окружающих [1].

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Наибольшую опасность для окружающих представляет человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни [1–3].

После заражения COVID-19 выделяют 3 фазы в зависимости от сроков клинических проявлений заболевания, а также длительный COVID-19:

1. Острый COVID-19: признаки и симптомы COVID-19 выявляются в срок до 4 нед.

2. Продолжающийся симптоматический COVID-19: признаки и симптомы COVID-19 выявляются в срок от 4 до 12 нед.

3. Пост-COVID-19 синдром: признаки и симптомы развиваются во время или после COVID-19, сохраняются более 12 нед.

4. «Длительный COVID-19» – термин, применяемый для описания признаков и симптомов, которые продолжают или развиваются после острого COVID-19; включает как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 нед.), так и пост-COVID (12 нед. и более) [4].

На сегодняшний день установлено, что основными клиническими вариантами и проявлениями COVID-19 являются:

- ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром – пневмония с острой дыхательной недостаточностью);
- сепсис, септический шок;
- тромбоз, тромбозы и тромбоэмболии [1–4].

Распоряжением Правительства РФ от 15 мая 2020 г. № 1272-р утвержден Перечень симптомов (синдромов) или осложнений, вызванных COVID-19, сопровождающихся временной нетрудоспособностью, но не приведших к инвалидности (код по МКБ-10):

- Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (без развития пневмонии, потребовавшие назначения врачом этиотропной терапии), J02-J06.
- Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках, J12.
- Инфекционный миокардит, I40.0.
- Эмболия и тромбоз артерий, I74.
- Токсическое поражение печени, K71.
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание, D65.
- Сепсис, A40-A41.
- Синдром респираторного расстройства (дистресса) у взрослого, J80.
- Легочный отек, J81.
- Другие интерстициальные легочные болезни, J84.
- Респираторные нарушения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках, J95.
- Легочная эмболия, I26.
- Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках, K72.
- Почечная недостаточность, N 17-N19.
- Кардиореспираторная недостаточность, R09.2.
- Синдром системного воспалительного ответа, R65.

Данный перечень отражает особенность COVID-19 как респираторной инфекции с мультисистемными проявлениями, что требует комплексного подхода к определению стратегий лечения и реабилитации пациентов [1, 4].

Отдаленными последствиями при COVID-19 могут быть:

- Миокардит, воспалительная кардиомиопатия.
- Интерстициальные легочные болезни.
- Нейросенсорная тугоухость.
- Поражение нервной системы (полинейропатия, энцефаломиелит) [1, 4].

COVID-19 У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ЭКСПЕРТИЗА СВЯЗИ С ПРОФЕССИЕЙ

Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Медицинские работники подвергаются самому высокому риску инфицирования, заболеваемости и смертности, поскольку в процессе выполнения профессиональных обязанностей имеют длительный аэрозольный контакт [5].

В группу риска входят все специалисты, работающие в сфере оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, что объясняется постоянным контактом медработников как с пациентами COVID-19, так и биологическими материалами (моча, кровь и др.), направляемыми в соответствующие лаборатории, а также с медицинскими отходами (класс В) [6, 7].

На сегодняшний день заболеваемость медицинских работников новой коронавирусной инфекцией достигает 17% от общего числа заболевших ежемесячно, при этом более половины летальных исходов от инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди медицинских работников приходилось на лиц младше 60 лет [8].

Коронавирус SARS-CoV-2 относится к микроорганизмам II группы патогенности (возбудители высококонтагиозных эпидемических заболеваний человека), поэтому условия труда медицинских работников различных категорий должны быть оценены как вредные 3-й степени (3.3).

Действующий перечень профессиональных заболеваний, утвержденный Приказом №417н Минздравсоцразвития России от 27 апреля 2012 г., подразумевает возможность связи с профессией любого инфекционного и паразитарного заболевания, обусловленного воздействием инфекционных агентов, с возбудителями которых работники находятся в контакте во время работы.

В связи с этим, новая коронавирусная инфекция у медработников может рассматриваться как профессиональное заболевание, если инфекция возникла при выполнении ими профессиональных обязанностей [5, 8].

При вынесении решения о связи заболевания (COVID-19) с профессией у медицинских работников руководствуются следующими нормативно-правовыми документами [8, 9]:

- Указом Президента РФ от 06.05.2020 г. № 313 (с дополнениями от 30.07.2020 г. № 487) «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников»;

- Постановлением Правительства РФ от 15.12.2000 г. № 967 «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний» (с изменениями и дополнениями);

- Приказом Минздрава РФ от 28.05.2001 г. № 176 «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями);

- Приказом МЗ РФ от 31.01.2019 г. № 36н «Об утверждении Порядка проведения экспертизы связи заболевания с профессией и формы медицинского заключения о наличии или об отсутствии профессионального заболевания»;

- Постановлением Правительства РФ от 16.05.2020 г. № 695 «Об утверждении Временного положения о расследовании страховых случаев причинения вреда здоровью медицинского работника в связи с развитием у него полученных при исполнении трудовых обязанностей заболевания (синдрома) или осложнения, вызванных подтвержденной лабораторными методами исследования новой коронавирусной инфекцией и повлекших за собой временную нетрудоспособность, но не приведших к инвалидности»;

- Федеральным законом от 24.07.1998 № 125-ФЗ (ред. от 31.07.2020 г.) «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний»;

- Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

При проведении экспертизы связи заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у медицинских работников с профессией проводится анализ следующих документов:

- направления из медицинской организации, установившей предварительный диагноз острого профессионального заболевания – новой коронавирусной инфекции (COVID-19);

- выписки из медицинской документации, содержащей клинические данные состояния здоровья гражданина (в том числе посмертный эпикриз, протокол патологоанатомического вскрытия, справка о смерти);

- санитарно-гигиенической характеристики условий труда работника;

- карты эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания;

- копии трудовой книжки, заверенной в отделе кадров по месту работы, выписки из приказа о переводе работника в инфекционное отделение для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией;

- должностной инструкции медицинского работника.

При установлении связи заболевания с профессией у медицинских работников в условиях пандемии COVID-19 учитываются следующие критерии:

- трудовые обязанности предусматривают непосредственный контакт с пациентами, страдающими COVID-19 (подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2) и (или) материалами, зараженными (подозрительными на заражение) SARS-CoV-2;

- характерный инкубационный период (2–14 сут.);
- положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антител класса Ig M, Ig G после начала профессионального контакта;
- характерная клиническая картина, в том числе рентгенологические признаки (согласно методическим рекомендациям Минздрава России) [5, 8].

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

В Самарской области в 2020–2021 гг. в структуре профессиональных заболеваний на первое место вышли заболевания, обусловленные воздействием биологических факторов (в 2020 г. они составили – 51,21%, в 2021 г. – 47,36%). В этой группе заболеваний первое ранговое место занимает новая коронавирусная инфекция и ее осложнения: на их долю приходится 93,15% от количества всех заболеваний от воздействия биологических факторов¹ [9].

В Самарском регионе в период пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020–2021 гг. медицинским работникам установлено 146 случаев острого профессионального заболевания, обусловленного новой коронавирусной инфекцией COVID-19, из которых 72 диагноза (48,63%) установлены посмертно. 44 случая острого профессионального заболевания COVID-19 с летальным исходом установлено женщинам (60,56%), 28 случаев – мужчинам (39,43%). Врачам установлено посмертно 39 случаев острого профессионального заболевания COVID-19 (54,92% всех случаев с летальным исходом), из них 14 случаев у женщин и 25 случаев у мужчин² [10, 11].

У медицинских работников со средним образованием установлено 27 случаев острого профессионального заболевания COVID-19 (38,03% всех случаев), из них 26 случаев – у женщин, 1 случай – у мужчин. Младшему медицинскому персоналу установлено 3 случая острого профессионального заболевания COVID-19 с летальным исходом, 2 случая – у водителей СМП³ [10, 11].

Основными проявлениями и осложнениями новой коронавирусной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, ставшими причиной смерти медицинских работников, явились двусторонние субтотальные (тотальные) пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции в виде острой респираторной недостаточности, отека головного мозга, отека легких. В 8 случаях был выявлен гидроторакс, в 6 случаях диагностированы тромбоэмболия ветвей легочной артерии и вирусный миокардит, в 3 случаях – инфаркт миокарда, в 11 случаях – отек головного мозга, в 1 случае – геморрагический инсульт.

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Самарской области в 2020 г. Государственный доклад. Самара: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Самарской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области»; 2020. С. 99–101.

² Там же.

³ Там же.

При этом 70,05% случаев смерти от осложнений новой коронавирусной инфекции составляли лица старше 60 лет.

В 2021 г. установлено 6 диагнозов хронических профессиональных заболеваний, обусловленных последствиями перенесенной новой коронавирусной инфекции, определившими стойкую утрату трудоспособности (постковидный синдром внесен в Международный классификатор болезней (МКБ-10), код рубрики U 09.9 – Состояние после COVID-19 неуточненное, включающее также постковидное состояние).

В 2 случаях диагностирован интерстициальный легочный фиброз после коронавирусной пневмонии, в 2 случаях – вирусный миокардит, ассоциированный с SARS-CoV-2, по одному случаю – воспалительной кардиомиопатии и энцефалопатии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией⁴ [10, 11].

ВИРУСНЫЙ МИОКАРДИТ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДИАГНОСТИКА

Одним из тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции является поражение сердечно-сосудистой системы и в частности развитие вирусного миокардита. По данным разных авторов, острое повреждение миокарда развивается при COVID-19 от 12 до 28–30% [12–14].

Миокардит – это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний) – поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в том числе лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки до сердечной недостаточности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [15–17].

Одной из вероятных причин, вызывающих развитие миокардита, могут быть вирусные инфекции, вызываемые вирусами Коксаки, простого герпеса, гриппа и др.

Современные представления о патогенезе развития вирусного миокардита кратко можно представить следующим образом: репликация вируса, повреждение кардиомиоцита, его гибель и запуск аутоиммунной реакции, развитие ремоделирования миокарда [18–20].

Для вирусного миокардита характерно наличие аритмий, что объясняется прямым повреждающим действием вируса на кардиомиоциты и клетки проводящей системы сердца, развитием отека миокарда, воспалительной инфильтрацией миокарда [19].

Эти процессы приводят к неоднородности реполяризации, нестабильности трансмембранного потенциала и формируют очаги патологического автоматизма, что клинически проявляется желудочковыми тахикардиями [19].

Клиническая картина манифеста болезни варьируется в широком диапазоне: от легкого недомогания, незначительных болей в грудной клетке, невыраженного чувства нехватки воздуха до молниеносного течения болезни, завершающегося острой сердечной недостаточностью и летальным исходом [21, 22].

⁴ Там же.

Анализируя дебют болезни, важно помнить, что первые клинические проявления миокардита – жалобы на ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца, одышку при небольшой физической нагрузке и в покое – пациенты начинают предъявлять либо на фоне, либо через 1–2 нед. после начала острой респираторной вирусной инфекции. Период выздоровления характеризуется ослаблением симптомов недостаточности кровообращения. При миокардитах средней степени тяжести полное выздоровление может наступить в интервале 1–6 мес. от начала болезни [22–24].

В трети случаев симптомы недостаточности кровообращения сохраняются и имеют тенденцию к прогрессированию и последующему доминированию. В период выздоровления для всех пациентов характерна астения разной степени выраженности [24, 25].

Для диагностики вирусных миокардитов применяют: ЭКГ (12 отведений); рентгенографию органов грудной клетки; трансторакальную ЭХО-КГ покоя с проведением пробы Вальсальвы при градиенте давления в ЛЖ менее 30 мм рт. ст.; стресс-тест с физической нагрузкой (тредмил или ВЭМ) с ЭКГ-контролем; МРТ сердца с контрастированием (при отсутствии противопоказаний) рекомендуется выполнить как минимум один раз после постановки диагноза для уточнения характера повреждения миокарда; общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с исследованием общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, общего белка, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, глюкозы, электролитов (калий, натрий, хлор), СРБ, фибриногена, МВ КФК, тропонинов Т и I; эндомиокардиальную биопсию миокарда, которая соответствует уровню золотого стандарта диагностики миокардита⁵ [26–28].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представленный клинический случай отражает актуальность этой медицинской и социальной проблемы.

Пациентка Х., 62 лет.

Профессиональный анамнез:

С 1979 по 1985 г. – учеба в Медицинском институте, с 1985 по 28.07.1986 г. – интернатура по терапии, с 1986 по 2008 г. – врач-терапевт поликлиники, с 2008 г. по настоящее время – врач клинический фармаколог стационара.

Согласно приказу от 2020 г. «О перепрофилировании коек круглосуточного стационара для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией» организовано отделение на 120 коек.

На врача клинического фармаколога возлагаются следующие обязанности: консультация пациентов с целью обеспечения рационального подхода к проводимой им фармакотерапии, участие в назначении лекарственных средств, участие в консилиумах при разборе тяжелых пациентов, организация взаимодействия клинических подразделений больницы с аптекой.

История заболевания: по информации работодателя, 16.06.2020 при исполнении своих должностных обязанностей врач клинический фармаколог Х., 62 лет, с целью коррекции лекарственной терапии консультировала пациента А.И., 1958 г.р. с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, подтвержденная (ИФА от 20.06.2020 – IgM к SARS-CoV-2 – обнаружены). Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония легкой степени тяжести». Подано экстренное извещение от 23.06.2020 в Роспотребнадзор по Самарской области.

29.06.2020 у пациентки появились боли в грудной клетке, сухой кашель, повышение температуры тела до 38 градусов, с этими жалобами обратилась к терапевту в поликлинику по месту жительства. Произведен забор респираторного мазка методом ПЦР от 02.07.2020 – РНК SARS-CoV-2 обнаружена (микробиологическая лаборатория ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области»).

05.07.2020 выполнена КТ ОГК с контрастированием (Медицинский лучевой центр): КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии. КТ-1. Установлен клинический диагноз: «(U07.1) Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная лабораторно (респираторный мазок ПЦР от 02.07.2020 РНК SARS-CoV-2 – обнаружена), средней степени тяжести (J12.8). Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести. КТ-1». Подано экстренное извещение от 06.07.2020 в Роспотребнадзор по Самарской области.

Проведено лечение: «Нобазит» 500 мг 3 раза в сут. 7 дней, «Азитромицин» по 500 мг 1 раз в сут. 6 дней, витамин С по 500 мг 3 раза в сут. Выдан листок нетрудоспособности с 30.06.2020 по 21.07.2020, выписана в удовлетворительном состоянии к труду 22.07.2020.

27.07.2020 пациентке Х. выполнена контрольная КТ ОГК (МИБС): определяются остаточные воспалительные изменения в обоих легких. Объем поражения 5%.

31.07.2020 осмотрена главным внештатным специалистом по инфекционным болезням Минздрава Самарской области, установлен диагноз – «Основной: (U07.1) Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), подтвержденная лабораторно (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней степени тяжести, период реконвалесценции. Осложнения: (J12.8) Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, КТ-1, стадия разрешения. Астенический синдром».

14.08.2020 пациентка Х. была консультирована врачом-эндокринологом, установлен диагноз – «Основной: (U09.9) Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции, лабораторно подтвержденной (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней тяжести, (J12.8) двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, средней степени тяжести, КТ-1. Осложнения: (E06.3) ХАИТ. Субклинический гипотиреоз (впервые выявленный)».

24.12.2020 выполнена ЭХО-КГ покоя: диффузная гипокинезия стенок левого желудочка. Снижение

⁵ Practice of echocardiography during the COVID-19 pandemic: guidance from the Canadian Society of Echocardiography. 2020. Available at: https://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance_English-1.pdf.

систолической функции левого желудочка. Фракция изгнания левого желудочка по Симпсону 45%. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа. Нормальное давление заполнения левого желудочка. Дилатация правых камер сердца. Повышенный уровень давления в легочной артерии.

24.12.2020 – ЭХО-КГ с фармакологической нагрузкой: стресс-тест отрицательный. На максимуме нагрузки появление новых зон нарушения локальной сократимости левого желудочка не выявлено. Низкий коронарный резерв, соответствующий микроваскулярной дисфункции.

15.01.2021 пациентка Х. повторно консультирована главным внештатным специалистом по инфекционным болезням Минздрава Самарской области, установлен клинический диагноз – «Основной: (U07.1) Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная лабораторно (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней степени тяжести, паст-инфекция. Осложнения: (J12.8) Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, КТ-1, стадия разрешения. Постковидный синдром (U09.9 – Состояние после COVID-19). (E06.3) ХАИТ. Субклинический гипотиреоз. Астенический синдром».

В связи с жалобами на усилившуюся одышку при незначительной физической нагрузке, перебои в работе сердца 21.01.2021 пациентка Х. была направлена на консультацию к врачу-кардиологу СОККД, которым был установлен диагноз – «Основной: (U09.9) Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции, лабораторно подтвержденной (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней тяжести, (J12.8) двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, средней степени тяжести, КТ-1. Осложнения: (I41) Перенесенный очаговый миокардит. Синдромная микроваскулярная стенокардия. Н II А. (ФК 2 по NYHA)».

06.03.2021 пациентке Х. была выполнена МРТ сердца. На МР-томограммах в интрамуральном слое миокарда левого желудочка, преимущественно в проекции 3–7, 9–12 сегментов выявлен поствоспалительный интерстициальный фиброз без изменения толщины миокарда. На кинематических МР-сканах ограничения подвижности стенок миокарда не обнаружено, при контрастном усилении перфузионных дефектов в миокарде желудочков не выявлено, на отсроченном этапе динамического сканирования аномального нарастания интенсивности сигнала в миокарде не обнаружено. Перикард и магистральные сосуды в зоне сканирования не изменены. Прочей патологии в зоне сканирования не выявлено. Заключение: «Интерстициальный поствоспалительный миокардиофиброз левого желудочка».

19.03.2021 консультирована пульмонологом, установлен клинический диагноз: «(U07.1) Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная лабораторно (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней степени тяжести, период реконвалесценции. (J12.8) Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, КТ-1, стадия разрешения. ДН 1–2-й степени».

02.04.2021 пациентка Х. повторно консультирована врачом-кардиологом, установлен диагноз – «Основной: (U09.9) Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции, лабораторно подтвержденной (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней тяжести. (J12.8) Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, КТ-1, стадия разрешения. ДН 1–2-й степени. Осложнения: (I41) Перенесенный очаговый миокардит. Синдромная микроваскулярная стенокардия. Н II А. (ФК 2 по NYHA). Смешанная аритмия (неустойчивые пароксизмы наджелудочковой и мономорфной желудочковой тахикардии, экстрасистолия наджелудочковая и желудочковая: вставочные, бигеминия, тригеминия, парная). Гиперхолестеринемия (целевое значение ЛПНП <1,4 ммоль/л). Суммарный сердечно-сосудистый риск очень высокий».

05.04.2021 пациентка повторно консультирована врачом-эндокринологом, установлен диагноз – «Основной: (U09.9) Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции, лабораторно подтвержденной (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней тяжести. (J12.8) Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, КТ 1, стадия разрешения. ДН 1–2. Осложнения: (E06.3) ХАИТ. Субклинический гипотиреоз».

Прививочный анамнез: привита согласно возрасту в полном объеме, в том числе противогриппозной вакциной в 2018, 2019, 2020 гг., также вакцинирована от пневмококковой инфекции пневмонии (2018 г. – «Превенар-13», 2019 г. – «Пневмовакс») и новой коронавирусной инфекции (11.02.2021, 04.03.2021 – «Гам-КОВИД-Вак»).

С учетом характера профессиональной деятельности, согласно Указу Президента РФ от 06.05.2020 № 313 пациентка Х. была направлена в Самарский областной центр профпатологии для проведения экспертизы связи новой коронавирусной инфекции с профессией.

Врачебной комиссией Самарского областного центра профпатологии на базе ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» проведена экспертиза связи заболевания с профессией, согласно приказу МЗ РФ от 31.01.2019 № 36 н.

Диагноз заболевания, в отношении которого проведена экспертиза связи заболевания с профессией: «(I41.1) Перенесенный очаговый миокардит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), лабораторно подтвержденной (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней степени тяжести. Смешанная аритмия (неустойчивые пароксизмы наджелудочковой и мономорфной желудочковой тахикардии, экстрасистолия наджелудочковая и желудочковая: вставочные, бигеминия, тригеминия, парная). Н II А (ФК 2 по NYHA)».

Диагнозы других заболеваний (с указанием кода по МКБ-10), которые имеются у гражданина: «(I20.8) Синдромная микроваскулярная стенокардия. (E78) Гиперхолестеринемия. (E06.3) ХАИТ. Субклинический гипотиреоз. (R53) Астенический синдром. (H04.1)».

Данные дополнительных методов исследований:

ЭКГ 11.06.2021 – ритм синусовый, ЧСС 68 в минуту. ЭОС горизонтальная. Вольтаж удовлетворительный.

ЭХО-КГ 11.06.2021 – ЭХО-признаки атеросклероза аорты с недостаточностью на АК 1-й степени; диффузной гипокинезии стенок ЛЖ, снижения систолической функции ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ по псевдонормальному типу, дилатации правых камер сердца, недостаточности на МК 1-й степени, на ТК 1–2-й степени, расчетное систолическое давление в ЛА 39 мм рт. ст.

Рентгенография ОГК 11.06.2021 – патологии органов грудной полости не выявлено.

ФВД 11.06.2021 – легкое снижение ЖЕЛ, смешанный тип нарушения дыхания, умеренной степени, ДН 1-й степени.

Консультация аллерголога-иммунолога 11.06.2021 – «(U07.1) Новая коронавирусная инфекция, лабораторно подтвержденная (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена). (J12.8) Двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ от 05.07.2020), период реконвалесценции. ДН 1-й степени. Синдром легочной гипертензии. (I41.1) Перенесенный очаговый миокардит. Смешанная аритмия (неустойчивые пароксизмы наджелудочковой и мономорфной желудочковой тахикардии, экстрасистолия наджелудочковая и желудочковая). Н II А (ФК 2 по NYHA)».

Биохимическое исследование крови 11.06.2021 – общий холестерин 3,4 ммоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, мочевины 4,4 ммоль/л, креатинин 78 мкмоль/л, фибриноген 5,3 г/л, СРБ <2 мг/л, железо сывороточное 19 мкмоль/л.

ОАК 01.06.2021 – лейкоциты $5,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,76 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 107 г/л, СОЭ 30 мм/ч.

ОАК 11.06.2021 – лейкоциты $4,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,12 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 125 г/л, СОЭ 15 мм/ч.

ОАМ 11.06.2021 – с/ж, у/вес 1013, эпителий плоский небольшое количество в п/з, лейкоциты 2–4 в п/з.

Заключение врачебной комиссии Самарского областного центра профпатологии: «(I41.1) Перенесенный очаговый миокардит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), лабораторно подтвержденной (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней степени тяжести. Смешанная аритмия (неустойчивые пароксизмы наджелудочковой и мономорфной желудочковой тахикардии, экстрасистолия наджелудочковая и желудочковая: вставочные, бигеминия, тригеминия, парная). Н II А (ФК 2 по NYHA). Заболевание профессиональное, установлено впервые».

Обоснование диагноза: с учетом данных трудовой книжки – врач клинический фармаколог общепольничного медицинского персонала стационара; данных СГХ – условия труда не соответствуют гигиеническим нормативам по биологическому фактору; 18.06.2020 по месту работы имела контакт с пациентом (А.И., 1958 г.р.) с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (ИФА от 20.06.2020 IgM к SARS-CoV-2 определяются) в период с 16.06.2020 по 28.06.2020, что соответствует ориентировочному сроку заражения; выписки из амбулаторной карты – амбулаторное лечение с 30.06.2020 по 21.07.2020

с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), лабораторно подтвержденная (мазок из зева и носа ПЦР РНК SARS-CoV-2 от 02.07.2020 – обнаружена), средней степени тяжести. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, КТ-1, данных ПМО, консультаций специалистов, данных дополнительных методов исследований».

Врачебной комиссией рекомендовано:

■ Направить пациентку Х. на МСЭ для определения степени утраты трудоспособности и льгот, предусмотренных для данной категории граждан – медикаментозное обеспечение, согласно рекомендациям кардиолога. Определение нужды в санаторно-курортном лечении согласно приказу МЗ РФ № 1029н от 28.09.2020 «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения».

■ Наблюдение ВОП, кардиологом-эндокринологом, пульмонологом по месту жительства.

■ Провести КТ органов грудной клетки через 6 мес.

■ Контроль ЭКГ, ЭХО-КГ, ФВД, ОАК, липидного профиля в динамике через 3 мес.

Таким образом, представленный клинический случай отражает одно из возможных серьезных осложнений новой коронавирусной инфекции – вирусного миокардита, который привел к развитию сложных нарушений сердечного ритма.

Экспертные случаи отдаленных последствий COVID-19 являются наиболее сложными и в настоящее время при проведении экспертизы связи заболевания с профессией приходится ориентироваться на общеклинический опыт как отечественных, так и зарубежных специалистов по изучению новой коронавирусной инфекции, включая осложнения, возникшие спустя длительное время после перенесенного заболевания.

В настоящее время развитие стойкой утраты трудоспособности после перенесенного COVID-19 обусловлено поражением легких, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Выводы

В связи с разнообразными проявлениями коронавирусной инфекционной болезни COVID-19, различными по тяжести формами и ее осложнениями, на сегодняшний день актуальной задачей является разработка научно обоснованной программы медицинской реабилитации пациентов, состав и структура которой включает методы и средства, обладающие доказанной эффективностью.

Своевременная и адекватная специализированная помощь по медицинской реабилитации может иметь решающее значение для сохранения здоровья, снижения инвалидности и смертности больных.

COVID-19 является полисистемным заболеванием, поэтому для восстановления здоровья пациентов в постковидном периоде в некоторых случаях потребуются помощь междисциплинарной команды специалистов.

Предполагается, что в течение многих лет основной поток пациентов будет состоять из лиц с последствиями

COVID-19, и реабилитационная медицина должна быть в центре оказания помощи пострадавшему населению.

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции во всем мире возникает необходимость направить больше усилий на увеличение знаний и исследований COVID-19 с позиции медицины труда с целью

сохранения здоровья медработников как социально значимой категории граждан, обеспечивающей поддержку и укрепление здоровья населения.



Поступила / Received 10.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2023

Принята в печать / Accepted 12.09.2023

Список литературы / References

1. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»*. Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.
2. Беляков НА, Рассохин ВВ, Ястребова ЕБ. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;12(1):7–21. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>.
Belyakov NA, Rassokhin VV, Yastrebova EB. Coronavirus infectious disease COVID-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations, Report 1. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;12(1):7–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>.
3. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577–583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>.
4. Воробьев ПА (ред.). Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;(7-8):3–96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>.
Vorobev PA (eds.). Recommendations on outpatient management of patients with COVID-19 during the acute phase and in post-COVID syndrome. *Health Care Standardization Problems*. 2021;(7-8):3–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>.
5. Бухтияров ИВ, Горблянский ЮЮ (ред.). *Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников*. 2-е изд., перераб и доп. М.: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ»; 2022. 132 с. Режим доступа: https://rmapro.ru/uploads/korona_COVID_19_zdormed.pdf?ysclid=lnvevmac9z585827239.
6. Бухтияров ИВ. Эпидемиологические и клинико-экспертные проблемы профессиональной инфекционной заболеваемости работников при оказании медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(1):4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12>.
Bukhtiyarov IV. Epidemiological, clinical, and expert problems of occupational infectious diseases of workers during medical care in the COVID-19 pandemic. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2021;61(1):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12>.
7. Burdorf A, Porru F, Rugulies R. The COVID-19 (Coronavirus) pandemic: consequences for occupational health. *Scand J Work Environ Health*. 2020;46(3):229–230. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3893>.
8. Гарипова РВ, Стрижаков ЛА, Горблянский ЮЮ, Бабанов СА. Новая коронавирусная инфекция как профессиональное заболевание: сложные экспертные случаи. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(11):720–725. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-11-720-725>.
Garipova RV, Strizhakov LA, Gorblyanskiy YuYu, Babanov SA. New coronavirus infection as an occupational disease: complex expert cases. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2021;61(11):720–725. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-11-720-725>.
9. Бабанов СА. Вопросы экспертизы и дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников при инфицировании новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевт*. 2020;(10):16–27. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2010-02>.
Babanov SA. Issues of expert examination and additional insurance guarantees for certain categories of medical workers in case of infecting with the novel coronavirus infection COVID-19. *Therapist*. 2020;(10):16–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.33920/MED-12-2010-02>.
10. Бабанов СА, Азовскова ТА, Лаврентьева НЕ, Бараева РА. Профессиональная заболеваемость в Самарской области и ее особенности в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020–2021 годах. *Терапевт*. 2022;(11):40–49. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2211-05>.
Babanov SA, Azovskova TA, Lavrentieva NE, Baraeva RA. Occupational morbidity and its features in the Samara Region in the context of the pandemic of the novel coronavirus infection COVID-19 in 2020–2021. *Therapist*. 2022;(11):40–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.33920/MED-12-2211-05>.
11. Бабанов СА, Азовскова ТА, Дудинцева НВ. Анализ профессиональной заболеваемости в Самарском регионе в 2017–2021 годы. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;(3):336–354. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-336-354>.
Babanov SA, Azovskova TA, Dudintseva NE. Analysis of occupational morbidity in the Samara region in 2017–2021. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;(3):336–354. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-336-354>.
12. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eha231>.
13. Long B, Brady WJ, Koefman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504–1507. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.
14. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):751–753. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>.
15. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798–1800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>.
16. Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung*. 2020;49(6):681–685. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.08.013>.
17. Goha A, Mezue K, Edwards P, Nunura F, Baugh D, Madu E. COVID-19 and the heart: An update for clinicians. *Clin Cardiol*. 2020;43(11):1216–1222. <https://doi.org/10.1002/clc.23406>.
18. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM et al. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00603>.
19. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910–941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
20. Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, Singh KP, Aurora L, Smith L et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep*. 2020;8(9):299–305. <https://doi.org/10.12691/ajmc-8-9-11>.
21. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open*. 2020;2(4):278–285. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.05.005>.
22. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
23. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, Claudia M, Gianatti A, Delialis D et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):251–261. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10087-9>.
24. Сергеева ВА, Липатова ТЕ. Миокардит на фоне COVID-19: клинические особенности и медикаментозное лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(1):26–32. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32>.
Sergeeva VA, Lipatova TE. COVID-19-associated myocarditis: clinical pattern and medical treatment. *RMI. Medical Review*. 2022;6(1):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32>.
25. Çınar T, Hayiroğlu Mİ, Çiçek V, Uzun M, Orhan AL. COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(Suppl 2):48–54. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.48>.
26. Арутюнов ГП, Палеев ФН, Моисеева ОМ, Драгунов ДО, Соколова АВ, Арутюнов АГ и др. *Миокардиты: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/153_1?ysclid=lniqzy-18bq780881571.
27. Игнатъева ЕС, Рыжкова ДВ, Митрофанова ЛБ, Моисеева ОМ. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике различных клинико-морфологических форм миокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):30–38. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-30-38>.
Ignatieva ES, Ryzhkova DV, Mitrofanova LB, Moiseeva OM. Magnetic resonance imaging of the heart in diagnostics of various types of myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):30–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-30-38>.
28. Cau R, Bassareo P, Saba L. Cardiac Involvement in COVID-19-Assessment with Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(7):845–851. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00344-7>.

Вклад авторов:*Концепция статьи – С.А. Бабанов**Концепция и дизайн исследования – С.А. Бабанов, Т.А. Азовскова**Сбор и обработка данных – Т.А. Азовскова, Р.А. Бараева**Написание текста – Т.А. Азовскова, Н.Е. Лаврентьева**Обзор литературы – Н.Е. Лаврентьева, Т.А. Азовскова**Перевод на английский язык – Т.А. Азовскова**Анализ материала – Т.А. Азовскова, Н.Е. Лаврентьева**Редактирование – Т.А. Азовскова, Н.Е. Лаврентьева, Р.А. Бараева**Утверждение окончательного варианта статьи – С.А. Бабанов***Contribution of authors:***Concept of the article – Sergey A. Babanov**Study concept and design – Sergey A. Babanov, Tatiana A. Azovskova**Collection and processing of material – Tatiana A. Azovskova, Rimma A. Baraeva**Text development – Tatiana A. Azovskova, Natalia E. Lavrentyeva**Literature review – Natalia E. Lavrentyeva, Tatiana A. Azovskova**Translation into English – Tatiana A. Azovskova**Material analysis – Tatiana A. Azovskova, Natalia E. Lavrentyeva**Editing – Tatiana A. Azovskova, Natalia E. Lavrentyeva, Rimma A. Baraeva**Approval of the final version of the article – Sergey A. Babanov***Информация об авторах:**

Бабанов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора В.В. Косарева, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; s.a.babanov@mail.ru

Азовскова Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора В.В. Косарева, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; azovskayat@yandex.ru

Лаврентьева Наталья Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора В.В. Косарева, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; lavrenteva.natalia@yandex.ru

Бараева Римма Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением профпатологии, Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района; 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56; baraeva_rimma@icloud.com

Information about the authors:

Sergey A. Babanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after Z.D.N. of the Russian Federation Professor V.V. Kosarev, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; s.a.babanov@mail.ru

Tatiana A. Azovskova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after Z.D.N. of the Russian Federation Professor V.V. Kosarev, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; azovskayat@yandex.ru

Natalia E. Lavrentyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after Z.D.N. of the Russian Federation Professor V.V. Kosarev, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; lavrenteva.natalia@yandex.ru

Rimma A. Baraeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of the Regional Center of Occupational Pathology; 56, Republicanskaya St., Samara, 443051, Russia; baraeva_rimma@icloud.com

Внутрикоронарное введение левокарнитина для защиты миокарда при чрескожных коронарных вмешательствах

Н.Ю. Семиголовский^{1,2,3✉}, semigolovski@yandex.ru, М.Ф. Баллюзек^{1,2}, С.О. Мазуренко¹, А.Б. Гуслев^{1,2}, А.В. Козаев², Е.М. Никольская³, И.Г. Семёнова²

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

² Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии Наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, проспект Тореца, д. 72А

³ Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

Резюме

В настоящее время продолжается рост количества выполняемых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при острых и хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС): ежегодно их количество достигает не менее 5 млн во всем мире, из них свыше 200 000 – в России. Основными причинами послеоперационной летальности являются периперационный инфаркт миокарда и острая сердечная недостаточность вследствие неадекватной защиты миокарда от ишемии/реперфузии в условиях баллонного расширения и стентирования пораженных коронарных артерий. В работе представлены экспериментальные и клинические данные литературы (включая собственные) по успешному применению с целью кардиопротекции препарата левокарнитин у пациентов с разными формами ИБС и хронической сердечной недостаточностью как при внутривенном введении, так и в составе кардиopleгического раствора при операциях на сердце. Обосновывается внутрикоронарный путь введения раствора левокарнитина при проведении ЧКВ у пациентов высокого риска (пожилого и старческого возраста, с многососудистым поражением коронарного русла, сложностями в проведении вмешательства). Приводится описание двух клинических случаев применения методики у пациентов старческого возраста с острыми формами ИБС при многососудистом поражении. Послеоперационный период протекал гладко, отмечалась сглаженность динамики биомаркеров (тропонин I, креатинфосфокиназа, МВ-фракция креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназа). Ишемические сдвиги ЭКГ были маловыражены. Ожидаемые результаты применения методики – снижение интра- и послеоперационных осложнений ишемии/реперфузии и повышение эффективности клинических результатов ЧКВ у пациентов высокого риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ишемия, реперфузия, адекватная кардиопротекция

Для цитирования: Семиголовский Н.Ю., Баллюзек М.Ф., Мазуренко С.О., Гуслев А.Б., Козаев А.В., Никольская Е.М., Семёнова И.Г. Внутрикоронарное введение левокарнитина для защиты миокарда при чрескожных коронарных вмешательствах. *Медицинский совет*. 2023;17(23):50–59. <https://doi.org/10.21518/ms2023-448>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardioprotection with levocarnitine intracoronary administration during percutaneous coronary interventions

Nikita Yu. Semigolovskii^{1,2,3✉}, semigolovski@yandex.ru, Marina F. Ballyuzek^{1,2}, Sergey O. Mazurenko¹, Alexandr B. Guslev^{1,2}, Andrey V. Kozaev², Elena M. Nikolskaya³, Irina G. Semenova²

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

² St Petersburg Clinical Hospital RAS; 72A, Torez Ave., St Petersburg, 194017, Russia

³ North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

Abstract

Currently, the number of percutaneous coronary interventions (PCI) performed in acute and chronic forms of coronary heart disease continues to grow: every year their number reaches at least 5,000,000 worldwide, and more than 200,000 of them in Russia. The main causes of postoperative mortality are perioperative myocardial infarction and acute heart failure due to inadequate protection of the myocardium from ischemia/reperfusion under conditions of balloon expansion and stenting of the affected coronary arteries. The review presents experimental and clinical literature data on the successful use of levocarnitine for cardioprotection in patients with various forms of coronary heart disease and patients with chronic heart failure, both with intravenous administration and as part of a cardioplegic solution during heart surgery. The intracoronary route of administration of levocarnitine solution during PCI in high-risk patients (elderly and senile patients, with multivessel lesions of the coronary bed, difficulties in conducting the intervention) is substantiated. The description of two clinical cases of the

use of the technique in elderly patients with acute forms of coronary heart disease with multivessel lesion is given. The post-operative period proceeded without complications with smooth dynamics of biomarkers (troponin I, total creatinephosphokinase, MB-fraction of creatinephosphokinase, lactate dehydrogenase), ischemic ECG shifts were little pronounced. The expected results of the application of the technique are a reduction in intraoperative and postoperative complications of ischemia/reperfusion and an increase in the effectiveness of the clinical results of PCI in high-risk patients.

Keywords: ischemic heart disease, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, ischemia/reperfusion, percutaneous coronary interventions, adjuvant cardioprotection, levocarnitine, intracoronary administration

For citation: Semigolovskii NYu, Ballyuzek MF, Mazurenko SO, Guslev AB, Kozaev AV, Nikolskaya EM, Semenova IG. Cardioprotection with levocarnitine intracoronary administration during percutaneous coronary interventions. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(23):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-448>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В связи с совершенствованием рентгенангиохирургических методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний число чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при острых и хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС) постоянно растет. В настоящее время ежегодно не менее чем у 5 млн больных ИБС во всем мире выполняются ЧКВ с имплантацией стента [1], из них свыше 200 000 ежегодно – в России [2].

Основными причинами послеоперационной летальности являются периоперационный инфаркт миокарда (ИМ) и острая сердечная недостаточность (СН) вследствие неадекватной защиты миокарда в условиях баллонного расширения и стентирования пораженных коронарных артерий. И если частота летальных исходов после операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения составляет от 1,2 до 2,9%, периоперационного ИМ – от 2,0 до 7,2%, а сердечной слабости в постперфузионном периоде – от 2,7 до 51,2%, то и здесь наблюдается сходная картина. Впрочем, по данным Л.И. Дворецкого [3], частота периоперационного ИМ при ЧКВ невелика и составляет 0,05–0,07%.

Кардиальные осложнения, обусловленные ишемией/реперфузией миокарда, не только являются наиболее частой причиной послеоперационной летальности при ЧКВ (так, летальность при развитии периоперационного ИМ варьирует от 20 до 24%, а при кардиогенном шоке достигает 60–90%), но и существенно увеличивают продолжительность и стоимость лечения, создают предпосылки к развитию полиорганной недостаточности и приводят к послеоперационной инвалидизации. Декомпенсация сопутствующей ИБС, в том числе и ее осложненных форм со снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), наиболее характерна для людей пожилого и старческого возраста.

Обеспечение эффективной интраоперационной защиты миокарда во время операций с длительным сроком ишемии миокарда, особенно у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий, когда для достижения адекватной чрескожной эндоваскулярной коррекции требуется раздувание эндоваскулярного баллона, является важной тактической (профилактика периоперационного ИМ, аритмий, кардиальной

смерти) и стратегической (профилактика ремоделирования сердца и постгоспитальной инвалидизации пациентов) задачей.

ЛЕВОКАРНИТИН КАК КАРДИОПРОТЕКТОР

В настоящее время для интраоперационной защиты миокарда все чаще используют средства адъювантной кардиопротекции, основными целями которой являются профилактика ишемии/реперфузии и ограничение размера необратимого повреждения миокарда. Особенно актуально использование адъювантных кардиопротекторов в тех клинических ситуациях, когда традиционные меры защиты миокарда затруднены или недостаточно эффективны.

Весьма перспективным средством защиты миокарда, с нашей точки зрения, является левокарнитин (L-карнитин, γ -триметиламино- β -гидроксипутират, ЛК) – естественный эндогенный компонент тканей млекопитающих. Только 4-я часть его запасов в организме эндогенно синтезируется из L-лизина и L-метионина, в основном в печени и почках, в то время как основная часть поступает экзогенно с пищей, главным образом из мяса и молочных продуктов.

Эндогенный ЛК контролирует скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот, выступая в качестве специфического кофактора, облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий для β -окисления и продуцирования ацетил-КоА, включающегося в цикл трикарбоновых кислот. Тем самым ЛК увеличивает доступность наиболее предпочтительного субстрата для окислительного метаболизма в сердце. Он также участвует в удалении избытка жирных кислот из митохондрий, а затем и из цитоплазмы, что предупреждает развитие и углубление ишемии миокарда.

ЛК повышает активность антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза, каталаза и супероксиддисмутаза, а также хелатирует ионы металлов (например, железа), которые катализируют образование активных форм кислорода. Его антирадикальная и антиоксидантная активность сравнима со стандартными антиоксидантными средствами, такими как альфа-токоферол. Этот антиоксидантный эффект ЛК может также уменьшить повреждение при ишемии/реперфузии путем ослабления

ингибирующего действия активных форм кислорода на аэробный метаболизм [4].

В нескольких исследованиях в эксперименте установлено, что экзогенное введение ЛК может улучшить механическую функцию и метаболизм субстратов не только в гипертрофированном или ослабленном миокарде, но и в ишемизированных/реперфузированных сердцах. Было многократно отмечено, что уровень ЛК падает в ишемизированном миокарде, при остром ИМ, кардиомиопатии и СН различного генеза [5–10].

Применение ЛК было одобрено FDA (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США) в 1985 г. для лечения первичного дефицита карнитина, а позднее, в 1992 г., – вторичного, который включал массу метаболических нарушений, связанных с низким содержанием карнитина в плазме [11].

На изолированных работающих сердцах крыс было показано положительное влияние ЛК на восстановление функции сердца, частоту фибрилляции желудочков, индуцированной реперфузией, размер ИМ и гибель апоптотических клеток после 30-минутной ишемии с последующей 120-минутной реперфузией. Частота реперфузионной фибрилляции желудочков при этом снизилась с 90 до 10% [12].

В клинических исследованиях установлено, что у больных острым ИМ содержание ЛК резко снижается, а его экзогенное введение приводит к меньшей некротизации миокарда и улучшению течения острого коронарного синдрома (ОКС), достоверно снижая раннюю смертность. Так, метаанализ 4 рандомизированных клинических исследований, в которых ЛК сравнивали с плацебо, показал, что препарат достоверно снижал скорость постинфарктного увеличения объема ЛЖ в течение первого года после острого ИМ [13].

Наиболее известной работой, продемонстрировавшей эффективность ЛК при остром ИМ, является рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование CEDIM-2, выполненное в Италии [14]. Все пациенты получали лечение острого ИМ в соответствии со стандартами. Тромболизис был проведен в 78% случаев в контрольной группе (с применением плацебо) и в 76,9% случаев – в основной (с использованием ЛК), внутрикоронарное вмешательство выполнялось соответственно в 10,9 и 11,9% случаев. Плацебо или ЛК назначали внутривенно по 9 г/сут в течение 5 дней, далее – *per os* по 4 г/сут. Летальность в первые 5 дней была значимо ниже в группе ЛК в сравнении с плацебо (2,3 и 3,8% соответственно, $p = 0,041$).

Практически первым исследованием в России, выявившим положительное влияние ЛК на миокард при остром ИМ, по мнению Д.М. Аронова [15], стала работа Н.Ю. Семиголова и др. [16]. Раствор ЛК для внутривенного и внутримышечного введения вводили внутривенно ежедневно в течение 5 дней по 0,5–1,0 г в 100 мл физиологического раствора NaCl пациентам с острым ИМ. Критерий включения – снижение фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) менее 40%. Установлено, что у пациентов, получающих ЛК, средняя длительность пребывания

в отделении реанимации и интенсивной терапии имела тенденцию к снижению по сравнению с контролем, а ФВЛЖ к 5–7-м суткам от начала введения препарата ускоренно нарастала относительно таковой у пациентов контрольной группы: рост с $35,5 \pm 0,9\%$ до $45,4 \pm 1,2\%$ против роста с $35,8 \pm 0,7\%$ до $40,1 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) [16]. Выявлен был и дозозависимый эффект ЛК – статистически значимая положительная корреляция суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с ФВЛЖ, повторно определенной на 5–7-е сутки заболевания ($r = 0,67$; $p < 0,05$). Механизм действия ЛК авторы объясняют наличием у него кардиопротективных мембраностабилизирующих свойств, что подтверждается ускоренным снижением средней активности кардиоспецифических ферментов крови – МВ-фракции креатинфосфокиназы на 3–5-е сутки заболевания ($p < 0,05$), а также общей креатинфосфокиназы ($p < 0,05$) и тропонина Т ($p < 0,01$) [16].

Положительное влияние ЛК на течение ОКС было продемонстрировано также М.Г. Глезер и др. Так, внутривенная терапия ЛК снижала дисперсию скорректированного интервала QT (QTc) начиная со вторых суток лечения ($p = 0,008$), и на 12–14-е сутки наблюдения межгрупповое различие составило 27,6% ($p < 0,0001$) [17]. В группе пациентов, получавших ЛК, уменьшение QTc наблюдалось уже на 2-е сутки заболевания ($p < 0,0001$). Значения выраженности снижения QTc на протяжении всего периода наблюдения были достоверны в пользу назначения ЛК и к 12–14-му дню составили в группе ЛК $9,3 \pm 7,3\%$, в группе плацебо – $2,0 \pm 8,2\%$ ($p = 0,002$) [18].

Внутривенное использование ЛК приводило к достоверному ($p < 0,0001$) уменьшению конечного систолического (КСО) и конечного диастолического объема (КДО) у пациентов с ОКС, тем самым способствуя повышению сократительной функции миокарда ЛЖ сердца, в то время как введение плацебо приводило к менее выраженному уменьшению КСО, но к значительному увеличению КДО ($p = 0,0004$). Наиболее выраженные изменения ФВЛЖ отмечены у пациентов с исходно сниженной ФВЛЖ, причем достоверное увеличение отмечено только у пациентов, получавших ЛК ($p = 0,00002$). Эти данные позволяют полагать, что введение ЛК уменьшает степень раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ [19].

Применение ЛК внутривенно на протяжении 12–15 дней приводило к статистически значимому уменьшению КСО и КДО сердца у пациентов с ОКС ($p = 0,04$ и $p < 0,001$ соответственно), в то время как при введении плацебо значимо увеличился КДО ($p = 0,0004$), а изменение КСО не имело статистической значимости. Наряду с этим у пациентов со сниженной ФВЛЖ при назначении ЛК регистрировали ее возрастание. При выполнении тканевой доплерографии обнаружили, что ЛК, в отличие от плацебо, улучшает скорость движения отдельных сегментов ЛЖ, что свидетельствовало о более раннем восстановлении его сократительной функции и уменьшении выраженности постинфарктного ремоделирования сердца [19].

Влияние ЛК на скорректированный интервал QT (QTc) и дисперсию QTc у пациентов с ОКС уже на 2-й день

статистически значимо уменьшило выраженность дисперсии QTс, и к 12–14-м суткам снижение дисперсии QTс было значимо меньше ($p < 0,0001$). В целом в группе ЛК наблюдали достоверное снижение QTс к 12–14-му дню терапии ($p < 0,0001$), в то время как при назначении плацебо динамика не достигала статистической значимости. У пациентов с исходным QTс более 400 мс снижение интервала было значимым в обеих группах, но в группе ЛК оно регистрировалось с первых суток, а в группе плацебо – с седьмых. Таким образом, внутривенное назначение ЛК пациентам с ОКС приводит к уменьшению интервала QTс, который рассматривается как маркер неблагоприятного исхода заболевания [18].

Являясь прямым антиоксидантом, удаляющим образовавшиеся радикалы кислорода, ЛК также подавляет их генерацию ферментами в цитоплазме клеток и непосредственно в дыхательной цепи митохондрий, образуя комплексы с ионами Fe^{2+} и Cu^{2+} в их активных центрах. Снижение уровня активных форм кислорода при этом тормозит образование пероксинитрита – цитотоксического агента, необратимо взаимодействующего с различными белковыми мишенями, который образуется при действии супероксид-анионов на радикалы NO. Таким образом, ЛК способен повышать биодоступность NO – универсального регулятора эндотелиальных клеток как периферических сосудов, так и коронарных артерий, тем самым снижая нагрузку на сердце при остром ИМ [20, 21].

В обзоре исследований ЛК *in vitro* и *in vivo* [22] по влиянию соединения и его производных на эндотелиальную дисфункцию и агрегацию тромбоцитов в патологических условиях отмечено клиническое значение ЛК в качестве препарата для поддержания нормальной гомеостатической функции сосудистой сети и предотвращения активации тромбоцитов. Было показано также, что ЛК в фармакологических концентрациях обладает антиокислительной активностью и способен дозозависимым образом снижать системный окислительный стресс у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Добавление ЛК в образцы крови этих пациентов значимо снижало спонтанное и индуцированное химическим агентом образование радикалов кислорода преактивированными фагоцитами крови [23]. Обобщая результаты публикаций, посвященных применению ЛК у пациентов с ОКС, отмечают его положительный эффект именно в ранние сроки терапии и хорошую переносимость [24].

Было показано также, что внутривенное введение ЛК при ЧКВ у пациентов с острым ИМ достоверно снижало пиковые подъемы маркеров некроза миокарда в крови (МВ-фракцию креатинфосфокиназы и тропонина I) [25]. Внутривенное введение пропионил-ЛК до операций аортокоронарного шунтирования значительно улучшало раннее послеоперационное восстановление у больных сахарным диабетом, достоверно повышало сердечный индекс и предотвращало реперфузионные нарушения, что проявлялось увеличением сердечного индекса и снижением давления в легочной артерии [26]. У пациентов, которым проводилось экстракорпоральное кровообращение во время аортокоронарного шунтирования в отличие

от группы плацебо, внутривенное применение ЛК предупреждало развитие ишемических и реперфузионных изменений и сохраняло в пределах нормы уровень лактата, пирувата, отношения сукцината/фумарата, отражающих гликолитический клеточный метаболизм [27].

Обнадеживающие результаты дало использование ЛК в составе кардиоплегического раствора при операциях на открытом сердце [28, 29], а также в проспективном рандомизированном исследовании [30], которое показало достоверное улучшение насосной функции сердечных камер сразу же после операции с достоверным снижением маркеров ишемии и некроза миокарда в последующем в сравнении с контрольной группой. В исследовании действия ЛК в составе кардиоплегического раствора при операциях на открытом сердце помимо снижения уровней аспаратаминотрансферазы, креатинкиназы, МВ-фракции креатинкиназы и лактатдегидрогеназы было обнаружено падение индекса апоптоза, связываемое авторами с модуляцией препаратом экспрессии определенных генов как механизмом защиты при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда [29]. У больных стабильной стенокардией препарат уменьшал общую смертность, частоту повторных ИМ и жизнеопасных желудочковых нарушений ритма, а также повышал толерантность к нагрузкам [31]. ЛК входит в схемы лечения пациентов с хронической СН в Китае [32], упоминается в гайдлайнах лечения хронической СН Американской кардиологической ассоциации [33].

Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (сравнение ЛК с плацебо) показал снижение частоты желудочковых аритмий на 65% и приступов стенокардии на 40% у пациентов, перенесших ИМ [34]. Метаанализ 17 рандомизированных контролируемых исследований применения ЛК у пациентов с хронической СН [35] показал увеличение ФВЛЖ, сердечного выброса, КДО и КСО ЛЖ, значительное снижение мозгового натрийуретического пептида (BNP) в крови и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) [36]. В обзоре по эффектам ЛК указывается, что его введение эффективно при ишемическом реперфузионном повреждении миокарда, желудочковой дисфункции, аритмиях сердца и токсическом повреждении миокарда. Эти благоприятные эффекты были отмечены как у младенцев, подростков, молодых людей и взрослых, так и у пожилых пациентов с острой и хронической СН [37–39].

Немаловажно, что, как было установлено, уровень ЛК в тканях с возрастом у людей и животных снижается [40], а при использовании ЛК в составе комплексной фармакотерапии, как показано А.А. Маховой и др. [41], препарат обладает повышенным профилем безопасности у коморбидных пациентов, поскольку не оказывает модулирующего действия на цитохром P450 [42]. Ранее для адъювантной кардиопротекции при ЧКВ использовали препараты с другими механизмами действия, в том числе триметазидин [43] и фосфокреатин (Неотон) [44], что

не вполне оправдало себя и не стало широко распространенной методикой адъювантной кардиопротекции.

Ранее мы приводили результаты первого клинического применения ЛК внутрикоронарно у пациента с острым ИМ [45]. Ниже даем описание еще двух случаев использования методики, на этот раз – у пациентов старческого возраста с нестабильной стенокардией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

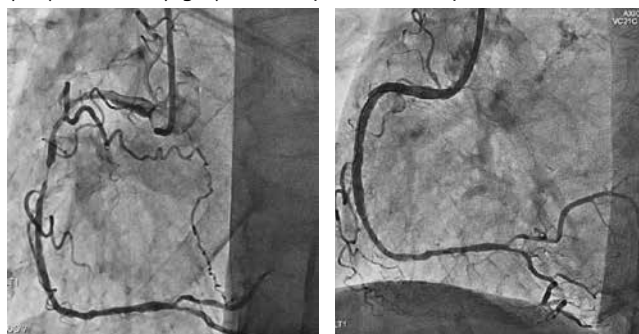
Пациентка Т., 82 года. В анамнезе артериальная гипертензия в течение многих лет. В 2022 г. проходила стационарное лечение с проведением диагностической коронарографии (КАГ), при которой выявлено многососудистое поражение коронарного русла. Syntax Score > 32. Консультирована кардиохирургом: с учетом возраста пациентки, высокого риска периоперационных осложнений было рекомендовано продолжить консервативную терапию.

С июля 2023 г. состояние ухудшилось, рецидивировали ангинозные приступы, после госпитализации 12.07.2023 г. проведена контрольная КАГ, рекомендовано поэтапное стентирование в плановом порядке. Однако в ночь на 17.07.2023 произошел затяжной приступ с экстренной госпитализацией, на ЭКГ ритм регулярный, синусовый, ухудшение процессов реполяризации

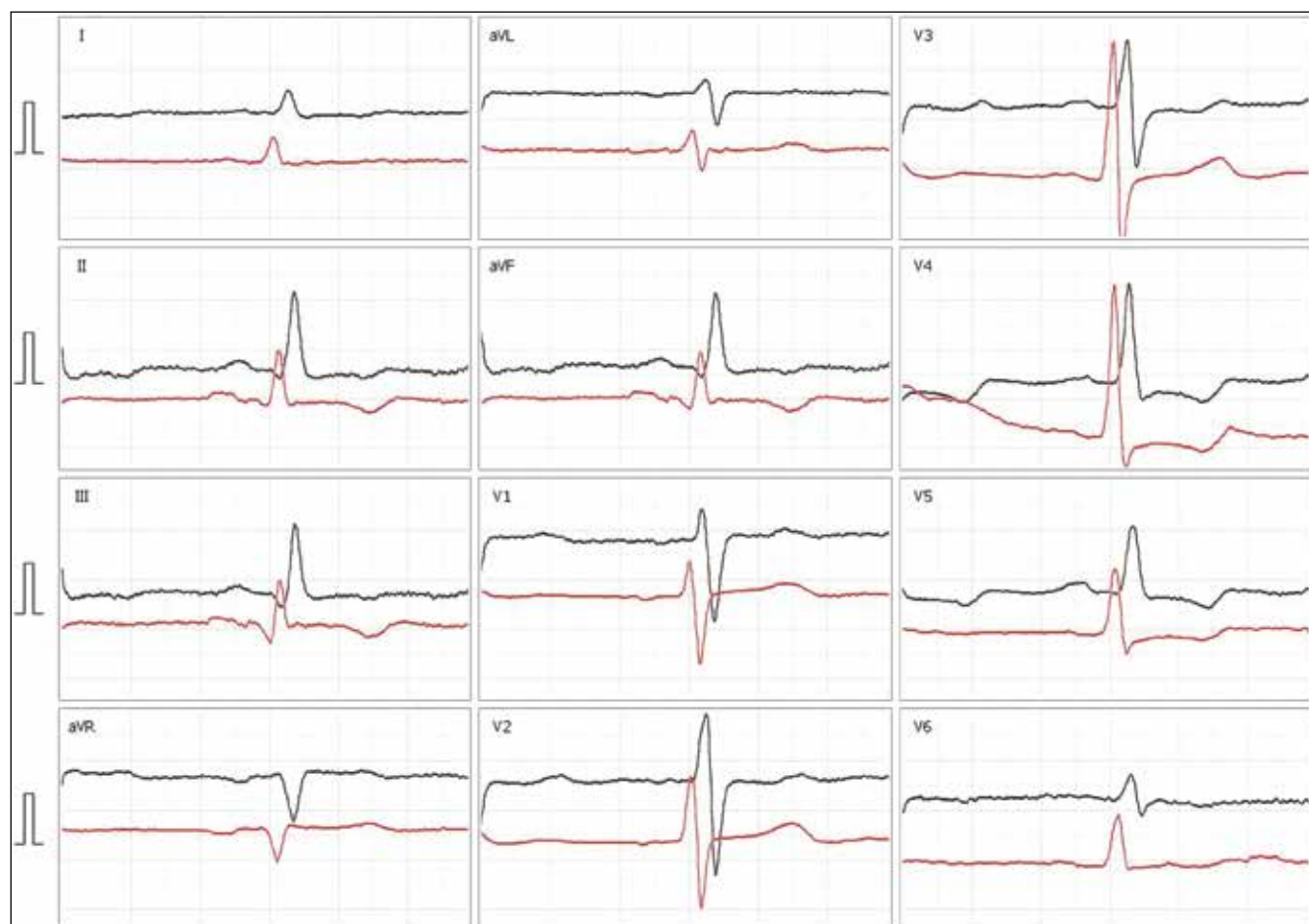
в передне-перегородочных и верхушечных отделах ЛЖ. При КАГ с учетом клинической картины, данных лабораторных, инструментальных методов исследования принято решение о ЧКВ в объеме стентирования правой коронарной артерии в средней трети (рис. 1). Поочередно, с формированием зоны перекрытия имплантированы 2 стента. Во время ЧКВ внутрикоронарно введено 1000 мг ЛК. Динамика ЭКГ представлена на рис. 2.

В табл. 1 суммированы изменения уровня биомаркеров крови, отклонения которых, как видно, были

- **Рисунок 1.** Ангиограмма правой коронарной артерии до (слева) и после (справа) имплантации стентов пациентке Т.
- **Figure 1.** Right coronary artery angiogram before treatment (left) and after (right) stent implantation to patient T.



- **Рисунок 2.** ЭКГ в динамике пациентки Т.
- **Figure 2.** Repeat ECG of patient T.



Черный цвет – при поступлении, красный цвет – на следующий день после чрескожного коронарного вмешательства.

- **Таблица 1.** Динамика уровня биомаркеров ишемии/некроза миокарда пациентки Т.
 ● **Table 1.** Changes in levels of biomarkers for myocardial ischemia/necrosis in patient T.

Показатель	Референсные значения	17.07.2023	18.07.2023	21.07.2023
Высокочувствительный тропонин I (hsTnI), пг/мл	0–17,5	13,2	133,7	15,2
Лактатдегидрогеназа (LDH), ед/л	225–450	–	247	–
Креатинфосфокиназа общая (СК), ед/л	0–190	–	78	–
Креатинфосфокиназа, МВ-фракция (СК-МВ), ед/л	0–24	–	<5	–

достаточно сглажены в послеоперационном периоде. На следующий день после стентирования отмечалось лишь повышение уровня высокочувствительного тропонина I, имевшего в последующем быструю обратную динамику. Остальные биомаркеры не выходили за границы референсных значений.

Вопреки ожиданиям, течение послеоперационного периода протекало гладко, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение на 7-е сутки госпитализации.

Заключительный диагноз пациентки Т. при выписке

Основной: ИБС. Нестабильная стенокардия. КАГ от 17.07.2023: LMCA кальцинирован, без гемодинамически значимых изменений. LAD кальцинирована, протяженное поражение проксимальной и средней трети с формированием тандемных субокклюзий в средней трети, периферия заполняется конкурентно (антеградно из бассейна ПКА). DB стеноз проксимальной и средней трети 85%, периферия удовлетворительная LCx без гемодинамически значимых изменений. RCA субокклюзия средней трети с выраженным замедлением кровотока дистальнее зоны субокклюзии (до TIMI I) – в сравнении с КАГ от 12.07.2023 с отрицательной динамикой. 17.07.2023 PCI RCA 2 стента. Стабилизация на уровне стенокардии напряжения 2 ФК. Атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в области нижней стенки ЛЖ неизвестной давности). Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 2-й ст., медикаментозная нормотензия, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4 (крайне высокий). Гиперлипидемия. **Фоновое заболевание:** Старческая астения. Легкое снижение когнитивных функций. Саркопения. Снижение базовой активности. Инструментальная зависимость. Высокий риск падений. Сенсорные дефициты (снижение зрения). Риск недостаточности питания (мальнутриции). **Осложнения:** Хроническая сердечная недостаточность 2А ст., 2 ФК (NYHA). Желудочковая экстрасистолия 3-й градации по Ryan. Нажелудочковая экстрасистолия. **Сопутствующий:** ЦВБ. Распространенный атеросклероз. ДЭ 2–3 с преимущественно с правосторонним рефлекторным гемипарезом и элементами апраксии ходьбы. Киста правой почки. Конкремент и мелкая перипельвикальная киста левой почки. Увеличение лимфоузлов в области ворот печени (функциональная гиперплазия?). Амавроз о/у 4а. Глаукома обоих глаз. Атрофия зрительных нервов обоих глаз. Артифакция обоих глаз. Ангиосклероз сетчатки. Диффузно-узловой зоб. Эутиреоз.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

У пациента К., 82 года, в анамнезе длительное течение артериальной гипертензии, постоянная форма фибрилляции предсердий. С 10.07.2023 по 17.07.2023 госпитализировался в одной из городских больниц в связи с острым ИМ. При проведении КАГ было выявлено многососудистое поражение, кардиохирургом рекомендовано проведение аортокоронарного шунтирования, однако от проведения вмешательства пациент категорически отказался, был выписан на амбулаторный этап лечения с коррекцией терапии, однако лекарств не принимал. 14.08.2023 пациент поступил в отделение онкологии СПб больницы РАН для проведения очередной инфузии химиопрепарата по поводу рака предстательной железы, во время которой днем 15.08.2023 отмечено повышение артериального давления (АД) до 195/105 мм рт. ст., сопровождающееся за грудиной болью. По ЭКГ отмечена депрессия сегмента ST в левых грудных отведениях (с V_4 по V_6), небольшая элевация в AVR. После стабилизации АД боль купировалась, ЭКГ – без ишемических изменений, тропонин – в пределах нормальных значений.

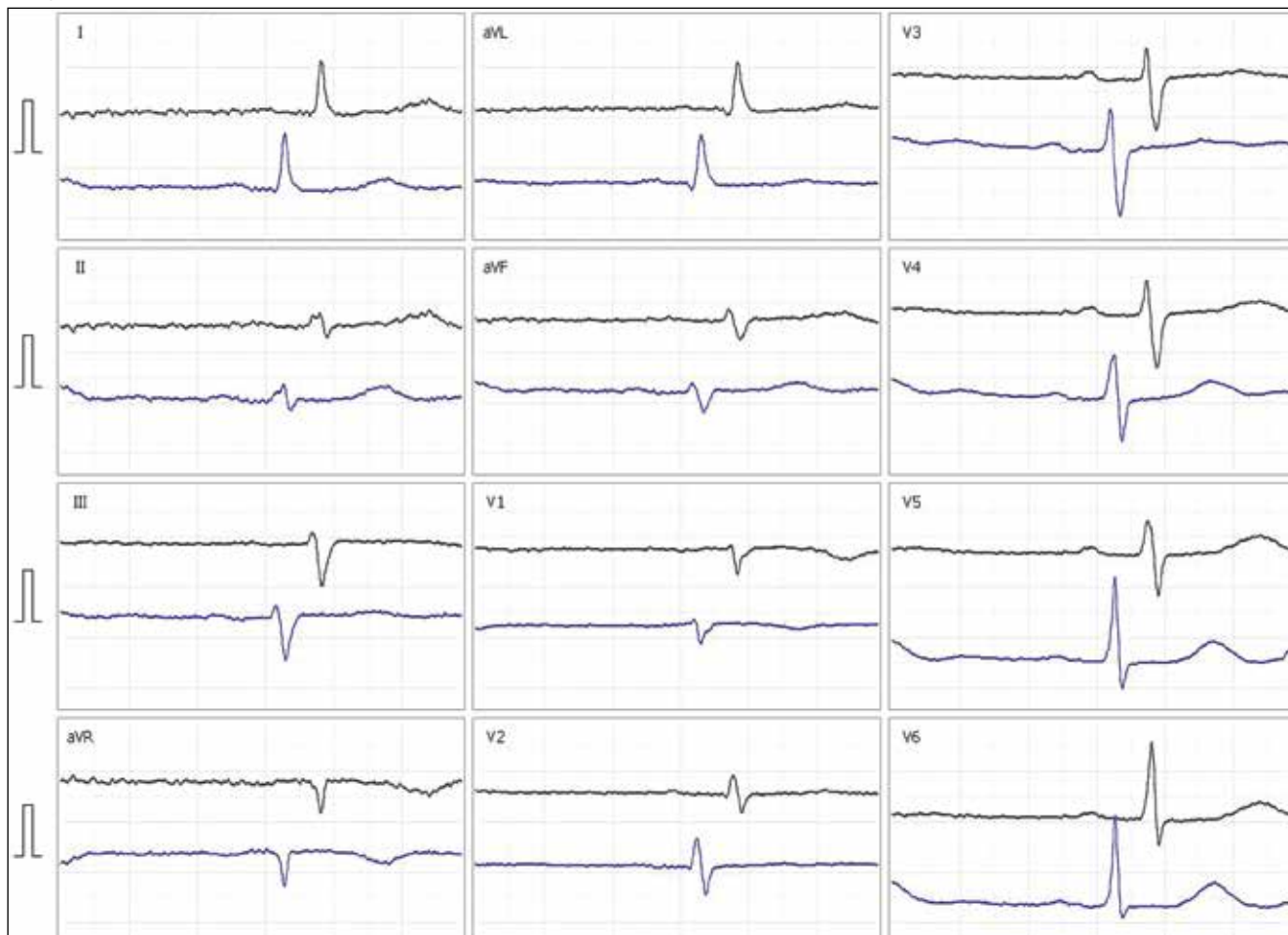
15.08.2023 было проведено плановое стентирование LAD, после выписки отмечалось улучшение переносимости нагрузки, однако утром 07.09.2023 обратился с жалобами на рецидивирующие боли за грудиной (трижды за ночь), нехватку воздуха и был экстренно госпитализирован в связи с ОКС без подъема сегмента ST по ЭКГ (рис. 3).

По результатам КАГ выявлена субокклюзия LCx, было выполнено стентирование (1 стент) в экстренном порядке (рис. 4) с одномоментным введением внутрикороноарно ЛК в дозе 1000 мг. Послеоперационный период протекал без осложнений. ЭКГ в динамике представлено на рис. 3.

Динамика уровня биомаркеров ишемии/некроза миокарда пациента К. представлена в табл. 2. Как видно, ЧКВ и в этом случае сопровождалось минимальным и быстротечным повышением уровня высокочувствительного тропонина I, в то время как другие биомаркеры (лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа и ее МВ-фракция) оставались в диапазоне референсных значений, что можно объяснить мембраностабилизирующим действием ЛК.

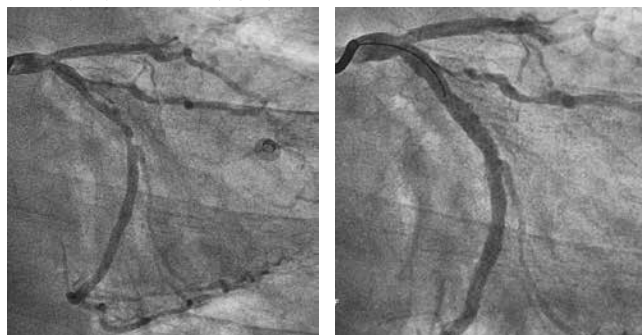
Выписан на амбулаторный этап лечения в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки госпитализации.

- **Рисунок 3.** ЭКГ в динамике пациента К.
 ● **Figure 3.** Repeat ECG of patient K.



Черный цвет – при поступлении, синий цвет – после реваскуляризации.

- **Рисунок 4.** Ангиограммы огибающей коронарной артерии до (слева) и после (справа) имплантации стентов пациенту К.
 ● **Figure 4.** Circumflex coronary artery angiograms before treatment (left) and after (right) stent implantation to patient K.



Заключительный диагноз пациента К. при выписке

Основной: ИБС. Нестабильная стенокардия от 07.09.2023 со стабилизацией на уровне стенокардии напряжения 2 ФК от 07.09.2023. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 10.07.2023). Стентирование ПМЖА 22.08.2023. КАГ от 07.09.2023. Субокклюзия LCx. PCI LCx от 07.09.2023. Гипертоническая болезнь III стадии. Риск сердечно-сосудистых осложнений – 4 (крайне высокий). Целевое АД <130/<80 мм рт. ст.

Гиперлипидемия 2А типа, целевой уровень ЛПНП менее 1,4 ммоль/л. Конкурирующее заболевание: рак предстательной железы cT4N1M1 (oss), высокая опухолевая нагрузка. С 24.07.2023 – 2 цикла 1-й линии химиотерапии доцетакселом на фоне АДТ. **Осложнения:** Хроническая сердечная недостаточность 2А ст., 2 ФК (NYHA). Постоянная форма ФП.

- **Таблица 2.** Динамика уровня биомаркеров ишемии/некроза миокарда пациента К.
 ● **Table 2.** Changes in levels of biomarkers for myocardial ischemia/necrosis in patient K.

Показатель	Референсные значения	07.09.2023	08.09.2023	11.09.2023
Высокочувствительный тропонин I (hsTnI), нг/мл	0–17,5	9,2	38,7	11,2
Лактатдегидрогеназа (LDH), ед/л	225–450	–	247	–
Креатинфосфокиназа общая (СК), ед/л	0–190	–	74	–
Креатинфосфокиназа, МВ-фракция (СК-МВ), ед/л	0–24	–	14	–

Риск тромбозов по шкале CHA2DS2-VASc – 5 баллов. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 2 балла. Макрогематурия 22.08.2023, купирована. **Сопутствующий:** Хронический болевой синдром в виде люмбагии, ВАШ 6. Стеноз правого межпозвоночного отверстия на уровне сегмента L4–5 с формированием конфликта с корешком L4, вторичного генеза. Болезнь Паркинсона 0–1-й ст по Хен и Яру. Камни мочевого пузыря. Киста левой почки. Гипергликемия натощак. ДГПЖ, декомпенсированное течение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в мире предлагаемая новая технология введения ЛК внутрикороноарно в ходе ЧКВ у острых коронарных пациентов может быть эффективной для защиты миокарда от осложнений ишемии/реперфузии.

Поступила / Received 26.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2023

Принята в печать / Accepted 10.10.2023

Список литературы / References

- Serruys PW, Rutherford JD. The Birth, and Evolution, of Percutaneous Coronary Interventions: A Conversation With Patrick Serruys, MD, PhD. *Circulation*. 2016;134(2):97–100. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.023681>.
- Matskeplishvili S, Kontsevaia A. Cardiovascular Health, Disease, and Care in Russia. *Circulation*. 2021;144(8):586–588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055239>.
- Дворецкий ЛИ. Ятрогения в практике интерниста. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):121–128. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000041>.
- Dvoretzky LI. Iatrogenia in internist practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(1):121–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000041>.
- Moghaddas A, Dashti-Khavidaki S. Potential protective effects of L-carnitine against neuromuscular ischemia-reperfusion injury: From experimental data to potential clinical applications. *Clin Nutr*. 2016;35(4):783–790. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.07.001>.
- Shug AL, Thomsen JH, Folts JD, Bittar N, Klein MI, Koke JR, Huth PJ. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch Biochem Biophys*. 1978;187(1):25–33. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(78\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(78)90003-6).
- Opie LH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J*. 1979;97(3):375–388. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(79\)90440-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(79)90440-x).
- Spagnoli LG, Corsi M, Villaschi S, Palmieri G, Maccari F. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1982;319(8286):1419–1420. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)92540-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92540-5).
- Леонтьева ИВ, Сухоруков ВС. Значение миопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006;3(2):12–14. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8653/>.
- Leontyeva IV, Suhorukov VS. The significance of myopathies and the possibility of using L-carnitine for therapeutic correction. *Bulletin of Pediatric Pharmacology and Nutrition*. 2006;3(2):12–14. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8653/>.
- Верткин АЛ. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.)*. 2012;(1):83–86. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/f9c/f9cbcf2a83b-cf1334ffc73b3b87b1680.pdf>.
- Vertkin AL. L-carnitine in medical practice: proven effects. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2012;(1):83–86. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/f9c/f9cbcf2a83b-cf1334ffc73b3b87b1680.pdf>.
- Yoshihisa A, Watanabe S, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Suzuki S et al. Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):360–364. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12176>.
- Buist NR. Historical Perspective on Clinical Trials of Carnitine in Children and Adults. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(Suppl. 3):1–4. <https://doi.org/10.1159/000448320>.
- Cui J, Das DK, Bertelli A, Tosaki A. Effects of L-carnitine and its derivatives on posts ischemic cardiac function, ventricular fibrillation and necrotic and apoptotic cardiomyocyte death in isolated rat hearts. *Mol Cell Biochem*. 2003;254(1-2):227–234. <https://doi.org/10.1023/a:1027368018064>.
- Bai YY, Sun L, Liu JH, Sun RT. 33 L-Carnitine and cardiovascular disease: from basic science to clinical application. *Cardiology*. 2009;114(Suppl. 1):128. <https://doi.org/10.1159/000259689>.
- Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Метаболическая терапия L-карнитином при переднем остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: рандомизированное клиническое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2011;(4):77–84. Режим доступа: <https://russcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1127857>.
- Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology*. 2006;106(4):215–223. <https://doi.org/10.1159/000093131>.
- Аронов ДМ. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(5):73–80. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-5-73-80>.
- Aronov DM. L-carnitine in cardiology: reality and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(5):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-5-73-80>.
- Семиголовский НЮ, Верцинский ЕК, Азанов БА, Иванова ЕВ. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;6(3):43–46. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2013/3/031996-6385201338>.
- Semigolovskii NYu, Vertsinskii EK, Azanov BA, Ivanova EV. Positive inotropic properties of levocarnitine in low ejection syndrome among patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2013;6(3):43–46. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2013/3/031996-6385201338>.
- Глезер МГ, Киселева АЕ, Асташкин ЕИ. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2015;55(3):4–9. <https://elibrary.ru/tpiomv>.
- Gleser MG, Kiseleva AE, Astashkin EI. Effect of L-Carnitine on QT Dispersion in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*. 2015;55(3):4–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tpiomv>.
- Глезер МГ, Киселева АЕ, Асташкин ЕИ. Влияние L-карнитина на ЧСС и QT у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015;14(2):78–84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vhfuyh>.
- Glezer MG, Kiseleva AE, Astashkin EI. Effect of L-carnitine on heart rate and QTc in patients with acute coronary syndrome. *Serdtshe: Zhurnal dlya Prakticheskikh Vrachey*. 2015;14(2):78–84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vhfuyh>.
- Глезер МГ, Киселева АЕ, Прокофьева ЕБ, Асташкин ЕИ. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сердечная недостаточность*. 2015;16(4):234–240. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vhdorh>.
- Glezer MG, Kiseleva AE, Prokofieva EB, Astashkin EI. Effect of L-carnitine on echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome. *Serdchnaya Nedostatochnost*. 2015;16(4):234–240. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vhdorh>.
- Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский совет*. 2016;(10):104–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-104-110>.
- Astashkin EI, Glezer MG. Effect of L-carnitine on oxidative stress at cardiovascular diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2016;(10):104–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-104-110>.
- Zhao M, Jiang Q, Wang W, Geng M, Wang M, Han Y, Wang C. The Roles of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide in Perfluorooctanoic Acid-Induced Developmental Cardiotoxicity and L-Carnitine Mediated Protection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1229. <https://doi.org/10.3390/ijms18061229>.
- Mohammadi M, Hajhossein Talasaz A, Alidoosti M. Preventive effect of L-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;15:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.06.009>.
- Асташкин ЕИ, Глезер МГ, Орехова НС, Грачев СВ, Киселева АЕ. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(5):28–32. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-28-32>.
- Astashkin EI, Glezer MG, Orekhova NS, Grachev SV, Kiseleva AE. Influence of L-carnitine on reactive oxygen species production by blood phagocytes in postinfarction cardiosclerosis patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-28-32>.
- Пасечник ИН, Скобелев ЕИ. Перспективы метаболической терапии критических состояний. *Доктор.Ру*. 2015;(8-9):22–27. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/kardiologiya/perspektivy-metabolicheskoy-terapii-kriticheskikh-sostoyaniy/>.
- Pasechnik IN, Skobelev EI. Future of metabolic treatment in critical-care medicine. *Doktor.Ru*. 2015;(8-9):22–27. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/kardiologiya/perspektivy-metabolicheskoy-terapii-kriticheskikh-sostoyaniy/>.

- <https://journaldoctor.ru/catalog/kardiologiya/perspektivy-metabolicheskoy-terapii-kriticheskikh-sostoyaniy/>.
25. Xue YZ, Wang LX, Liu HZ, Qi XW, Wang XH, Ren HZ. L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(6):445–448. <https://doi.org/10.1007/s10557-007-6056-9>.
 26. Lango R, Smoleński RT, Rogowski J, Siebert J, Wujtewicz M, Stomińska EM et al. Propionyl-L-carnitine improves hemodynamics and metabolic markers of cardiac perfusion during coronary surgery in diabetic patients. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(4):267–275. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-3349-8>.
 27. Corbucci GG, Menichetti A, Cogliatti A, Nicoli P, Ruvolo C. Metabolic aspects of acute tissue hypoxia during extracorporeal circulation and their modification induced by L-carnitine treatment. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1992;12(3):149–157. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1335442/>.
 28. Pastoris O, Dossena M, Foppa P, Catapano M, Arbustini E, Bellini O et al. Effect of L-carnitine on myocardial metabolism: results of a balanced, placebo-controlled, double-blind study in patients undergoing open heart surgery. *Pharmacol Res.* 1998;37(2):115–122. <https://doi.org/10.1006/phrs.1997.0281>.
 29. Li M, Xue L, Sun H, Xu S. Myocardial Protective Effects of L-Carnitine on Ischemia-Reperfusion Injury in Patients With Rheumatic Valvular Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(6):1485–1493. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.06.006>.
 30. Furat C, İlhan G, Bayar E, Bozok Ş, Güvener M, Yılmaz M. L-carnitine on myocardial function after coronary artery bypass grafting. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2018;26(1):22–29. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2018.14620>.
 31. Iyer RN, Khan AA, Gupta A, Vajifdar BU, Lokhandwala YY. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina. *J Assoc Physicians India.* 2000;48(11):1050–1052. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11310378/>.
 32. Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2007;35(12):1076–1095. (In Chinese) Available at: <https://rs.yiigle.com/cmaid/73845>.
 33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810–1852. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8807>.
 34. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(6):544–551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>.
 35. Song X, Qu H, Yang Z, Rong J, Cai W, Zhou H. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2017;6274854. <https://doi.org/10.1155/2017/6274854>.
 36. Эффективность и безопасность применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (реферат). *ПМЖ.* 2017;(20):1471–1480. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Effektivnosty_i_bezopasnosty_primeneniya_L-karnitina_pri_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnosti_metaanaliz_randomizirovannyh_kontroliruemyh_issledovaniy_referat. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (summary). *RMJ.* 2017;(20):1471–1480. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Effektivnosty_i_bezopasnosty_primeneniya_L-karnitina_pri_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnosti_metaanaliz_randomizirovannyh_kontroliruemyh_issledovaniy_referat.
 37. Семиголовский НЮ, Азанов БА, Иванова ЕВ, Быков ПВ, Ошурков АВ, Никольская ЕМ и др. Случай успешного стентирования ствола левой коронарной артерии у больной с рецидивирующим инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком и полиорганной недостаточностью. *Клиническая больница.* 2017;21(3):36–41. Режим доступа: https://med122.com/news/1/Magazine_03_2017.pdf. Semigolovskii NYu, Azanov BA, Ivanova EV, Bykov PV, Oshurkov AV, Nikolskaya EM et al. A case report of successful left main coronary artery stenting in a patient with recurrent acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and multiple organ failure. *The Hospital.* 2017;21(3):36–41. (In Russ.) Available at: https://med122.com/news/1/Magazine_03_2017.pdf.
 38. Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. L-Carnitine and heart disease. *Life Sci.* 2018;194:88–97. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.015>.
 39. Семиголовский НЮ, Мазуренко СО, Семиголовский СН, Шабалина МО. Случай успешного лечения полной атриовентрикулярной блокады, осложненной внезапной аритмической смертью, у больного старческого возраста с тромбоцитопенией в постковидном периоде. *Атеротромбоз.* 2021;11(2):103–120. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-103-120>. Semigolovskii NYu, Mazurenko SO, Semigolovskii SN, Shabalina MO. A case of successful treatment of complete atrioventricular block complicated by sudden arrhythmic death in an elderly patient with post COVID-19 thrombocytopenia. *Atherothrombosis.* 2021;11(2):103–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-103-120>.
 40. Costell M, O'Connor JE, Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161(3):1135–1143. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)91360-0](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)91360-0).
 41. Махова АА, Шумянцев ВВ, Ших ЕВ, Булко ТВ, Супрун ЕВ, Кузиков АВ и др. Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов – цитохромов P450 3A4 и 2C9 – биологически активными соединениями. *Молекулярная медицина.* 2013;(5):49–53. Режим доступа: <https://molmedjournal.ru/archive/molecmed-2013-05-09.pdf>. Makhova AA, Shumyantseva VV, Shikh EV, Bulko TV, Suprun EV, Kuzikov AV et al. Regulation of the activity of drug metabolism enzymes – cytochromes P450 3A4 and 2C9 by biologically active compounds. *Molecular Medicine.* 2013;(5):49–53. (In Russ.) Available at: <https://molmedjournal.ru/archive/molecmed-2013-05-09.pdf>.
 42. Makhova AA, Shumyantseva VV, Shikh EV, Bulko TV, Kukes VG, Sizova OS et al. Electroanalysis of Cytochrome P450 3A4 Catalytic Properties with Nanostructured Electrodes: The Influence of Vitamin B Group on Diclofenac Metabolism. *BioNanoSci.* 2011;(1):46–52. <https://doi.org/10.1007/s12668-011-0007-4>.
 43. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. *Eur Heart J.* 1992;13(8):1109–1115. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060322>.
 44. Iosseliani DG, Koledinsky AG, Kuchkina NV. Does intracoronary injection of phosphocreatine prevent myocardial reperfusion injury following angioplasty of infarct-related artery in acute-stage of myocardial infarction? *International Journal of Interventional Cardioangiography.* 2004;(6):10–14. Available at: <http://ijic.ru/en/pdf/06E.pdf>.
 45. Воронин МС, Баллюзек МФ, Семиголовский НЮ. Цитопротективное действие левокарнитина при интракоронарном введении в ходе чрескожных коронарных вмешательств у острых коронарных больных. В: *Сборник научных трудов СПб больницы РАН 2022 г.* СПб.: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС; 2022. С. 113–120. <https://doi.org/10.18720/SPBPU/2/id22-264>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Н.Ю. Семиголовский
 Написание текста – Н.Ю. Семиголовский
 Сбор и обработка материала – А.В. Козаев, Е.М. Никольская, И.Г. Семёнова
 Обзор литературы – Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко
 Анализ материала – М.Ф. Баллюзек, А.Б. Гуслев, С.О. Мазуренко
 Редактирование – М.Ф. Баллюзек, С.О. Мазуренко
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко

Contribution of authors:

Study concept and design – Nikita Yu. Semigolovskii
 Text development – Nikita Yu. Semigolovskii
 Collection and processing of material – Andrey V. Kozaev, Elena M. Nikolskaya, Irina G. Semenova
 Literature review – Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko
 Material analysis – Marina F. Balluzek, Alexandr B. Guslev, Sergey O. Mazurenko
 Editing – Marina F. Balluzek, Sergey O. Mazurenko
 Approval of the final version of the article – Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko

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; старший научный сотрудник, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии Наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, проспект Тореца, д. 72А; ординатор отделения интенсивной терапии и реанимации клинической больницы, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; AuthorID: 432950; SPIN-код: 7086-7666; semigolovski@yandex.ru

Баллюзек Марина Феликсовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; заместитель главного врача по медицине, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии Наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, проспект Тореца, д. 72А; <https://orcid.org/0000-0003-3223-0241>; hospital@spbkbbran.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; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Гуслев Александр Борисович, к.м.н., заместитель главного врача по науке, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии Наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, проспект Тореца, д. 72А; доцент кафедры факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-0846-3814>; aguslev@mail.ru

Козаев Андрей Викентиевич, рентгенангиохирург, заведующий отделением эндоваскулярной хирургии, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии Наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, проспект Тореца, д. 72А; <https://orcid.org/0000-0002-1945-4243>; andrei_kozae@mail.ru

Никольская Елена Михайловна, рентгенангиохирург Валдайского филиала, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; <https://orcid.org/0009-0008-4291-5520>; egyptyanka@list.ru

Семёнова Ирина Германовна, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии Наук; 194017, Россия, Санкт-Петербург, проспект Тореца, д. 72А; <https://orcid.org/0000-0001-8896-0126>; ira2@list.ru

Information about the authors:

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Senior Researcher, St Petersburg Clinical Hospital RAS; 72A, Torez Ave., St Petersburg, 194017, Russia; Resident of the Intensive Care and Reanimation Department of the Clinical Hospital, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; AuthorID: 432950; semigolovski@yandex.ru

Marina F. Ballyuzek, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Deputy Chief Physician for Medicine, St Petersburg Clinical Hospital RAS; 72A, Torez Ave., St Petersburg, 194017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3223-0241>; hospital@spbkbbran.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; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Alexandr B. Guslev, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Science, St Petersburg Clinical Hospital RAS; 72A, Torez Ave., St Petersburg, 194017, Russia; Associate Professor, Department of Faculty Surgery, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0846-3814>; aguslev@mail.ru

Andrey V. Kozae, X-Ray Angiosurgeon, Head of the Department of Endovascular Surgery, St Petersburg Clinical Hospital RAS; 72A, Torez Ave., St Petersburg, 194017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1945-4243>; andrei_kozae@mail.ru

Elena M. Nikolskaya, X-Ray Angiosurgeon of the Valdai Branch, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4291-5520>; egyptyanka@list.ru

Irina G. Semenova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist of the Cardiology Department, St Petersburg Clinical Hospital RAS; 72A, Torez Ave., St Petersburg, 194017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8896-0126>; ira2@list.ru

Ассоциации маркеров тяжести хронической сердечной недостаточности и когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста

В.Н. Шишкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

В.А. Шишков¹, <https://orcid.org/0009-0007-3490-4349>, shishkov-1306@mail.ru

Д.Б. Устарбекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3184-6397>, diana.ust@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и 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

Введение. В современном мире наиболее частыми причинами развития когнитивных нарушений после нейродегенеративных являются сердечно-сосудистые заболевания. Сочетание таких факторов, как пожилой возраст и хроническая сердечная недостаточность, составляет ядро повышенного риска развития сосудистых когнитивных нарушений.

Цель. Изучить взаимосвязи параметров фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и концентрации NT-proBNP с результатами нейропсихологического тестирования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в пожилом возрасте.

Материалы и методы. В исследование включены 200 пациентов пожилого возраста с ХСН II–III функционального класса. Нейропсихологическое обследование включало тесты слежения, таблицы Шульте, вербальные ассоциации, Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест). Лабораторные исследования включали определение в сыворотке концентрации NT-proBNP.

Результаты. При проведении нейропсихологического тестирования были получены сниженные показатели: при проведении MoCA-теста у пациентов со значениями ФВ ЛЖ < 40% и ≥ 40% и < 50% и с концентрацией NT-proBNP 7230 [3325; 8830] пг/мл; в тесте Шульте отмечено увеличение времени выполнения у пациентов со значениями ФВ ЛЖ < 40% и ≥ 40% и < 50% и с концентрацией NT-proBNP 2900 [700; 7500] пг/мл; в тесте слежения – увеличение времени в части А у пациентов со значениями ФВ ЛЖ < 40% и ≥ 40% и < 50% и с концентрацией NT-proBNP 5385 [2125; 8675] пг/мл и в части В – у пациентов со значениями ФВ ЛЖ < 40% и ≥ 40% и < 50% и с концентрацией NT-proBNP 6947 [3325; 9310] пг/мл, в тесте вербальных ассоциаций – у пациентов со значениями ФВ ЛЖ < 40% и ≥ 40% и < 50% и с концентрацией NT-proBNP 2090 [608; 7126] пг/мл. Корреляционный анализ показал наличие значимой связи между показателями ФВ ЛЖ, концентрацией NT-proBNP и результатами нейропсихологического тестирования ($p < 0,001$), при этом, согласно классификации L.M. Rea и R.A. Parker, связь оценивалась как относительно сильная и средней силы.

Заключение. Выявленные в настоящем исследовании когнитивные нарушения у пациентов пожилого возраста с ХСН характеризовались снижением концентрации внимания, памяти, исполнительных функций и общего интегративного показателя когнитивных функций. Данные нарушения были достоверно связаны со снижением показателя ФВ ЛЖ и высокой концентрацией NT-proBNP.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, нейропсихологическое тестирование, когнитивные нарушения, фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP, память, внимание

Благодарности. Исследование проведено в рамках научной работы «Разработка программно-аппаратного комплекса для реабилитации пациентов с когнитивными и моторными нарушениями различной природы на основе мультимодальной биологической обратной связи», выполняемой в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России в соответствии с государственным заданием Минздрава России №123020600127-4 (2023–2025 гг.).

Для цитирования: Шишкова ВН, Шишков ВА, Устарбекова ДБ. Ассоциации маркеров тяжести хронической сердечной недостаточности и когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(23):60–66. <https://doi.org/10.21518/ms2023-331>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Marker associations of chronic heart failure severity and cognitive dysfunction in elderly patients

Veronika N. Shishkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Vsevolod A. Shishkov¹, <https://orcid.org/0009-0007-3490-4349>, shishkov-1306@mail.ru

Diana B. Ustarbekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3184-6397>, diana.ust@gmail.com

¹ National Medical Research Center for Therapy and 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

Introduction. Next to neurodegenerative disorders, cardiovascular diseases are now the most common cause of cognitive impairment. The combination of factors such as older age and chronic heart failure is a corner-stone of a greater risk for developing vascular cognitive impairment.

Aim. To study the relationship between the parameters of the left ventricular ejection fraction and the concentration of NT-proBNP with the results of neuropsychological testing in patients with chronic heart failure in old age.

Materials and methods. The study included 200 elderly patients with CHF II–III FC. The neuropsychological examination included tests: tracking, Schulte tables, verbal associations, the Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA test). Laboratory tests included determination of the concentration of NT-proBNP in serum.

Results. During neuropsychological testing, reduced indicators were obtained: during the MOS test in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) values < 40% and ≥ 40% and < 50% and with a concentration of NT-proBNP 7230 [3325; 8830] pg/ml; in the Schulte test, an increase in execution time was noted in patients with LVEF values < 40% and ≥ 40% and < 50% and with a concentration of NT-proBNP 2900 [700; 7500] pg/ml; in the tracking test – an increase in time in part A in patients with LVEF values < 40% and ≥ 40% and < 50% and with a concentration of NT-proBNP 5385 [2125; 8675] pg/ml and part B in patients with LVEF values < 40% and ≥ 40% and < 50% and with a concentration of NT-proBNP 6947 [3325; 9310] pg/ml, in the verbal association test – in patients with LVEF values < 40% and ≥ 40% and < 50% and with a concentration of NT-proBNP 2090 [608; 7126] pg/ml. Correlation analysis showed the presence of a significant relationship between LVEF indicators, the concentration of NT-proBNP and the results of neuropsychological testing ($p < 0.001$), while, according to the Rea&Parker classification, the connection was assessed as relatively strong and medium strength.

Conclusion. The cognitive impairments identified in this study in elderly patients with chronic heart failure were characterized by a decrease in concentration, memory, executive functions and the overall integrative index of cognitive functions. These disorders were significantly associated with a decrease in the left ventricular ejection fraction and a high concentration of NT-proBNP.

Keywords: chronic heart failure, neuropsychological testing, cognitive impairment, left ventricular ejection fraction, NT-proBNP

Acknowledgments. The study was conducted as part of the scientific work “Development of a software and hardware complex for the rehabilitation of patients with cognitive and motor impairments of various natures based on multimodal biofeedback”, carried out at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine in accordance with the state assignment of Ministry of Health of Russia No. 123020600127-4 (2023–2025).

For citation: Shishkova VN, Shishkov VA, Ustarbekova DB. Marker associations of chronic heart failure severity and cognitive dysfunction in elderly patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-331>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире наиболее частыми причинами развития когнитивных нарушений (КН) являются нейродегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга, а также их сочетание [1]. Основные факторы риска развития сосудистых КН представляют собой традиционные модифицируемые факторы, общие для всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальная гипертензия, сахарный диабет, атерогенная дислипидемия, курение, гиподинамия, ожирение и др. [2]. Также важным аспектом является возраст пациента, значимо влияющий на развитие КН. Сочетание таких факторов, как пожилой возраст и ССЗ, составляет ядро повышенного риска развития сосудистых КН [3]. Одним из наиболее распространенных ССЗ является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Течение ХСН связано с постепенным по мере прогрессирования заболевания ухудшением состояния, которое проявляется в том числе и развитием КН [4]. Сочетание КН и гемодинамических нарушений у пациентов с ХСН представляет собой важную клиническую характеристику течения данного ССЗ [5]. Достиagnутые в настоящее время успехи в терапии ХСН могут способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов, что делает актуальной проблему своевремен-

ного выявления и коррекции КН у пациентов пожилого возраста с ХСН [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи параметров фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и концентрации NT-proBNP (N-концевой пропептид натрийуретического гормона) с результатами нейропсихологического тестирования у пациентов с ХСН в пожилом возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 200 пациентов пожилого возраста с ХСН II–III функционального класса (ФК), проходившие обследование и лечение в Городской клинической больнице имени А.К. Ерамишанцева в течение 2022 г.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 60 до 80 лет;
- ранее установленный диагноз ХСН II–III ФК;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- возраст менее 60 и более 80 лет;
- фибрилляция предсердий;
- указание в анамнезе на перенесенное нарушение мозгового кровообращения и (или) черепно-мозговую травму;

- хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью;
- бронхиальная астма неконтролируемого течения;
- анемия любого генеза;
- острые или хронические психиатрические заболевания, в том числе алкоголизм и наркомания;
- прием препаратов, оказывающих влияние на оценку когнитивных функций: антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики, транквилизаторы, классические ноотропные препараты;
- пациенты в терминальном состоянии;
- онкологические заболевания в активной стадии;
- отказ от участия в исследовании;

Всем включенным в исследование пациентам было проведено клиничко-лабораторное обследование:

- оценка анамнестических данных (наследственность, перенесенные заболевания, курение);
- физикальное обследование и антропометрия (измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела);
- измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений;
- инструментальные методы обследования (эхокардиография);
- оценка клинического состояния (ФК) ХСН с использованием шкалы в модификации В.Ю. Мареева;
- лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови: общий холестерин, глюкоза крови, NT-proBNP.

Также всем пациентам было проведено нейропсихологическое тестирование с применением следующих методик:

- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест);
- тест «таблицы Шульте»;
- тест вербальных ассоциаций (категориальные ассоциации);
- тест слежения (Trail Making Test; TMT-тест).

Статистическую обработку результатов производили в программе IBM SPSS Statistics 20.0. Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$ (параметрическое распределение), где M – среднее, SD – стандартное отклонение, или $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ (непараметрическое распределение), где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 25-й и 75-й процентиля. Для проверки распределения использовали W-критерий Шапиро – Уилка и критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, значение показателей асимметрии и эксцесса – графически с помощью гистограмм распределения и квантильных диаграмм. Номинальные и категориальные данные представлены в виде n/f (95% ДИ), где n – абсолютное число, f – доля (или частота), 95% ДИ – 95% доверительный интервал для долей, рассчитанный по методу Уилсона. Для сравнения групп использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни или критерий Краскела – Уоллиса, в случае попарного сравнения – U-критерий Манна – Уитни с поправкой Шидака на множественные сравнения. Уровень значимости принимали равным $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа использовался r -критерий корреляции Пирсона. Интерпретация полученных значений статистических критериев силы взаимосвязи осуществлялась согласно рекомендациям L.M. Rea и R.A. Parker.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были включены в исследование и обследованы 200 пациентов пожилого возраста с ХСН II–III ФК, основные клиничко-демографические характеристики которых представлены в *табл. 1*. Медиана возраста участников составила 69 [63; 75] лет, пациентов мужского пола было включено больше, чем женского (61,5 и 38,5% соответственно). Сопутствующие заболевания, наиболее распространенные у участников исследования: артериальная гипертензия (41%), избыточная масса тела (43,5%), ожирение (41%) и сахарный диабет 2-го типа (27%). Доли пациентов с низкой, сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ составили 35,5; 38,5 и 26% соответственно.

● **Таблица 1.** Клиничко-демографические данные включенных в исследование пациентов

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Параметр	Значение
Общее число пациентов	200
Возраст, лет	69 [63; 75]
Женщины	77/0,385 (0,320–0,454)
Мужчины	123/0,615 (0,546–0,620)
Рост, см	171 ± 9
Масса тела, кг	86 ± 12
Индекс массы тела, кг/м ² :	29,9 ± 4,8
• 18,5–24,9;	31/0,155 (0,111–0,212)
• 25,0–29,9;	87/0,435 (0,368–0,504)
• 30,0–34,9;	55/0,275 (0,218–0,341)
• более 35,0	27/0,135 (0,094–0,189)
Систолическое АД, мм рт. ст.	115 ± 10
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 ± 6
Артериальная гипертензия	82/0,410 (0,344–0,479)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9 [5,2; 7,1]
Холестерин, ммоль/л	4,9 [4,0; 5,5]
ФВ ЛЖ, %:	45 [35; 55]
• < 40%;	71/0,355 (0,232–0,423)
• ≥ 40% или < 50%;	52/0,260 (0,204–0,325)
• ≥ 50%	77/0,385 (0,454–0,320)
NT-proBNP, пг/мл	2090 [608; 7125]
Сахарный диабет 2-го типа	54/0,270 (0,213–0,335)
Курение	81/0,405 (0,339–0,474)

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение, или $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 25-й и 75-й процентиля, или n/f (95% ДИ), где n – число человек, f – доля (или частота), 95% ДИ – 95% доверительный интервал. АД – артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Результаты проведенного нейропсихологического тестирования пациентов представлены в *табл. 2*. Как видно из полученных данных, результаты применяемых нейропсихологических тестов показали отклонение от нормативных значений у большинства пациентов. Принимая во внимание вклад показателя ФВ ЛЖ в развитие различных вариантов гемодинамических нарушений, влияющих на возникновение и прогрессирование КН у пациентов с ХСН, было проведено распределение результатов нейропсихологического тестирования пациентов в зависимости от значения данного показателя (*табл. 3*). Результаты проведенного попарного сравнения результатов нейропсихологического тестирования между пациентами с различными значениями ФВ ЛЖ для уточнения значимости различий представлены в *табл. 4*.

Согласно полученным данным были выявлены различия в результатах нейропсихологического тестирования у пациентов с разными значениями показателя ФВ ЛЖ, при этом более выраженные отклонения в результатах нейропсихологических исследований отмечались у пациентов с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ. Следует отметить, что значимые различия в результатах теста «таблицы Шульте» были выявлены между группами пациентов со всеми вариантами показателя ФВ ЛЖ (сохраненной, промежуточной и сниженной), что может свидетельствовать как о вероятной чувствительности данной методики к гемодинамическим изменениям при ХСН, так и о быстром формировании нарушений концентрации внимания и снижении устойчивости уровня интеллектуальной работоспособности у пациентов с ХСН. Также были получены достоверные различия в результатах таких нейропсихологических тестов, как категориальные ассоциации, тест слежения и МоСА-тест, между группами пациентов со сниженными значениями и с сохранным уровнем ФВ ЛЖ, а также между пациентами с промежуточным значением и сохранной ФВ ЛЖ, что может свидетельствовать о возможной связи развития КН со снижением значения показателя ФВ ЛЖ.

Результаты распределения значений концентрации NT-proBNP в зависимости от показателей нейропсихологического тестирования представлены в *табл. 5*. Как видно из полученных данных, взаимосвязь КН и уровня концентрации NT-proBNP носит характер обратной зависимости, при этом наибольшее значение концентрации NT-proBNP выявлялось у пациентов с выраженным снижением показателей когнитивных тестов (МоСА-тест; тест слежения, части А и В).

Анализ корреляционных связей между показателями нейропсихологических тестов и маркерами тяжести течения ХСН представлен в *табл. 6*. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие положительной связи между значением ФВ ЛЖ и количеством баллов в МоСА-тесте (0,502, $p < 0,001$), результатом теста категориальных ассоциаций (0,476, $p < 0,001$), а также отрицательной связи с результатами теста «таблиц Шульте» (–0,437, $p < 0,001$) и теста слежения: часть А (–0,554, $p < 0,001$) и В (–0,417, $p < 0,001$), при этом во всех перечисленных

● **Таблица 2.** Результаты нейропсихологического тестирования, Me [Q₂₅; Q₇₅]

● **Table 2.** Results of neuropsychological testing, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Параметр	Значение
Тест «таблицы Шульте», сек	60 [52; 77]
Категориальные ассоциации, n	12 [9; 14]
Тест слежения (Trial Making Test), часть А, сек	80 [62; 98]
Тест слежения (Trial Making Test), часть В, сек	154 [128; 200]
Δ (Trial Making Test В – Trial Making Test А), сек	77 [58; 102]
МоСА-тест, баллы	26 [25; 28]

● **Таблица 3.** Результаты нейропсихологического тестирования пациентов с разным уровнем фракции выброса левого желудочка, Me [Q₂₅; Q₇₅]

● **Table 3.** Results of neuropsychological testing in patients with different levels of left ventricular ejection fraction, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Тест	Значение показателя			p – критерий Краскела – Уоллеса
	< 40%	≥ 40% и < 50%	≥ 50%	
Тест «таблицы Шульте», сек	75 [60; 98]	63 [52; 77]	53 [43; 63]	<0,001
Категориальные ассоциации, n	9 [9; 12]	8 [11; 14]	14 [12; 16]	<0,001
Тест слежения (Trial Making Test), часть А, сек	95 [81; 114]	87 [79; 103]	67 [60; 76]	<0,001
Тест слежения (Trial Making Test), часть В, сек	167 [123; 257]	180 [150; 220]	132 [115; 149]	<0,001
Δ (Trial Making Test В – Trial Making Test А), сек	75 [40; 144]	85 [72; 130]	70 [57; 80]	0,001
МоСА-тест, баллы	25 [23; 26]	25 [42; 27]	28 [27; 29]	<0,001

● **Таблица 4.** Сравнительный анализ пациентов с различными значениями показателя фракции выброса левого желудочка

● **Table 4.** Comparative analysis of patients with different left ventricular ejection fraction profiles

Параметр	p – U-критерий Манна – Уитни*		
	< 40% против ≥ 40% и < 50%	< 40% против ≥ 50%	≥ 40% и < 50% против ≥ 50%
Тест «таблицы Шульте»	0,036	<0,003	0,006
Категориальные ассоциации	0,595	<0,003	<0,003
Тест слежения (Trial Making Test), часть А	0,118	<0,003	<0,003
Тест слежения (Trial Making Test), часть В	0,974	<0,003	<0,003
Δ (Trial Making Test В – Trial Making Test А)	0,538	0,236	<0,003
МоСА тест	0,829	<0,003	<0,003

* С поправкой Шидака на множественные сравнения.

● **Таблица 5.** Распределение значений концентрации NT-proBNP в зависимости от показателей нейропсихологического тестирования, Me [Q₂₅; Q₇₅]

● **Table 5.** Distribution of NT-proBNP concentrations according to neuropsychological testing results, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Тест	NT-proBNP, пг/мл	n/f	p
Тест Шульте (эффективность работы): • норма; • превышен порог	853 [372; 4317] 2900 [700; 7500]	41/0,205 159/0,795	0,001
Тест ассоциации (категориальный): • норма; • ниже нормативных значений	– 2090 [608; 7126]	0/0,000 200/1,000	–
Тест слежения (Trial Making Test), часть А, сек: • < 29; • 29–79; • > 79	– 784 [393; 1545] 5385 [2125; 8675]	1/0,005 87/0,435 114/0,570	<0,001*
Тест слежения (Trial Making Test), часть В, сек: • < 29; • 29–79; • > 79	1068 [559; 1550] 1800 [510; 6775] 6947 [3325; 9310]	6/0,030 177/0,885 17/0,085	0,001**
МоСА-тест: • норма; • ниже нормативных значений	980 [450; 3400] 7230 [3325; 8830]	127/0,635 73/0,365	<0,001*

Примечание. n – число человек; f – доля (или частота).

* U-критерий Манна – Уитни.

** Критерий Краскела – Уоллеса.

вариантах связь, согласно классификации L.M. Rea и R.A. Parker, оценивается как относительно сильная. Для уровня концентрации NT-proBNP также была получена относительно сильная положительная связь со значением теста слежения: часть А (0,499, $p < 0,001$) и В (0,482, $p < 0,001$), и относительно сильная отрицательная связь с результатами МоСА-теста (–0,407, $p < 0,001$). Положительная связь средней силы была показана для ассоциации концентрации NT-proBNP с результатами теста «таблиц Шульте» (0,358, $p < 0,001$) и отрицательная – с результатом теста категориальных ассоциаций (–0,220, $p < 0,001$). Таким образом, согласно полученным данным можно предположить наличие связи между развитием КН (нарушение внимания, исполнительных функций и снижение общего интегративного показателя) и ухудшением функционирования миокарда, сопровождающееся гемодинамическими нарушениями у пациентов с ХСН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты находят подтверждение в современной научной литературе. Ранее было показано, что существует некоторая связь между снижением когнитивных способностей и наличием ХСН, даже после поправки на такие важные факторы риска КН, как возраст, неконтролируемая артериальная гипертензия, а также острые и хронические цереброваскулярные заболевания в анамнезе. Согласно проводимой в исследованиях оценке нарушений

когнитивных функций по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination), в большей степени чувствительной к тяжелым КН на фоне болезни Альцгеймера, у пожилых пациентов с ХСН результаты в среднем были на 1 балл ниже, чем у пожилых лиц с ССЗ, но без ХСН [7, 8]. Отмечено, что у пациентов с тяжелой ХСН полученные результаты нейропсихологических тестов на память, концентрацию внимания и исполнительные функции были хуже, чем у пациентов с ХСН более легкой стадии [9]. Также у пациентов с ХСН, направленных на операцию трансплантации сердца, разница по проводимому тестированию с помощью теста MMSE могла достигать в среднем 2 баллов, но после успешно проведенной операции отмечалось значимое улучшение в состоянии когнитивной сферы [9–12].

Было отмечено, что у пациентов с ХСН длительность заболевания более 9 лет связана с повышением риска развития деменции, в том числе болезни Альцгеймера, при этом наиболее тяжелые КН выявлялись у пациентов с ФВ ЛЖ < 30% [10, 13]. Дополнительно отмечается увеличение риска развития тяжелых КН у пациентов с сочетанием ХСН и артериальной гипертензии, в этом случае рано начинают ухудшаться такие когнитивные функции, как память, внимание и исполнительные функции [11–18]. Было высказано предположение о ключевой роли снижения перфузии головного мозга в развитии КН у пациентов с ХСН. Данное предположение подтверждается наличием значимой корреляционной связи между выраженностью КН и снижением показателя ФВ ЛЖ [19].

Важными факторами, дополнительно способствующими развитию повреждений ткани головного мозга у пациентов с ХСН, могут быть изменение реактивности сосудов в результате нейрогуморальных нарушений, тромбоэмболические осложнения и падение перфузии в результате неадекватного снижения артериального давления [18, 20]. Выявленные в настоящем исследовании КН у пациентов пожилого возраста с ХСН также характеризовались снижением концентрации внимания, семантической памяти,

● **Таблица 6.** Корреляционная связь между показателями значений нейропсихологических тестов, фракции выброса левого желудочка, NT-proBNP

● **Table 6.** Correlation between values of neuropsychological testing results, left ventricular ejection fraction levels, and NT-proBNP concentrations

Тест	ФВ ЛЖ	NT-proBNP
Тест «таблицы Шульте»	–0,437 (–0,543...–0,318)	0,358 (0,231–0,473)
Тест ассоциации (категориальный)	0,476 (0,361–0,577)	–0,220 (–0,348...–0,084)
Тест слежения (Trial Making Test), часть А	–0,554 (–0,634...–0,450)	0,499 (0,362–0,578)
Тест слежения (Trial Making Test), часть В	–0,417 (–0,525...–0,295)	0,482 (0,368–0,582)
МоСА-тест	0,502 (0,390–0,599)	–0,407 (–0,517...–0,284)

Примечание. Данные представлены в виде r (95% ДИ), где r – коэффициент корреляции Пирсона, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; $p < 0,01$.

исполнительных функций и общего интегративного показателя когнитивных функций. Данные нарушения были достоверно связаны со снижением показателя ФВ ЛЖ и высокой концентрацией NT-proBNP. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для подробного изучения динамических характеристик полученных связей и их влияния на когнитивное здоровье и прогноз пациентов с ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенного исследования у пожилых пациентов с ХСН II–III ФК выявил снижение общего интегративного показателя когнитивных функций,

памяти, концентрации внимания и исполнительных функций, при этом отмечались более выраженные отклонения данных показателей у пациентов с ФВ ЛЖ < 40% и высокими значениями концентрации NT-proBNP. Дальнейшее изучение различных аспектов КН у пожилых пациентов с ХСН позволит создать персонализированный алгоритм раннего выявления лиц из групп высокого риска развития тяжелых КН. Полученные результаты подтверждают важность проведения скрининга КН у пациентов с ХСН с целью создания эффективных программ лечения и реабилитации.



Поступила / Received 29.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2023

Принята в печать / Accepted 26.09.2023

Список литературы / References

1. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368–378. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>.
2. Bauersachs J, de Boer RA, Lindendorf J, Bozkurt B. The year in cardiovascular medicine 2021: heart failure and cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2022;43(5):367–376. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab887>.
3. Шишкова ВН, Адашева ТВ. Современный взгляд на механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возможность их коррекции. *Нервные болезни.* 2021;(2):41–46. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12317>.
Shishkova VN, Adasheva TV. Current perspectives in the mechanisms of development of cognitive impairment in patients with cardiovascular diseases and opportunities for their improvement. *Nervous Diseases.* 2021;(2):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12317>.
4. Havakuk O, King KS, Grazette L, Yoon AJ, Fong M, Bregman N et al. Heart Failure-Induced Brain Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1609–1616. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.022>.
5. Шишкова ВН, Котова МБ, Капустина ЛА, Имамгаязова КЭ. Вопросы патогенеза когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. *Терапия.* 2021;50(8):158–163. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/41008>.
Shishkova VN, Kotova MB, Kapustina LA, Imamgayazova KE. Issues of pathogenesis of cognitive and psychoemotional disorders in patients with cardiovascular and metabolic diseases. *Therapy.* 2021;50(8):158–163. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/41008>.
6. Шишкова ВН. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.).* 2010;(1):36–42. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/nevro2010_pri/nevro2010_1_pri/vzaimosvyaz-razvitiya-metabolicheskikh-i-kognitivnykh-narusheniy-u-patsientov-s-sakharnym-diabetom-p/.
Shishkova VN. The relationship between the development of metabolic and cognitive disorders in patients with diabetes mellitus, prediabetes and metabolic syndrome. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.).* 2010;(1):36–42. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/nevro2010_pri/nevro2010_1_pri/vzaimosvyaz-razvitiya-metabolicheskikh-i-kognitivnykh-narusheniy-u-patsientov-s-sakharnym-diabetom-p/.
7. Шишкова ВН. 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 VN. 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>.
8. Gorodeski EZ, Hashmi AZ. Integrating assessment of cognitive status in elderly cardiovascular care. *Clin Cardiol.* 2020;43(2):179–186. <https://doi.org/10.1002/clc.23318>.
9. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray JJV, Quinn TJ. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2017;23(6):464–475. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.04.007>.
10. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, Aldershville J. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke.* 2001;32(11):2530–2533. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098360>.
11. Mene-Afejuku TO, Pernia M, Ibebuogu UN, Chaudhari S, Mushiye S, Visco F, Pekler G. Heart Failure and Cognitive Impairment: Clinical Relevance and Therapeutic Considerations. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(4):291–303. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666190313112841>.
12. Шишкова В, Зотова Л, Малукова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач.* 2018;(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
Shishkova V, Zotova L, Malyukova N. The possibility of enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia. *Vrach.* 2018;(6):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
13. Cameron J, Worrall-Carter L, Page K, Stewart S, Ski CF. Screening for mild cognitive impairment in patients with heart failure: Montreal cognitive assessment versus mini mental state exam. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2013;12(3):252–260. <https://doi.org/10.1177/1474515111435606>.
14. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav.* 2021;11(6):e02176. <https://doi.org/10.1002/brb3.2176>.
15. Шишкова ВН. Психоэмоциональное состояние пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями: важные аспекты терапии. *Медицинский совет.* 2023;(13):256–262. <https://doi.org/10.21518/ms2023-230>.
Shishkova VN. Psycho-emotional state of patients with chronic non-communicable diseases: important aspects of therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(13):256–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-230>.
16. Шишкова ВН, Шишков ВА, Устарбекова ДБ. Анализ нейропсихологических характеристик у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Лечебное дело.* 2023;(2):87–96. Режим доступа: <https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/87-96%20Shishkova%20LD-2-23.pdf>.
Shishkov VN, Shishkov VA, Ustarbekova DB. Analysis of neuropsychological characteristics in patients with chronic heart failure. *Lechebnoe Delo.* 2023;(2):87–96. (In Russ.) Available at: <https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/87-96%20Shishkova%20LD-2-23.pdf>.
17. Alhurani AS, Dekker RL, Abed MA, Khalil A, Al Zaghal MH, Lee KS et al. The association of co-morbid symptoms of depression and anxiety with all-cause mortality and cardiac rehospitalization in patients with heart failure. *Psychosomatics.* 2015;56(4):371–380. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2014.05.022>.
18. Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigators. *Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. Am J Cardiol.* 1996;78(8):890–895. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00463-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00463-8).
19. Vishwanath S, Qaderi V, Steves CJ, Reid CM, Hopper I, Ryan J. Cognitive Decline and Risk of Dementia in Individuals With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Fail.* 2022;28(8):1337–1348. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.12.014>.
20. Yap NLX, Kor Q, Teo YN, Teo YH, Syn NL, Evangelista LKM et al. Prevalence and incidence of cognitive impairment and dementia in heart failure – A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Hellenic J Cardiol.* 2022;67:48–58. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.07.005>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Н. Шишкова
 Концепция и дизайн исследования – В.Н. Шишкова, Д.Б. Устарбекова
 Написание текста – В.Н. Шишкова, В.А. Шишков
 Сбор и обработка материала – В.Н. Шишкова, В.А. Шишков, Д.Б. Устарбекова
 Обзор литературы – В.Н. Шишкова, В.А. Шишков, Д.Б. Устарбекова
 Перевод на английский язык – В.А. Шишков
 Анализ материала – В.Н. Шишкова, В.А. Шишков
 Статистическая обработка – В.Н. Шишкова
 Редактирование – В.Н. Шишкова
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.Н. Шишкова

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, Vsevolod A. Shishkov
 Collection and processing of material – Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov, Diana B. Ustarbekova
 Literature review – Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov, Diana B. Ustarbekova
 Translation into English – Vsevolod A. Shishkov
 Material analysis – Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov
 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 терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; veronika-1306@mail.ru
Шишков Всеволод Алексеевич, стажер отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; shishkov-1306@mail.ru
Устарбекова Диана Бийсултановна, врач-кардиолог, аспирант отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; diana.ust@gmail.com

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Events, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; Associate Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; veronika-1306@mail.ru
Vsevolod A. Shishkov, Trainee of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; shishkov-1306@mail.ru
Diana B. Ustarbekova, Cardiologist, Postgraduate Student of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; diana.ust@gmail.com

Сравнительный анализ применения оригинальной и стандартной методик восстановительного лечения дорсопатии

Е.В. Яковлев^{1,2,3,✉}, vmeda-ev@mail.ru, С.А. Живолупов⁴, Е.Н. Гневышев^{2,6}, Т.В. Ветрова^{2,5}, Д.Ю. Бутко³, А.Т. Давыдов³, Г.С. Тасоев⁷, Л.А. Даниленко³, М.В. Калинина³

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

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

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

⁴ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁵ Институт педагогики и психологии Университета технологий управления и экономики; 190103, Россия, Санкт-Петербург, Лермонтовский проспект, д. 44

⁶ Поликлиника №3 Отраслевого клинико-диагностического центра «Газпрома»; 196143, Россия, Санкт-Петербург, площадь Победы, д. 2а

⁷ Главный военный клинический госпиталь войск Национальной гвардии РФ; 143914, Россия, Московская обл., Балашиха, Вишняковское шоссе, вл. 101

Резюме

Введение. Увеличение количества обращений за медицинской помощью по поводу боли при дорсопатиях определяет актуальность данной проблемы. Среди всех состояний, включенных в исследование расходов на здравоохранение, неспецифические скелетно-мышечные боли в спине занимают первое место в мире. Особое место принадлежит шейно-грудным дорсопатиям (ШГД), которые наиболее распространены в развитых странах и характеризуются разнообразием клинических форм. Возникает необходимость в развитии безопасных и эффективных комплексов медицинской реабилитации пациентов с ШГД. Комплексный метод лечения ШГД с обязательным применением медикаментозных и немедикаментозных способов лечения, назначенных вместе или последовательно в одном комплексе, на наш взгляд, является оптимальным.

Цель. Провести сравнительную оценку терапевтической эффективности методик восстановительного лечения у пациентов с шейно-грудной дорсопатией.

Материалы и методы. Исследовались пациенты с шейно-грудной дорсопатией ($n = 220$), стратифицированные на две сопоставимые группы, к которым применяли оригинальную ($n = 155$) и стандартную ($n = 65$) методики восстановительного лечения. Оригинальная методика лечения предполагала комбинированное терапевтическое воздействие с применением медикаментозной терапии, реабилитационного комплекса физиотерапевтических и психотерапевтических сеансов. Статистический анализ включал сравнительную оценку интенсивности болевого синдрома, статико-динамических и рефлекторных нарушений до и после проводимой терапии.

Результаты. Примененные в ходе исследования оригинальная и стандартная методики статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшали интенсивность болевого синдрома, снижали частоту рефлекторных нарушений. При этом применение оригинальной методики терапии эффективнее ($p < 0,05$) приводило к уменьшению выраженности болевого синдрома и снижению частоты рефлекторных нарушений в группах пациентов как с неосложненными, так и с осложненными формами шейно-грудной дорсопатии. Применение стандартной методики терапевтического воздействия значимо снижало частоту проявления статико-динамических нарушений в подгруппе с неосложненными формами дорсопатий, тогда как у пациентов с осложненными формами шейно-грудной дорсопатии терапевтического эффекта достигнуто не было.

Выводы. Оригинальная методика терапии подтвердила свою эффективность, что свидетельствует о необходимости и оправданности применения комбинированного восстановительного лечения пациентов с шейно-грудной дорсопатией.

Ключевые слова: восстановительное лечение, дорсопатия, вертеброгенный болевой синдром, статико-динамические расстройства, рефлекторные нарушения, медицинская реабилитация

Для цитирования: Яковлев ЕВ, Живолупов СА, Гневышев ЕН, Ветрова ТВ, Бутко ДЮ, Давыдов АТ, Тасоев ГС, Даниленко ЛА, Калинина МВ. Сравнительный анализ применения оригинальной и стандартной методик восстановительного лечения дорсопатии. *Медицинский совет*. 2023;17(23):67–79. <https://doi.org/10.21518/ms2023-458>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of the use of original and standard methods of rehabilitation treatment of dorsopathy

Evgeny V. Yakovlev^{1,2,3,✉}, vmeda-ev@mail.ru, Sergey A. Zhivolupov⁴, Evgeniy N. Gnevyshev^{2,6}, Tatiana V. Vetrova^{2,5}, Dmitry Yu. Butko³, Alexei T. Davydov³, Georgy S. Tasoev⁷, Larisa A. Danilenko³, Marina V. Kalinina³

¹ Admiralty Shipyards Medical Center; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia

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

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

⁴ Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

⁵ Institute of Humanities and Social Sciences, University of Management Technologies and Economics; 44, Lermontovskiy Ave., St Petersburg, 190103, Russia

⁶ Affiliate Private Medical Institution Sectorial Clinical and Diagnostic Center "Gazprom" PJSC Polyclinic No. 3; 2a, Victory Square, St Petersburg, 196143, Russia

⁷ Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation; 101, Vishnyakovskoe Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143914, Russia

Abstract

Introduction. The increase in the number of requests for medical help for pain in dorsopathy determines the relevance of this problem. Among all the conditions included in the Health Expenditure Survey, non-specific musculoskeletal back pain ranks first in the world. A special place belongs to cervicothoracic dorsopathy (CTD), which are the most common in developed countries and are characterized by a variety of clinical forms. There is a need to develop safe and effective complexes for the medical rehabilitation of patients with CTD. The complex method of CTD treating with the obligatory use of drug and non-drug methods of treatment prescribed together or sequentially in one complex, in our opinion, is the most optimal.

Aim. To conduct a comparative evaluation of the therapeutic efficacy of restorative treatment methods in patients with cervicothoracic dorsopathy.

Materials and methods. Patients with cervicothoracic dorsopathy ($n = 220$), stratified into 2 comparable groups, were studied, to whom the original ($n = 155$) and standard ($n = 65$) methods of restorative treatment were applied. The original method of treatment assumed a combined therapeutic effect with the use of drug therapy and a rehabilitation complex of physiotherapeutic and psychotherapeutic sessions. Statistical analysis included a comparative assessment of the intensity of the pain syndrome, static-dynamic and reflex disorders before and after the therapy.

Results. The original and standard methods used in the course of the study statistically significantly ($p < 0.05$) reduced the intensity of the pain syndrome and reduced the frequency of reflex disorders. At the same time, the use of the original method of therapy was more effective ($p < 0.05$) in reducing the severity of the pain syndrome and reducing the frequency of reflex disorders in subgroups of patients, both with uncomplicated and complicated forms of cervicothoracic dorsopathy. The use of a standard method of therapeutic effect significantly reduced the frequency of manifestation of static-dynamic disorders in the group with uncomplicated forms of dorsopathy, while in patients with complicated forms of cervicothoracic dorsopathy, no therapeutic effect was achieved.

Conclusions. The original method of therapy has confirmed its effectiveness, which indicates the need and justification for the use of combined restorative treatment of patients with cervicothoracic dorsopathy.

Keywords: rehabilitation treatment, dorsopathy, vertebrogenic pain syndrome, static-dynamic disorders, reflex disorders, medical rehabilitation

For citation: Yakovlev EV, Zhivolupov SA, Gnevyshev EN, Vetrova TV, Butko DY, Davydov AT, Tasoiev GS, Danilenko LA, Kalinina MV. Comparative analysis of the use of original and standard methods of rehabilitation treatment of dorsopathy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):67–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-458>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боли в спине, занимающие на сегодняшний день первое место среди неинфекционных заболеваний по времени, потерянного вследствие стойкого ухудшения здоровья, заставляют обращаться за медицинской помощью ежегодно до 9% всего взрослого населения [1]. В частности, в Великобритании около 30% обращений к врачу общей практики связывают с болью в спине и конечностях [2]. В течение жизни до 80% населения планеты переносят хотя бы единожды эпизод боли в спине, тогда как годовой показатель таких расстройств составляет 25–60% в зависимости от принадлежности к той или иной этнической группе [3].

Наиболее частой причиной боли в спине невисцеральной этиологии, иногда с иррадиацией в туловище, голову, конечности, являются заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, т. е. дорсопатии. Существенным фактором развития дорсопатии

у большинства людей, обращающихся за медицинской помощью с болью в спине, является дегенеративно-дистрофическое поражение позвоночника [4]. Дорсопатии отмечаются у разных возрастных групп населения: диагноз ставится как совсем молодым людям, так и пациентам в пожилом и старческом возрасте [5]. Около трети всех пациентов, обратившихся за врачебной помощью к неврологу, получают листок нетрудоспособности по поводу дорсопатии. При этом около 10% пациентов получают лист о временной нетрудоспособности на срок более 7 дней. Обратим внимание, что длительность временной нетрудоспособности определяется как клиническими особенностями неврологического синдрома, так и уровнем, локализацией повреждения, а также длительностью периода обострения, профессией больного, условиями его труда и т. д. [6, 7].

Дорсопатии шейной области входят в десятку основных причин ухудшения качества жизни и на территории Российской Федерации [8]. По данным Московского

региона, около 24% обратившихся за амбулаторной помощью в поликлиники города предъявляли жалобы на боль в спине; в течение года боль беспокоила более половины опрошенных (52,9%) пациентов [2].

Заметим, что болевые ощущения являются весьма трудноинтерпретируемыми симптомами, встречающимися в медицинской практике, что позволяет рассматривать их в качестве существенной медико-социальной проблемы [9].

Кроме того, важно отметить выраженное психотравмирующее влияние острой, подострой и хронической боли на личность, что приводит к изменению привычного уклада жизни пациента, его поведения, взаимоотношений с окружающими [10].

Длящаяся в течение продолжительного времени боль, ограниченная подвижность, страх перед ухудшением своего состояния являются причинами дополнительного стресса [11]. При этом замечено, что у больных с более выраженным катастрофическим мышлением интенсивность боли выше, чем у тех, у которых тенденция к катастрофизации отсутствует [12]. Также в некоторых случаях не учитывается возможная роль соматоформного, истерического расстройства, расстройства адаптации, влияния социального неблагополучия, возможно, рентных установок больного как возможных причин хронической боли в спине [13]. Хроническая боль сочетается также с рядом психогенных расстройств, в частности с депрессивными: признаки данного состояния были выявлены у 60% пациентов с хронической болью [14]. Рецидивирующие дорсалгии являются также предиктором формирования, т. н. болевого поведения, дисфункциональных вариантов внутренней картины болезни, психопатологических состояний, значительно снижающих качество жизни пациентов [15].

Тот факт, что интенсивность болевого синдрома определяется значительным числом взаимосвязанных факторов, также определяет наличие трудностей, с которыми практически всегда сталкиваются специалисты при купировании боли [16].

Кроме того, широко распространенные болевые синдромы в области туловища и конечностей, возникающие вследствие дистрофических изменений позвоночника и определяемые термином «дорсопатия», отличаются определенной резистентностью к проводимой терапии [17].

Трудности с подбором адекватного лечения являются причиной стойкой длительной нетрудоспособности пациента, зачастую приводящей к его инвалидизации. Проблема усугубляется также фактом постоянного роста процента нетрудоспособных пациентов молодого и среднего возраста [18].

Современные достижения фармакологии, прогресс в области синтетической химии и молекулярной биологии значительно расширили возможности фармакотерапии дорсопатии [19]. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и других противовоспалительных средств, включая глюкокортикостероиды (ГКС), является в большинстве случаев обоснованным с целью уменьшения боли [20]. Несмотря на насыщение рынка фармакологических препаратов оригинальными

и дженерическими лекарственными средствами, эффективно купирующими болевой синдром, их положительное действие в некоторой степени нивелируется увеличением случаев побочных эффектов на организм человека в процессе лечения [1].

Использование в медицине физических факторов связано с созданием новых лечебных методик, выпуском современной физиотерапевтической аппаратуры, а также с постоянно растущей потребностью медицинской практики в немедикаментозных средствах лечения [21]. Физические методы терапии обладают преимуществами по сравнению с другими лечебными средствами, в т. ч. с лекарственной терапией: универсальностью действия, физиологичностью, отсутствием токсичности и побочных эффектов, длительным последствием, доступностью, хорошей совместимостью со многими лечебными средствами и др. [22, 23].

Клиническая направленность работы специалистов физической и реабилитационной медицины относится ближе к функциональной медицине, что, скорее всего, определяет узконаправленный арсенал используемых медикаментозных и немедикаментозных методов реабилитации [24].

Вследствие вышеуказанного, до настоящего времени продолжают исследования, проводимые с целью выработки оптимальных методик восстановительного лечения дорсопатий, предполагая отсутствие в клинической практике единого универсального метода терапии данного вида расстройств. На наш взгляд, наиболее рациональным является индивидуально-ориентированный комплексный подход, учитывающий соматический статус пациента, а также стратификацию риска возникновения побочных явлений и осложнений в ходе фармакологического лечения и применения немедикаментозных методов терапевтического воздействия. Лечение дорсопатий, как правило, складывается из устранения причинных факторов возникновения болевого синдрома, ограничения статико-динамических нагрузок, использования стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, центральных миорелаксантов, витаминов группы В, ингибиторов холинэстеразы, сосудистых препаратов, а также применения мануальной терапии, физиотерапевтического лечения, лечебного массажа и физических упражнений вне острой фазы заболевания, нетрадиционных средств немедикаментозного лечения и методов психологической и психофармакологической коррекции.

Цель – провести сравнительную оценку терапевтической эффективности методик восстановительного лечения у пациентов с шейно-грудной дорсопатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Принимая во внимание весь спектр проблем, возникающих в процессе выбора рациональной тактики лечения дорсопатий шейно-грудной локализации, на базе медицинского центра АО «Адмиралтейские верфи» проводилось сравнительное исследование эффективности терапии с использованием как стандартной схемы,

так и внедренной в клиническую практику отделения оригинальной методики восстановительного лечения дорсопатий.

Стандартная методика лечения шейно-грудной дорсопатии (ШГД) включала использование центральных миорелаксантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, вазоактивных лекарственных средств, витаминов группы В, антиконвульсантов в сочетании с физиолечением.

Оригинальная методика подразумевала комплексное применение лекарственной терапии, физиотерапевтического и психотерапевтического воздействия и оказывала мульти-модальный лечебно-восстановительный эффект (рис. 1).

Медикаментозное лечение включало использование коротким курсом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП; ЦОГ-зависимая анальгезия) с умеренной селективностью в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – мелоксикам 15 мг перорально во время еды в течение 5 дней сразу после окончания курса ультрафонофореза с раствором мелоксикама. Модуляция центральных механизмов антиноцицептивной системы (ЦОГ-независимая анальгезия) осуществлялась через стимуляцию тормозных нейромедиаторов (непротеиногенные аминокислоты (ГАМК)) на уровне спинного мозга (пресинаптическое торможение). Для этого применяли аминифенилмасляную кислоту в форме кишечнорастворимых капсул (250 мг) перорально два раза в сутки после приема пищи в течение 2 нед.

Физиотерапия в острой фазе болевого синдрома (более 8 баллов по ВАШ) проводилась методом низкочастотной электротерапии с применением импульсных токов (пять процедур) с поступательным увеличением силы тока до ощущения безболезненной вибрации (15–30 мА). Дополнительно местно применяли ультрафонофорез

мелоксикама (1%-ный гель, 3–5 г паравертебрально, пять процедур) в импульсном режиме с интенсивностью ультразвука до 0,6 Вт/см².

Затем при стихании болевого синдрома (регресс боли до 3–4 баллов по ВАШ) дополнительно вводили паравертебрально в непрерывном режиме ультрафонофорез лидазы (64 Ед) с интенсивностью ультразвука 0,2–0,4 Вт/см², курсом до 10 процедур. Также паравертебрально использовали инфракрасное лазерное излучение курсом до 10 процедур (контактная методика, импульсный режим, частота 1000–1500 Гц, мощность в импульсе 6–10 Вт). При осложненных формах ШГД дополнительно на 6-й день лечения назначали электрофорез 0,5%-ного раствора ипидакрина силой тока до 10 мА, экспозицией до 20 мин, 10 процедур на курс, а также ежедневно внутримышечно в течение 10 дней вводили нейротропные витамины группы В (рис. 1).

Методики психотерапевтического воздействия включали в себя применение аутогенной тренировки по методу И. Шульца и метода прикладной релаксации, основанной на разработке Э. Джейкобсона в редакции Ларса-Горана Оста. Выбор данных методик определялся способностью достижения у пациентов состояния релаксации в максимально короткие сроки, а также возможностью обучения самостоятельному применению данных техник [25]. Сеансы продолжительностью до 35 мин проводились в утреннее время, натошак, 3–4 раза в неделю.

При проведении аутогенной тренировки по методу И. Шульца (с последующим обучением самостоятельному проведению техник) разъяснялась цель проводимых действий, заключающаяся в самовнушении, позволяющем добиться ослабления либо купирования болевых ощущений. Путем контролируемого самовнушения вызывалось

● **Рисунок 1.** Схема применения оригинальной методики восстановительного лечения у пациентов с шейно-грудной дорсопатией
● **Figure 1.** Scheme of application of the original method of restorative treatment in patients with cervical-thoracic dorsopathy



Красное обрамление (рамка) – осложненные формы; синее обрамление (рамка) – неосложненные формы

ощущение тяжести и тепла в теле, приводящее к состоянию мышечной релаксации [26].

Также использовалась техника прикладной мышечной релаксации, основанная на методе прогрессивной релаксации Э. Джейкобсона в авторской разработке Ларса-Горана Оста [27]. По Джейкобсону, каждая область головного мозга связано функционирует с периферическим нейромускулярным аппаратом, образуя при этом церебро-нейромускулярный круг [28]. Терапевтическое воздействие оказывается путем «расслабления» периферического звена данного круга вне зависимости от суггестивных, аутосуггестивных или иных видов воздействия, вследствие чего данный метод относят к методам физиологической психокоррекции.

При проведении сеанса мышечной релаксации пациент обучался в состоянии покоя произвольно расслаблять поперечно-полосатые мышцы. Затем перед пациентом ставилась задача достигать мышечного расслабления в более короткий срок (в конце курса – около 30 с). На финальном этапе отрабатывалась способность к быстрому мышечному расслаблению в стрессовой ситуации при обнаружении ее первых признаков (усиление сердцебиения, учащение дыхания и т. д.). Длительность курса зависела от скорости освоения пациентом техник релаксации.

Статистический анализ включал сравнительную оценку интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 10 баллов), статико-динамических и рефлекторных нарушений до и после терапии в группах с осложненными и неосложненными патогенетическими формами ШГД, у которых применялись оригинальная и стандартная методики лечения (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение оригинальной методики лечения у пациентов с неосложненными формами ШГД привело к уменьшению выраженности боли после курса лечения на 52,54%, тогда как при применении стандартной методики лечения боли регрессировали на 35,2% ($p < 0,05$).

● **Таблица 1.** Сравнение уровня интенсивности болевого синдрома у пациентов с осложненными и неосложненными формами ШГД до и после проведенной терапии

● **Table 1.** Comparison of the intensity of pain syndrome in patients with complicated and uncomplicated forms of CTD before and after the therapy

Патогенетические формы дорсопатии	Интенсивность болевого синдрома по ВАШ (баллы), значимость различий ($p < 0,05$)
Неосложненные формы, оригинальная методика (до лечения/после лечения)	5,9/2,8 ($p\_value = 1,24e-23 < 0,05$)
Неосложненные формы, стандартная методика (до лечения/после лечения)	6,2/4,02 ($p\_value = 1,08e-10 < 0,05$)
Осложненные формы, оригинальная методика (до лечения/после лечения)	8,3/3,99 ($p\_value = 2,18e-27 < 0,05$)
Осложненные формы, стандартная методика (до лечения/после лечения)	8,5/5,9 ($p\_value = 4,74e-14 < 0,05$)

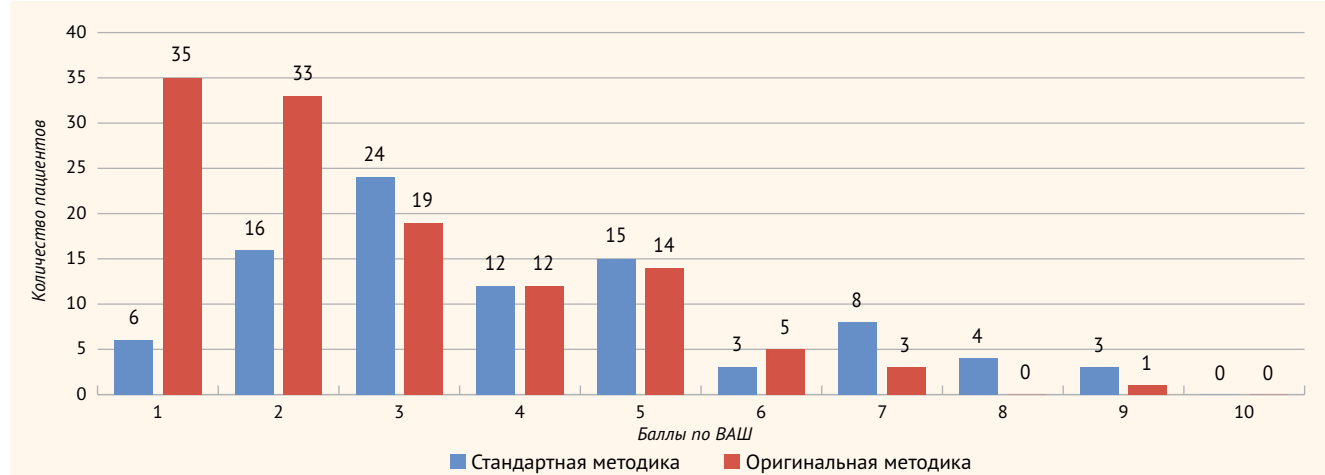
Выявлено наличие статистически значимых различий распределения выборок после лечения при применении стандартной и оригинальной методик ($p\_value = 1,72e-06 < 0,05$). При этом среднее значение выраженности болевого синдрома после применения оригинальной методики было ниже, чем после применения стандартной схемы лечения. Кроме того, после применения оригинальной методики существенно меньшее количество пациентов имели выраженность боли высокой градации (от 7 до 9 баллов), чем после применения стандартной терапии ($p < 0,05$) (рис. 2).

Использование оригинальной методики лечения в группе пациентов с осложненными вариантами ШГД привело к уменьшению выраженности боли на 51,9% в сравнении со стандартной методикой, где боли регрессировали на 30,6%.

У пациентов с осложненными вариантами ШГД при применении различных методик отмечались статистически значимые ($p\_value = 2,24e-08 < 0,05$) различия распределений выборок после лечения, среднее значение выраженности болевого синдрома после применения оригинальной методики при этом было ниже, чем после

● **Рисунок 2.** Выраженность болевого синдрома после лечения в группах с неосложненными вариантами ШГД для разных лечебных методик

● **Figure 2.** Severity of pain syndrome after treatment in groups with uncomplicated variants of CTD for different treatment methods



применения стандартной методики (рис. 3). Также после применения оригинальной методики значительно меньше пациентов имели выраженность боли высокого уровня (от 6 до 9 баллов), чем после применения стандартной терапии ($p < 0,05$).

На рис. 4 представлена сравнительная диаграмма выраженности болевого синдрома по группам (для неосложненных и осложненных форм: до лечения, после лечения с применением оригинальной и стандартной методик лечения). В обеих исследовательских группах оригинальная и стандартная методики значительно снизили болевой синдром (средние значения выборок уменьшились), однако также в обеих группах при применении оригинальной методики болевой синдром снижался более эффективно ($p < 0,05$), чем при применении стандартной методики терапии ($p < 0,05$).

Таким образом, обе применяемые методики лечения пациентов с ШГД в обеих исследовательских группах статистически значимо уменьшали болевой синдром, по данным ВАШ, после курса лечения. Но при этом оригинальная методика терапии эффективнее приводила к регрессу выраженности болевого синдрома по сравнению со стандартной методикой лечения ($p < 0,05$).

Отдельно отметим, что у респондентов с неосложненными формами ШГД, которым применялась оригинальная методика лечения, снижение частоты статико-динамических нарушений составило 78,9%, тогда как при использовании стандартного лечения снижение составило 39,13%. В группе пациентов с осложненными формами ШГД при применении оригинальной схемы лечения отмечалось снижение частоты нарушения на 62,5%, в то время как стандартная методика у той же группы пациентов уменьшала частоту нарушения статики и динамики на 36% (табл. 2).

Таким образом, при применении оригинальной методики в группах с неосложненными формами ШГД снижение частоты статико-динамических нарушений на 40% превысило соответствующие показатели при применении стандартной терапии. Наряду с этим, хотя обе методики статистически значимо уменьшили частоту возникновения

статико-динамических нарушений, оригинальная методика продемонстрировала статистически значимое снижение частоты статико-динамических расстройств в шейно-грудном отделе позвоночника по сравнению со стандартной методикой ($p\_value = 2,33e-05 < 0,05$).

Применение оригинальной методики в группах с осложненными формами ШГД позволило снизить частоту статико-динамических нарушений после лечения на 27% эффективнее, чем при применении стандартной методики лечения. При этом только оригинальная методика статистически значимо снизила частоту возникновения статико-динамических нарушений; стандартная методика с этим не справилась.

В группе с неосложненными формами ШГД также наблюдалось значительное снижение частоты статических и динамических нарушений в позвоночнике при применении оригинальной методики терапии, различия статистически значимы ($p\_value = 1,45e-30 < 0,05$), следовательно, оригинальная методика лечения значимо уменьшала статико-динамические нарушения в группе с неосложненными формами ШГД (рис. 5).

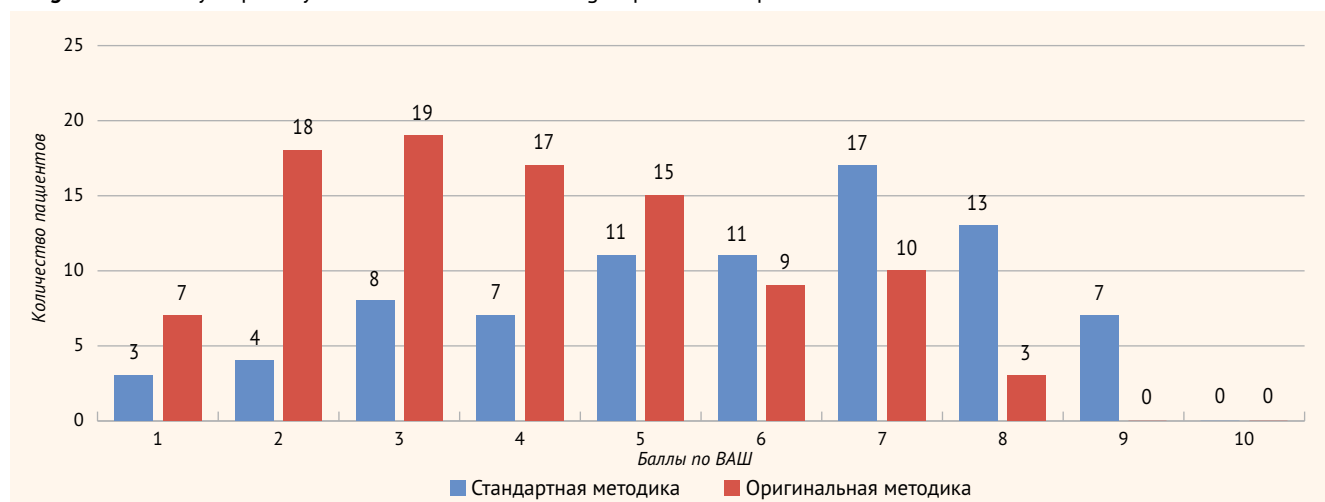
Разница между частотами нарушений при применении стандартного лечения менее значительна, чем при применении оригинальной методики. Вместе с тем она также статистически значимо уменьшала статико-динамические нарушения ($p\_value = 6,77e-05 < 0,05$).

В группе с осложненными формами ШГД можно говорить о статистически значимом ($p\_value = 0,001 < 0,05$) снижении частоты нарушений при применении оригинальной схемы лечения (рис. 6).

Также можно отметить, что разница между частотами статико-динамических нарушений при применении стандартной методики небольшая и не имела статистической значимости ($p\_value = 0,15 > 0,05$). Из полученных данных следует, что в группе с осложненными формами ШГД стандартная методика терапии оказалась неэффективна.

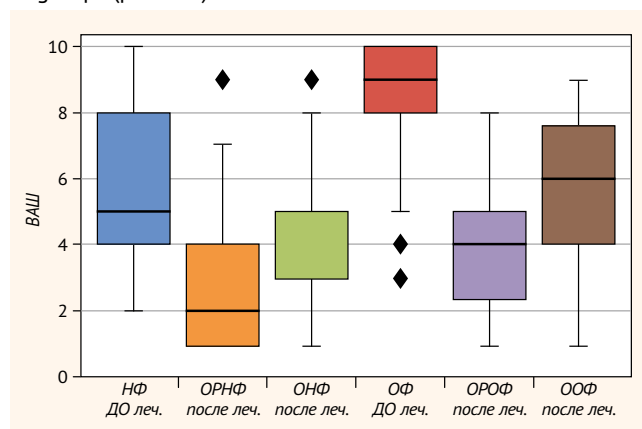
Таким образом, оригинальная методика достоверно уменьшала статико-динамические нарушения во всех группах ($p < 0,05$). При этом стандартная методика

● **Рисунок 3.** Выраженность болевого синдрома после лечения в группах с осложненными формами ШГД для разных методик
● **Figure 3.** Severity of pain syndrome after treatment in groups with complicated forms of CTD for different methods



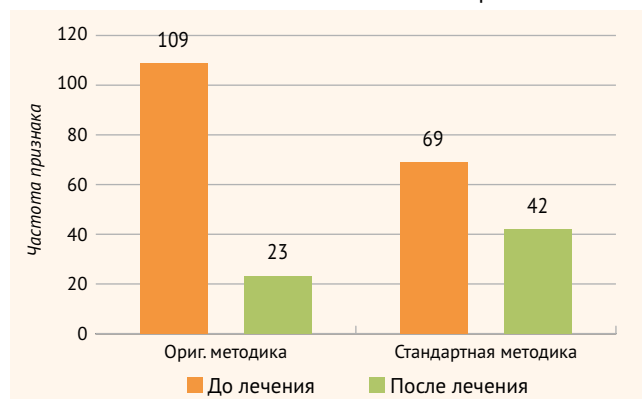
● **Рисунок 4.** Распределение выраженности болевого синдрома в группах ($p < 0,05$)

● **Figure 4.** The distribution of the severity of pain in groups ($p < 0.05$)



● **Рисунок 5.** Гистограмма сравнения частоты возникновения статико-динамических нарушений в группах до и после лечения при неосложненных формах

● **Figure 5.** Histogram comparing the incidence of static-dynamic disorders in groups using original and conventional methods before and after treatment in uncomplicated forms



значимо уменьшила статико-динамические нарушения только в группе с неосложненными формами ШГД.

В группе пациентов с неосложненными формами ШГД при применении оригинальной методики отмечено снижение частоты рефлекторных нарушений на 76,5%, в то же время у пациентов, проходивших лечение по стандартной методике, регресс рефлекторных расстройств находился на уровне 36,4%. При этом у лиц с осложненными формами ШГД при лечении с использованием оригинальной схемы лечения снижение частоты рефлекторных нарушений составило 70,7%, тогда как в группе пациентов, у которых применялась стандартная методика терапии, снижение частоты рефлекторных расстройств составило 44,8% (табл. 3).

В группе с неосложненными формами ШГД наблюдалось значительное, статистически значимое ($p_{\text{value}} = 0,00502 < 0,05$) снижение частоты рефлекторных нарушений при применении оригинальной методики (рис. 7). Разница между частотами рефлекторных нарушений при применении стандартной методики была небольшая и не имела статистической значимости ($p_{\text{value}} = 0,46 > 0,05$).

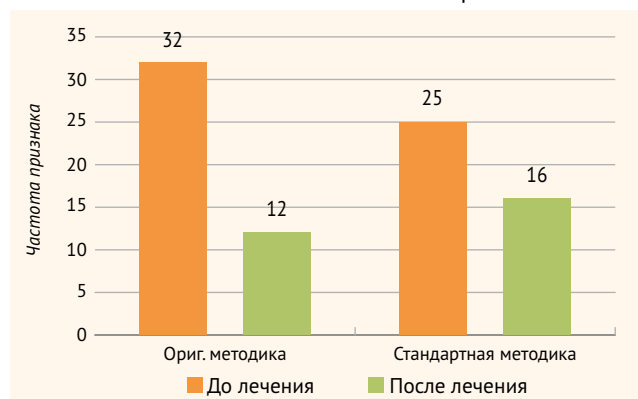
● **Таблица 2.** Сравнение частоты возникновения статико-динамических нарушений у пациентов с осложненными и неосложненными формами ШГД до и после проведенной терапии

● **Table 2.** Comparison of the incidence of static-dynamic disorders in patients with complicated and uncomplicated forms of CTD before and after therapy

Основные патогенетические варианты	Частота статико-динамических нарушений, абс. число (статистическая значимость различий, p)
Неосложненные формы, оригинальная методика (до лечения/после лечения)	109/23 ($p < 0,05$)
Неосложненные формы, стандартная методика (до лечения/после лечения)	69/42 ($p < 0,05$)
Осложненные формы, оригинальная методика (до лечения/после лечения)	32/12 ($p < 0,05$)
Осложненные формы, стандартная методика (до лечения/после лечения)	25/16 ($p > 0,05$)

● **Рисунок 6.** Гистограмма сравнения частоты возникновения статико-динамических нарушений в группах до и после лечения при осложненных формах

● **Figure 6.** Histogram comparing the incidence of static-dynamic disorders in groups using original and conventional methods before and after treatment for complicated forms



● **Таблица 3.** Сравнительная оценка рефлекторных расстройств у пациентов с осложненными и неосложненными формами ШГД до и после проведенной терапии

● **Table 3.** Comparative assessment of reflex disorders in patients with complicated and uncomplicated forms of CTD before and after therapy

Патогенетические группы пациентов с ШГД	Частота рефлекторных расстройств, абс. число
Неосложненные формы, оригинальная методика (до лечения/после лечения)	17/4
Неосложненные формы, стандартная методика (до лечения/после лечения)	11/7
Осложненные формы, оригинальная методика (до лечения/после лечения)	82/24
Осложненные формы, стандартная методика (до лечения/после лечения)	67/37

В группе с осложненными формами ШГД отмечалось значительное снижение частоты рефлекторных нарушений при применении оригинальной методики, различия статистически значимы ($p_{\text{value}} = 3,12e-17 < 0,05$) (рис. 8).

Разница между частотами нарушений при применении стандартной методики не является столь значительной, как при применении оригинальной методики, однако рефлекторные нарушения также статистически значимо были уменьшены ($p\_value = 2,37e-06 < 0,05$).

Таким образом, оригинальная методика лечения значимо уменьшала рефлекторные расстройства во всех группах ($p < 0,05$); стандартная методика статистически значимо уменьшала рефлекторные расстройства только в группе с осложненными формами ШГД ($p < 0,05$).

Дополнительно проводили сопоставление значения $t\alpha$ (тангенса угла между отрезком, соединяющим центр линии, проходящей через центральные точки межпозвонковых суставов и передний край межпозвонкового диска, и отрезком, проходящим через центральную точку верхнего (нижнего) края позвонка – определяется при проведении магнитно-резонансной томографии) [29], уровня боли до начала лечения при первичном осмотре (при поступлении в клинику), а также между значением $t\alpha$ и разностью индекса ограничения жизнедеятельности до и после лечения (рис. 9, 10).

Коэффициент корреляции Пирсона между параметрами « $t\alpha$ » и «уровень боли по ВАШ» при поступлении

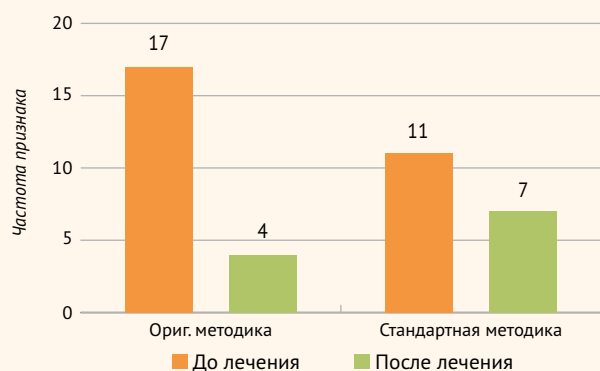
составил $r = 0,51$ ($p < 0,01$), что демонстрирует положительную связь средней интенсивности, при этом коэффициент детерминации составил $R^2 = 0,25$. Следовательно, можно предположить, что стереометрические особенности позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), которые можно выразить через значение $t\alpha$ [29], оказывают влияние на выраженность болевого синдрома у пациентов с ШГД (рис. 9).

Также отмечалось наличие слабой положительной связи между значением $t\alpha$ и разностью индекса ограничения жизнедеятельности после и до исследования – величина коэффициента корреляции Пирсона $r = 0,33$, $p < 0,01$. Коэффициент детерминации $R^2 = 0,11$. На рис. 9, 10 отображены распределения значений шкалы боли и разницы в индексе ограничения жизнедеятельности, сплошной линией отражена регрессионная прямая, описывающая линейную зависимость между исследуемыми признаками.

Соответственно, пациенты с шейно-грудной дорсопатией, с меньшим значением $t\alpha$ имели лучшие перспективы при восстановительном лечении дорсопатии, что однозначно подтверждает влияние биомеханических особенностей ПДС на процесс развития болевого синдрома при дорсопатиях шейной локализации. После

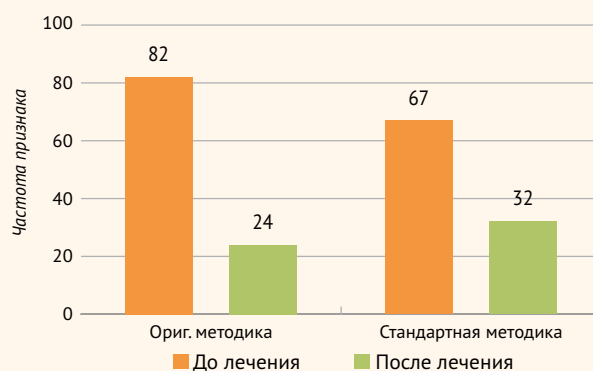
● **Рисунок 7.** Гистограмма сравнения частоты возникновения рефлекторных нарушений в группах до и после лечения при неосложненных формах ШГД

● **Figure 7.** Histogram comparing the incidence of reflex disorders in groups using original and conventional methods before and after treatment for uncomplicated forms of CTD



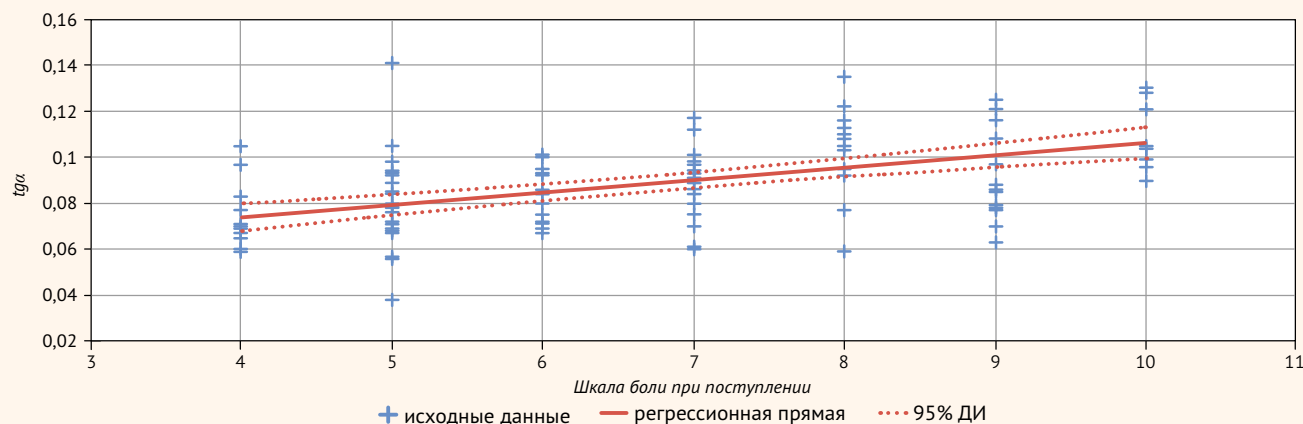
● **Рисунок 8.** Гистограмма сравнения частоты возникновения рефлекторных нарушений в группах до и после лечения при осложненных патогенетических вариантах ШГД

● **Figure 8.** Histogram comparing the incidence of reflex disorders in groups using original and conventional methods before and after treatment in complicated pathogenetic variants of CTD

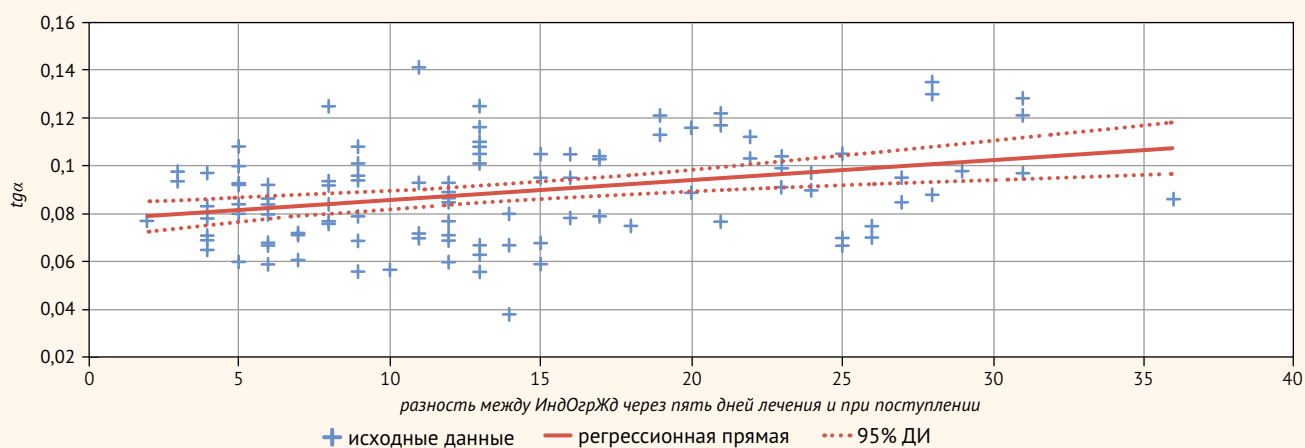


● **Рисунок 9.** Взаимосвязь значения $t\alpha$ с интенсивностью болевого синдрома при поступлении в клинику

● **Figure 9.** The relationship between the value of $t\alpha$ and the intensity of the pain syndrome upon admission to the clinic



● **Рисунок 10.** Взаимосвязь значения $\text{tg}\alpha$ и изменения индекса ограничения жизнедеятельности после курса лечения в клинике
 ● **Figure 10.** The relationship between the value of $\text{tg}\alpha$ and changes in the index of disability after a course of treatment in the clinic



консолидации результатов проведенного исследования был разработан и внедрен в лечебный процесс алгоритм восстановительного лечения пациентов с шейно-грудными дорсопатиями, позволяющий осуществлять индивидуально-ориентированный подбор методов лечения дорсопатии.

После консолидации результатов проведенного исследования был разработан и внедрен в лечебный процесс алгоритм восстановительного лечения пациентов с ШГД, позволяющий осуществлять индивидуально-ориентированный подбор методов лечения дорсопатии (рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дорсопатия представляет собой серьезную проблему современного социума. По данным экспертов ВОЗ, в настоящее время дорсопатии в развитых странах приняли масштаб пандемии. Современный арсенал методов исследования значительно облегчает и сокращает время постановки диагноза, упрощает дифференциальную диагностику болевого синдрома в спине, что способствует назначению раннего этиопатогенетического (нозологического) лечения. Тем не менее до сих пор остаются нерешенными вопросы по идентификации всего набора источников боли в спине, что требует дальнейшего научного и практического изучения проблемы.

Очевидно, что рациональная терапия оказывает положительный медико-экономический эффект напрямую за счет уменьшения затрат на фармакологические препараты, а также косвенно, способствуя повышению качества жизни больных с дорсопатиями, тем самым уменьшая количество дней временной нетрудоспособности и случаев хронизации процесса [30].

В реабилитационной медицине используется мульти-модальный подход, включающий широкий спектр средств лечения, включая медикаменты, упражнения, физические процедуры и основные реабилитационные мероприятия, осуществляемые различными специалистами [31–33].

Резюмируя полученные данные при применении оригинальной схемы лечения, следует выделить основные лечебно-восстановительные эффекты, демонстрирующие

важность мультимодального и последовательного подхода в лечении, в зависимости от специфики дорсопатии (рис. 12).

■ Противовоспалительный эффект реализуется через подавление нейровоспаления за счет снижения активности ЦОГ, как следствие, уменьшение болевого синдрома.

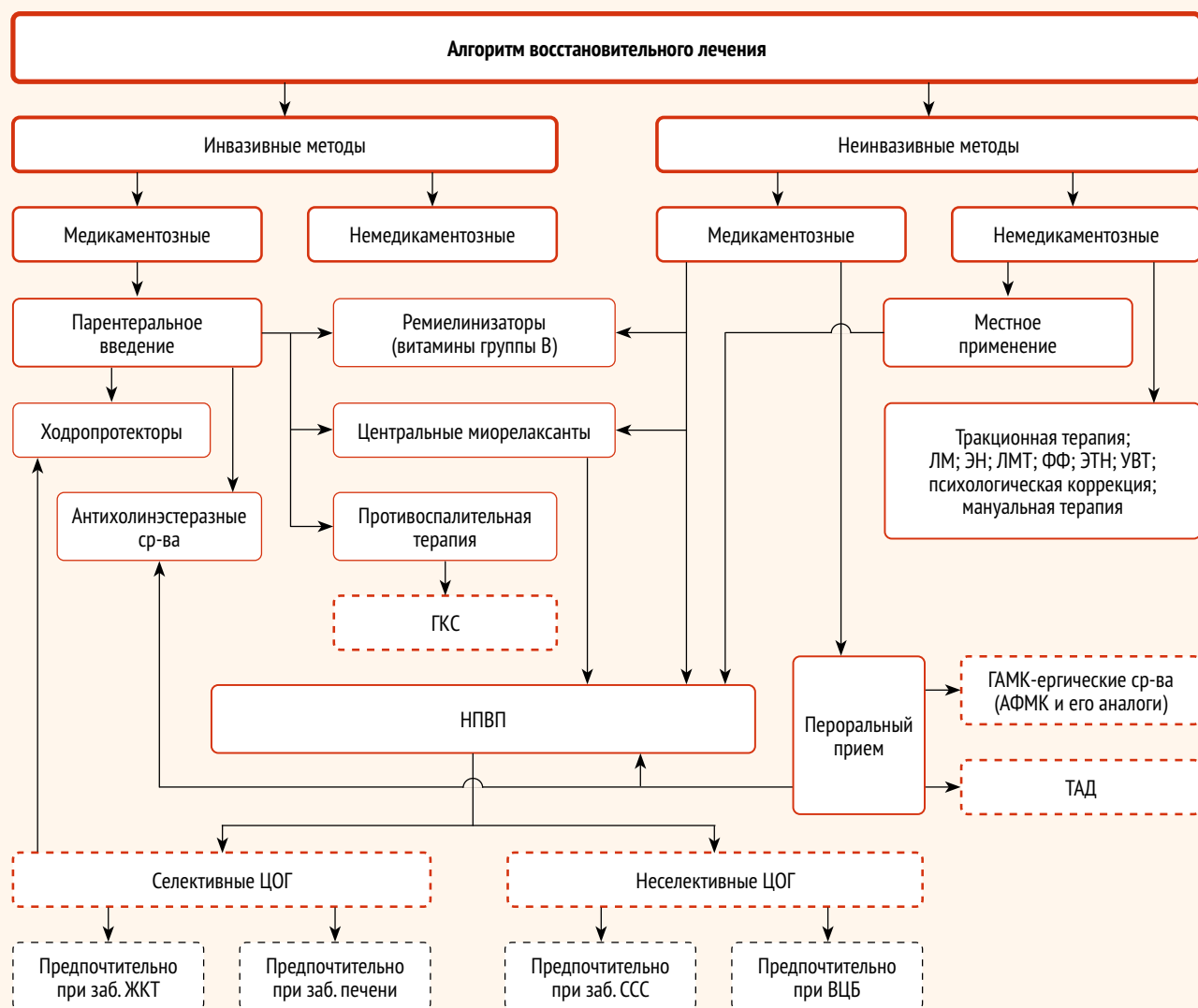
■ Холинергический эффект проявляется через подавление синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов, реализующееся через альфа-7-никотиновые ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7\text{nAChR}$); анальгетическое действие, реализующееся через уменьшение активации ноцицепторов медиаторами воспаления, увеличение болевого порога, модуляции опиатергической передачи; улучшение нервно-мышечного проведения, как следствие, увеличение потенциала восстановления; метаболическое действие холина, реализующееся через ингибирование холинэстеразы.

■ Вазодилатирующий эффект обусловлен улучшением микроциркуляции; модуляцией нейровоспаления; высвобождением нейротрофинов; улучшением трофики структур ПДС.

■ Полисинергический эффект витаминов группы В обусловлен собственно анальгетическим действием, реализующимся через активацию центрального и периферического звена антиноцицептивной системы; подавление синтеза медиаторов воспаления; усиление регенерации нервного волокна (осевого цилиндра) и миелиновой оболочки, реализующееся через потенцирование синтеза тубулина, аксональных энзимов, фосфолипидов; улучшение аксоплазматического трафика; амплификацию и продление эффектов НПВП, реализующиеся через подавление синтеза медиаторов воспаления и замедление метаболизма НПВП; улучшение восстановления функции нерва, реализующееся через уменьшение нейровоспаления.

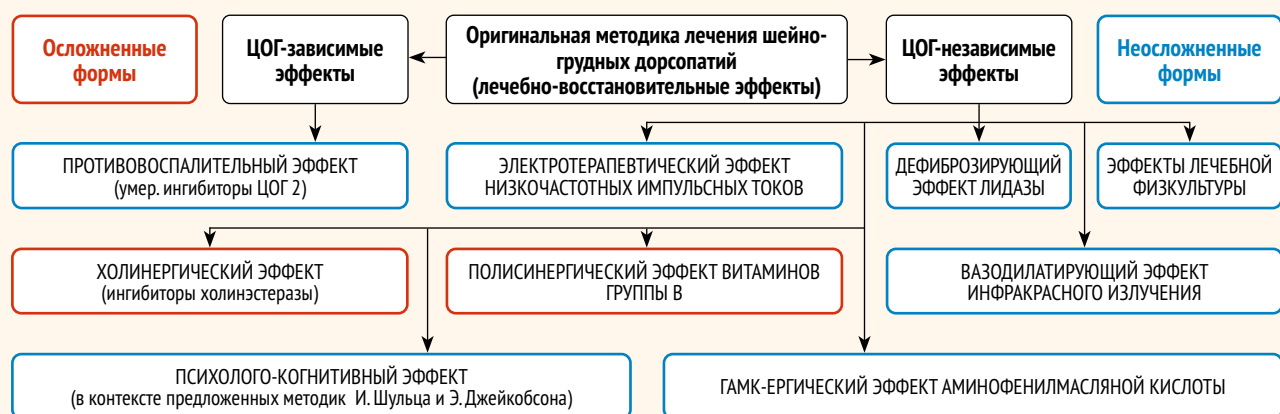
■ Дефибрирующий эффект лидазы реализуется через увеличение проницаемости тканей ПДС; улучшение трофики тканей ПДС; повышение эластичности рубцово-измененных участков; рассасывающее действие в структурах ПДС; увеличение подвижности в межпозвонковых суставах; облегчение жидкостной диффузии в межтканевом пространстве («фактор распространения»).

- **Рисунок 11.** Алгоритм восстановительного лечения пациентов с ШГД
 ● **Figure 11.** Algorithm for the rehabilitation treatment of patients with CTD



ВЦБ – васкуло-церебральная болезнь; ГКС – глюкокортикостероиды; ЛМ – лечебный массаж; ЭН – электрофорез наружный с ипидакрином и мелоксикамом; ЛМТ – лазероманнитотерапия; ФФ – фонофорез; ЭТН – электротерапия низкочастотная; УВТ – ударно-волновая терапия; ТАД – трициклические антидепрессанты; АФМК – аминифенилмасляная кислота

- **Рисунок 12.** Схема основных лечебно-восстановительных эффектов, реализуемых при применении оригинальной методики терапии у пациентов с шейно-грудной дорсопатией
 ● **Figure 12.** Diagram of the main therapeutic and restorative effects realized when using the original therapy technique in patients with cervical-thoracic dorsopathy



Красное обрамление (рамка) – осложненные формы; синее обрамление (рамка) – неосложненные формы

■ Электротерапевтический эффект низкочастотных импульсных токов реализуется через анальгетическое действие; улучшение регионарного кровообращения и питания тканей.

■ ГАМК-ергический эффект аминокислотной кислоты обусловлен восстановлением связей и функции нейрональной сети (холинергическая петля – ГАМК – 5-НТ); активацией антиноцицептивных механизмов; анальгетическим действием, реализующимся через механизм пресинаптического торможения на уровне спинного мозга; нейропротективным эффектом; транквилоноотропным эффектом (ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс).

■ Эффекты лечебной физкультуры: трофическое действие обусловлено улучшением метаболизма, усилением регенераторных процессов, модуляцией нейрогуморальных механизмов; компенсаторное действие обусловлено усилением заместительных механизмов, оптимизацией долгосрочных замещений; тонизирующее действие, реализуемое через рефлекторные механизмы (двигательно-висцеральный, двигательный-сосудистый и др.), обусловлено формированием и поддержанием двигательного стереотипа, укреплением собственного мышечного корсета.

■ Психолого-когнитивный эффект: мышечная релаксация; уменьшение уровня тревоги и психосоматического

напряжения; уменьшение «катастрофизации» и «хрустализации» состояния; повышение комплаентности к восстановительному лечению; изменение внутренней картины болезни, самовнушение и самоконтроль; модуляция стресс-лимитирующих механизмов и оптимизация аллопатической нагрузки; психопрофилактика рецидива и хронификации заболевания.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при выборе методов лечения необходимо оптимально сочетать применение инвазивных и неинвазивных методов лечения, отдавая предпочтение последним в тех случаях, когда состояние пациента предоставляет клиницисту такую возможность. При этом смещение фокуса терапевтического воздействия в сторону применения комплекса неинвазивных методов в сочетании с проводимой краткосрочной противовоспалительной терапией, как показывают результаты исследования, не только не снижает эффективность проводимой терапии, но и в ряде случаев позволяет достичь лучших результатов восстановительного лечения.



Поступила / Received 11.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2023

Принята в печать / Accepted 16.11.2023

Список литературы / References

1. Яковлев ЕВ, Живолупов СА, Гневисhev ЕН, 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 EV, Zhivolupov SA, Gnevyshev EN, Vetrova TV. General characteristics and features of the use of non-steroidal 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>.
2. Парфенов ВА. Комитет по боли в спине. *Opinion Leader*. 2019;6(24):20–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contens.asp?id=44131309>. Parfenov VA. Back Pain Committee. *Opinion Leader*. 2019;6(24):20–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contens.asp?id=44131309>.
3. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F et al.; COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(Suppl. 2):192–300. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1072-1>.
4. Farrell SF, Smith AD, Hancock MJ, Webb AL, 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>.
5. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A et al.; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(Suppl. 2):169–191. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>.
6. Воробьева ОВ. Боль в спине – «флаги» опасности. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(1):26–29. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/4c2/4c2bd0d2b1304fe5b9d63632d4aefb9b.pdf>. Vorobieva OV. Back pain – “flags” of danger. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014;(1):26–29. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/4c2/4c2bd0d2b1304fe5b9d63632d4aefb9b.pdf>.
7. Долгова НА, Шкурупий ВА, Якимова АВ, Добровольская Н.П. Деформирующая дорсопатия у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения: возможные пути решения проблемы. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014;34(2): 61–65. Режим доступа: <http://sibmed.net/article/156/11-2-2014.pdf>. Dolgova NA, Shkurupiy VA, Yakimova AV, Dobrovolskaya NP. Deforming dorsopathy in patients with a combination of arterial hypertension, dyslipidemia, obesity: possible solutions to the problem. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;4(2):61–65. (In Russ.) Available at: <http://sibmed.net/article/156/11-2-2014.pdf>.
8. Бахтадзе МА, Лусникова ИВ, Болотов ДА, Кузьминов КО. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: оценка надежности опросника при цервикогенной головной боли. *Российский журнал боли*. 2021;19(1):25–30. <https://doi.org/10.17116/pain20211901125>. Bakhtadz MA, Lusnikova IV, Bolotov DA, Kuzminov KO. Index of disability due to neck pain: assessment of the reliability of the questionnaire in cervicogenic headache. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(1):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20211901125>.
9. Яковлев ЕВ, Леонтьев ОВ, Живолупов СА, Гневисhev ЕН, Смирнов АА, Живолупова ЮА, Самарцев ИН. Сравнительная характеристика клинической эффективности оригинального препарата Мовалис и Амелотекс в лечении неспецифической поясничной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):56–62. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007156>. Yakovlev EV, Leontiev OV, Zhivolupov SA, Gnevyshev EN, Smirnov AA, Zhivolupova YuA, Samartsev IN. Comparative characteristics of the clinical efficacy of the original drug Movalis and Amelotex in the treatment of nonspecific lumbar pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007156>.
10. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, Denberg TD, Barry MJ et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
11. McCaul KD, Malott JM. Distraction and coping with pain. *Psychol Bull*. 1984;95(3):516–533. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.95.3.516>.
12. Von Roenn J, Paice JA, Preodor ME. *Current diagnosis & treatment of pain*. McGraw Hill; 2006. 349 p. <https://doi.org/10.1016/j.clch.2009.01.003>.
13. Чебыкин АВ, Засыпкин МЮ, Чернышов ДГ, Мельников КН. Экспертные вопросы организации медицинской реабилитации пациентов с дорсопатиями. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2017;2(26):123–131. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspertnye-voprosy-organizatsii-meditsinskoy-reabilitatsii-patsientov-s-dorsopatiyami>. Chebykin AV, Zasyupkin MYu, Chernyshov DG, Melnikov KN. Expert questions of organization of medical rehabilitation of patients with dorsopathies. *Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ” (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2017;2(26):123–131. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspertnye-voprosy-organizatsii-meditsinskoy-reabilitatsii-patsientov-s-dorsopatiyami>.
14. Roughan WH, Campos AI, García-Marín LM, Cuéllar-Partida G, Lupton MK, Hickie IB et al. Comorbid Chronic Pain and Depression: Shared Risk Factors and Differential Antidepressant Effectiveness. *Front Psychiatry*. 2021;12:643609. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.643609>.

15. Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ. Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. *J Patient Exp*. 2019;6(2):133–141. <https://doi.org/10.1177/2374373518786013>.
16. Живолупов СА, Самарцев ИИ, Яковлев ЕВ. Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(5):10–18. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/bolevye-sindromy-v-klinicheskoy-praktike-vracha-nevrologa-patofiziologiya-i-printispyfarmakoterapii/?ysclid=L8xhk9mzor505085980>. Zhivolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV. Pain syndromes in the clinical practice of a neurologist: pathophysiology and principles of pharmacotherapy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(5):10–18. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/bolevye-sindromy-v-klinicheskoy-praktike-vracha-nevrologa-patofiziologiya-i-printispyfarmakoterapii/?ysclid=L8xhk9mzor505085980>.
17. Подчуфарова ЕВ. Актуальные вопросы острой и хронической боли в пояснично-крестцовой области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(1):27–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-358>. Podchufarova EV. Topical issues of acute and chronic pain in the lumbosacral region. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(1):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-358>.
18. Комаров АН. Комплексная терапия спондилоартроза в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением степ-терапии последовательными формами хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2022;(5):21–24. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kompleksnaya_terapiya_spondiloartroza_v_reabilitacii_pacientov_s_dorso-patiyami_v_meghpristupnyy_period_s_primeneniyem_step-terapii_posledovatelynymi_formami_hondroitina_sulyfata/?ysclid=lpkxspqz6b381227577. Komarov AN. Complex therapy of spondylarthrosis in the rehabilitation of patients with dorsoopathy in the interictal period using step therapy with sequential forms of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2022;(5):21–24. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kompleksnaya_terapiya_spondiloartroza_v_reabilitacii_pacientov_s_dorso-patiyami_v_meghpristupnyy_period_s_primeneniyem_step-terapii_posledovatelynymi_formami_hondroitina_sulyfata/?ysclid=lpkxspqz6b381227577.
19. Машковский МД. *Лекарственные средства*. 14-е изд. Т. 1–2. М.: Новая волна; 2002. 540 с.
20. Фанталис Д, Бордовский СП, Преображенская ИС. Послеоперационная реабилитация нейрохирургических пациентов, перенесших операцию на спинном мозге. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):110–117. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.2.201409>. Fantalis D, Bordovsky SP, Preobrazhenskaya IS. Postoperative rehabilitation of neurosurgical patients after spinal cord surgery – results of our own study. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.2.201409>.
21. Пономаренко ГН. *Актуальные вопросы физиотерапии: избранные лекции*. СПб.; 2010. 238 с.
22. Улащик ВС, Лукомский ИВ. *Общая физиотерапия*. Минск: Книжный дом; 2008. 512 с.
23. Пономаренко ГН. *Физиотерапия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 864 с.
24. Гамеева ЕВ, Костин АА, Алексеева ГС, Огнева ЕЮ, Габай ПГ, Пашигоров ЛВ, Калита ЕВ. Медицинская реабилитация: исследование проблем правовой дефиниции. Пересечение понятий медицинской реабилитации, профилактики и лечения. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(3):119–216. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-12>.
- Gameeva EV, Kostin AA, Alekseeva GS, Ogneva EYu, Gabay PG, Pashigorova LV, Kalita EV. Medical rehabilitation: a study of the problems of legal definition. The intersection of the concepts of medical rehabilitation, prevention and treatment. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(3):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-12>.
25. Ветрова ТВ. Роль техники прикладной релаксации в проведении комплексной психологической коррекции тревожности. В: *Психофизиологические и медико-социальные аспекты прикладных научных исследований*. Санкт-Петербург, 26 апреля 2022 г. СПб.: Ун-т при МПА ЕвразЭС; 2022. С. 18–22. Режим доступа: <https://elibrary/item.asp?id=48724065>.
26. Шульц ИГ. *Аутогенная тренировка*. М.: Медицина; 1985. 32 с.
27. Ost LG. Applied relaxation: description of a coping technique and review of controlled studies. *Behav Res Ther*. 1987;25(5):397–409. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(87\)90017-9](https://doi.org/10.1016/0005-7967(87)90017-9).
28. Jacobson E. *Progressive relaxation*. 2nd ed. Chicago: University of Chicago Press; 1938.
29. Яковлев ЕВ, Смирнов АА, Живолупов СА, Овсепьян АЛ, Гневашев ЕН, Новиков ВВ. *Способ оценки риска возникновения грыжевых выпячиваний межпозвоночных дисков C4-C5, C5-C6 и C6-C7 шейного отдела позвоночника*. Патент на изобретение №2795175 C1, 28.04.2023. Заявка №2022118552, 06.07.2022. Режим доступа: https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=RU397869901&_cid=P20-LI8PAW-61730-1.
30. Такенов ЖТ. Физическая реабилитация и физиофармакотерапия дорсопатии. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2016;(1):26–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizicheskaya-reabilitatsiya-i-fiziofarmakoterapiya-dorsopatii>. Takenov ZhT. Physical rehabilitation and physiopharmacotherapy of dorsoopathy. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2016;(1):26–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizicheskaya-reabilitatsiya-i-fiziofarmakoterapiya-dorsopatii>.
31. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Головачева АИ и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Golovacheva AI et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2 Suppl.):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
32. Хорошун МС, Лазарева АА. Назначение нестероидных противовоспалительных средств: польза и риски. *Университетский терапевтический вестник*. 2022;4(1):4–10. Режим доступа: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/4005>. Khoroshun MS, Lazareva AA. Prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs: benefits and risks. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(1):4–10. (In Russ.) Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/4005>.
33. Рожков ДО, Зиновьева ОЕ, Баринев АН, Вихлянцева ИМ, Михайлова ГЗ, Пеньков НВ, Носовский АМ. Миофасциальный болевой синдром у пациентов с хронической неспецифической болью в спине: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):57–63. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-57-63>. Rozhkov DO, Zinov'yeva OE, Barinov AN, Vikhlyantseva IM, Mikhailova GZ, Penkov NV, Nosovsky AM. Myofascial pain syndrome in female patients with chronic nonspecific back pain: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-57-63>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Яковлев, С.А. Живолупов, Д.Ю. Бутко, А.Т. Давыдов, Т.В. Ветрова, Е.Н. Гневашев
 Концепция и дизайн исследования – Е.В. Яковлев, С.А. Живолупов, Д.Ю. Бутко, А.Т. Давыдов, Т.В. Ветрова, Е.Н. Гневашев
 Написание текста – Е.В. Яковлев, С.А. Живолупов, Е.Н. Гневашев, Д.Ю. Бутко, Т.В. Ветрова
 Сбор и обработка материала – Е.В. Яковлев, С.А. Живолупов, А.Т. Давыдов, Г.С. Тасоев, Л.А. Даниленко, М.В. Калинина
 Обзор литературы – Е.В. Яковлев, Д.Ю. Бутко, Е.Н. Гневашев, А.Т. Давыдов, Т.В. Ветрова, Г.С. Тасоев, Л.А. Даниленко, М.В. Калинина
 Перевод на английский язык – Г.С. Тасоев, Т.В. Ветрова
 Анализ материала – Е.В. Яковлев, А.Т. Давыдов, Т.В. Ветрова, Е.Н. Гневашев
 Редактирование – Е.В. Яковлев, А.Т. Давыдов, Т.В. Ветрова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Яковлев

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Dmitry Yu. Butko, Alexei T. Davydov, Tatiana V. Vetrova, Evgeniy N. Gnevyshev
 Study concept and design – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Dmitry Yu. Butko, Alexei T. Davydov, Tatiana V. Vetrova, Evgeniy N. Gnevyshev
 Text development – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Dmitry Yu. Butko, Alexei T. Davydov, Tatiana V. Vetrova
 Collection and processing of material – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Dmitry Yu. Butko, Alexei T. Davydov, Georgy S. Tasoiev, Larisa A. Danilenko, Marina V. Kalinina
 Literature review – Evgeny V. Yakovlev, Dmitry Yu. Butko, Alexei T. Davydov, Tatiana V. Vetrova, Georgy S. Tasoiev, Larisa A. Danilenko, Marina V. Kalinina
 Translation into English – Georgy S. Tasoiev, Tatiana V. Vetrova
 Material analysis – Evgeny V. Yakovlev, Alexei T. Davydov, Tatiana V. Vetrova, Evgeniy N. Gnevyshev
 Editing – Evgeny V. Yakovlev, Alexei T. Davydov, Tatiana V. Vetrova
 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 Университета при Межпарламентской ассамблее ЕврАзЭС; 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

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

Гневyshev Евгений Николаевич, к.м.н., врач-невролог, поликлиника №3 Отраслевого клинико-диагностического центра «Газпрома»; 196143, Россия, Санкт-Петербург, площадь Победы, д. 2а; доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>; evg-gnevyshev@yandex.ru

Ветрова Татьяна Вячеславовна, к.псих.н., доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; доцент кафедры педагогики и психологии, Институт педагогики и психологии Университета технологий управления и экономики; 190103, Россия, Санкт-Петербург, Лермонтовский проспект, д. 44; <https://orcid.org/0000-0001-7446-5060>; doretat@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; <https://orcid.org/0000-0003-1732-2041>; SPIN-код: 7460-4239; Scopus Author ID: 307568; alexdoctor@inbox.ru

Тасоев Георгий Суликович, старший врач – нейрохирург, Главный военный клинический госпиталь войск Национальной гвардии РФ; 143914, Россия, Московская обл., Балашиха, Вишняковское шоссе, вл. 101; <https://orcid.org/0009-0006-5421-9966>; tasoev1985@yandex.ru

Даниленко Лариса Андреевна, к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0009-4452-044X>; ldanspb@mail.ru

Калинина Марина Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0004-5809-1651>; marartamonova@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, Admiralty Shipyards Medical Center; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia; Head of the Department of Psychophysiology of the Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of 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, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>; peroslava@yandex.ru

Evgeniy N. Gnevyshev, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Affiliate Private Medical Institution Sectorial Clinical and Diagnostic Center "Gazprom" PJSC Polyclinic No. 3; 2a, Victory Square, St Petersburg, 196143, Russia; Associate Professor of the Department of Psychophysiology of the Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>; evg-gnevyshev@yandex.ru

Tatiana V. Vetrova, Cand. Sci. (Psychol.), Associate Professor of Department of Psychophysiology of the Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Institute of Humanities and Social Sciences, University of Management Technologies and Economics; 44, Lermontovskiy Ave., St Petersburg, 190103, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7446-5060>; doretat@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

Alexei 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; <https://orcid.org/0000-0003-1732-2041>; alexdoctor@inbox.ru

Georgy S. Tasoev, Senior Neurosurgeon, Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation; 101, Vishnyakovskoe Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143914, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-5421-9966>; tasoev1985@yandex.ru

Larisa A. Danilenko, Cand. Sci. (Med.), 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/0009-0009-4452-044X>; ldanspb@mail.ru

Marina V. Kalinina, Cand. Sci. (Med.), Assistant 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/0009-0004-5809-1651>; marartamonova@mail.ru

Опыт применения комбинации пиридоксина и глутаминовой кислоты в коррекции основных проявлений астении

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

В.А. Шишков¹, <https://orcid.org/0009-0007-3490-4349>, shishkov-1306@mail.ru

Л.А. Капустина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, ludakapustina@mail.ru

Е.В. Машковцева^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-5899-5491>, mashkovtseva@icmph.ru

Я.Р. Нарциссов^{3,5}, <https://orcid.org/0000-0001-9020-7686>, yn_brg@icmph.org

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

² Городская поликлиника №69; 111401, Россия, Москва, ул. 2-я Владимирская, д. 31

³ Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Группа биомедицинских исследований «БиДиФарма ГмбХ»; 22962, Германия, Зик, Бюльтбек, д. 5

Резюме

Введение. Коррекция основных проявлений астении является актуальной проблемой в связи с высокой частотой встречаемости у амбулаторных пациентов.

Цель. Оценить в контролируемом рандомизированном клиническом исследовании эффективность и переносимость курсового применения комбинации пиридоксина и глутаминовой кислоты у пациентов с жалобами астенического характера.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациентов с основными проявлениями астении, обратившихся амбулаторно, соответствовавших критериям включения и подписавших информированное согласие. После рандомизации в 1-й группе к терапии был добавлен комбинированный препарат, содержащий в каждой таблетке 2,5 мг пиридоксина и 100 мг глутаминовой кислоты (Метабовит® Энергия жизни, МНПК «БИОТИКИ», Россия), по 1 таблетке 1 раз в день; во 2-й группе пациенты получали только базовую терапию хронических заболеваний. Длительность наблюдения в обеих группах составила 21 день. До и после окончания наблюдения всем пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование, включавшее следующие методики: шкалу самооценки астении (MFI-20), тест на уровень стресса (тест Ридера в адаптации О. Копиной), опросник на уровень жизненного истощения (ЖИ, The Maastricht Questionnaire), тест «Таблицы Шульте» (W. Schulte table) с оценкой параметров работоспособности.

Результаты. В группе пациентов, получавших Метабовит® Энергия жизни по 1 таблетке в день, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$) на момент окончания наблюдения отмечено снижение суммарного балла по самоопроснику MFI-20, который составил 29 [26; 30]; Δ MFI-20 составила -22 [-27; -16], причем значения данного показателя нормализовались почти у всех участников группы к концу периода наблюдения; улучшение времени выполнения теста «Таблицы Шульте» – более чем на 9 сек; уровень стресса снизился почти на 30% у мужчин и на 20% – у женщин; показатель жизненного истощения уменьшился на 60%. У пациентов в группе контроля значимых изменений в изученных показателях к концу наблюдения выявлено не было.

Выводы. В группе пациентов, получавших Метабовит® Энергия жизни, отмечена значимая положительная динамика и регресс большинства симптомов астении в сравнении с группой контроля.

Ключевые слова: астения, утомляемость, когнитивные нарушения, пиридоксин, витамин В6, глутаминовая кислота

Для цитирования: Шишкова ВН, Шишков ВА, Капустина ЛА, Машковцева ЕВ, Нарциссов ЯР. Опыт применения комбинации пиридоксина и глутаминовой кислоты в коррекции основных проявлений астении. *Медицинский совет*. 2023;17(23):80–89. <https://doi.org/10.21518/ms2023-465>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of pyridoxin and glutamic acid use in effective correction of the main asthenia manifestations

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

Vsevolod A. Shishkov¹, <https://orcid.org/0009-0007-3490-4349>, shishkov-1306@mail.ru

Ludmila A. Kapustina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, ludakapustina@mail.ru

Elena V. Mashkovtseva^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-5899-5491>, mashkovtseva@icmph.ru

Yaroslav R. Nartsissov^{3,5}, <https://orcid.org/0000-0001-9020-7686>, yn_brg@icmph.org

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia

² City Polyclinic No. 69; 31, 2nd Vladimirskaya St., Moscow, 111401, Russia

³ Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH; 5, Bültbek, Siek, 22962, Germany

Abstract

Introduction. Asthenia manifestation treatment is an urgent problem due to its high frequency in outpatients.

Aim. To evaluate in a controlled randomized clinical trial the efficacy and tolerability of the course use of a combination of pyridoxine and glutamic acid in patients with asthenic complaints.

Materials and methods. 50 outpatients with main asthenia manifestations were included in the study if they complied inclusion criteria and signed the informed consent. After randomization, in group 1 a combined supplement with 2.5 mg of pyridoxin and 100 mg of glutamic acid (Metabovit® Life Energy, MNPK "BIOTIKI") was added to therapy 1 tablet a day sublingually, in group 2 patients received basic therapy for chronic diseases only. The duration of observation was 21 days. Before and after the end of the study all patients underwent neuropsychological examination, which included the questionnaires: Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), a Reader stress test (adopted by O.Kopina), a questionnaire on the level of life exhaustion (The Maastricht Questionnaire), a "Schulte tables" test with working efficiency evaluation.

Results. In the group of patients receiving Metabovit® Life Energy 1 tablet a day, in comparison with the control group ($p < 0.001$) the overall score on the MFI-20 self-questionnaire decreased and amounted to 29 [26; 30]; Δ MFI-20 was equal to -22 [-27; -16]; the results reached normative values for most participants; improved time the performance of the "Schulte tables" test decreased by more than 9 seconds; stress levels decreased by almost 30% in men and 20% in women; the indicator of life exhaustion decreased by 60%. In patients in the control group, no significant changes in the studied indicators were detected by the end of the follow-up.

Conclusion. In the group of patients who received the biologically active food supplement Metabovit® Life Energy, there was a significant positive dynamics and regression of most of the symptoms of asthenia, in comparison with the control group.

Keywords: asthenia, fatigability, cognitive impairment, pyridoxin, Vitamin B6, glutamic acid

For citation: Shishkova VN, Shishkov VA, Kapustina LA, Mashkovtseva EV, Nartsissov YaR. Experience of pyridoxin and glutamic acid use in effective correction of the main asthenia manifestations. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):80–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-465>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термин астения (греч. *a* – отсутствие, *sthenos* – сила) означает патологическое состояние, которое характеризуется развитием симптомов слабости или выраженного утомления при минимальной физической или интеллектуальной деятельности или вообще без таковой [1]. Хорошо известно, что симптомы астении сопровождают все фазы развития и прогрессирования множества заболеваний. Эти симптомы часто неспецифичны и не зависят от пола и возраста пациентов. Клинические аспекты астении, в т. ч. вопросы эффективной коррекции основных ее проявлений, приобретают в настоящее время все большую актуальность ввиду активного изучения многочисленных последствий закончившейся недавно пандемии новой коронавирусной инфекции [2].

Симптоматические проявления астении весьма разнообразны: выраженная слабость, резкое уменьшение физической и интеллектуальной работоспособности, повышенная раздражительность, развитие повышенной чувствительности или непереносимости громких звуков и яркого освещения, появление разнообразных болевых ощущений в теле и конечностях, развитие или усугубление нарушений сна, дисфункциональные проявления в работе желудочно-кишечного тракта и некоторые другие симптомы [1].

Большинство исследователей, изучавших патогенез астении, связывает ее с развитием энергетического

дисбаланса в клетках организма человека, приводящего к дальнейшему истощению функциональных резервов, необходимых для развития компенсаторных реакций [3, 4]. Таким образом, появление симптомов астении является важным сигналом, свидетельствующим о возникновении нарушений в состоянии энергетического и пластического обмена клеток. Общий принцип развития данных нарушений заключается в недостаточном синтезе или утилизации энергетических субстратов клетками организма, следствием чего является ухудшение клеточного метаболизма, что, в свою очередь, запускает т. н. «порочный круг» патогенетических процессов, сопровождающих появление клинических симптомов астении. Наиболее частые причины развития клеточного энергетического дисбаланса у пациентов амбулаторного звена представлены в *табл. 1*. Следует отметить, что к факторам, провоцирующим развитие симптомов астении у лиц без хронических заболеваний, относят также воздействие острых и хронических стрессов, вредные привычки, а также другие ситуации, ослабляющие иммунную и психоэмоциональную устойчивость организма [5].

Исходя из вышесказанного, коррекция энергодефицита и клеточного метаболизма является обязательным компонентом комплексной патогенетической терапии состояний, клинически проявляющихся симптомами астении. Используемые в настоящее время средства для коррекции астении включают специфическую

● **Таблица 1.** Наиболее частые причины клеточного энергодефицита у пациентов амбулаторного звена

● **Table 1.** The most common causes of cellular energy deficiency in outpatients

Причина	Примеры
Гипоксия, ишемия	Анемия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аритмии, бронхолегочные заболевания, атеросклероз, гранулематозные болезни, хроническая почечная недостаточность
Гипогликемия	Терапия сахарного диабета, заболевания желудочно-кишечного тракта, операции, надпочечниковая недостаточность, онкологические заболевания
Инсулинорезистентность	Ожирение, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, гиперкортицизм, в т. ч. лекарственный (ревматические заболевания, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких)
Интоксикация	Инфекции, отравления, полипрагмазия
Гипогонадизм	Менопауза у женщин, лечение рака простаты у мужчин
Частые стрессы и переутомление	Курение, избыточное употребление алкоголя, избыточное употребление кофеина и других доступных энергетиков, неправильное питание, нарушения сна, бессонница, гиподинамия или чрезмерные физические нагрузки, продолжительная ежедневная работа за компьютером

этиопатогенетическую терапию, направленную на причины ее возникновения (например, противовирусную), неспецифическую терапию, оказывающую регулирующее или адаптирующее действие на клеточный метаболизм, например поливитаминные комплексы или другие биологически активные добавки к пище, а также симптоматическую терапию [6].

Однако потребность в своевременной коррекции и профилактике развития симптомов астении, особенно у работающего населения среднего возраста при часто встречающихся состояниях (хроническое рабочее переутомление, постоянные стрессы, после перенесенных простудных заболеваний и т. д.), постоянно растет, и все больший интерес вызывают вопросы создания и применения новых безопасных и эффективных средств для широкого круга пациентов. Перспективными в данном направлении могут стать комбинированные препараты, содержащие пиридоксин в сочетании с глутаминовой кислотой, которые участвуют во множестве метаболических путей, в т. ч. в энергетических процессах. Выбор данной комбинации не случаен и обоснован многолетней историей эффективного применения пиридоксина в медицине, а также данными о крайне высокой важности обоих компонентов для корректного функционирования нервной системы человека.

Известно, что пиридоксин (витамин В₆) является одним из жизненно важных водорастворимых витаминов. Он был открыт в начале XX в. в результате поиска лекарства от смертельной болезни – пеллагры [7]. Было показано, что пиридоксин играет значимую биологическую роль в организме человека, являясь кофактором и коферментом во многих метаболических процессах, но особенно он необходим для оптимального функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем [8]. Витамин В₆ участвует в клеточном энергетическом обмене, помогает эффективно утилизировать глюкозу, улучшает метаболизм, в т. ч. в тканях мозга, а также влияет на настроение и психическое здоровье. Недостаточное поступление с пищей витамина В₆ может приводить к развитию симптомов астении – снижению работоспособности, повышенной утомляемости, мышечной слабости и апатии. Выраженный дефицит пиридоксина может вызвать

серьезные нарушения со стороны работы центральной нервной системы (ЦНС), в т. ч. способствовать развитию судорожной активности, невропатий, нарушений сознания или депрессии. Дефицит витамина В₆ также ассоциирован с развитием артериальной гипертензии [9], повышенным риском других распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, а также таких грозных осложнений, как инсульт и венозный тромбоз [10]. Следует отметить, что восполнение дефицита витамина В₆ представляет собой необходимое условие успешной терапии многих заболеваний ЦНС, кардиоваскулярной патологии, сахарного диабета, воспалительных процессов и является важным компонентом для коррекции иммунного статуса у ослабленных пациентов [11–14].

Суточная потребность в пиридоксине сильно варьирует в зависимости от состояния пациента, возраста и пола. Учитывая основную роль пиридоксина в качестве субстрата или кофактора многих ферментов в организме человека, в ряде жизненных ситуаций требуется увеличение его потребления, например во время беременности, грудного вскармливания, а также при возрастных изменениях. Рекомендуемая суточная потребность в витамине В₆, предлагаемая Европейским агентством по безопасности продуктов питания, представлена в табл. 2 [15].

● **Таблица 2.** Рекомендуемая суточная потребность (РСП) в витамине В₆, предложенная Европейским агентством по безопасности продуктов питания, в соответствии с определенным жизненным этапом [15]

● **Table 2.** Recommended vitamin В₆ daily intake proposed by the European Food Safety Authority according to specific life stage [15]

Категории		РСП, мг	Симптомы дефицита
Мужчины		1,3	Возникновение резистентных к терапии полиморфных судорог
Женщины	Не беременные	1,3	Микроцитарная гипохромная анемия, лимфопения, судороги
	Беременные и кормящие	5,5–7,6	Гиперемезис беременных, анемия, тошнота, рвота, самопроизвольные выкидыши
Пожилые люди		0,5–1,7	Синдром раздраженного кишечника

Необходимо также подчеркнуть, что низкий уровень циркулирующего в крови пиридоксина отмечается у курящих и регулярно употребляющих алкоголь, а также при применении оральных контрацептивов и некоторых других лекарственных препаратов, у пациентов с сахарным диабетом или целиакией [14, 16].

L-глутаминовая кислота представляет собой заменимую аминокислоту и важный нейромедиатор одновременно, поскольку участвует в процессах возбуждения нейронов и регулирует их активность, оказывая влияние на такие когнитивные функции, как память, способность концентрироваться и воспринимать новую информацию, поэтому для обеспечения умственной деятельности ее оптимальная концентрация в нервной ткани должна поддерживаться постоянно [17]. Самое высокое содержание глутаминовой кислоты отмечается в кардиомиоцитах, клетках крови и нервной ткани.

Нервная ткань, и в частности головной мозг, имеет самую высокую потребность в кислороде и других метаболитических субстратах, таких как глюкоза, поэтому скорость метаболитических реакций здесь максимальна, а потребность в кофакторах, в т. ч. пиридоксине, высока.

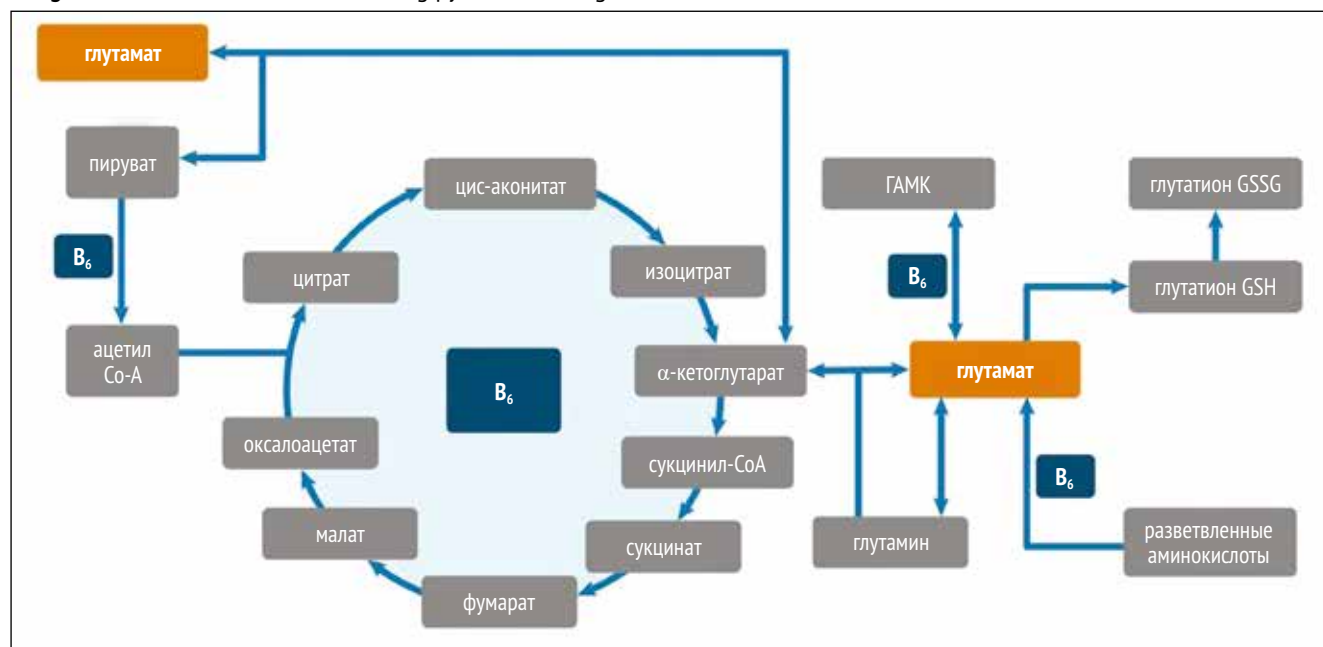
Глутаминовая кислота является субстратом для ферментов клеточного дыхания и активирует дыхательную цепь митохондрий, участвует в системе инактивации токсических соединений, является предшественником множества биологически активных веществ, обеспечивающих жизнедеятельность и участвующих в метаболизме белков, углеводов и жиров [18]. Она также является важным участником метаболизма глутатиона – одного из основных представителей эндогенной системы антиоксидантов, защищающего клетки от воздействия окислительного стресса. Потребность в глутаминовой кислоте может быть компенсирована за счет эндогенного синтеза и приема с пищей, в случае

если рацион человека полноценен, разнообразен и содержит большое количество белковой пищи. Однако есть ситуации, когда потребность в поступлении аминокислот и энергии повышается в несколько раз, и тогда обычного питания и синтеза может быть недостаточно [19]. Так, потребность в глутаминовой кислоте может повышаться при интенсивных физических и/или эмоциональных нагрузках, при хронических стрессовых ситуациях, а также в случае соблюдения разнообразных диетических ограничений, в т. ч. по медицинским показаниям (хроническая болезнь почек, атерогенная гиперлипидемия, сахарный диабет и т. д.) [17]. Хронические заболевания, инфекции, необходимость адаптироваться к новой среде также ситуативно повышают потребность в глутаминовой кислоте.

Вследствие высокой степени участия витамина B₆ в качестве кофактора в метаболитических путях с участием глутамата (рис. 1) и других нейромедиаторов, нарушение функций пиридоксин-зависимых ферментов может приводить к серьезным биохимическим или клиническим нарушениям. Так, нарушение работы аминотрансферазы разветвленных аминокислот приводит к ингибированию синтеза глутамата в мозге, а сбои в функционировании глутаматдекарбоксилазы вызывают нарушение регуляции взаимного превращения ГАМК/глутамата и, следовательно, дисбаланс систем возбуждения/торможения [8]. При этом процесс образования пиридоксальфосфата является АТФ-зависимым и требует активации окислительного фосфорилирования в нервной ткани, которое в т. ч. осуществляется при участии глутаминовой кислоты.

Принимая во внимание вышесказанное, можно предположить, что комбинация пиридоксина и глутаминовой кислоты может быть перспективна в отношении коррекции основных проявлений астении, однако в настоящее время нет данных о проведении подобных наблюдений.

- **Рисунок 1.** Метаболические реакции с участием пиридоксина и глутамата
- **Figure 1.** Metabolic reactions involving pyridoxine and glutamate



Таким образом, **целью** настоящего контролируемого рандомизированного исследования явилась оценка эффективности и переносимости курсового применения комбинации пиридоксина и глутаминовой кислоты у пациентов с жалобами астенического характера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 50 пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения по месту жительства с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, нарушения концентрации внимания и памяти, невозможность сосредоточиться на работе, снижение умственной работоспособности, повышенную сонливость днем. Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет
- Показавшие результат по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A) более 5 баллов
- Подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Наличие симптомов клинической депрессии на момент обращения (более 11 баллов по шкале HADS)
- Хронический алкоголизм, лекарственная или наркотическая зависимости
- Установленные иные психиатрические заболевания
- Терминальные стадии поражения почек и печени
- Ранее установленная гиперчувствительность к пиридоксину и глутаминовой кислоте
- Беременность, период кормления ребенка грудью
- Отказ пациента от участия в исследовании
- Одновременное участие пациента в других клинических исследованиях.

Исходно всем пациентам после оценки жалоб и физического обследования проводилось скрининговое обследование на предмет выявления признаков депрессии по шкале HADS и астении по визуально-аналоговой шкале VAS-A. После проверки на соответствие критериям включения/исключения всем отобранным пациентам выполнялось нейропсихологическое обследование, включавшее: шкалу самооценки астении (MFI-20); тест на уровень стресса (тест Ридера в адаптации О. Копиной); опросник на уровень жизненного истощения (ЖИ, The Maastricht Questionnaire); тест «Таблицы Шульте» (W. Schulte table) с оценкой параметров работоспособности и внимания и расчетом показателя эффективности работы (ЭР).

Далее пациенты были рандомизированы в две группы; в 1-й группе к терапии был добавлен комбинированный препарат, содержащий по 2,5 мг пиридоксина и 100 мг глутаминовой кислоты в каждой таблетке (Метабовит® Энергия жизни, МНПК Биотики, Россия), по 1 таблетке 1 раз в день (таблетки держались во рту до полного рассасывания), во 2-й группе пациенты получали только базовую терапию хронических заболеваний, если таковые имелись. Длительность наблюдения в обеих группах составила 21 день. Исследование было

выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). Протокол исследования был одобрен ЛЭК НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии (№2 от 22.03.2022).

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 – количество, f – доля (частота). Для оценки достоверности различий количественных данных использовали U-критерий Манна – Уитни (для несвязанных групп) и критерий Уилкоксона (для связанных групп); для сравнения долей (частот) использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 50 пациентов с основными клиническими проявлениями астении, показавшие результат по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A) более 5 баллов. Клинико-демографические характеристики участников представлены в *табл. 3*, исходные данные нейропсихологического обследования представлены в *табл. 4*.

● **Таблица 3.** Клинико-демографические данные участников

● **Table 3.** Clinical and demographic characteristics of subjects

Параметры	1-я группа	2-я группа	p
Количество, n, чел.	25	25	
Возраст, лет	48 [44; 50]	49 [46; 54]	0,344 ¹
Пол: • жен. • муж.	7/0,280 18/0,720	8/0,320 17/0,680	0,758 ²
Рост, см	175 [165; 178]	177 [164; 179]	0,714 ¹
Вес, кг	86 [77; 94]	79 [72; 88]	0,126 ¹
ИМТ, кг/м ²	29,1 [28,1; 30,3]	26,3 [24,2; 30,9]	0,231 ¹
САД, мм рт. ст.	150 [145; 155]	144 [130; 158]	0,087 ¹
ДАД, мм рт. ст.	85 [80; 90]	80 [75; 87]	0,136 ¹
Холестерин, ммоль/л	5,2 [4,3; 5,5]	5,0 [4,1; 5,5]	0,729 ¹
СД: • нет • да	16/0,640 9/0,360	16/0,640 9/0,360	1,000 ²
Курение: • нет • да	12/0,480 13/0,520	9/0,360 16/0,640	0,390 ²
АГ: • нет • да	16/0,640 9/0,360	17/0,680 8/0,320	0,765 ²
Гастроэнтерологические заболевания: • нет • да	17/0,680 8/0,320	20/0,800 5/0,200	0,334 ²

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей Me [Q25; Q75] или количество/частота. ¹U-критерий Манна – Уитни. ²Критерий χ^2 Пирсона.

● **Таблица 4.** Результаты нейропсихологического тестирования в группах исходно

● **Table 4.** Neuropsychological test scores in the groups at baseline

Методики	1-я группа	2-я группа	p
Опросник ЖИ, баллы	9 [7; 10]	9 [8; 11]	0,617
Тест Ридера, баллы			
• муж.	2,43 [1,93; 2,93]	2,86 [2,57; 3,43]	0,049
• жен.	2,36 [1,36; 2,62]	1,785 [1,21; 2,07]	0,189
Тест Шульте (эффективность работы), сек	51,2 [49,4; 62,0]	50,4 [42,5; 53,6]	0,141
MFI-20, баллы			
• общая астения	13 [9; 15]	12 [10; 14]	0,992
• пониженная активность	10 [8; 12]	12 [9; 13]	0,131
• сниженная мотивация	9 [7; 12]	9 [6; 10]	0,122
• физическая астения	12 [10; 13]	12 [10; 13]	0,672
• психическая астения	9 [6; 11]	8 [8; 12]	0,488
• общая сумма баллов	55 [46; 60]	53 [46; 61]	0,985

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей Me [Q25; Q75]. Для сравнения групп использовался U-критерий Манна – Уитни.

Как видно из представленных данных, включенные в настоящее исследование работающие пациенты среднего возраста практически не отличались по клинико-антропометрическим характеристикам, а также по исходным результатам проведенного нейропсихологического тестирования. Необходимо заметить, что более половины участников исследования в обеих группах активно курили более 10 сигарет в сутки, причем практически все из них отмечали увеличение потребности в сигаретах за последние несколько месяцев, обосновывая данную привычку присутствием хронических рабочих стрессов и необходимостью быть постоянно «в тонусе», чтобы выполнять свои профессиональные обязанности. Также можно заметить, что большинство участников имели избыточную массу тела или ожирение, а более чем у 30% участников в обеих группах была диагностированная артериальная гипертензия. Также из анамнеза большинства участников исследования была получена информация о перенесенных амбулаторно инфекционных заболеваниях (острые респираторные инфекции, новая коронавирусная инфекция, пневмония) в течение 6 мес. перед включением в настоящее исследование. Практически все участники предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, невозможность переносить обычную рабочую нагрузку, упадок сил и частую дневную сонливость.

Проведенное исходно нейропсихологическое тестирование продемонстрировало отклонение от референсных значений в подавляющем большинстве использованных диагностических методик практически у всех участников исследования. Обращает на себя внимание высокий исходный суммарный балл по самоопроснику MFI-20 – более 50 баллов в обеих группах, а также по включенным в него основным субшкалам: «общая астения», «пониженная активность» и «психическая астения». Также у большинства участников исследования отмечался высокий уровень утомления и жизненного истощения в сочетании с повышенным уровнем психоэмоционального напряжения. При проведении теста «Таблицы Шульте» отмечалось снижение

показателя эффективности работы. Таким образом, анализ результатов исходного нейропсихологического тестирования участников исследования продемонстрировал высокий уровень астении, который сопровождался снижением таких параметров когнитивного спектра, как концентрация внимания и темп нервно-психических процессов в сочетании с высокими значениями уровней утомления, жизненного истощения и психоэмоционального напряжения. Полученные результаты находят подтверждение в ранее опубликованных работах, описывающих различные варианты астенического синдрома у работающих лиц среднего возраста, испытывающих хронический рабочий стресс и переутомление [4, 5]. Учитывая отсутствие значимых различий в исходных результатах нейропсихологического тестирования, проведенного у всех включенных участников исследования, полученные данные позволили провести дальнейший сравнительный анализ динамических изменений изучаемых параметров в двух группах пациентов.

Результаты нейропсихологического обследования в двух группах пациентов через 21 день от момента начала наблюдения представлены в *табл. 5*. Оценка выраженности изменений результатов нейропсихологического тестирования в группах к 21-му дню показана в *табл. 6*.

Как видно из представленных данных, в группе пациентов, получавших комбинацию пиридоксина и глутаминовой кислоты в виде биологически активной добавки к пище Метабовит® Энергия жизни по 1 таблетке 1 раз в день в течение 21 дня, отмечалась достоверная положительная динамика во всех основных клинических проявлениях астении.

Так, в группе пациентов, получавших биологически активную добавку к пище Метабовит® Энергия жизни, было отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов астении, которое определялось по самоопроснику MFI-20: медианное значение суммарного балла уменьшилось до 29 баллов, причем данный показатель достиг нормальных значений практически у всех участников группы к концу периода наблюдения (*рис. 2*). Таким

● **Таблица 5.** Результаты нейропсихологического исследования в группах через 21 день

● **Table 5.** Neuropsychological test scores in the groups at day 21

Методики	1-я группа	2-я группа	p
Опросник ЖИ, баллы	3 [2; 4]	9 [8; 10]	<0,001
Тест Ридера, баллы			
• муж.	1,54 [1,14; 1,71]	3,00 [2,57; 3,29]	<0,001
• жен.	1,42 [1,14; 2,14]	1,93 [1,28; 2,37]	0,463
Тест Шульте (эффективность работы), сек	41,6 [39,6; 43,8]	51,2 [44,3; 53,5]	0,006
MFI-20, баллы			
• общая астения	4 [3; 5]	12 [10; 14]	<0,001
• пониженная активность	5 [4; 6]	12 [8,0; 13]	<0,001
• сниженная мотивация	6 [5; 7]	9 [7; 10]	<0,001
• физическая астения	7 [6; 8]	11 [9; 13]	<0,001
• психическая астения	7 [5; 7]	9 [8; 11]	<0,001
• общая сумма баллов	29 [26; 30]	50 [47; 59]	<0,001

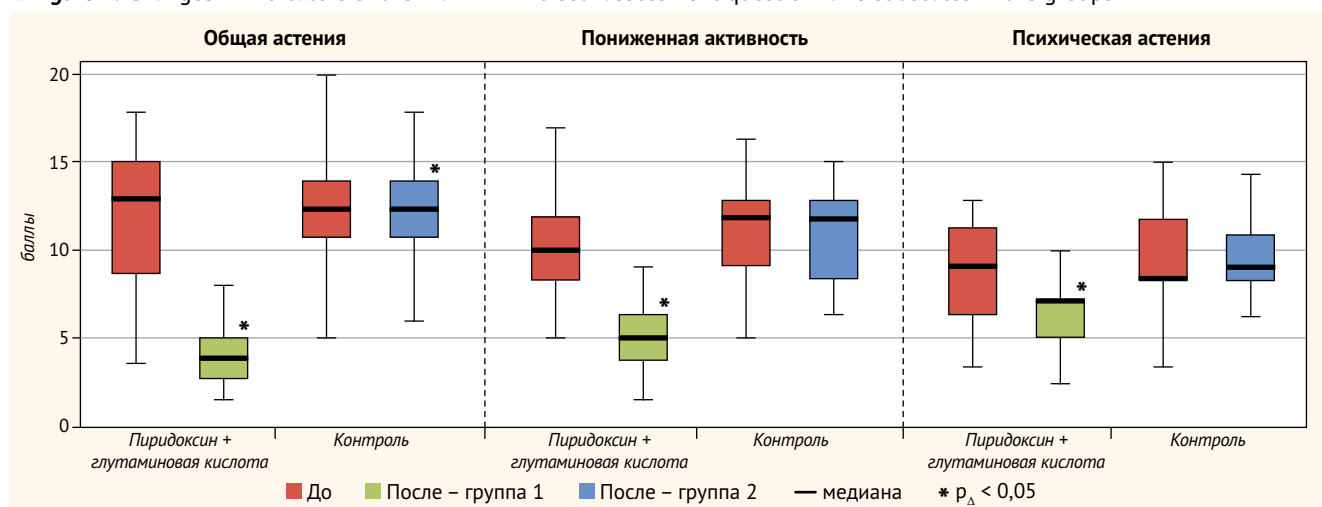
Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей Me [Q25; Q75]. Для сравнения групп использовался U-критерий Манна – Уитни.

● **Таблица 6.** Оценка выраженности изменений результатов нейропсихологического тестирования в группах
 ● **Table 6.** Assessment of the severity of changes in neuropsychological test scores in the groups

Группа	1-я группа		2-я группа	
Методики	Δ_{21-0}	p_{21-0}	Δ_{21-0}	p_{21-0}
Опросник ЖИ, баллы	-6 [-7; -5]	<0,001	0 [-1; 1]	0,975
Тест Ридера, баллы, • муж. • жен.	-0,72 [-1,09; -0,50] -0,48 [-0,94; -0,22]	<0,001 0,018	-0,14 [-0,15; 0,14] 0,18 [-0,00; 0,31]	0,712 0,123
Тест Шульте (эффективность работы), сек	-9 [-10,6; -5,7]	<0,001	0,6 [-1,2; 2,1]	0,451
MFI-20, баллы				
• общая астения	-8 [-9; -6]	<0,001	-1 [-1; 0]	0,008
• пониженная активность	-5 [-6; -3]	<0,001	0 [-1; 1]	0,277
• сниженная мотивация	-2 [-5; 1]	<0,001	1 [0; 1]	0,010
• физическая астения	-5 [-6; -3]	<0,001	-1 [-2; 0]	0,010
• психическая астения	-2 [-3; -1]	<0,001	0 [-1; 1]	0,866
• общая сумма баллов	-22 [-27; -16]	<0,001	-1 [-2; 1]	0,149

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей Me [Q25; Q75]. Δ_{21-0} – разница между значением параметра на 21-й день и 0-й день, p_{21-0} – достоверность различия между данными группы в начале и в конце, для сравнения групп использовался критерий Уилкоксона.

● **Рисунок 2.** Динамика по показателям основных субшкал самоопросника MFI-20 в группах
 ● **Figure 2.** Changes in indicators of the main MFI-20 self-assessment questionnaire subscales in the groups



образом, в динамике за 21 день приема комбинации пиридоксина и глутаминовой кислоты было получено общее снижение показателей (баллов) по самоопроснику MFI-20 на 22 балла ($p < 0,001$), также наблюдалось снижение показателей (баллов) по основным субшкалам: «общая астения» – на 8 баллов ($p < 0,001$), «пониженная активность» – на 5 баллов ($p < 0,001$) и «психическая астения» – на 2 балла ($p < 0,05$).

В группе контроля изменения в суммарном показателе составили только 1 балл ($p = 0,149$), такое же незначительное снижение наблюдалось и по основным субшкалам.

Исследование концентрации внимания и эффективности работы у пациентов, получавших комбинацию Метабовит® Энергия жизни в течение 21 дня, продемонстрировало значимое улучшение данных параметров в тесте «Таблицы Шульте» – показатель времени выполнения теста снизился более чем на 9 сек по сравнению с пациентами второй группы, в которой динамика

данного показателя составила около 1 сек и не была достоверной ($p = 0,451$).

Высокие уровни психоэмоционального напряжения, жизненного истощения и утомления, отмечаемые исходно у большинства участников исследования, через 21 день наблюдения продемонстрировали следующие динамические изменения: в 1-й группе уровень стресса, согласно результатам теста Ридера, уменьшился почти на 30% у мужчин и на 20% – у женщин, а показатель жизненного истощения уменьшился более чем на 60% по отношению к исходным значениям ($p < 0,001$), во 2-й группе достоверных изменений в психоэмоциональном статусе участников к концу наблюдения выявлено не было. Таким образом, в группе пациентов с проявлениями астении, получавших биологически активную добавку к пище Метабовит® Энергия жизни по 1 таблетке в день в течение 21 дня, была отмечена значимая положительная динамика в состоянии и регресс большинства основных симптомов астении

в отличие от участников 2-й группы. Так, большинство пациентов, ранее испытывавших трудности с преодолением ежедневной рабочей нагрузки и жаловавшихся на быстрое переутомление, упадок сил и дневную сонливость, отметили существенное снижение выраженности этих симптомов. Оценка переносимости биологически активной добавки к пище Метабовит® Энергия жизни не выявила ни у одного из участников исследования нежелательных реакций (в т. ч. аллергических), связанных с ее приемом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подводя итоги, после изучения результатов настоящего контролируемого исследования следует отметить их сопоставимость с описанными ранее данными других авторов, изучавших эффекты пиридоксина и глутаминовой кислоты у пациентов в различных клинических ситуациях [9–20].

Приведенная информация о необходимости пиридоксина и глутаминовой кислоты для обеспечения нормального функционирования центральной нервной системы и энергообеспечения клеток является основой для создания различных терапевтических стратегий, направленных на снижение выраженности проявлений астенического синдрома, связанного с развитием клеточного энергетического дисбаланса [21]. Принимая во внимание возникновение отклонений в когнитивном и эмоциональном статусе у пациентов с основными проявлениями астении, возникшей на фоне длительного переутомления и хронического рабочего стресса, можно предположить, что дополнительный прием пиридоксина и глутаминовой кислоты – важных участников метаболизма в нервной ткани – может способствовать более быстрой нормализации состояния. Ранее было показано, что концентрация пиридоксина тесно связана с метаболизмом нейромедиаторов и состоянием ЦНС. Изменение взаимного превращения гамма-аминомасляной кислоты, глицина и глутаминовой кислоты, которое зависит в т. ч. и от концентрации пиридоксина, может приводить к дисбалансу процессов возбуждения и торможения в ЦНС [22]. Так, увеличение содержания пиридоксина активирует глициндегидрогеназу, которая является частью системы расщепления глицина, что приводит к снижению концентрации глицина в плазме и спинномозговой жидкости и может оказать влияние как на микроциркуляцию, так и на снабжение нервной ткани ключевыми метаболитами, в частности глюкозой, и привести к улучшению ее функционирования [23]. Учитывая, что недавно было

описано прямое действие глицина на дилатацию микрососудов (артериол и капилляров), что является одним из основных аспектов гемодинамического воздействия данной аминокислоты на состояние ЦНС, то взаимосвязь этого эффекта глицина с концентрацией пиридоксина и глутаминовой кислоты может быть определяющим компонентом создания эффективной терапии [24]. Известно также, что восполнение внутриклеточного уровня пиридоксина и глутаминовой кислоты оказывает благоприятное действие на центральную и периферическую нервную систему, повышает интеллектуальную и физическую работоспособность, помогает противостоять неблагоприятным эффектам повседневных стрессов [15–19].

ВЫВОДЫ

Таким образом, в настоящем исследовании у пациентов с основными проявлениями астении, получавших комбинацию пиридоксина с глутаминовой кислотой в составе биологически активной добавки к пище Метабовит® Энергия жизни, были получены положительные эффекты в отношении как когнитивного спектра жалоб, так и психоэмоциональных нарушений. Способ применения пиридоксина и глутаминовой кислоты в форме таблеток для рассасывания в полости рта обладает дополнительным фармакокинетическим преимуществом – увеличением биодоступности данных веществ, что может быть полезно при различных состояниях, ограничивающих получение питательных веществ (отсутствие аппетита, голодание и т. д.). Учитывая накопленный к настоящему времени опыт положительного воздействия данных веществ на процессы восстановления и поддержания нормального функционирования ЦНС, ежедневное поступление адекватного количества пиридоксина и глутаминовой кислоты может иметь ключевое значение для пациентов с основными проявлениями астении на фоне переутомления или испытывающих последствия хронического рабочего стресса и находящихся в напряженном психоэмоциональном состоянии.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что применение биологически активной добавки к пище Метабовит® Энергия жизни в дозе 1 таблетка в день на протяжении 21 дня может быть полезно для пациентов с основными проявлениями астении с целью улучшения самочувствия.



Поступила / Received 03.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 21.11.2023

Принята в печать / Accepted 29.11.2023

Список литературы / References

1. Шишкова ВН, Зотова Л, Малукова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018;(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
Shishkova V, Zotova L, Malyukova N. The possibility of enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia. *Vrach*. 2018;(6):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
2. Шишкова ВН, Мартынов АИ. Перспективы в лечении астении врачами первичного звена: обзор результатов исследования ТОНУС. *Нервные болезни*. 2022;(1):50–61. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12411>.
Shishkova VN, Martynov AI. Perspectives for asthenia treatment by primary care physicians: a review of data from the TONUS clinical trial. *Nervous Diseases*. 2022;(1):50–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12411>.
3. Simani L, Ramezani M, Alavi I, Sagharichi V, Aalipour VF, Ghorbani F, Pakdaman H. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and

- post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol.* 2021;27(1):154–159. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00949-1>.
4. Драпкина ОМ, Шишкова ВН, Котова МБ. Психозомоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(10):3438. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
 5. Drapkina OM, Shishkova VN, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2022;21(10):3438. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
 6. Шишкова ВН, Мартынов АИ, Драницына БГ, Имамгаязова КЗ, Капустина ЛА. Вопросы коррекции астении в условиях реальной клинической практики у пациентов терапевтического профиля. *Терапия.* 2022;(7):129–139. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.129-139>.
 7. Shishkova VN, Martynov AI, Dranitsyna BG, Imamgayazova KE, Kapustina LA. Aspects of asthenia correction in real clinical practice in therapeutic patients. *Therapy.* 2022;(7):129–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.129-139>.
 8. Шабров АВ, Соловьева СЛ (ред.). *Астенические расстройства в терапевтической практике: руководство по диагностике и лечению.* СПб.: ООО «ИнформМед»; 2011. 287 с.
 9. Shtyrlin YG, Petukhov AS, Strelnik AD, Shtyrlin NV, Iksanova AG, Pugachev MV et al. Chemistry of pyridoxine in drug design. *Russ Chem Bull.* 2019;68(5):911–945. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2504-5>.
 10. Загубная ОА, Нарциссов ЯР. Молекулярные механизмы, лежащие в основе терапевтического действия витамина В6. *Фармация и фармакология.* 2022;10(6):500–514. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514>.
 11. Zagubnaya OA, Nartsissov YR. Molecular mechanisms underlying therapeutic action of vitamin B6. *Farmatsiya i Farmakologiya.* 2022;10(6):500–514. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514>.
 12. Dakshinamurti S, Dakshinamurti K. Antihypertensive and neuroprotective actions of pyridoxine and its derivatives. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(12):1083–1090. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0098>.
 13. Eichinger S. Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2004;33(5-6):342–344. <https://doi.org/10.1159/000083825>.
 14. Mascolo E, Verni F. Vitamin B6 and Diabetes: Relationship and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3669. <https://doi.org/10.3390/ijms21103669>.
 15. Du X, Yang Y, Zhan X, Huang Y, Fu Y, Zhang Z et al. Vitamin B6 prevents excessive inflammation by reducing accumulation of sphingosine-1-phosphate in a sphingosine-1-phosphate lyase – dependent manner. *J Cell Mol Med.* 2020;24(22):13129–13138. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15917>.
 16. Du YL, Ryan KS. Pyridoxal phosphate-dependent reactions in the biosynthesis of natural products. *Nat Prod Rep.* 2019;36(3):430–457. <https://doi.org/10.1039/c8np00049b>.
 17. Ueland PM, McCann A, Midttun Ø, Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol Aspects Med.* 2017;53:10–27. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.08.001>.
 18. Ali MA, Hafez HA, Kamel MA, Ghamry HI, Shukry M, Farag MA. Dietary vitamin B complex: orchestration in human nutrition throughout life with sex differences. *Nutrients.* 2022;14(19):3940. <https://doi.org/10.3390/nu14193940>.
 19. Clasen JL, Heath AK, Van Puyvelde H, Huybrechts I, Park JY, Ferrari P et al. A comparison of complementary measures of vitamin B6 status, function, and metabolism in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(1):338–347. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab045>.
 20. Fernstrom JD. Monosodium Glutamate in the Diet Does Not Raise Brain Glutamate Concentrations or Disrupt Brain Functions. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(5):43–52. <https://doi.org/10.1159/000494782>.
 21. Roberts A, Lynch B, Rietjens IMCM. Risk Assessment Paradigm for Glutamate. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(5):53–64. <https://doi.org/10.1159/000494783>.
 22. Cynober L. Metabolism of Dietary Glutamate in Adults. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(5):5–14. <https://doi.org/10.1159/000494776>.
 23. Wilson MP, Plecko B, Mills PhB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):629–646. <https://doi.org/10.1002/jimd.12060>.
 24. Машковцева ЕВ, Нарциссов ЯР. Молекулярные механизмы возможного применения метаболитов для профилактики, лечения и реабилитации пациентов с COVID-19. *Молекулярная медицина.* 2021;19(6):11–18. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-06-02>.
 25. Mashkovtseva EV, Nartsissov YR. Molecular mechanism of possible use of metabolites for prevention, therapy and rehabilitation of patients with COVID-19. *Molecular Medicine.* 2021;19(6):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-06-02>.
 26. Nartsissov YR. Amino Acids as Neurotransmitters. The Balance between Excitation and Inhibition as a Background for Future Clinical Applications. In: Heinbockel T, Weissert R (eds.). *COVID-19, Neuroimmunology and Neural Function.* IntechOpen; 2022. <https://doi.org/10.5772/intechopen.103760>.
 27. Nartsissov YR. Application of a multicomponent model of convectional reaction-diffusion to description of glucose gradients in a neurovascular unit. *Front Physiol.* 2022;13:843473. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.843473>.
 28. Шишкова ВН, Нарциссов ЯР, Титова ВЮ, Шешегова ЕВ. Молекулярные механизмы, определяющие применение комбинации глицина и цинка в коррекции основных проявлений стресса и тревоги. *Фармация и фармакология.* 2022;10(5):404–415. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415>.
 29. Shishkova VN, Nartsissov YR, Titova VYu, Sheshegova EV. Molecular mechanisms defining application of glycine and zinc combination in correction of stress and anxiety main manifestations. *Farmatsiya i Farmakologiya.* 2022;10(5):404–415. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Н. Шишкова, Я.Р. Нарциссов
 Концепция и дизайн исследования – В.Н. Шишкова, В.А. Шишков, Е.В. Машковцева
 Написание текста – В.Н. Шишкова, В.А. Шишков
 Сбор и обработка материала – В.Н. Шишкова, В.А. Шишков, Л.А. Капустина
 Обзор литературы – В.Н. Шишкова, Л.А. Капустина
 Перевод на английский язык – Е.В. Машковцева
 Анализ материала – В.Н. Шишкова, В.А. Шишков
 Статистическая обработка – В.Н. Шишкова
 Редактирование – В.Н. Шишкова, Е.В. Машковцева
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.Н. Шишкова, Я.Р. Нарциссов

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika N. Shishkova, Yaroslav R. Nartsissov
 Study concept and design – Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov, Elena V. Mashkovtseva
 Text development – Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov
 Collection and processing of material – Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov, Ludmila A. Kapustina
 Literature review – Veronika N. Shishkova, Ludmila A. Kapustina
 Translation into English – Elena V. Mashkovtseva
 Material analysis – Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov
 Statistical processing – Veronika N. Shishkova
 Editing – Veronika N. Shishkova, Elena V. Mashkovtseva
 Approval of the final version of the article – Veronika N. Shishkova, Yaroslav R. Nartsissov

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; veronika-1306@mail.ru

Шишков Всеволод Алексеевич, стажер отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; shishkov-1306@mail.ru

Капустина Людмила Анатольевна, к.м.н., научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; заведующая консультативным отделением, Городская поликлиника №69; 111401, Россия, Москва, ул. 2-я Владимирская, д. 31; ludakapustina@mail.ru

Машковцева Елена Валерьевна, к.ф.-м.н., директор, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики им. С.А. Гаспаряна медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mashkovtseva@icmph.ru

Нарциссов Ярослав Юрикович, к.ф.-м.н., доцент по специальности «Биофизика», заведующий сектором математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; руководитель группы, Группа биомедицинских исследований «БиДиФарма ГмбХ»; 22962, Германия, Зик, Бюльтбек, д. 5; yn_brg@icmph.org

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; veronika-1306@mail.ru

Vsevolod A. Shishkov, Trainee of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; shishkov-1306@mail.ru

Ludmila A. Kapustina, Cand. Sci. (Med.), Scientific Researcher of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; Head of the Advisory Department, City Polyclinic No. 69; 31, 2nd Vladimirskaia St., Moscow, 111401, Russia; ludakapustina@mail.ru

Elena V. Mashkovtseva, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Director, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics named after S.A. Gasparyan, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mashkovtseva@icmph.ru

Yaroslav R. Nartsissov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor in Biophysics, Head of the Department of Mathematical Modeling and statistical processing of results of Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology. 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; Group Leader, Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH; 5, Bültbek, Siek, 22962, Germany; yn_brg@icmph.org

Диагностика и лечение дорсалгии в амбулаторной практике

Ю.Н. Максимов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

О.А. Алексеева, <https://orcid.org/0000-0002-6060-8005>, oksanochka_alekseeva77@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме

Дорсалгия – неспецифическая боль в спине лидирует по числу обращений за медицинской помощью. На долю неспецифической скелетно-мышечной боли приходится до 80–90% случаев всех болевых синдромов. Боли в спине могут провоцироваться профессиональными статодинамическими перегрузками, нарушениями статики опорно-двигательного аппарата, воздействием холода и/или вибрации, избыточной массой тела, наследственными факторами и др. В амбулаторной практике врачам часто приходится встречаться с различными формами и клиническими проявлениями дорсалгии. Ведущая роль в постановке диагноза отводится физикальному исследованию пациента. При активном сборе жалоб и анамнеза врач имеет возможность выделить ведущую проблему, побудившую пациента обратиться за медицинской помощью, уточнить локализацию процесса, время возникновения и последовательность развития симптоматики, что позволяет во всей полноте представить себе картину заболевания и дифференцировать между собой одновременно протекающие нозологии. Выявление пораженной структуры, являющейся первопричиной скелетно-мышечной боли, не оказывает влияния на назначение базовой медикаментозной терапии, но совершенно необходимо при проведении локальной инъекционной терапии, а также ряда немедикаментозных методов лечения. Среди фармакологических препаратов, используемых для лечения скелетно-мышечной боли, приоритет сохраняется за НПВП, выбор которого в первую очередь диктуется его безопасностью. Благоприятный профиль безопасности препарата Нимесил® (нимесулид), подтвержден многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями. Нимесулид зарегистрирован в 50 странах для лечения болевых синдромов и является одним из наиболее часто назначаемых препаратов, что связано с его высокой эффективностью и способностью накапливаться в терапевтической концентрации в очаге воспаления. Помимо фармакотерапии, схема лечения скелетно-мышечной боли должна включать на паритетной основе и немедикаментозные методы лечения, позволяющие проводить коррекцию патобиомеханических изменений. При их игнорировании во многих случаях медикаментозное обезболивание не приводит к желаемому эффекту, что может способствовать хронизации боли. Описанный клинический случай иллюстрирует одновременное течение у пациентки двух вариантов дорсалгии, различных по локализации, клиническим проявлениям, степени выраженности и длительности течения.

Ключевые слова: дорсалгия, неспецифическая боль, боль в спине, скелетно-мышечная боль, диагностика, лечение, нимесулид

Для цитирования: Максимов ЮН, Алексеева ОА. Диагностика и лечение дорсалгии в амбулаторной практике. *Медицинский совет.* 2023;17(23):90–96. <https://doi.org/10.21518/ms2023-482>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and treatment of dorsalgia in outpatient practice

Yuri N. Maksimov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

Oksana A. Alekseeva, <https://orcid.org/0000-0002-6060-8005>, oksanochka_alekseeva77@mail.ru

Kazan State Medical Academy; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Dorsalgia – nonspecific back pain is the leader in the number of requests for medical help. Nonspecific musculoskeletal pain accounts for up to 80–90% of all pain syndromes. Back pain can be provoked by professional static-dynamic overloads, violations of the statics of the musculoskeletal system, exposure to cold and/or vibration, overweight, hereditary factors, etc. In outpatient practice, doctors often have to deal with various forms and clinical manifestations of dorsalgia. The leading role in the diagnosis is given to the physical examination of the patient. With the active collection of complaints and anamnesis, the doctor has the opportunity to identify the leading problem that prompted the patient to seek medical help, clarify the localization of the process, the time of occurrence and the sequence of symptoms, which allows you to fully imagine the picture of the disease and differentiate between simultaneously occurring nosologies. The identification of the affected structure, which is the root cause of musculoskeletal pain, does not affect the appointment of basic drug therapy, but it is absolutely necessary when conducting local injection therapy, as well as a number of non-drug treatment methods. Among the pharmacological drugs used to treat musculoskeletal pain, the priority remains for NSAIDs, the choice of which, first of all, is dictated by its safety. The favorable safety profile of Nimesil® (nimesulide) has been confirmed by numerous domestic and foreign studies. Nimesulide is registered in 50 countries for the treatment of pain syndromes, and is also used as an antipyretic and anti-inflammatory drug. According to the results of a study in the Russian Federation, Nimesil® (nimesulide) turned out

to be the most frequently prescribed drug, which is due to its high effectiveness and ability to accumulate in therapeutic concentration in the focus of inflammation. In addition to pharmacotherapy, the treatment regimen for musculoskeletal pain should include, on a parity basis, non-drug treatment methods that allow correction of pathobiomechanical changes. If ignored, in many cases, drug anesthesia does not lead to the desired effect, which can contribute to the chronization of pain. The described clinical case illustrates the simultaneous course of two variants of dorsalgia in the patient, different in localization, clinical manifestations, severity and duration of the course.

Keywords: dorsalgia, nonspecific pain, back pain, musculoskeletal pain, diagnosis, treatment, nimesulide

For citation: Maksimov YuN, Alekseeva OA. Diagnosis and treatment of dorsalgia in outpatient practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-482>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термин «дорсалгия», в буквальном переводе на русский язык означающий «боль в спине» (от лат. *dorsum* – спина и греч. *algos* – боль), на протяжении длительного времени широко используется как в научной литературе, так и в практической медицине. Однако при более детальном изучении вопроса можно сделать вывод, что данный термин разными авторами трактуется неодинаково. Наиболее часто встречаются два варианта интерпретации. В первом случае дорсалгия рассматривается более широко и включает в себя все виды боли в спине вне зависимости от уровня локализации и патогенетического варианта боли [1–5]. Данная точка зрения нашла отражение и в МКБ-10, где раздел М54 «Дорсалгия» включает паникулит, поражающий шейный отдел и позвоночник (М54.0), радикулопатию (М54.1), цервикалгию (М54.2), ишиас (М54.3), люмбаго с ишиасом (М54.4), боль внизу спины (М54.5), боль в грудном отделе позвоночника (М54.6), а также другую и неуточненную дорсалгии (М54.8 и М54.9). Во втором случае термин «дорсалгия» используется более узко, в качестве синонима неспецифической (скелетно-мышечной, ноцицептивной) боли в спине [6–9]. Этот вариант в отечественной научной литературе встречается наиболее часто. Неспецифическая боль в спине – дорсалгия является преобладающей причиной обращения за медицинской помощью среди пациентов с болевыми синдромами.

По данным Росстата, в 2021 г. патология костно-мышечной системы, включая дорсалгии, составила около 7% случаев общей заболеваемости в Российской Федерации [10]. Единичные эпизоды дорсалгии отмечали 84% взрослых жителей нашей страны, периодически повторяющиеся боли в спине беспокоили 28,4% [11]. В целом на долю неспецифической скелетно-мышечной боли приходится 80–90% случаев всех болевых синдромов [12, 13]. Провоцировать боли в спине могут профессиональные статодинамические перегрузки, нарушения статики опорно-двигательного аппарата, длительное воздействие холода и/или вибрации, избыточная масса тела, наследственные факторы и др. [14]. В зависимости от уровня локализации вертебрального синдрома дорсалгии делятся на цервикалгию, торакалгию, люмбалгию, а при наличии экстравертебрального синдрома (исключая радикулопатию) дополняются следующими формами: цервикокраниалгия, цервикобрахиалгия, люмбоишиалгия.

Здесь снова необходимо подчеркнуть, что термином «люмбоишиалгия» обозначается неспецифическая боль в нижней части спины с иррадиацией в нижнюю конечность, невзирая на то что в самом термине содержится намек на вовлечение в процесс седалищного нерва, т. е. седалищную невралгию. В то время как мононевропатия седалищного нерва в МКБ-10 имеет отдельные рубрикации – G57.0 «Поражение седалищного нерва» и М54.3 – «Ишиас».

Если термин «дорсалгия» использовать для обозначения всех видов боли в спине, о чем уже говорилось выше, справедливым становится деление дорсалгий на первичные и вторичные. Тогда под первичными дорсалгиями понимают скелетно-мышечные (неспецифические) боли в спине, а к вторичным относят боли, вызываемые специфическими факторами: травмами, инфекциями, опухолями, остеопорозом и т. д. Частота встречаемости вторичных дорсалгий не превышает 1–2% [12, 13], но именно с исключения специфической и невропатической боли начинается выполнение диагностического алгоритма. Для этого применяется система «красных флажков», позволяющая с высокой степенью вероятности заподозрить у пациента наличие потенциально опасной патологии. В этом случае без промедления проводится обследование пациента с использованием методов лабораторной и нейровизуализационной диагностики и назначается консультация профильного специалиста. Если «знаки угрозы» отсутствуют, боль в спине считается неспецифической, то проведение терапии возможно без дополнительного обследования [15]. В этой связи большая роль отводится тщательному проведению всех этапов физического исследования пациента, которое позволяет выявить пораженную структуру скелетно-мышечной системы, являющуюся первопричиной боли. Понимание данного вопроса не оказывает влияния на назначение базовой медикаментозной терапии, но является важным при проведении локальной инъекционной терапии, а также ряда немедикаментозных методов лечения [6, 16–25]. Физикальное исследование проводится по общепринятой схеме и включает в себя последовательное выполнение следующих пунктов: ознакомление с жалобами на момент обращения; сбор анамнеза с тщательным изучением последовательности развития клинических проявлений заболевания; проведение осмотра в статике и динамике; тестирование объема движения в позвоночнике в целом (глобальные двигательные тесты),

в отдельных регионах и позвоночно-двигательных сегментах; пальпацию всех доступных элементов позвоночника и конечностей (при необходимости); исследование тонуса и силы мышц; проведение специальных тестов; исследование чувствительной и рефлекторной функций. Анализ полученных результатов физикального исследования позволяет выставить клинический диагноз и разработать схему терапии. При недостаточности информации и подтверждения которого назначаются необходимые дополнительные методы исследования.

В практической медицине не редки случаи, когда у пациента наблюдается одновременное течение нескольких вариантов дорсалгии, различающихся по локализации, длительности течения, степени выраженности клинических проявлений. С целью иллюстрации особенностей диагностики и лечения подобной патологии приводится клинический случай из амбулаторной практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На амбулаторный прием к врачу-неврологу обратилась пациентка 48 лет с жалобами на боли во всем позвоночнике, которые отдавали в правую ногу. Со слов пациентки, она заболела около 3 нед. назад, после уборки снега возле дома. Во время дальнейшей беседы выяснилось, что боли локализуются в шейном, поясничном и крестцовом отделах позвоночника, с преобладанием на момент обращения в нижней части спины. Также было установлено, что боль в шее и нижней части спины имеют различные характеристики, что позволило разделить их на два варианта дорсалгии. Боль в нижней части спины (БНЧС) впервые появилась около 8 лет назад, когда у пациентки значительно возросла физическая нагрузка в связи с переездом из квартиры в загородный дом. Боли носили периодический характер, обострения наблюдались 1–2 раза в год и всегда вызывались подъемом тяжести или длительной работой в положении наклона. В первые годы боль была слабовыраженной, не требовала какого-либо лечения и самостоятельно купировалась на протяжении 1–3 дней. В дальнейшем частота обострений увеличилась до 4–5 за год, выраженность боли также возросла и для ее купирования требовалось применение мазей или гелей, содержащих НПВП. Последнее обострение, которое побудило обратиться за медицинской помощью, было наиболее выраженным из всех предыдущих эпизодов. На момент начала пациентка ретроспективно оценила выраженность боли в 70 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а после трехнедельного курса самостоятельного лечения уменьшилась до 50 мм. Характер и локализация боли тоже претерпели изменения. Если в начале обострения боль была постоянной, ноющей, с периодическими прострелами, которые возникали при движении и локализовались в области поясничного отдела позвоночника, то к концу третьей недели они стали периодическими, возникая только в начале движения после длительного пребывания в неподвижном положении, при этом пациентка

отмечала, что они опустились ниже и стали отдавать в правую ногу, иногда сопровождаясь неприятными ощущениями в виде покалывания и онемения. Боль уменьшалась спустя некоторое время от начала движения.

Боль в шее имела более длительную историю. Появлению боли предшествовал период дискомфорта, который пациентка ощущала в шейно-воротниковой зоне после долгого сидения за письменным столом в старших классах школы. Во время учебы в университете это неприятное ощущение постепенно усилилось, и ко второму-третьему курсу пациентка уже описывала его как «боль». По данному вопросу она обращалась в студенческую поликлинику, где ей было рекомендовано чаще делать перерывы во время работы за письменным столом и компьютером и периодически проводить массаж шейно-воротниковой зоны. В дальнейшем, работая экономистом, пациентка нередко испытывала боли в шее, затылочной области и надплечьях, возникающие на фоне длительной статической нагрузки. Обычно боль не превышала 20–30 мм по ВАШ, купировалась самостоятельно после смены положения и разминки. При возможности, 1–2 раза в год, с профилактической целью посещала массажистку, которая проводила массаж шейно-воротниковой области. Пациентка отметила, что после начала последнего обострения БНЧС дискомфорт и боль в шее также стали возникать в течение рабочего дня значительно чаще, что потребовало сократить интервал между перерывами для разминки во время работы за компьютером. Интенсивность боли при этом не изменилась.

Из сопутствующих заболеваний имелись миопия слабой степени и нарушение осанки, которые были выявлены в детском возрасте.

Ниже приведены результаты физикального исследования. Пациентка правильного, астенического телосложения. Кожные покровы чистые. Функция ходьбы не нарушена. При осмотре в статике определяется незначительное отклонение общего центра тяжести тела вперед-вправо, уплощение физиологических изгибов позвоночника на всем протяжении («плоская спина»), С-образный анталгический сколиоз I степени вершиной влево на уровне LIII, протракция головы, горизонтальный таз на фоне гипотонии мышц живота, комбинированное плоскостопие I–II степени. При выполнении глобальных двигательных тестов наблюдалось ограничение флексии и латерофлексии влево. Тесты на гипермобильность суставов (критерии Бейтона) были положительны в 7 случаях из 9 возможных. Исследование шейного отдела позвоночника (ШОП) выявило легкое ограничение экстензии и ротации вправо шейного отдела позвоночника, болезненность остистых отростков CIII–CVI, межпозвонковых суставов CIII–CIV, CV–CVI, ременных мышц головы и шеи, мышц, поднимающих лопатку и нисходящих порций трапециевидной мышцы с обеих сторон, укорочение тех же мышц, функциональный блок позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) CIII–CIV, CV–CVI. На уровне поясничного отдела позвоночника (ПОП) определялась болезненность костных структур: остистых отростков LIII, LIV легкой степени и выраженная – правого крестцово-подвздошного

сочленения (КПС). Исследование ПДС ПОП указало на наличие функционального блока в сегменте LIII-LIV. Провокационные тесты по Laslett на дисфункцию КПС, как возможную причину БНЧС, были положительны справа в 4 случаях из 5. Также справа дали положительный результат тесты флексии (стоя), Патрика, Жиллета, шага вперед. Пальпация мышц показала наличие гипертонуса квадратной мышцы поясницы, подвздошно-поясничной, малой и средней ягодичных мышц справа, что было также подтверждено проведением соответствующих тестов на их укорочение. Помимо этого, в передних волокнах малой ягодичной мышцы справа была выявлена активная триггерная зона (ТЗ), раздражение которой вызывало развитие типичного паттерна отраженной боли по заднебоковой поверхности правой ягодицы, бедра и голени. В этой же области, не соответствующей зоне иннервации какого-либо дерматомы, при раздражении ТЗ у пациентки возникали неприятные ощущения, отличные от боли, которую она описывала как покалывание, ползание мурашек и онемение. Исследование поверхностной чувствительности давало недостоверную картину гиперестезии в указанной области. Изменений со стороны рефлекторной сферы выявлено не было. Объем полученной информации позволил выставить клинический диагноз без проведения какого-либо дополнительного обследования. Основной диагноз: «Боль в нижней части спины (M54.5). Миофасциальный болевой синдром с наличием активной триггерной зоны в малой ягодичной мышце справа. Мышечно-тонический синдром в квадратной мышце поясницы, подвздошно-поясничной, средней ягодичной мышцах справа. Функциональное блокирование КПС справа и ПДС LIII-LIV. Нестабильность поясничного отдела позвоночника. Хроническое течение. Обострение. Слабо выраженные клинические проявления. Цервикалгия (M54.2). Мышечно-тонический синдром в ременных мышцах головы и шеи, мышцах, поднимающих лопатку, и нисходящих порциях трапецевидной мышцы с обеих сторон. Функциональное блокирование ПДС CIII-CIV, CV-CVI. Нестабильность шейного отдела позвоночника. Хроническое течение. Обострение. Умеренно выраженные клинические проявления». Сопутствующий диагноз: «Синдром гипермобильности суставов. Нарушение осанки в форме уплощения физиологических изгибов позвоночника («плоская спина»). Комбинированное плоскостопие I-II степени. Миопия слабой степени».

Рекомендованное лечение соответствовало выставленному клиническому диагнозу и было направлено на решение конкретных задач. Так как оба варианта дорсалгии у нашей пациентки были представлены неспецифической болью, с целью эффективного обезболивания был назначен препарат нимесулида – Нимесил®, в суточной дозировке 200 мг, разделенной на 2 приема, длительностью 7 дней. Для воздействия на мышечно-тонический синдром, который имелся как в регионе шеи, так и в нижней части спины, был рекомендован препарат группы миорелаксантов. Также на укороченные мышцы воздействовали мягкотканевыми и релаксационными техниками

мануальной терапии. С целью инактивации ТЗ в малой ягодичной мышце, отраженная боль от которой симулировала невропатический вариант боли, дополнительно применялся метод «сухой иглы». Для восстановления физиологического объема движения в заблокированных суставах использовали артикуляционные техники мануальной терапии.

Контроль эффективности лечения, проведенный через 7 дней от начала терапии, показал уменьшение БНЧС до 20 мм по ВАШ. Болевой синдром в ШОП полностью купировался. Объем движений в ШОП восстановился до нормального, в ПОП – значительно увеличился. Практически во всех заинтересованных мышцах произошел регресс мышечно-тонического синдрома, за исключением малой ягодичной мышцы справа, в которой тонус снизился, но не достиг нормы. При этом ТЗ в указанной мышце перешла из активной в латентную форму, что привело к исчезновению отраженной боли. Пациентка была полностью удовлетворена результатами лечения, что в совокупности с объективными данными позволило закончить курс лечения.

Пациентке было рекомендовано исключить длительные статические нагрузки на позвоночник и работу в нефизиологическом положении, организовать рабочее место в соответствии с требованиями эргономики, постоянно носить ортопедические стельки, а также заняться ЛФК с целью устранения мышечного дисбаланса в регионе шеи, поясницы, таза и нижних конечностей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай описывает сочетанное течение у пациентки двух вариантов дорсалгии, которые различались по локализации, клиническим проявлениям, степени выраженности и длительности течения. С подобными пациентами врачам часто приходится встречаться в амбулаторной практике. При пассивном сборе жалоб и анамнеза пациент предоставляет информацию в субъективном изложении, что может не соответствовать действительности и в дальнейшем приводить к ошибкам в диагностике и тактике лечения. В нашем случае пациентка изначально предъявляла жалобы на боль во всем позвоночнике с иррадиацией в ногу. Подобная картина более характерна для системного воспалительного процесса, что требует незамедлительного проведения достаточно обширного спектра исследований и консультации специалистов. При активном сборе жалоб и анамнеза врач имеет возможность выделить ведущую проблему, побудившую пациента обратиться за медицинской помощью, уточнить локализацию процесса, время возникновения и последовательность развития симптоматики, что позволяет во всей полноте представить себе картину заболевания и дифференцировать между собой одновременно протекающие нозологии. В приведенном примере это помогло первоначальное предположение о наличии распространенного заболевания позвоночника изменить в пользу двух различных форм дорсалгии. Вполне уместен вопрос: «Насколько

необходимо и целесообразно проводить довольно трудоемкий и требующий временных затрат диагностический поиск, если итогом является выделение двух форм дорсалгии, т. е. неспецифической боли, лечение которой осуществляется по единой схеме?» [15]. Ответ очевиден. Для назначения медикаментозного лечения это нецелесообразно. А для локального воздействия, будь то инъекционная терапия или немедикаментозные методики, такие как мануальная терапия, физиотерапия, массаж, рефлексотерапия, лечебная гимнастика, кинезиотерапия и т. д., просто необходимо. В лечении скелетно-мышечной боли значительная роль принадлежит коррекции патобиомеханических изменений. При их игнорировании во многих случаях медикаментозное обезболивание не приводит к желаемому эффекту, что может способствовать хронизации боли. В нашем случае лечение топической формой НПВП, которое обычно быстро купировало обострение, оказалось малоэффективным. Одной из возможных причин этого могли являться выявленные в ходе проведенного исследования патобиомеханические изменения, устранение которых в совокупности с изменением фармакологической формы и самого НПВП привело к быстрому регрессу болевого синдрома.

НПВП в амбулаторной практике занимают одно из первых мест по количеству назначений. В клинической практике более 40 лет используется нимесулид, который зарегистрирован в 50 странах для лечения болевых синдромов, а также применяется в качестве жаропонижающего и противовоспалительного препарата. В Российской Федерации Нимесил® (нимесулид), по данным исследования «ДИНАМО», оказался наиболее часто назначаемым препаратом [26], что связано с его высокой эффективностью и способностью накапливаться в терапевтической концентрации в очаге воспаления [27]. Благоприятный профиль безопасности препарата Нимесил® подтвержден многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями [26, 28–31].

Нимесулид воздействует на обе формы ЦОГ, но сила ингибции ЦОГ-2 многократно (до 20 раз) превышает ингибцию ЦОГ-1 [32–34]. Также имеются данные о широком спектре противовоспалительных механизмов нимесулида, не связанных с ЦОГ. Среди них можно отметить способность к снижению активности провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α ; металлопротеиназ;

содержания субстанции Р; высвобождение гистамина тучными клетками и др. [35–39]. Сочетание указанных механизмов объясняет высокую противовоспалительную, анальгетическую и жаропонижающую эффективность нимесулида, не уступающую неселективным НПВП [40]. Низкий уровень кислотности, умеренная липофильность, короткий период полувыведения обеспечивают малую частоту развития нежелательных явлений [29–31].

Нимесил® производится в форме гранул для приготовления суспензии. В одном саше содержится 100 мг нимесулида. Содержимое одного саше растворяют в 100 мл воды комнатной температуры и полученную суспензию принимают перорально 2 раза в день. Суточная дозировка составляет 200 мг. Длительность приема препарата Нимесил® не должна превышать 15 дней. Важно, что пациентам с нарушениями функции почек и лицам пожилого возраста не требуется проводить коррекцию дозы. Поступление препарата Нимесил® в организм в форме суспензии способствует его быстрой абсорбции и высокой биодоступности, что влияет на скорость наступления эффекта. Указанные свойства дают возможность применять Нимесил® для лечения острой и хронической боли. Особо примечательно, что Нимесил® – один из немногих препаратов, разрешенных к использованию в педиатрической практике с 12 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В амбулаторной практике врачам часто приходится встречаться с различными формами и клиническими проявлениями дорсалгии. Активный сбор жалоб и анамнеза дает значительно больший объем информации, необходимый для постановки правильного диагноза, на основании которого должно базироваться адекватное лечение. Схема терапии СМБ должна включать фармакологические и немедикаментозные методы лечения на паритетной основе. Среди фармакологических препаратов, используемых для лечения СМБ, приоритет сохраняется за НПВП. Выбор НПВП диктуется в первую очередь его безопасностью. Фармакологическая форма препарата может оказывать влияние на эффективность обезболивания.



Поступила / Received 23.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.12.2023

Принята в печать / Accepted 14.12.2023

Список литературы / References

- Кукушкин МЛ. Боль в спине: мишени для патогенетической терапии. *РМЖ*. 2011;19(30):1862–1866. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Boly_v_spine_misheni_dlya_patogeneticheskoy_terapii/. Kukushkin ML. Back pain: targets for pathogenetic therapy. *RMJ*. 2011;19(30):1862–1866. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Boly_v_spine_misheni_dlya_patogeneticheskoy_terapii/.
- Кукушкин МЛ, Табеева ГР, Подчуфарова ЕВ. *Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение: клинические рекомендации*. М.: ИМА-Пресс. 2014; 64 с.
- Садохва КА, Головкин АМ, Варикаш МС. Некоторые аспекты вторичной дорсалгии. *Медицинские новости*. 2019;(2):29–34. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8597>. Sadokha KA, Golovko AM, Varikash MS. Some aspects of secondary dorsalgia. *Meditsinskie Novosti*. 2019;(2):29–34. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8597>.
- Меркулов ЮА, Гамбург АМ, Лезина ДС, Федорова АН, Онсин АА, Меркулова ДМ. Оптимизация диагностики и лечения дорсалгии в условиях реальной клинической практики: вторичная конечная точка многоцентрового наблюдательного исследования ДОРИСС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):73–82. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312302173>. Merkulov YuA, Gamburg AM, Lezina DS, Fedorova AN, Onsin AA, Merkulova DM. Optimizing the diagnosis and treatment of dorsalgia in real-world clinical practice: the secondary endpoint of the DORISS multicenter observational study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(2):73–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312302173>.
- Климычева МБ. Комплексный подход в лечении вертеброгенной боли. *Лечащий врач*. 2023;10(26):32–37. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.005>.

- Klimycheva MB. An integrated approach to the treatment of vertebrogenic pain. *Lechaschi Vrach*. 2023;10(26):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.005>.
6. Баринов АН, Жестикова МГ. Современные методы эффективной терапии дорсалгий. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(13):38–47. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sovremennye_metody_effektivnoy_terapii_dorsalgii.html?sphrase_id=81308.
 - Barinov AN, Zhestikova MG. Modern methods of effective treatment of dorsalgia. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;(13):38–47. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sovremennye_metody_effektivnoy_terapii_dorsalgii.html?sphrase_id=81308.
 7. Камчатнов ПР, Абусева БА, Ханмурзаева СБ. Выбор тактики лечения для пациента с дорсалгией. *Нервные болезни*. 2020;(2):53–59. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12180>.
 - Kamchatnov PR, Abusueva BA, Khanmurzaeva SB. Choosing treatment tactics for a patient with dorsalgia. *Nervous Diseases*. 2020;(2):53–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12180>.
 8. Капустина НВ, Хафизов НН, Пискунова ЛГ. Особенности комплексного подхода к лечению пациентов с дорсалгией. *РМЖ*. 2016;(20):1375–1378. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/zabolevaniya_kostno_myshechnoy_sistemy/Osobennosti_kompleksnogo_podhoda_k_lecheniyu_pacientov_s_dorsalgiei/.
 - Kapustina NV, Khafizov NN, Piskunova LG. Complex management approach to lower back pain. *RMJ*. 2016;(20):1375–1378. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/zabolevaniya_kostno_myshechnoy_sistemy/Osobennosti_kompleksnogo_podhoda_k_lecheniyu_pacientov_s_dorsalgiei/.
 9. Чугунов АВ, Камчатнов ПР. Применение комбинированных лекарственных препаратов для лечения пациентов с острой дорсалгией. *РМЖ*. 2021;(5):50–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_kombinirovannykh_lekarstvennykh_preparatov_dlya_lecheniya_pacientov_s_ostroy_dorsalgiei/.
 - Chugunov AV, Kamchatnov PR. The use of combined drugs for the treatment of patients with acute dorsalgia. *RMJ*. 2021;(5):50–54. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_kombinirovannykh_lekarstvennykh_preparatov_dlya_lecheniya_pacientov_s_ostroy_dorsalgiei/.
 10. Смельов ПА, Никитина СЮ, Агеева ЛИ, Александрова ГА, Голубев НА, Кириллова ГН и др. *Здоровохранение в России 2021*. М.: 2021. 173 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2021.pdf>.
 11. Давыдов ОС. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли*. 2015;48(3-4):11–18. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
 - Davydov OS. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia, according to the data of the global burden of disease study in the period 1990 to 2013. *Russian Journal of Pain*. 2015;48(3-4):11–18. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
 12. Маневич ТМ, Мхитарян ЭА, Наумов АВ. Перспективы таргетной терапии неспецифической боли в спине: обзор последних публикаций. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(3):321–326. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-313-318>.
 - Manevich TM, Mkhitaran EA, Naumov AV. Perspectives of targeted therapy for nonspecific back pain: a review of recent publications. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(3):321–326. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-313-318>.
 13. Садохва КА. Боль в спине: эпидемиология, клинические проявления, классификация. *Лечебное дело*. 2016;6(52):53–56. Режим доступа: https://lech-deloby/wp-content/uploads/content/ld_6_52_2016.jpg.
 - Sadokha K.A., Golovko A.M. Back pain: epidemiology, clinical manifestations, and classification. *Lechebnoe Delo*. 2016;6(52):53–56. (In Russ.) Available at: https://lech-deloby/wp-content/uploads/content/ld_6_52_2016.jpg.
 14. Рябоконов ИВ, Акарачкова ЕС. Комплексная терапия болевого синдрома при дорсалгиях. *Терапия*. 2016;3(7):32–39. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/33290>.
 - Ryabokon IV, Akarachkova ES. Complex therapy of pain syndrome in dorsalgia. *Therapy*. 2016;3(7):32–39. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/33290>.
 15. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Баринов АН, Барулин АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
 - Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alekseeva LI, Barinov AN, Barulin AE et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
 16. Девликамова ФИ, Хайбуллина ДХ, Максимов ЮН, Губеев БЗ. Цервикокраниалгия: множество причин, одна проблема. *РМЖ*. 2019;(9):4–10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Cervikokranialgiya_mnoghestvo_prichin_odna_problema/.
 - Devlikamova FI, Khaybullina DKH, Maximov YuN, Gubeyev BE. Cervicocranialgia: a multitude of reasons, but only one issue. *RMJ*. 2019;(9):4–10. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Cervikokranialgiya_mnoghestvo_prichin_odna_problema/.
 17. Дадашева МН, Агафонов ВВ, Шевцова НН. Неврологические аспекты и принципы купирования боли при шейно-плечевом синдроме (цервикобрахиалгии). *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(1):28–34. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nevrologicheskie_aspekty_i_printsipy_kupirovaniya_boli_pri_sheynoplechevom_sindrome_tservikobrachial.html.
 - Dadasheva MN, Agafonov BV, Shevtsova NN. Neurological Issues and Principles for Pain Relief during Cervicobrachial Syndrome (Cervicobrachialgia). *Effective Pharmacotherapy*. 2015;(1):28–34. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nevrologicheskie_aspekty_i_printsipy_kupirovaniya_boli_pri_sheynoplechevom_sindrome_tservikobrachial.html.
 18. Саковец ТГ, Хузина ГР, Барышева ЕН. Особенности терапии при боли в спине у больных с фасеточным синдромом. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(5):74–80. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).74-80](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).74-80).
 - Sakovets TG, Khuzina GR, Barysheva EN. Specifics of therapy for back pain in patients with facet syndrome. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(5):74–80. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).74-80](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).74-80).
 19. Максимов ЮН, Хайбуллина ДХ, Мансуров ДМ. Дифференциальный диагноз и лечение боли в шее. *Медицинский совет*. 2022;16(2):52–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-52-62>.
 - Maksimov YuN, Khaibullina DKH, Mansurov DM. Differential diagnosis and treatment of neck pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):52–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-52-62>.
 20. Driessen MT, Lin CW, van Tulder MW. Cost-effectiveness of conservative treatments for neck pain: a systematic review on economic evaluations. *Eur Spine J*. 2012;21(8):1441–1450. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2272-5>.
 21. Максимов ЮН, Хайбуллина ДХ. Комплексный миофасциальный болевой синдром. *Мануальная терапия*. 2023;90(2):54–61. Режим доступа: <https://mtj.editorum.ru/ru/nauka/article/69955/view>.
 - Maksimov YuN, Khaibullina DKH. Complex myofascial pain syndrome. *Manual Therapy*. 2023;90(2):54–61. (In Russ.) Available at: <https://mtj.editorum.ru/ru/nauka/article/69955/view>.
 22. Irnich D, Behrens N, Molzen H, König A, Gleditsch J, Krauss M et al. Randomised trial of acupuncture compared with conventional massage and "sham" laser acupuncture for treatment of chronic neck pain. *BMJ*. 2001;322(7302):1574–1578. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7302.1574>.
 23. Hoving JL, de Vet HC, Koes BW, Mameren Hv, Devillé WL, van der Windt DA et al. Manual therapy, physical therapy, or continued care by the general practitioner for patients with neck pain: long-term results from a pragmatic randomized clinical trial. *Clin J Pain*. 2006;22(4):370–377. <https://doi.org/10.1097/01.aip.0000180185.79382.3f>.
 24. Девликамова ФИ, Максимов ЮН, Хайбуллина ДХ. Коморбидность при боли в спине. *Медицинский совет*. 2023;17(10):65–71. <https://doi.org/10.21518/ms2023-241>.
 - Devlikamova FI, Maksimov YuN, Khaibullina DKH. Comorbidity in back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-241>.
 25. Парфенов ВА, Ламкова ИА. Хроническая скелетно-мышечная поясничная боль: коморбидные нарушения и терапия. *Медицинский совет*. 2021;(10):34–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-34-41>.
 - Parfenov VA, Lamkova IA. Chronic musculoskeletal low back pain: comorbid disorders and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(10):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-34-41>.
 26. Алексеева ЛИ, Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС, Шарапова ЕН, Маркелова ЕП, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(4):64–72. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1152>.
 - Alekseeva LI, Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, Sharapova EN, Markelova EP, Nasonov EL. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1152>.
 27. Bunczak-Reeh MA, Hargreaves KM. Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endod*. 1998;24(12):822–825. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(98\)80010-1](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(98)80010-1).
 28. Каратеев АЕ. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против». *Современная ревматология*. 2008;2(1):70–78. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-463>.
 - Karateev AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in present-day clinical practice: pro more than con. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2008;2(1):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-463>.

29. Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(5):467–486. <https://doi.org/10.1211/0022357001774255>.
30. Rainsford KD. Nimesulide: overview of properties and applications. *Drugs Today*. 2001;37:3–7.
31. 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>.
32. García-Nieto R, Pérez C, Checa A, Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(1):14–18. https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl_1.14.
33. Famaey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm Res*. 1997;46(11):437–446. <https://doi.org/10.1007/s000110050221>.
34. Bennett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(2):277–286. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.2.277>.
35. Mukherjee P, Rachita C, Aisen PS, Pasinetti GM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(1):7–11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296547>.
36. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloproteinase synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs*. 1993;46(1):34–39. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00008>.
37. Facino RM, Carini M, Aldini G. Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs*. 1993;46(1):15–21. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00005>.
38. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*. 2007;61(8):1270–1277. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x>.
39. Shah AA, Murray FE, Fitzgerald DJ. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase-2 selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(1):19–23. https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl_1.19.
40. Насонов ЕЛ. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *РМЖ*. 2001;(15):636. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnosty_i_perenosimosty_nesteroidnogo_protivovospalitel'nogo_preparata_Nimesulid_novye_dannye/.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Н. Максимов

Написание текста – Ю.Н. Максимов, О.А. Алексеева

Сбор и обработка материала – О.А. Алексеева

Обзор литературы – Ю.Н. Максимов

Перевод на английский язык – Ю.Н. Максимов

Анализ материала – Ю.Н. Максимов, О.А. Алексеева

Редактирование – Ю.Н. Максимов

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Н. Максимов, О.А. Алексеева

Contribution of authors:

Concept of the article – Yuri N. Maksimov

Text development – Yuri N. Maksimov, Oksana A. Alekseeva

Collection and processing of material – Oksana A. Alekseeva

Literature review – Yuri N. Maksimov

Translation into English – Yuri N. Maksimov

Material analysis – Yuri N. Maksimov, Oksana A. Alekseeva

Editing – Yuri N. Maksimov

Approval of the final version of the article – Yuri N. Maksimov, Oksana A. Alekseeva

Информация об авторах:

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; yuri_maximov@mail.ru

Алексеева Оксана Александровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; oksanochka_alekseeva77@mail.ru

Information about the authors:

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

Oksana A. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; oksanochka_alekseeva77@mail.ru

Антитромбоцитарная терапия в профилактике повторного ишемического инсульта

Н.В. Пизова, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Инсульт, включая ишемические и геморрагические события, является значимой причиной среди всех смертей во всем мире. В настоящее время это наиболее распространенная причина инвалидности. В нелеченых случаях с недавним инсультом или транзиторной ишемической атакой риск рецидива является самым высоким. Повторный инсульт встречается примерно в 30% случаев, приводя к ухудшению неврологической симптоматики или даже летальному исходу. Поэтому первичная профилактика первого инсульта и вторичная профилактика повторного инсульта являются первоочередной задачей. Первичная профилактика ишемического инсульта включает модификацию образа жизни и диеты, лечение факторов риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и нарушения липидного обмена, антитромбоцитарную терапию для пациентов с высоким сосудистым риском и антикоагулянтную терапию при фибрилляции предсердий. Вторичная профилактика ишемического инсульта включает в себя дополнительно операцию на сонной артерии у симптомных пациентов. До 90% всех инсультов можно предотвратить, и они связаны с основными модифицируемыми факторами риска. Оптимальная профилактика инсульта требует гармоничного, комплексного подхода к просвещению о риске инсульта и здоровом образе жизни, простого скрининга и ведения пациентов на предмет наличия в анамнезе модифицируемых и поддающихся лечению причинных факторов риска, а также улучшения социальных и экологических факторов. Прогноз пациентов после перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки улучшается при приеме антиагрегантов в зависимости от подтипа. Изучение современных данных о рецидиве инсульта и смертности важны для изучения тенденций, факторов риска и эффектов лечения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, риск повторного инсульта, модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, антитромбоцитарная терапия

Для цитирования: Пизова НВ. Антитромбоцитарная терапия в профилактике повторного ишемического инсульта. *Медицинский совет.* 2023;17(23):98–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-459>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Antiplatelet therapy in the prevention of recurrent ischemic stroke

Nataliia V. Pizova, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Stroke that includes both ischemic and hemorrhagic events is a major cause of death worldwide. It is currently the most common cause of disability. The risk of recurrence is the highest among cases where a recent stroke or transient ischemic attack was left untreated. In about 30% of these cases, a recurrent stroke leads to the worsening neurological symptoms or even death. Therefore, primary prevention of first stroke and secondary prevention of recurrent stroke are a top priority. Primary prevention of ischemic stroke includes lifestyle modification and diets, treatment of risk factors including hypertension, diabetes mellitus and lipid disorders, antiplatelet therapy for high vascular risk patients, and anticoagulation therapy in atrial fibrillation. Secondary prevention of ischemic stroke includes additional carotid surgery in symptomatic patients. Up to 90% of all strokes are preventable, and attributable to major modifiable risk factors. Optimal stroke prevention requires a harmonious, integrated approach to educating about stroke risk and healthy lifestyle, simple screening and management of patients for a history and presence of modifiable and treatable causal risk factors, and improving social and environmental factors. Intake of antiplatelet agents according to the subtype improves the prognosis of patients after an ischemic stroke or transient ischemic attack. Current data on stroke recurrence and mortality are important to examine trends, risk factors, and treatment effects.

Keywords: ischemic stroke, risk of recurrent stroke, modifiable and unmodified risk factors, antiplatelet therapy

For citation: Pizova NV. Antiplatelet therapy in the prevention of recurrent ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-459>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является частым неотложным состоянием, бремя которого ежегодно возрастает [1]. В 2019 г. было зарегистрировано 12,2 млн случаев инсульта, что делает его второй по значимости причиной смерти в мире и третьей по значимости причиной смерти и инвалидности вместе взятых. Ишемический инсульт (ИИ) является наиболее распространенным типом инсульта [2, 3]. Связанное с инсультом социально-экономическое бремя огромно. Так, в Великобритании совокупная стоимость инсульта, включая долгосрочное медицинское обслуживание, реабилитацию и потерю работы, оценивается в 25,6 млрд фунтов стерлингов в год [4].

ИИ является наиболее распространенным подтипом и составляет около 65% всех случаев инсульта в мире и до 87% всех случаев инсульта в странах с высоким уровнем дохода [5–7]. Инсульт является четвертой по значимости причиной смерти и самой распространенной причиной неврологической инвалидности у взрослых¹ [8]. Стандартизированная по возрасту частота инсульта и постинсультная смертность в последние десятилетия снизились с более благоприятными тенденциями в странах с высоким уровнем дохода [9–13]. Успехи в области первичной и вторичной профилактики, включая улучшение контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), были названы вероятными причинами снижения частоты инсультов [14, 15]. Тем не менее по-прежнему существует значительный разрыв между контролем факторов риска в соответствии с рекомендациями и реальной профилактикой инсульта [16]. Лечение артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД), нарушений сердечного ритма, прекращение курения являются основой для снижения частоты повторных инсультов [17].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Несмотря на то что за последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс во вторичной профилактике инсульта, во всем мире существует определенный риск развития повторных инсультов. В недавно опубликованном метаанализе 26 исследований, рассматривающих частоту развития повторного инсульта (в период с 1997 по 2019 г.), было описано, что частота рецидивов инсульта варьирует от 5,7 до 51,3%. По данным этого метаанализа, частота рецидивов с учетом подтипов инсульта, согласно критериям TOAST, составила в течение одного года от 5,7 до 17,7%, двухлетняя частота рецидивов – в диапазоне от 9,5 до 21,3%, трехлетняя частота – от 8,8 до 36,5%, пятилетняя частота – в диапазоне от 14 до 26%, в течение 10 лет – 51,3% [18]. В другом исследовании показано, что частота рецидивов инсульта через 1, 2, 3, 5 и 10 лет после первого ИИ составляет 10,4, 16,1, 16,7, 14,8 и 12,9% соответственно [19].

По данным шведского регистра инсульта (Riksstroke), в 2010–2019 гг. среди пациентов ≥ 18 лет было зарегистрировано 201 316 случаев ИИ, в т. ч. 153 865 (76,4%) случаев первого в истории ИИ и 46 248 (23,0%) случаев повторного ИИ [5]. В проспективном когортном исследовании в Западной Норвегии были зарегистрированы рецидивы и смертность среди 1 872 пациентов, перенесших ИИ и ТИА, госпитализированных в инсультное отделение в период с июля 2007 г. по декабрь 2013 г. Во время наблюдения у 220 пациентов было выявлено 277 рецидивов ИИ или транзиторных ишемических атак (ТИА). Кумулятивная частота рецидивов составила 5,4% через 1 год, 11,3% – через 5 лет и 14,2% – в конце наблюдения [20].

Популяционное перекрестное исследование, проведенное во Франции (Дижон), показало увеличение частоты повторных инсультов в период с 1987–1994 гг. по 2009–2015 гг., в то время как тенденции к первому в истории инсульту были стабильными [21]. Напротив, недавний систематический обзор, посвященный индивидуальному риску рецидива ИИ, показал неизменную частоту рецидивов инсульта [18]. По сравнению с первым эпизодом ИИ пациенты с рецидивирующим ИИ, как правило, имеют худший неврологический статус, худший прогноз и более высокие показатели инвалидности [22]. Повторные инсульты значительно увеличивают смертность от всех причин [20].

ПОДТИП ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И РИСК ПОВТОРНОГО ЭПИЗОДА

Что касается эпидемиологии рецидива инсульта, то вероятность варьирует в зависимости от нескольких факторов. Есть некоторые доказательства того, что подтип первичного инсульта, согласно критериям TOAST, оказывает влияние на риск развития повторного ИИ [23, 24]. Хотя это показано не во всех исследованиях [25], в основном из-за ограниченности объема выборки. Кардиоэмболические инсульты имеют наибольший риск рецидива, в то время как люди с лакунарным инсультом (окклюзией мелких сосудов) – меньший риск повторного инсульта [23]. C. Flach et al. проанализировали пациентов с первым в истории инсультом в период с 1995 по 2018 г. в Великобритании ($n = 6052$). Самый низкий риск повторного инсульта или смерти был при инсульте с окклюзией мелких сосудов и других известных причин (36% и 27% через 5 лет соответственно). При кардиоэмболических инсультах около половины первых рецидивов были однократными. В течение всего периода исследования наблюдалось повышение риска рецидива на 54% у лиц, имевших фибрилляцию предсердий [26]. По данным других исследований, кардиоэмболический инсульт также чаще всего ассоциировался с риском развития повторного инсульта по сравнению с остальными подтипами [27–30]. У пациентов, перенесших атеротромботический или кардиоэмболический ИИ повторные эпизоды соответствовали тому же подтипу ИИ [28, 29]. Однако это было обнаружено не во всех исследованиях [26].

¹ Stroke Association State of the nation: stroke statistics. 2018. Available at: https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/state_of_the_nation_2018.pdf.

Подтип повторного инсульта у пациентов, перенесших первичный лакунарный инсульт, был более вариабельным по сравнению с атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультами [31]. Сообщалось о трехкратном снижении риска повторного инсульта у пациентов с первичным лакунарным инсультом по сравнению с другими подгруппами инсульта [27]. D.H. Shin et al. отметили, что в подгруппе лакунарного инсульта повторный симптоматический инсульт был либо лакунарный, либо атеротромботический [32]. В другом исследовании было выявлено, что в 35% случаев повторный лакунарный инсульт тоже был лакунарным [26], что подтверждают и другие авторы, которые показали, что за первичным лакунарным инсультом чаще всего следовал новый повторный лакунарный инсульт [28].

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Возраст индивидуума оказывает большое влияние на предрасположенность к повторному сосудистому событию, что было выяснено P.J. Modrego et al. [28], которые обнаружили положительную корреляцию между возрастом человека и вероятностью рецидива. По данным шведского регистра инсульта (Riksstroke), пациенты с повторным ИИ были старше (средний возраст – 80 лет, 72–86 лет) и чаще были мужчинами (54,3%), чем пациенты с первым ИИ (средний возраст – 77 лет; 51,7% мужчин) [5].

Пациентки с ИИ имеют более высокую частоту рецидивов, чем пациенты мужского пола, что согласуется с некоторыми предыдущими исследованиями рецидива ИИ [33, 34]. Однако в других исследованиях мужской пол и черная раса были идентифицированы как независимые факторы риска рецидива инсульта [35, 36].

Пациенты с повторным ИИ имели более высокую долю большинства факторов риска по сравнению с пациентами с первичным ИИ: АГ – 74,5% против 59,4% ($p < 0,001$), СД – 27,3% против 20,6% ($p < 0,001$), фибрилляция предсердий – 36,4% против 27,6% ($p < 0,001$) и предыдущая ТИА – 14,2% против 7,4% ($p < 0,001$). Кроме того, доля пациентов с двумя или более факторами риска была выше при повторном ИИ по сравнению с пациентами с первичным ИИ (55,2% против 40,1%, $p < 0,001$) [5]. Этот результат согласуется с предыдущими исследованиями [37, 38]. Так, в исследовании в Западной Норвегии наличие АГ, предшествующий симптоматический инсульт, нейровизуализационные признаки перенесенных ранее инфарктов головного мозга на МРТ и возраст пациентов независимо ассоциировались с развитием повторного ИИ [20]. Курение [39] и злоупотребление алкоголем [40] также оказывают значительное влияние на риск развития повторного инсульта.

Повторный инсульт описан и в популяции пациентов молодого возраста. Так, по данным шведского регистра, среди 17 149 пациентов с ИИ в возрасте от 18 до 54 лет, которые прожили не менее 28 дней после первого ИИ в период с 1987 по 2006 г., у 2 432 (14,2%) был повторный

ИИ в течение четырех лет [41]. По результатам другого исследования с включением 1 395 пациентов (средний возраст $38,50 \pm 6,318$ года), у 72 мужчин (6,5% мужчин) и 22 женщин (7,6% у женщин) наблюдался повторный ИИ. Однофакторный регрессионный анализ показал, что рецидив был связан с наличием дислипидемии, фибрилляции предсердий, курением и более высоким баллом по NIHSS при поступлении [42]. По нашим данным, среди 90 мужчин молодого возраста, выживших после первичного ИИ, повторные ИИ регистрировались в 30% случаев. Средний возраст на момент развития первичного ИИ составил $39,9 \pm 5,3$, при повторных ИИ – $38,0 \pm 5,4$ года. При проведении КТ/МРТ головного мозга на момент госпитализации у пациентов с первичным ИИ «немые» очаги перенесенного ранее инсульта наблюдались в 7,9% случаев, у пациентов с повторным ИИ – в 33,3% случаев [43].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ. АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в профилактике инсульта. Эти достижения включают в себя новые антитромботические средства, новые варианты лечения дислипидемии и новые методы хирургической профилактики инсульта. Кроме того, растет признание преимуществ других вмешательств, включая роль физической активности и изменения рациона питания. Несмотря на эти достижения, старение населения и высокая распространенность ключевых сосудистых факторов риска остаются серьезными проблемами бремени инсульта. Понимание риска последующего инсульта является важным фактором для реализации соответствующей стратегии вторичной профилактики. В январе 2018 г. Американская ассоциация по проблемам сердца (American Heart Association – АНА) и Американская ассоциация по лечению инсульта (American Stroke Association – АСА) обновили рекомендации по раннему ведению пациентов с острым ИИ, которые были опубликованы в журнале Stroke [44]. В 2016 г. рабочей группой Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и других обществ по профилактике ССЗ в клинической практике был осуществлен 6-й пересмотр клинических рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике. В рекомендациях были описаны факторы риска ССЗ и дана их оценка, разделы были посвящены стратегии вмешательства на индивидуальном уровне (коррекция факторов риска) и вопросам профилактики [45]. Систематические обзоры сообщают, что вторичные профилактические меры (антитромботическая, статинотерапия и антигипертензивная терапия) могут снизить риск вторичных сосудистых событий на 20–30% [46–49]. Рекомендуется оптимальная медикаментозная терапия, включающая антиагрегантную терапию, а также модификацию факторов риска [50].

Антитромбоцитарная терапия показана для снижения риска повторного инсульта после ИИ или ТИА. Было проведено значительное количество исследований,

изучающих эффективность различных антитромбоцитарных препаратов, двойной или тройной антитромбоцитарной терапии или использования антикоагулянтов. При рассмотрении оптимальной антитромботической стратегии первое, что необходимо сделать, это определить наиболее вероятную основную этиологию инсульта. У пациентов с инсультом, вызванным кардиоэмболическим источником высокого риска, таким как мерцательная аритмия, антикоагулянтная терапия является оптимальной стратегией. У пациентов с инсультом, возникшим на фоне симптоматического ипсилатерального экстракраниального стеноза сонной артерии, обсуждение антитромботической терапии происходит параллельно с рассмотрением реваскуляризации. У пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА без показаний к реваскуляризации показано использование антитромбоцитарной терапии с учетом риска развития последующего инсульта при условии низкого риска развития геморрагических осложнений. Антитромбоцитарная терапия рекомендована для снижения риска повторного ИИ. Выбор антитромбоцитарной терапии должен основываться на сроках, безопасности, эффективности, стоимости, характеристиках пациента и предпочтениях пациента.

Антиагреганты ингибируют агрегацию тромбоцитов и снижают риск развития ИИ или ТИА [51]. Аспирин, клопидогрел, дипиридамо́л, дипиридамо́л/аспирин, цилостазол и тикагрелор являются широко используемыми антиагрегантами. В последние годы в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, кохровских систематических обзорах и метаанализах оценивали эффективность и безопасность антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики инсульта [52–58]. В связи со сложностью этиологии инсульта и разнообразными механизмами действия антиагрегантов очень важно подобрать оптимальную антитромбоцитарную терапию в реальной практике. К наиболее часто используемым антиагрегантам во всем мире относятся аспирин, клопидогрел и дипиридамо́л [59]. Все они имеют доказательства высокого уровня в отношении предотвращения рецидива инсульта.

Аспирин является наиболее широко изученным антиагрегантным средством, которое используется при острой фазе и вторичной профилактики ИИ как самостоятельно, так и в комбинированной терапии с другими антиагрегантами [56]. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность аспирина в качестве вторичного профилактического средства после ИИ или ТИА [60, 61].

Клопидогрел также лицензирован для лечения ИИ как в острой фазе, так и для длительной вторичной профилактики. Клопидогрел в дозе 300 или 600 мг рекомендуется в качестве лечения острых состояний [62, 63], затем следует назначать по 75 мг в сутки в течение длительного времени [64].

Дипиридамо́л является антиагрегантным препаратом, который подавляет фосфодиэстеразу и усиливает снижение агрегации тромбоцитов, связанное с действием простагличина, и обладает множественными механизмами действия: антитромбоцитарными и антиоксидантными

эффектами, усиливает NO-опосредованные пути, обладает противовоспалительными свойствами [65, 66]. По результатам метаанализа с оценкой эффективности 7 лекарственных препаратов (аспирин, аспирин плюс дипиридамо́л, аспирин плюс клопидогрел, аспирин плюс варфарин, цилостазол, варфарин и тиклопидин) при церебральном инфаркте было показано, что аспирин плюс дипиридамо́л оказались наиболее эффективным лечением, в то время как аспирин плюс клопидогрел показали наименьшую эффективность [67]. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах было показано, что дипиридамо́л снижает риск дальнейших сосудистых событий у пациентов с ИИ в анамнезе [68–73]. Сочетание дипиридамо́ла с низкими дозами аспирина является более эффективным, чем при приеме препаратов по отдельности [72]. Так, при сравнении дипиридамо́ла и аспирина с клопидогрелом в рамках вторичной профилактики сосудистых событий после инсульта недавно проведенное в Великобритании одноцентровое исследование показало, что в первый год после инсульта терапия дипиридамо́лом и аспирином оказывает больший эффект в снижении дальнейших сосудистых событий (объем исследования $n = 3572$) [70].

Курантил является одним из препаратов на российском рынке, действующим веществом которого является дипиридамо́л². Препарат является вазодилатором миотропного действия и оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию. Показания к применению препарата в неврологической практике включают лечение и профилактику нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, профилактику артериальных и венозных тромбозов и их осложнений, тромбоэмболий после операции протезирования клапанов сердца, в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции. По данным недавно проведенного двухэтапного исследования среди 2 900 пациентов с инсультом на I этапе и 750 пациентов на II этапе было отмечено, что использование препарата Курантил® N 75 статистически значимо повышало эффективность вторичной профилактики инсультов, также его применение оказалось наиболее эффективным у пациентов с АГ и СД. Применение препарата Курантил® N 75 статистически значимо повышало эффективность реабилитации пациентов, перенесших инсульт, улучшая степень восстановления двигательных, чувствительных и других неврологических функций пациентов, а также уровень их социально-бытовой адаптации и качества жизни [74].

В настоящее время показано, что однокомпонентная антитромбоцитарная терапия аспирином, аспирином/дипиридамо́лом с пролонгированным высвобождением или клопидогрелом снижает риск рецидива ИИ у пациентов с некардиоэмболическим ИИ или ТИА. В то же время отмечено, что двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом или тикагрелором в течение 21–30 дней более эффективна, чем однокомпонентная антитромбоцитарная терапия у пациентов с острым

² https://www.vidal.ru/drugs/curantyl_n_75_35270?ysclid=loclq8op855378114.

некардиоэмболическим ИИ или ТИА высокого риска. Однако длительное применение двойной антитромбоцитарной терапии связано с более высоким риском кровотечения без снижения частоты рецидивов инсульта по сравнению с однокомпонентной антитромбоцитарной терапией [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсульт является второй по распространенности причиной смерти во всем мире и одной из ведущих причин длительной нетрудоспособности во всем мире. Хотя уровень смертности от инсульта снижается, считается, что до 50% смертей после перенесенного инсульта связаны с плохим контролем над модифицируемыми факторами риска. Повторный ИИ остается проблемой даже при улучшении нейровизуализации, адекватном лечении острого инсульта и использовании вторичной профилактики. Последствием повторного ИИ является более

обширное поражение головного мозга, приводящее к дополнительной физической и когнитивной инвалидности и оказывающее значительное влияние на социальные последствия. Самая высокая частота рецидивов ИИ наблюдается при кардиоэмболическом и атеротромботическом подтипах ИИ. Подтип инсульта с окклюзией мелких сосудов имеет самую низкую частоту рецидивов. АГ, СД, курение, фибрилляция предсердий, злоупотребление алкоголем, предшествующее цереброваскулярное событие и повышенная тяжесть инсульта остаются независимыми факторами риска развития повторного инсульта. Это свидетельствует о важности картирования факторов риска ССЗ и проведения вторичной профилактики. Современные рекомендации поддерживают применение антитромбоцитарной терапии у пациентов с некардиоэмболическим ИИ или ТИА.



Поступила / Received 07.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2023

Принята в печать / Accepted 28.11.2023

Список литературы / References

- Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018;38(2):208–211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>.
- Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med.* 2021;134(12):1457–1464. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.027>.
- Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
- Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol.* 2020;20(4):304–316. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002557>.
- Drescher C, Buchwald F, Ullberg T, Pihlgård M, Norrving B, Petersson J. Epidemiology of First and Recurrent Ischemic Stroke in Sweden 2010–2019: A Riksstroke Study. *Neuroepidemiology.* 2022;56(6):433–442. <https://doi.org/10.1159/000527373>.
- Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):171–179. <https://doi.org/10.1159/000506396>.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.
- Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X).
- Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355–369. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0).
- Rosengren A, Jiang KW, Lappas G, Jern C, Toren K, Björck L. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. *Stroke.* 2013;44(9):2388–2393. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001170>.
- Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D. GBD 2016 Stroke Collaborators Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1).
- Li L, Scott CA, Rothwell PM, Oxford Vascular S. Trends in stroke incidence in high-income countries in the 21st century: population-based study and systematic review. *Stroke.* 2020;51(5):1372–1380. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028484>.
- Yafasova A, Fosbol EL, Christiansen MN, Vinding NE, Andersson C, Kruuse C et al. Time trends in incidence, comorbidity, and mortality of ischemic stroke in Denmark (1996–2016). *Neurology.* 2020;95(17):e2343–e2353. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010647>.
- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2004;363(9425):1925–1933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16405-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16405-2).
- Vangen-Lonne AM, Wilsaard T, Johnsen SH, Lochen ML, Njolstad I, Mathiesen EB. Declining incidence of ischemic stroke: what is the impact of changing risk factors? The tromso study 1995 to 2012. *Stroke.* 2017;48(3):544–550. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014377>.
- Boehme C, Toell T, Mayer-Suess L, Domig L, Pechlaner R, Willeit K et al. The dimension of preventable stroke in a large representative patient cohort. *Neurology.* 2019;93(23):e2121–e2132. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008573>.
- Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>.
- Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(8):105935. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935>.
- Lin B, Zhang Z, Mei Y, Wang C, Xu H, Liu L, Wang W. Cumulative risk of stroke recurrence over the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2021;42(1):61–71. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04797-5>.
- Khanavski AN, Bjerkreim AT, Novotny V, Naess H, Thomassen L, Logallo N, Kvistad CE. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(1):3–8. <https://doi.org/10.1111/ane.13093>.
- Bejot Y, Bailly H, Graber M, Garnier L, Laville A, Dubourget L et al. Impact of the ageing population on the burden of stroke: the Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2019;52(1–2):78–85. <https://doi.org/10.1159/000492820>.
- Li F, Wang Y, Du Y, Hu T, Wu Y. Correlation of the middle cerebral artery atherosclerotic plaque characteristics with ischemic stroke recurrence: a vessel wall magnetic resonance imaging study. *Aging (Albany NY).* 2023;15(15):7844–7852. <https://doi.org/10.18632/aging.204950>.
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WJr, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology.* 2005;65(6):835–842. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000176058.09848.bb>.
- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology.* 2004;62(4):569–573. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000110311.09970.83>.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001;32(12):2735–2740. <https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>.
- Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Based Cohort Study. *Stroke.* 2020;51(8):2435–2444. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028992>.
- Kang K, Park TH, Kim N, Jang MU, Park SS, Park JM et al. Recurrent stroke, myocardial infarction, and major vascular events during the first year after

- acute ischemic stroke: the multicenter prospective observational study about recurrence and its determinants after acute ischemic stroke I. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:656–664. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.036>.
28. Modrego PJ, Mainar R, Turull L. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragon, Spain. A prospective cohort study. *J Neurol Sci*. 2004;224(1–2):49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.06.002>.
 29. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K et al. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):368–372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.038166>.
 30. Saber H, Thrift AG, Kapral MK, Shoamanesh A, Amiri A, Farzadfar MT et al. Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: a population-based study in the Middle East. *Int J Stroke*. 2017;12(8):835–843. <https://doi.org/10.1177/1747493016684843>.
 31. Soda T, Nakayasu H, Maeda M, Kusumi M, Kowa H, Awaki E et al. Stroke recurrence within the first year following cerebral infarction – Tottori university lacunar infarction prognosis study (TULIPS). *Acta Neurol Scand*. 2004;110(6):343–349. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00290.x>.
 32. Shin DH, Lee PH, Bang OY. Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke: a hospital-based follow-up study. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1232–1237. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.8.1232>.
 33. Turan TN, Zaidat OO, Gronseth GS, Chimowitz MI, Culebras A, Furlan AJ et al. Stroke Prevention in Symptomatic Large Artery Intracranial Atherosclerosis Practice Advisory: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98(12):486–498. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200030>.
 34. Li S, Song X, Hu Q, Zhao J, Du H, Yan Y et al. Association of Plaque Features with Infarct Patterns in Patients with Acutely Symptomatic Middle Cerebral Artery Atherosclerotic Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(5):105724. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105724>.
 35. Qiao Y, Anwar Z, Intrapirumkul J, Liu L, Zeiler SR, Leigh R et al. Patterns and Implications of Intracranial Arterial Remodeling in Stroke Patients. *Stroke*. 2016;47(2):434–440. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009955>.
 36. Ran Y, Wang Y, Zhu M, Wu X, Malhotra A, Lei X et al. Higher Plaque Burden of Middle Cerebral Artery Is Associated With Recurrent Ischemic Stroke: A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2020;51(2):659–662. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028405>.
 37. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*. 1997;48(4):891–895. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9109873>.
 38. Moersch-Rasmussen A, Nacu A, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Naess H. Recurrent ischemic stroke is associated with the burden of risk factors. *Acta Neurol Scand*. 2016;133(4):289–294. <https://doi.org/10.1111/ane.12457>.
 39. Chen J, Li S, Zheng K, Wang H, Xie Y, Xu P et al. Impact of Smoking Status on Stroke Recurrence. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8):e011696. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011696>.
 40. Reynolds K, Lewis B, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol Consumption and Risk of Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(5):579–588. <https://doi.org/10.1001/jama.289.5.579>.
 41. Giang KW, Björck L, Ståhl CH, Nielsen S, Sandström TZ, Jern C et al. Trends in risk of recurrence after the first ischemic stroke in adults younger than 55 years of age in Sweden. *Int J Stroke*. 2016;11(1):52–61. <https://doi.org/10.1177/1747493015607519>.
 42. Li F, Yang L, Yang R, Xu W, Chen FP, Li N, Zhang JB. Ischemic Stroke in Young Adults of Northern China: Characteristics and Risk Factors for Recurrence. *Eur Neurol*. 2017;77(3–4):115–122. <https://doi.org/10.1159/000455093>.
 43. Пизов НА, Пизова НВ. Основные факторы риска и особенности ишемических инсультов у мужчин молодого возраста (по данным Ярославской области). *Медицинский алфавит*. 2017;1(2):28–32. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/1919>.
 44. Pizov NA, Pizova NV. Main risk factors and characteristics of ischemic strokes in young men (according to Yaroslavl Region data). *Medical Alphabet*. 2017;1(2):28–32. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/1919>.
 45. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):46–99. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000163>.
 46. Федин АИ, Бадалян КР. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8-2):95–100. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908295>.
 47. Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8-2):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908295>.
 48. Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med*. 2009;2(1):30. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-2-30>.
 49. Sandercock PAG, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD000024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000024>.
 50. Chroinin DN, Asplund K, Åsberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Diez-Tejedor E et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(2):448–456. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.668277>.
 51. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
 52. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
 53. Del Brutto VJ, Chaturvedi S, Diener H-C, Romano JG, Sacco RL. Antithrombotic therapy to prevent recurrent strokes in ischemic cerebrovascular disease: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):786–803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.039>.
 54. Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, Myint PK, Loke YK, Benavente OR. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke*. 2015;46(4):1014–1023. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008422>.
 55. Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):CD001246. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001246.pub2>.
 56. Sandercock PAG, Counsell C, Tseng M-C, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD000029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000029.pub3>.
 57. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Swaid B, Ahmed S et al. Clopidogrel and aspirin after ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(2):233–247. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1786-z>.
 58. Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD009716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009716.pub2>.
 59. Trifan G, Gorelick PB, Testai FD. Efficacy and safety of using dual versus monotherapy antiplatelet agents in secondary stroke prevention: systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Circulation*. 2021;143(25):2441–2453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053782>.
 60. Brown DL, Levine DA, Albright K, Kapral MK, Leung LY, Reeves MJ et al. Benefits and risks of dual versus single antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a systematic review for the 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2021;52(7):e468–e479. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000377>.
 61. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
 62. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
 63. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2019;50(3):773–778. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>.
 64. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215–225. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800410>.
 65. Shaban A, Monlezun DJ, Rincon N, Tiu J, Valmorira M, Martin-Schild S. Safety and efficacy of acute clopidogrel load in patients with moderate and severe ischemic strokes. *Stroke Res Treat*. 2016;2016:8915764. <https://doi.org/10.1155/2016/8915764>.
 66. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331–337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16721-4).
 67. Harker LA, Kadatz RA. Mechanism of action of dipyridamole. *Thromb Res Suppl*. 1983;4:39–46. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(83\)90356-0](https://doi.org/10.1016/0049-3848(83)90356-0).

66. Пизова НВ. Эффекты дипиридамола и его применение в неврологии. *Медицинский совет*. 2021;(19):41–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.
Pizova NV. Effects of dipyridamole and its use in neurology. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(19):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.
67. Zhang JJ, Liu X. Aspirin plus dipyridamole has the highest surface under the cumulative ranking curves (SUCRA) values in terms of mortality, intracranial hemorrhage, and adverse event rate among 7 drug therapies in the treatment of cerebral infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0123. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010123>.
68. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WL et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238–1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805002>.
69. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener H-C, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, Algra A. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1218–1223. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.143875>.
70. Barlas RS, Loke YK, Mamas MA, Bettencourt-Silva JN, Ford I, Clark AB et al. Effect of antiplatelet therapy (aspirin + dipyridamole versus clopidogrel) on mortality outcome in ischemic stroke. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):1085–1090. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.043>.
71. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1-2):1–13. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00308-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00308-5).
72. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(3):CD001820. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001820.pub3>.
73. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WL et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):875–884. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70198-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70198-4).
74. Ковальчук ВВ. Вторичная профилактика инсультов как неотъемлемая часть общего реабилитационного процесса. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(19):52–61. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29463291_67901742.pdf.
75. Kovalchuk VV. Secondary prevention of strokes as an integral part of the overall rehabilitation process. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;(19):52–61. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29463291_67901742.pdf.
75. Shah J, Liu S, Yu W. Contemporary antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines. *Stroke Vasc Neurol*. 2022;7(5):406–414. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001166>.

Информация об авторе:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Information about the author:

Nataliia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

Клинический случай лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата под маской рассеянного склероза

П.А. Кириллова¹, <https://orcid.org/0009-0001-9488-2547>, Kirillova.polka@yandex.ru

С.А. Рябов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2186-791X>, xwpanda@yandex.ru

Е.В. Попова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>, ani_retake1@mail.ru

В.В. Брюхов⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>, abdomen@rambler.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

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

³ Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

⁴ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation – LBSL) – это редкое или редко диагностируемое, аутосомно-рецессивное митохондриальное заболевание, порой скрывающееся под маской прогрессирующего рассеянного склероза (РС). Трудности диагностики LBSL обусловлены возможностью дебюта болезни во взрослом возрасте и неспецифической клинической картиной в виде медленно прогрессирующих неврологических симптомов (пирамидные, мозжечковые, сенсорные и когнитивные нарушения) без характерной для митохондриальной патологии вовлеченности других органов и систем. Однако примечательная особенность LBSL заключается в патогномичных магнитно-резонансных изображениях белого вещества головного и спинного мозга, что позволяет достоверно выявить диагноз при соблюдении определенных критериев. В настоящее время не зарегистрировано ни одного лекарства для специфической терапии LBSL, тем не менее правильная диагностика необходима для полноты эпидемиологических данных и для предотвращения назначения препаратов с побочными эффектами, ухудшающими качество жизни пациентов. Количество публикаций о LBSL немногочисленно как в российских, так и в зарубежных изданиях, поэтому каждый выявленный случай представляет большой интерес. В статье представлен краткий обзор литературы и клинический случай пациентки с дебютом LBSL в молодом возрасте, длительное время получавшей препарат, изменяющий течение рассеянного склероза. Основными неврологическими нарушениями были прогрессирующий нижний парапарез и атаксия. Обсуждается дифференциальный диагноз «LBSL» и «РС», подробные данные анамнеза, неврологического статуса и результаты магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: наследственная лейкоэнцефалопатия, митохондриальное заболевание, DARS2, LBSL, лактат, рассеянный склероз

Для цитирования: Кириллова ПА, Рябов СА, Попова ЕВ, Брюхов ВВ. Клинический случай лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата под маской рассеянного склероза. *Медицинский совет.* 2023;17(23):106–111. <https://doi.org/10.21518/ms2023-460>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case report of leukoencephalopathy with predominant brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation behind the mask of multiple sclerosis

Polina A. Kirillova¹, <https://orcid.org/0009-0001-9488-2547>, Kirillova.polka@yandex.ru

Sergey A. Ryabov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2186-791X>, xwpanda@yandex.ru

Ekaterina V. Popova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>, ani_retake1@mail.ru

Vasily V. Bryukhov⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>, abdomen@rambler.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

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

³ City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

⁴ Scientific Center of Neurology; 80, Volokolamsk Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) is a rare or underdiagnosed autosomal-recessive mitochondrial disease that sometimes mimics progressive multiple sclerosis (MS). Difficulties in diagnosing LBSL are due to the possibility of the onset of the disease in adulthood, and the nonspecific clinical picture in the form of slowly progressive neurological symptoms (pyramidal, cerebellar, sensory and cognitive impairments) without the involvement of other organs and systems characteristic of mitochondrial pathology. However, a notable feature of LBSL is its pathognomonic magnetic resonance imaging of the white matter of the brain and spinal cord, which allows a reliable diagnosis when certain criteria are met. Currently, there are no drugs registered for the specific treatment of LBSL, however, correct diagnosis is necessary to complete the epidemiological data, and to prevent the prescription of drugs with side effects that worsen the quality of life of patients. The number of clinical publications about LBSL is small, both in Russian and foreign publications, and therefore each identified case is of great interest. The article presents a brief review of the literature and a case report of a patient with the adult-onset LBSL, who received disease modifying therapy of multiple sclerosis for a long time. The patient's main problems were progressive lower paraparesis and ataxia. To make clinicians more aware, we have reviewed the difficulties in differential diagnosis between LBSL and MS, we provided detailed medical history, neurological status, and magnetic resonance imaging findings.

Keywords: hereditary leukoencephalopathy, mitochondrial disorder, DARS2, LBSL, lactate, multiple sclerosis

For citation: Kirillova PA, Ryabov SA, Popova EV, Bryukhov VV. Case report of leukoencephalopathy with predominant brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation behind the mask of multiple sclerosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):106–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-460>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (Leukoencephalopathy with Brainstem and Spinal cord involvement and Lactate elevation, LBSL) – орфанное митохондриальное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, с мутацией в гене *DARS2*, кодирующим митохондриальную аспартил-ПНК-синтетазу (*DARS2*; MIM*610956). Ген картирован на длинном плече 1-й хромосомы (локус 1q25.1). Клинически проявляется медленно прогрессирующим поражением пирамидных, мозжечковых путей и задних столбов спинного мозга [1, 2]. Первое упоминание о данном заболевании относится к 2002 г., когда были описаны несколько клинических случаев с однотипными лейкодегенеративными изменениями по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и повышением уровня лактата по данным МР-спектроскопии в пораженном белом веществе головного мозга [1]. В 2014 г. были опубликованы результаты исследования, посвященного выявленным 60 различным мутациям, расположенным по всему гену *DARS2* [3]. Но пока остается неясным, как мутации в повсеместно экспрессирующемся гене приводят к заболеванию, при котором избирательно поражаются проводящие пути нервной системы. Такая избирательность предполагает дефект тел нейронов или их аксонов, а не миелина, олигодендроцитов и астроцитов. Манифестация LBSL более характерна в детском возрасте с последующей ранней инвалидизацией [3], однако опубликованы единичные случаи и взрослых форм [4–7].

В настоящее время для LBSL описаны критерии диагностики на основании наличия измененного сигнала по данным МРТ в определенных структурах, сочетание которых считается патогномоничным и выявляется практически у всех генетически верифицированных пациентов [8].

Основные критерии (локализация поражения):

- белое вещество головного мозга с относительно сохранной субкортикальной зоной
- задние столбы и/или латеральные кортикоспинальные пути в спинном мозге
- пирамиды и/или перекрест пирамид в продолговатом мозге.

Дополнительные критерии (локализация поражения):

- валик мозолистого тела
- заднее бедро внутренней капсулы
- верхние и нижние ножки мозжечка
- белое вещество мозжечка
- интрапаренхимальная часть тройничного нерва
- мезенцефальная часть тригеминального тракта
- передний спиноцереbellарный путь в продолговатом мозге.

Кроме нативной МРТ, может быть полезна МР-спектроскопия, по результатам которой при LBSL описано повышение уровня лактата, однако не во всех случаях [9, 10].

Распространенность LBSL в популяции доподлинно неизвестна ввиду ее редкости и отсутствия единого реестра для таких пациентов, поэтому остается основываться на выборочных клинических наблюдениях [5, 11]. Важным фактором малых эпидемиологических данных можно

считать трудность диагностики LBSL. В ряду дифференциального диагноза митохондриальной патологии с симметричным, билатеральным вовлечением белого вещества головного и спинного мозга находятся также синдром Кернса – Сейра (Kearns – Sayre, MIM*530000), синдром Ли (Leigh, MIM*256000), синдром MELAS (MIM*545000). Кроме того, характерная для митохондриальных болезней манифестация в детском возрасте может быть рассмотрена и как дебют рассеянного склероза (РС) [12]. Проблема дифференциальной диагностики LBSL с РС у взрослых пациентов прослеживается и в клинических наблюдениях, опубликованных ранее в русскоязычной и англоязычной литературе [5, 13–15]. Возможно, это следствие неосведомленности неврологов и рентгенологов об одной из редких и/или недостаточно диагностируемых масок РС.

В настоящей публикации приводим клинический случай LBSL, диагностированный на основании клинико-анамнестических и нейровизуализационных данных.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Женщина, 41 год, с отсутствием отягощенности по наследственным заболеваниям, сестер и братьев нет, детей нет. Хронические заболевания отрицает. В детстве развивалась интеллектуально и физически согласно возрасту, однако при подробном расспросе выяснилось, что в возрасте 11 лет при физической нагрузке (бег) отмечала внезапные эпизоды напряжения, дрожь в коленях, из-за чего была вынуждена останавливаться для отдыха. Такие эпизоды продолжались в течение последующих 2 лет, и потом внезапно прекратились, но в целом пациентка не считала себя физически активной. В возрасте 21 года начала отмечать «свисание» левой стопы при ходьбе, часто спотыкалась и падала, несколько раз подворачивала ногу в голеностопном суставе. Через 2 года обратилась в районную больницу, где ей была выполнена электронейромиография (ЭНМГ) и МРТ головного мозга (без контрастирования). По данным ЭНМГ обнаружена аксонально-демиелинизирующая полинейропатия в дистальных отделах ног, грубее слева. По данным МРТ описаны множественные очаги демиелинизирующего характера с тенденцией к слиянию в белом веществе лобных и теменных долей с двух сторон, левой височной доле, перивентрикулярно и субэпендимарно, а также в мозолистом теле и стволе мозга, ножках мозга и обеих гемисферах мозжечка. Врачом-неврологом был поставлен диагноз «Рассеянный склероз, ремиттирующее течение», однако обращала на себя внимания нетипичная картина МРТ. В связи с атипичной МР-картиной пациентка была направлена в областную клиническую больницу, где после повтора МРТ головного и спинного мозга (накопление контраста очагами не описано) диагноз был подтвержден. Пациентке провели пульс-терапию метилпреднизолоном, которая не оказала никакого эффекта, и назначили терапию препаратом интерферон бета-1а в качестве патогенетической терапии РС. На фоне применения высокодозного интерферона отмечался

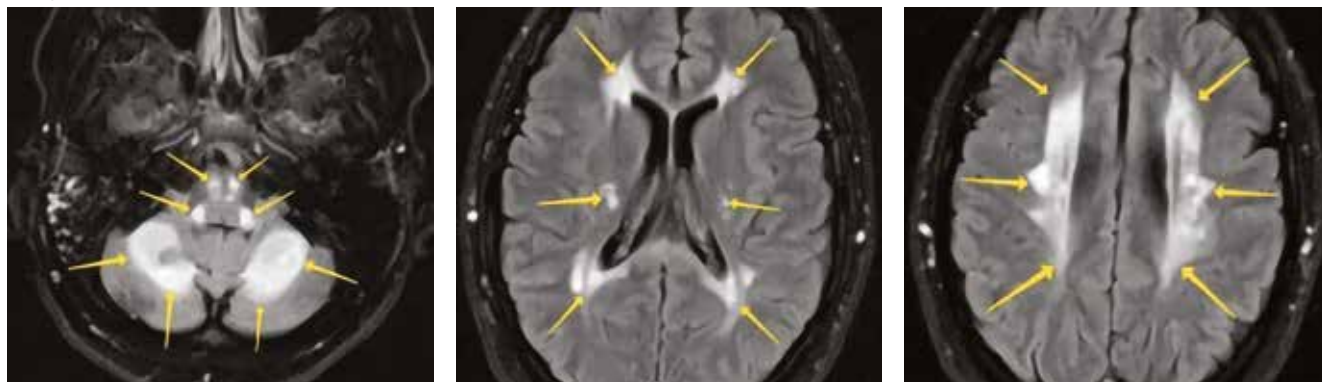
гриппоподобный синдром, само заболевание медленно прогрессировало, нарастали двигательные расстройства, появились почти ежедневные простреливающие боли в ногах, внезапные позывы к мочеиспусканию и невозможность терпеть позыв более 2 мин, эпизоды «вытягивания всего тела» длительностью 1–2 сек. По достижении 40-летнего возраста пациентка с трудом ходит дома с опорой на стены, а на улице только с сопровождением. По причине ухудшения состояния и неэффективности терапии пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение городской клинической больницы №24 г. Москвы.

Во время неврологического осмотра пациентка в ясном сознании, ориентирована в месте, времени и собственной личности. Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 20 из 30 баллов. Менингеальных знаков нет. ЧМН – без патологии, кроме гиперметрии саккад. Сила мышц верхних конечностей сохранена, тонус нормальный. Сила мышц нижних конечностей снижена ($D < S$): сгибание-разгибание бедра – 4 балла, сгибание-разгибание колена – 3 балла, сгибание-разгибание стопы – 3 балла (вне осмотра пользуется ортезом для правого голеностопного сустава), гипотонус мышц (симптом Оршанского), фасцикуляций нет. Сухожильные рефлексы ног вызываются неярко ($D > S$) и только при дополнительном маневре Ендрассика, клonusов нет, сухожильные рефлексы верхних конечностей нормальные ($D = S$), рефлекс Бабинского с двух сторон. Расстройств поверхностной чувствительности нет, вибрационная чувствительность грубо уменьшена в нижних конечностях, суставно-мышечное чувство справа ослаблено. Деформация стоп по типу Фридрейховских с двух сторон. Пальце-носовая проба удовлетворительна, пяточно-коленная с атаксией ($D > S$), в позе Ромберга стоять не может, дисдиадохокinez, тесты на гипокinezию отрицательны. Стоять без дополнительной опоры не может, ходит с опорой на стену или с двусторонней поддержкой в пределах палаты. Императивные позывы к мочеиспусканию.

При МРТ головного мозга определяются симметричные диффузно-очаговые изменения повышенного МР-сигнала в режиме T2, FLAIR в пери- и паравентрикулярном белом веществе обоих полушарий большого мозга, в глубоких отделах обоих полушарий мозжечка в проекции зубчатых ядер, а также в передних (пирамидный тракт) и боковых (кортикоспинальные тракты) отделах продолговатого мозга (рис. 1). При МРТ спинного мозга определяются протяженные (на всем уровне) симметричные изменения повышенного МР-сигнала в режиме T2 в боковых и задних столбах спинного мозга (рис. 2).

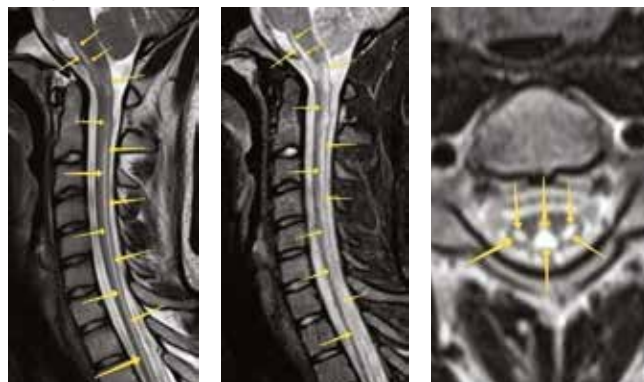
Учитывая анамнез заболевания, неврологический статус и данные МРТ, пациентке был выставлен диагноз «Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата» и рекомендована консультация врача-генетика и молекулярно-генетический анализ мутаций в гене *DARS2*.

- **Рисунок 1.** МРТ головного мозга пациентки
- **Figure 1.** Patient's brain MRI



Примечание: симметричные диффузно-очаговые изменения повышенного МР-сигнала в режиме T2FLAIR в глубоком пери- и паравентрикулярном белом веществе обоих полушарий большого мозга, в глубоких отделах обоих полушарий мозжечка в проекции зубчатых ядер, а также в передних (пирамидный тракт) и боковых (кортикоспинальные тракты) отделах продолговатого мозга.

- **Рисунок 2.** МРТ спинного мозга пациентки
- **Figure 2.** Patient's spinal cord MRI



Примечание: определяются протяженные (на всем уровне) симметричные изменения повышенного МР-сигнала в режиме T2 в боковых и задних столбах спинного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

LBSL является достаточно редким заболеванием, поэтому каждый выявленный случай представляет большой интерес. Дебют LBSL, как это обычно и бывает при митохондриальных болезнях, наблюдается в детском возрасте, что можно ошибочно принять за РС у ребенка. Течение болезни характеризуется медленным и постепенным прогрессированием неврологического дефицита, что может быть принято за первично-прогрессирующее течение РС, особенно на фоне сочетания нижнего парапареза с атаксией (сенситивной и мозжечковой) в неврологическом статусе и на фоне распространенного гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме T2 и FLAIR в спинном мозге. Проанализировав ранее опубликованные клинические случаи, мы обращаем внимание врачей на то, что именно неправильная трактовка нейровизуализационных данных и влечет за собой ошибочную постановку диагноза «РС».

Еще один фактор, способный увести врача в сторону неверного диагноза, – это частичное и кратковременное улучшение неврологических функций на фоне гормональной пульс-терапии метилпреднизолоном, что также может имитировать нейровоспалительное заболевание [15]. Своевременное диагностирование LBSL позволяет разработать индивидуальную программу реабилитации для

каждого пациента, что способно существенно замедлить инвалидизацию. Безусловно, ведутся и научные исследования по лекарственной терапии LBSL. Так, например, рассматривается генная терапия, поскольку данное заболевание является моногенным, которое поддается такому терапевтическому подходу [16].

С целью дифференциальной диагностики РС и LBSL целесообразно проведение исследования цереброспинальной жидкости, потому что в первом случае ожидается выявление интратекального синтеза IgG в виде олигоклональных полос, а при LBSL – увеличение концентрации лактата при биохимическом анализе.

Ограничением представленного в данной публикации клинического наблюдения является отсутствие верификации диагноза посредством генетического анализа. Однако последний не характеризуется абсолютной надежностью. Ранее уже сообщалось о пациентах с большими делеционными мутациями, не выявляемыми стандартными методами секвенирования, и для которых, в случае обнаружения только одной мутации DARS2, рекомендуется провести анализ числа копий [17]. Также стоит обратить внимание, что для постановки диагноза не требуется проведение генетического исследования, т. к. отмечается весьма специфическая картина по данным МРТ, что и отражено в критериях постановки диагноза «LBSL». Также к ограничениям можно отнести и отсутствие исследования ликвора на олигоклональные IgG и уровень лактата, т. к. весьма специфическая картина МРТ, анамнез и клинические проявления полностью соответствовали критериям постановки диагноза «LBSL».

В опубликованных ранее клинических случаях LBSL отмечена гетерогенность неврологического статуса у пациентов, что не позволяет составить представление о клиническом портрете такого больного. Возможно, причина такой гетерогенности кроется в различных вариантах мутаций, влияющих на фенотип. По данным А.А. Мороз [5], особенностями заболевания в российской популяции является высокая частота поражения периферической нервной системы и когнитивных расстройств, что также наблюдается и в описанном в данной публикации наблюдении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наблюдении пациента с предполагаемым дебютом первично-прогрессирующего РС в детском и молодом возрасте, с комбинацией нижнего парапареза и сенситивной атаксии, с атипичной МР-картиной симметричных и сливающихся изменений сигнала от белого вещества головного и спинного мозга без накопления контрастного вещества следует исключить

митохондриальное заболевание, например LBSL, клинический дебют которого возможен не только в детском, но и во взрослом возрасте. Постановка правильного диагноза предотвращает назначение или продолжение иммуномодулирующей терапии с потенциальными рисками осложнений.



Поступила / Received 24.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2023

Принята в печать / Accepted 28.11.2023

Список литературы / References

- van der Knaap MS, van der Voorn P, Barkhof F, Van Coster R, Krägeloh-Mann I, Feigenbaum A et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurol*. 2003;53(2):252–258. <https://doi.org/10.1002/ana.10456>.
- Scheper GC, van der Klok T, van Andel RJ, van Berkel CG, Sissler M, Smet J et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nat Genet*. 2007;39(4):534–539. <https://doi.org/10.1038/ng2013>.
- van Berge L, Hamilton EM, Linnankivi T, Uziel G, Steenweg ME, Isohanni P et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain*. 2014;137(4):1019–1029. <https://doi.org/10.1093/brain/awu026>.
- Labauge P, Roulet E, Boespflug-Tanguy O, Nicoli F, Le Fur Y, Cozzzone PJ et al. Familial, adult onset form of leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement: inconstant high brain lactate and very slow disease progression. *Eur Neurol*. 2007;58(1):59–61. <https://doi.org/10.1159/000102171>.
- Мороз АА, Нужный ЕП, Селиверстов ЮА, Абрамичева НЮ, Кротенкова ИА, Иллариошкин СН. Редкая форма лейкоэнцефалопатии, ассоциированная с геном DARS2: российский опыт. *Неврологический журнал*. 2018;23(2):71–77. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-71-77>.
- Moroz AA, Nuzhnyi EP, Seliverstov YuA, Abramychева NYu, Krotchenkova IA, Illarioshkin SN. Rare hereditary leukoencephalopathy, associated with DARS2 gene mutations: Russian experience. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2018;23(2):71–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-2-71-77>.
- Yelam A, Nagarajan E, Chuquilin M, Govindarajan R. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation: a novel mutation in the DARS2 gene. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1):bcr-2018-227755. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227755>.
- N'Gbo N'Gbo Ikazabo R, Mostosi C, Jissendi P, Labaisse MA, Vandernoot I. A New DARS2 Mutation Discovered in an Adult Patient. *Case Rep Neurol*. 2020;12(1):107–113. <https://doi.org/10.1159/000506190>.
- Steenweg ME, van Berge L, van Berkel CG, de Co IF, Temple IK, Brockmann K et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics*. 2012;43(6):332–338. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329395>.
- Shimomima K, Higashiguchi T, Kishimoto K, Miyatake S, Miyake N, Takanashi JI et al. A novel DARS2 mutation in a Japanese patient with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement but no lactate elevation. *Hum Genome Var*. 2017;4:17051. <https://doi.org/10.1038/hgv.2017.51>.
- Werner R, Daum E, Felber S, Wöhrle JC. Leukoencephalopathy with Brain Stem and Spinal Cord Involvement and not Always Lactate Elevation. *Clin Neuroradiol*. 2018;28(3):451–453. <https://doi.org/10.1007/s00062-017-0647-z>.
- Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Банин АВ, Демушкина АА, Петрухин АС. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(9):16–22.
- Mikhailova SV, Zakharova EYu, Banin AV, Demushkina AA, Petrukhin AS. Clinical manifestations and molecular genetic diagnosis of leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;(9):16–22. (In Russ.)
- Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Involvement of the Spinal Cord in Mitochondrial Disorders. *J Neurosci Rural Pract*. 2018;9(2):245–251. https://doi.org/10.4103/jnpr.jnpr_446_17.
- Bedova MA, Ilves AG, Prakhova LN, Savintseva ZI, Chernysheva EM. Two Clinical Cases of LBSL: Diagnostic Problems and Possible Therapeutic Approaches. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(6):825–826. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_430_19.
- Карпова МИ, Василенко АФ, Короткова ДГ, Кочетков ИВ, Шестакова МВ, Буянова ГВ и др. Лейкоэнцефалопатия с поздним началом с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (клинические наблюдения). *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(3):32–39. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-3-32-39>.
- Karpova MI, Vasilenko AF, Korotkova DG, Kochetkov IV, Shestakova MV, Buyanova GV et al. Late-onset leukoencephalopathy with predominant damage to the brain stem, spinal cord and increased lactate (clinical observations). *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2019;9(3):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-3-32-39>.
- Wolf NI, Toro C, Kister I, Latif KA, Leventer R, Pizzino A et al. DARS-associated leukoencephalopathy can mimic a steroid-responsive neuroinflammatory disorder. *Neurology*. 2015;84(3):226–230. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001157>.
- Rumyantseva A, Popovic M, Trifunovic A. CLPP deficiency ameliorates neurodegeneration caused by impaired mitochondrial protein synthesis. *Brain*. 2022;145(1):92–104. <https://doi.org/10.1093/brain/awab303>.
- Lan MY, Chang YY, Yeh TH, Lin TK, Lu CS. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) with a novel DARS2 mutation and isolated progressive spastic paraparesis. *J Neurol Sci*. 2017;372:229–231. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.058>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – П.А. Кириллова

Написание текста – П.А. Кириллова, С.А. Рябов

Сбор и обработка материала – П.А. Кириллова, С.А. Рябов, Е.В. Попова, В.В. Брюхов

Обзор литературы – П.А. Кириллова, С.А. Рябов

Перевод на английский язык – С.А. Рябов

Редактирование – Е.В. Попова, С.А. Рябов

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Попова

Contribution of authors:

Concept of the article – Polina A. Kirillova

Text development – Polina A. Kirillova, Sergey A. Ryabov

Collection and processing of material – Polina A. Kirillova, Sergey A. Ryabov, Ekaterina V. Popova, Vasilii V. Bryukhov

Literature review – Polina A. Kirillova, Sergey A. Ryabov

Translation into English – Sergey A. Ryabov

Editing – Ekaterina V. Popova, Sergey A. Ryabov

Approval of the final version of the article – Ekaterina V. Popova

Согласие пациентов на публикацию: пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Кириллова Полина Алексеевна, студент лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; Kirillova.polka@yandex.ru

Рябов Сергей Андреевич, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-невролог неврологического отделения, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; xwpanda@yandex.ru

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая межотделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; ani_retake1@mail.ru

Брюхов Василий Валерьевич, к.м.н., старший научный сотрудник, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; abdomen@rambler.ru

Information about the authors:

Polina A. Kirillova, Student of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Kirillova.polka@yandex.ru

Sergey A. Ryabov, Postgraduate Student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Neurologist of the Neurological Department, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; xwpanda@yandex.ru

Ekaterina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Intercircular Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; ani_retake1@mail.ru

Vasilij V. Bryukhov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Center of Neurology; 80, Volokolamsk Shosse, Moscow, 125367, Russia; abdomen@rambler.ru

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата пророксан в комплексной терапии генерализованного тревожного расстройства

О.В. Гончаров^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0000-5272-2038>, ovg2804@gmail.com

Ж.В. Береза², <https://orcid.org/0000-0001-7941-9274>, j.bereza@yandex.ru

Е.О. Гончарова³, <https://orcid.org/0009-0002-8416-9999>, geo0103@yandex.ru

Д.И. Тихомиров¹, <https://orcid.org/0009-0000-8088-0543>

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

² Медицинский центр «Бехтерев»; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Королева, д. 48, к. 5

³ Медицинский центр «Нейробаланс»; 197198, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Петроградской стороны, д. 18

Резюме

Введение. Клиническая картина генерализованного тревожного расстройства характеризуется диффузным беспокойством, мышечным напряжением и множественными симптомами гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Являясь альфа-адреноблокатором, пророксан может снижать гиперактивность вегетативной нервной системы, тем самым уменьшая выраженность тревоги и ее соматических симптомов.

Цель. Оценить эффективность препарата пророксан в коррекции вегетативных нарушений у пациентов с генерализованным тревожным расстройством по сравнению с плацебо.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 чел.: 50 чел. исследовательской группы получали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина эсциталопрам + пророксан, 50 чел. контрольной группы получали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина эсциталопрам + плацебо. Диагноз «генерализованное тревожное расстройство» выставлялся на основании критериев МКБ-10. Проведена психометрическая оценка по шкале Монтомери – Асберга (только на визите скрининга). Осуществлялась еженедельная психометрическая оценка по шкале тревоги Гамильтона, шкале SCL-90-R SOM для оценки соматических проявлений тревоги, шкалам общего клинического впечатления (тяжесть заболевания CGI-S и общее улучшение состояния CGI-I).

Результаты. В процессе исследования по шкале CGI-S отмечено статистически значимое снижение среднего значения в обеих группах, однако более выраженное – в группе пророксана ($p > 0,05$); по шкале CGI-I отмечено более выраженное улучшение в первую неделю лечения в группе пророксана ($p > 0,05$). По шкале HAM-A также отмечено более значимое снижение тревоги в группе пророксана, чем в группе плацебо ($p > 0,05$). По шкале SCL-90-R SOM отмечено снижение среднего значения в обеих группах, более выраженное – в группе пророксана, что подтверждает влияние препарата на вегетативные симптомы тревоги ($p > 0,05$).

Обсуждение. В ходе исследования подтверждено превосходство применения пророксана совместно с эсциталопрамом в контексте редукции соматических проявлений тревоги (значимое снижение по шкале SCL-90-R SOM). Таким образом, цель исследования достигнута в полной мере.

Заключение. Полученные результаты подтверждают превосходство комбинированной терапии эсциталопрамом и пророксаном в лечении генерализованного тревожного расстройства в сравнении с монотерапией. Преимуществами пророксана выступили отсутствие седативного эффекта и в целом хорошая переносимость, а также отсутствие синдрома отмены и купирование вегетативных проявлений тревоги.

Ключевые слова: анксиолитики, бензодиазепины, адреноблокаторы, транквилизаторы, соматические симптомы тревоги

Благодарности. Авторы выражают признательность компании «Фармамед» за поддержку исследования.

Для цитирования: Гончаров ОВ, Береза ЖВ, Гончарова ЕО, Тихомиров ДИ. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата пророксан в комплексной терапии генерализованного тревожного расстройства. *Медицинский совет*. 2023;17(23):113–121. <https://doi.org/10.21518/ms2023-495>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Double blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of proroXan in the complex therapy of generalized anxiety disorder

Oleg V. Goncharov¹, <https://orcid.org/0009-0000-5272-2038>, ovg2804@gmail.com

Zhanna V. Bereza², <https://orcid.org/0000-0001-7941-9274>, j.bereza@yandex.ru

Elizaveta O. Goncharova³, <https://orcid.org/0009-0002-8416-9999>, geo0103@yandex.ru

Dmitriy I. Tikhomirov⁴, <https://orcid.org/0009-0000-8088-0543>

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia

² Medical Center "Bekhterev"; 48, Bldg. 5, Korolyov St., St Petersburg, 197371, Russia

³ Medical Center "Nevrobalans"; 18, Bolshoy Prospekt Petrogradskoy Storony, St Petersburg, 197198, Russia

Abstract

Introduction. The clinical picture of generalized anxiety disorder is characterized by diffuse anxiety, muscle tension and multiple symptoms of hyperactivity of the sympathetic part of the autonomic nervous system. As an alpha-adrenoblocker, proroXan can reduce the hyperactivity of the autonomic nervous system, thereby reducing the severity of anxiety and its somatic symptoms.

Aim. To evaluate the efficacy of proroXan in the correction of autonomic disorders in patients with generalized anxiety disorder compared to placebo.

Materials and methods. 100 people participated in the study: 50 – in the study group received the SSRI escitalopram, 50 – in the control group received SSRI + placebo. The diagnosis of generalized anxiety disorder was made on the basis of ICD-10 criteria. Psychometric assessment using the Montgomery-Asberg scale was performed (only at the screening visit). Weekly psychometric evaluation was performed using the Hamilton anxiety scale, the SCL-90-R scale to assess somatic manifestations of anxiety, and general clinical impression scales (CGI-S disease severity and CGI-I general improvement).

Results. In the course of the study, statistically significant decrease in the mean value of CGI-S scale was observed in both groups, however, more pronounced in the proroXan group ($p > 0.05$); in the CGI-I scale, more pronounced improvement was observed in the first week of treatment in the proroXan group ($p > 0.05$). The HAM-A scale also showed a more significant reduction in anxiety in the proroXan group than in the placebo group ($p > 0.05$). The SCL-90-R SOM scale showed a decrease in the mean value in both groups, more pronounced in the proroXan group, which confirms the effect of the drug on autonomic symptoms of anxiety ($p > 0.05$).

Conclusions. The obtained results confirm the superiority of combination therapy with escitalopram and proroXan in the treatment of generalized anxiety disorder compared to monotherapy. The advantages of proroXan were the absence of sedative effect and, in general, good tolerability, absence of withdrawal syndrome and control of vegetative manifestations of anxiety.

Keywords: anxiolytics, benzodiazepines, adrenergic blockers, tranquilizers, somatic anxiety symptoms

Acknowledgments. The authors wish to express their gratitude to Pharmamed for their support in conducting the study.

For citation: Goncharov OV, Bereza ZhV, Goncharova EO, Tikhomirov DI. Double blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of proroXan in the complex therapy of generalized anxiety disorder. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(23):113–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-495>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР) в популяции варьирует от 0,1 до 8,5% и в среднем составляет около 5% случаев среди взрослого населения [1–3]. Клиническая картина ГТР представлена тремя характерными группами симптомов:

1) диффузно генерализованным беспокойством и опасениями, которые пациенту трудно контролировать и которые длятся дольше, чем обычно, раздражительностью, повышенной бдительностью, трудностями сосредоточения и чувствительностью к шуму;

2) мышечным напряжением, которое может выражаться тремором, неспособностью расслабиться, повышенным мышечным тонусом, ноющими мышечными болями,

ригидностью мышц, особенно спины и плечевой области, головной болью;

3) гиперактивностью вегетативной нервной системы, которая выражается потоотделением, тахикардией, сухостью во рту, дискомфортом в эпигастрии, головокружением, ощущением давящих болей и дискомфорта за грудной, затрудненностью вдоха (в противоположность затрудненности выдоха при астме), чувством удушья и таким последствиями гипервентиляции, как сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, пульсация шейных сосудов [4, 5].

В качестве средств первой линии в лечении ГТР рекомендованы антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [6, 7]. Частым и усложняющим начало терапии препаратами

данной группы является временный эффект усиления тревоги и ее соматических проявлений, в связи с чем рекомендовано дополнительное назначение анксиолитических препаратов в течение первых 2 нед. приема СИОЗС. С этой целью традиционно применялись препараты из группы бензодиазепинов, однако их прием зачастую сопровождается избыточным седативным эффектом и риском формирования зависимости [8, 9]. В связи с многообразием аффективных и вегетативных нарушений, характерных для ГТР, представляется актуальным поиск новых схем фармакотерапии, сочетающих традиционно используемые антидепрессанты и препараты, оптимизирующие работу вегетативной нервной системы.

Пророксан – препарат, обладающий альфа-адреноблокирующим действием, – был разработан в 1970-х гг. в Институте токсикологии Минздрава СССР [10]. Пророксан использовался преимущественно как средство лечения диэнцефальных расстройств по типу вегетативных кризов. Также было обнаружено, что альфа-адреноблокаторы эффективны в комплексной терапии алкогольной и опиоидной зависимости [11, 12]. Этот факт послужил толчком к применению пророксана в области наркологии. Однако, учитывая специфику механизма действия пророксана, представляется обоснованным рассмотреть его применение при иных состояниях, включающих вегетативные нарушения.

Основными точками приложения пророксана в центральной нервной системе являются голубоватое пятно, лимбические структуры, а также задние ядра гипоталамуса, регулирующие активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Блокируя альфа-адренорецепторы, пророксан оказывает клинически значимое вегетостабилизирующее, противотревожное и легкое седативное действие, что позволяет рассматривать его как дневной транквилизатор [13]. Таким образом, применение пророксана приводит к значимому снижению тревоги и беспокойства, уменьшению выраженности характерных вегетативных проявлений психоэмоционального напряжения [14]. Пророксан снижает повышенное артериальное давление, уменьшает частоту сердечных сокращений, сопровождающих активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при тревожных расстройствах [15].

Важным компонентом действия пророксана является его стресс-протективный эффект, т. е. способность предотвращать последствия психоэмоционального напряжения, а не только ликвидировать его вегетативные проявления [16]. Наиболее яркие клинические эффекты психофармакологического действия пророксана были получены у пациентов, страдающих алкогольной, опиоидной или никотиновой зависимостью [15]. Конечные эффекты сводятся к устранению тревоги, страха, беспокойства, а также их вегетативных и гормональных проявлений. Это позволяет рассматривать пророксан как дневной транквилизатор, так как избыточный седативный эффект не характерен для данного препарата. Однако при использовании транквилизаторов наблюдается ряд эффектов, не отмеченных при использовании

пророксана: противосудорожный и миорелаксирующий, нормализация ночного сна [17].

Пророксан широко используется в лечении синдромов отмены ряда психоактивных веществ – алкогольного (ААС), опиоидного абстинентного синдрома (ОАС), синдрома отмены вследствие употребления психостимуляторов [18]. Положительные эффекты пророксана продиктованы его альфа-адреноблокирующими свойствами, за счет чего достигается уменьшение соматовегетативных проявлений абстиненции. Его применение в комплексной терапии ААС приводит к более выраженной и быстрой редукции эмоциональных нарушений, уменьшению или устранению тревоги, раздражительности, дисфории и диссомнических нарушений в структуре ААС [19]. Также отмечена эффективность применения пророксана при ОАС в виде быстрой редукции тревоги, бессонницы, дисфории, возбуждения и патологического влечения [20].

Одним из важных аспектов применения пророксана в психиатрической практике является его эффективность при депрессивных расстройствах [21]. Наибольшего эффекта исследователям удалось достичь при комплексном лечении депрессий с тревожным компонентом, меньший эффект наблюдался при деперсонализационных депрессиях, и самый слабый эффект был показан при вялоапатических депрессиях [22].

Тревожные расстройства, как и депрессивные, сопровождаются клиническими признаками симпатикотонии, гиперкатехоламинемией, гиперкортизолемией и дисфункциональной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [23].

Как было сказано выше, основными группами препаратов, применяемых для лечения пациентов, страдающих тревожными расстройствами, являются антидепрессанты и бензодиазепиновые транквилизаторы [8, 24]. Однако бензодиазепины имеют ряд существенных ограничений применения, в первую очередь речь идет о росте толерантности и высоком риске формирования зависимости, избыточном седативном эффекте, миорелаксации, риске парадоксальных реакций [25, 26]. Также одним из эффективных методов коррекции тревоги является применение центральных бета-блокаторов (пропранолол, атенолол, биспролол) и центральных альфа-адреноблокаторов (празозин, доксазозин). Преимуществом данной группы препаратов является их быстрый анксиолитический эффект, отсутствие выраженной седации, миорелаксации, роста толерантности и нулевой риск формирования зависимости [27–29].

Цель исследования – оценить эффективность препарата пророксан в коррекции вегетативных нарушений у пациентов с ГТР по сравнению с плацебо.

Дополнительные цели исследования:

- 1) оценить эффективность действия препарата пророксан на уровень тревоги у пациентов с ГТР по сравнению с плацебо;
- 2) оценить эффективность препарата пророксан в отношении общего клинического впечатления и тяжести заболевания у пациентов с ГТР по сравнению с плацебо.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 100 чел. с ГТР, которые были распределены в 2 группы лечения: первая (n = 50) получала СИОЗС + пророксан, вторая (n = 50) – СИОЗС + плацебо; 37 (37%) участников – мужчины, 63 (63%) – женщины (табл. 1). Диагноз ГТР соответствовал диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): F41.1 – генерализованное тревожное расстройство. Оценка вегетативных проявлений тревоги имплицитно проводилась при постановке диагноза (наличие соматических проявлений тревоги является диагностическим критерием ГТР). Все пациенты характеризовались наличием выраженных симптомов вегетативной нестабильности (головные боли, тремор, потливость и пр.). Средний возраст участников составил 36,88 года (37,08 года – в группе плацебо, 36,68 года – в группе пророксана).

Критерии включения:

- наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании;
- диагноз ГТР в соответствии с критериями МКБ-10 (показатель HAM-A не менее 18 баллов);
- возраст 25–50 лет;
- отказ от приема препаратов, обладающих анксиолитическим действием, за 14 суток до включения в исследование;
- свободное владение русским языком и способность заполнять требуемые опросники и шкалы.

Критерии невключения:

- манифестные формы психозов (включая аффективные психозы, шизоаффективное расстройство и шизофрению);
- депрессивные расстройства тяжелой степени (количество баллов по шкале Монтегери – Асберга не более 5);
- прием лекарственных психоактивных веществ: транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты (снотворные, мелатонин) в течение 2 нед. до скрининга;

- выраженное интеллектуально-мнестическое снижение;
- выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы);
- беременность.

Критерии исключения:

- серьезные побочные эффекты;
- выявленная индивидуальная непереносимость препаратов или их компонентов;
- нарушение условий участия в программе: пропуск одного и более визитов или пропуск 2 и более приемов препарата подряд;
- выявление тяжелых неврологических или соматических заболеваний либо декомпенсация уже имеющихся заболеваний;
- необходимость приема пациентом психотропных препаратов, кроме предписанных исследованием;
- отказ от участия в исследовании.

Для оценки динамики психопатологических нарушений в процессе исследования использовались психометрический и статистический методы.

Для психометрической оценки использовались следующие шкалы и тесты:

- шкала Монтегери – Асберга (MADRS) – только на визите скрининга;
- оценка выраженности тревоги и ее вегетативных проявлений: проводилась с помощью шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A);
- оценка вегетативных симптомов тревоги: проводилась с помощью опросника SCL-90-R, шкалы соматизации (SCL-90-R SOM);
- шкала общего клинического впечатления – тяжесть заболевания (CGI-S) и шкала общего клинического впечатления – общее улучшение состояния – эффективность терапии (CGI-I).

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью базы данных в программном пакете IBM SPSS Statistics. Межгрупповые сравнения проводились при помощи однофакторного дисперсионного анализа

● Таблица 1. Распределение участников исследования по полу

● Table 1. Sex wise distribution of study subjects

Пол		Группа препарата		Всего
		Плацебо	Пророксан	
Мужской	Количество, n	20	17	37
	Доля, %	54,1	45,9	100,0
	Доля в группе препарата, %	40,0	34,0	37,0
Женский	Количество, n	30	33	63
	Доля, %	47,6	52,4	100,0
	Доля в группе препарата, %	60,0	66,0	63,0
Всего	Количество, n	50	50	100
	Доля, %	50,0	50,0	100,0
	Доля в группе препарата, %	100,0	100,0	100,0

с предварительной проверкой распределения на соответствие нормальному закону, а также была выполнена проверка равенства дисперсий.

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое. Исследование проводилось в течение 4 нед. с еженедельной психометрической оценкой состояния пациентов (всего 4 визита) и катamnестической оценкой через 12 нед. после включения пациента в исследование. С помощью компьютерной рандомизации пациенты были распределены в группы лечения (пророксан или плацебо). На визите рандомизации (1-й) пациентам, соответствующим критериям включения в исследование и подписавшим информированное добровольное согласие, было выдано 28 (+2) капсул активного препарата Вегетрокс (пророксан) или плацебо (соответственно рандомизационному коду), а также 14 таблеток базового препарата эсциталопрам. На визите 3 пациентам было выдано 28 капсул активного препарата или плацебо, а также 14 таблеток базового препарата эсциталопрам. На визите 4 выдано 56 таблеток базового препарата эсциталопрам. В процессе исследования на каждом визите (еженедельно) проводилась клиническая (с помощью структурированных клинических интервью) и психометрическая (с помощью квантифицированных шкал) оценка состояния пациентов. На визите 5 проводилось телефонное интервьюирование на предмет переносимости терапии и выявления возможных нежелательных лекарственных явлений с целью оценки безопасности исследуемого препарата. 29 октября 2022 г. было получено одобрение локального этического комитета (№SMC10/22).

Методика терапии. Все пациенты были разделены на 2 группы, которые получали базовую терапию СИОЗС в виде препарата эсциталопрам в дозе 10 мг/сут в течение 12 нед. Первая группа, помимо базовой терапии СИОЗС, получала альфа-адреноблокатор пророксан в дозе 30 мг/сут в таблетках 4 нед. Вторая группа, помимо эсциталопрама, получала плацебо, выглядящее идентично пророксану.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе исследования в обеих группах отмечалось постепенное клиническое улучшение, что нашло отражение в психометрических шкалах исследования (табл. 2). Полученные результаты отображены на приведенных графиках (рисунок). По шкале CGI-S отмечено статистически значимое снижение среднего значения в обеих группах, однако более выраженное – в группе пророксана ($p > 0,05$) (рис. А); по шкале CGI-I отмечено более выраженное улучшение клинического состояния в первую неделю лечения в группе пророксана ($p > 0,05$) (рис. В). По шкале HAM-A также отмечено более значимое снижение тревоги в группе пророксана, чем в группе исследования ($p > 0,05$) (рис. С). По шкале SCL-90-R SOM динамика изменений представлена снижением среднего значения в обеих группах, более выраженное – в группе пророксана ($p > 0,05$) (рис. D).

Интегрированный показатель по шкале SCL-90 также снизился в обеих группах со значимой разницей в пользу группы пророксана ($p > 0,05$) (рис. E).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования фармакодинамики пророксана демонстрируют его значимый эффект в отношении снижения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатического отдела вегетативной нервной системы [30–32]. Как было сказано выше, именно гиперактивация симпатической части вегетативной нервной системы, гиперкортизолемиа, гиперкатехоламинемия являются материальным субстратом переживания тревоги и беспокойства. Таким образом, обоснованным является применение адреноблокирующих препаратов с целью коррекции тревожных расстройств.

ГТР – одно из самых распространенных психических нарушений, поражающих разные возрастные группы. Золотым стандартом лечения данного заболевания является применение антидепрессантов из группы СИОЗС, однако их эффект отсрочен по времени, а первые недели приема могут сопровождаться усилением тревожной симптоматики. Данный факт диктует необходимость применения анксиолитических препаратов в первые недели приема антидепрессантов с целью достижения быстрого клинически значимого улучшения состояния. Как было сказано выше, традиционно применяемые для этой цели бензодиазепины характеризуются значимыми побочными эффектами, существенно влияющими на качество жизни.

Адреноблокирующие препараты представляются качественной альтернативой традиционным анксиолитическим. В проведенном исследовании пророксан как альфа-адреноблокатор продемонстрировал статистически значимое снижение психометрических показателей тревоги и беспокойства, соматических проявлений тревоги, а также улучшение общего клинического впечатления по сравнению с монотерапией антидепрессантом из группы СИОЗС эсциталопрамом. Также разница в улучшении психометрических показателей между группами, получавшими плацебо и пророксан, демонстрирует преимущество комбинированной терапии ГТР в сравнении с монотерапией эсциталопрамом. Следует отметить, что на фоне комбинированной терапии в первые недели отмечено более выраженное клиническое улучшение, чем в группе, получавшей монотерапию антидепрессантом. Отдельного внимания заслуживает динамика показателей соматизации по шкале SCL-90-R SOM. На этапе скрининга пациенты в обеих группах характеризовались высокими показателями соматизации, что отображало выраженность соматических симптомов тревоги (головные боли, тремор, потливость, нарушения работы желудочно-кишечного тракта и пр.). Как видно из приведенной табл. 2 и рис. D, применение пророксана характеризуется более выраженным снижением соматических проявлений тревоги как в течение первой недели лечения, так и в последующем.

● **Таблица 2.** Динамика показателей психометрических шкал (средних, минимальных и максимальных значений)
 ● **Table 2.** Changes in scores for psychometric scales (mean, minimum and maximum values)

Показатель	Плацебо			Пророксан			Р
	Мин.	Среднее	Макс.	Мин.	Среднее	Макс.	
Визит 1							
CGI-S (тяжесть заболевания)	4	4,76	5	4	4,9	5	0,063
CGI-I (общее улучшение состояния, эффективность терапии)	–			–			–
HAM-A	24	33,4	42	26	36,32	44	0,007
SCL-90-R SOM	1,98	3,0162	3,62	1,97	3,1652	3,62	0,690
SCL-90, интегрированный показатель	0,91	1,3335	1,59	1,04	1,4125	–	0,022
Визит 2							
CGI-S (тяжесть заболевания)	4	4,68	5	2	3,16	5	0,000
CGI-I (общее улучшение состояния, эффективность терапии)	2	2,31	5	1	3,14	3	0,000
HAM-A	21	31,1	41	8	17,78	32	0,000
SCL-90-R SOM	1,95	2,9529	3,67	0,41	1,5799	2,99	0,000
SCL-90, интегрированный показатель	0,9	1,2909	1,59	0,22	0,8171	1,35	0,000
Визит 3							
CGI-S (тяжесть заболевания)	2	3,38	5	1	2,27	5	0,000
CGI-I (общее улучшение состояния, эффективность терапии)	1	3,02	4	1	2,90	4	0,267
HAM-A	10	19,9787	34	6	11,8367	19	0,000
SCL-90-R SOM	0,91	1,9429	3,28	0,06	1,1211	1,79	0,000
SCL-90, интегрированный показатель	0,6	0,8963	1,59	0,0	0,5648	0,79	0,000
Визит 4							
CGI-S (тяжесть заболевания)	1	2,49	4	1	1,18	2	0,000
CGI-I (общее улучшение состояния, эффективность терапии)	2	2,84	4	2	3,00	4	0,296
HAM-A	5	13,0435	21	2	4,7143	12	0,000
SCL-90-R SOM	0,02	1,3083	2,66	0,11	0,5660	1,69	0,000
SCL-90, интегрированный показатель	0,02	0,6167	1,08	0,00	0,2756	0,77	0,000

Примечание. Р – статистически значимые различия.

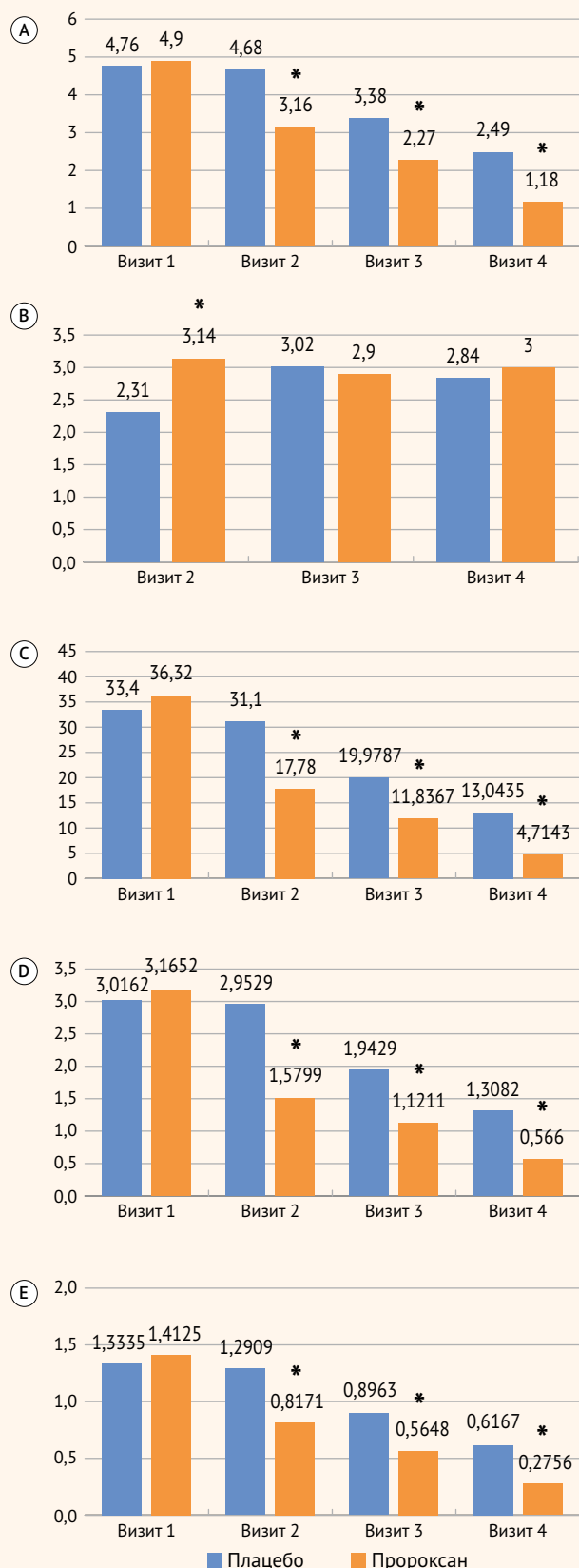
Таким образом, применение пророксана способствует клинически значимому снижению тревоги, беспокойства и их соматических проявлений, особенно в течение первых недель приема. В связи с этим применение пророксана оправдано в качестве средства комбинированной терапии ГТР совместно с эсциталопрамом, при этом комбинированная терапия демонстрирует превосходство в виде более выраженной редукции тревоги, беспокойства, их соматических проявлений в сравнении с монотерапией антидепрессантом, особенно в первые недели лечения.

Исследование проводилось в рамках классического слепого рандомизированного плацебо-контролируемого дизайна, что является золотым стандартом оценки эффективности фармакологических средств.

В течение исследования один участник опытной группы был исключен на визите 3 в связи с нежелательным явлением, которое было представлено жалобами на головокружение и сниженное артериальное давление. В группе плацебо 4 чел. также покинули исследование на визите 2 в связи с нежелательными лекарственными реакциями в виде головокружения, изжоги

● **Рисунок.** Динамика средних значений показателей психометрических шкал

● **Figure.** Changes in mean scores for psychometric scales



А – CGI-S; В – CGI-I; С – HAM-A; Д – SCL-90-R SOM; Е – SCL-90, интегрированный показатель.
* Статистически значимые различия.

и тошноты, вероятно, связанными с приемом эсциталопрама.

Ограничениями исследования являются отсутствие сравнения эффективности пророксана с другими адreno-блокаторами, преимущественно центральными бета-адreno-блокаторами (пропранолол, атенолол, биспролол) и альфа-адreno-блокаторами (празозином, доксазолином), а также дневными транквилизаторами (гидроксизин, тофизопам, буспирон). В связи с этим представляется необходимым продолжить оценку пророксана в рамках сравнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препаратами первой линии при ГТР являются антидепрессанты группы СИОЗС. Отсроченное наступление клинически значимого эффекта и риск усиления тревоги в первые недели приема антидепрессантов определяют необходимость дополнительного назначения анксиолитиков. Наиболее часто применяемые с этой целью бензодиазепины характеризуются быстрым наступлением клинического эффекта, однако данные препараты часто могут вызывать сонливость, когнитивные нарушения, а также способствовать формированию зависимости, что может оказать существенное негативное влияние на качество жизни.

Распространенность ГТР и спектр побочных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков диктуют необходимость поиска альтернативных средств симптоматической коррекции тревоги. Как было продемонстрировано в ходе проведенного исследования, пророксан характеризуется быстрым и клинически значимым эффектом в отношении симптомов тревоги, а также улучшением общего клинического впечатления. Сравнение пророксана с плацебо продемонстрировало его превосходство перед монотерапией антидепрессантом в лечении ГТР. Отдельного внимания заслуживает эффективность пророксана в контексте коррекции вегетативных проявлений тревоги. Таким образом, пророксан может быть рекомендован как эффективное средство снижения тревоги и ее вегетативных симптомов при лечении ГТР.

В ходе исследования подтверждено превосходство комбинированной терапии эсциталопрамом и пророксаном в лечении ГТР в сравнении с монотерапией эсциталопрамом. Подтверждено превосходство применения пророксана совместно с эсциталопрамом в контексте редукции соматических проявлений тревоги (значимое снижение по шкале SCL-90-R SOM). Таким образом, цель исследования достигнута в полной мере.

Также были выявлены преимущества препарата пророксан: отсутствие седативного эффекта и привыкания, хорошая переносимость, отсутствие синдрома отмены. Таким образом, пророксан можно использовать в качестве прикрытия в начале приема СИОЗС, так как данный препарат уменьшает побочные эффекты от антидепрессантов этой группы, а также как монотерапию при лечении тревожных расстройств.



Поступила / Received 01.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2023
Принята в печать / Accepted 17.12.2023

Список литературы / References

1. Вельтищев ДЮ, Марченко АС. Генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, патогенез, диагностика и фармакотерапия (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;(1):56–63. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine-01-2011/generalizovannoe_trevozhnoe_rasstroystvo_epidemiologiya_patogenez_diagnostika_i_farmakoterapiya_obzo.
2. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021;397(10277):914–927. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7).
3. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety Disorders: A Review. *JAMA*. 2022;328(24):2431–2445. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744>.
4. Вельтищев ДЮ. Диагностика и лечение генерализованного тревожного расстройства (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2018;(3):26–37. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16769>.
5. Veltishchev DYU. Diagnostics and treatment of generalized anxiety disorder (literature review). *Current Therapy of Mental Disorders*. 2018;(3):26–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16769>.
6. DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med*. 2019;170(7):ITC49–ITC64. <https://doi.org/10.7326/AITC201904020>.
7. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1057–1070. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>.
8. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10173):768–777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8).
9. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(37):611–620. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0611>.
10. Balon R, Starcevic V. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. In: Kim YK (ed.). *Anxiety Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 1191. Singapore: Springer; 2021, pp. 367–388. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_20.
11. Быков ЮВ, Беккер РА. Минимизация когнитивных нарушений при электросудорожной терапии: реалии и перспективы (обзор литературы с комментариями и рекомендациями) (II часть: практическая). В *мире научных открытий*. 2016;(12):200–272. <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-12-200-272>.
12. Выков ЮВ, Беккер РА. Minimizing ECT cognitive side effects: current clinical reality and future perspectives (a review of the literature with author comments and recommendations) part II (practical). In *the World of Scientific Discoveries*. 2016;(12):200–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-12-200-272>.
13. Голубицкий АА, Назаров ИП, Модестов АА. *Способ стресс-протекторной ускоренной опиоидной детоксикации. Патент RU 2194538 C2, 20.12.2002*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2194538C2_20021220.
14. Пятницкая ИИ, Иванов ВИ, Боровкова НК, Найденова НГ. *Средство для лечения алкоголизма «пирроксан». Патент SU 601008 A1, 05.04.1978*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/SU601008A1_19780405.
15. Новиков ВС, Голянич ВМ, Шустов ЕБ. *Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях*. СПб.: Наука; 1998. 544 с.
16. Судаков КВ. Механизмы застойных изменений химических свойств структур мозга при эмоциональном стрессе (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1992;92(5-12):102–107.
17. Sudaakov KV. The mechanisms of the congestive changes in the chemical properties of the brain structures in emotional stress (a review). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1992;92(5-12):102–107. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1338142/>.
18. Софронов АГ, Шабанов ПД. *Пирроксан в комплексном лечении опиатной и алкогольной зависимости*. СПб.: ВМедА; 2001. 24 с.
19. Анохин АГ, Шабанов ПД. Сравнительная эффективность противоукачивающих свойств пирроксана и дименгидрината у человека. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2005;5(1):850–857. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hspbtt>.
20. Anokhin AG, Shabanov PD. Comparative efficacy of antiseasick properties of pyroxane and dimenhydrinate in humans. *Psychopharmacology & Biological Narcology*. 2005;5(1):850–857. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hspbtt>.
21. Шабанов ПД. *Психофармакология*. СПб.: Н-Л; 2008. 464 с.
22. Елагин РИ. Адренергические средства. Альфа-адреноблокаторы. *Consilium Provisorum*. 2003;(7):39–43.
23. Elagin RI. Adrenergic drugs. Alpha adrenergic blockers. *Consilium Provisorum*. 2003;(7):39–43. (In Russ.)
24. Субханбердина АС. Купирование алкогольного абстинентного синдрома пирроксаном. *Здравоохранение Казахстана*. 1982;(7):67–70.
25. Subkhanberdina AS. Relief of alcohol withdrawal syndrome with pyroxane. *Zdravookhraneniye Kazakhstana*. 1982;(7):67–70. (In Russ.)
26. Бабаян ЭА, Гонопольский МХ. *Наркология*. М.: Медицина; 1987. 336 с.
27. Быков ЮВ, Беккер РА, Резников МК. *Депрессии и резистентность*. М.: ИОР; ИИФРА-М; 2013. 374 с.
28. Нуллер ЮЛ, Остроумова МН, Косинский ВП. Показатели дексаметазонового теста у пациентов с аффективными расстройствами после приема нейтро и психотропных средств. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1990;90(12):62–67.
29. Nuller IuL, Ostroumova MN, Kosinskiy VP. Indicators of the dexamethasone test in patients with affective disorders after administration of neuro- and psychotropic drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1990;90(12):62–67. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1982598/>.
30. Gupta RK. Major depression: an illness with objective physical signs. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(3):196–201. <https://doi.org/10.1080/15622970902812072>.
31. Scarella TM, Boland RJ, Barsky AJ. Illness Anxiety Disorder: Psychopathology, Epidemiology, Clinical Characteristics, and Treatment. *Psychosom Med*. 2019;81(5):398–407. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000691>.
32. Буркина ГН. Новый отечественный препарат пирроксан в терапии больных аллергическими дерматозами. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1974;(12):63–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zybyih>.
33. Burykina GN. New Soviet preparation of pyroxan in the treatment of patients with allergic dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1974;(12):63–67. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4155562/>.
34. Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal. *J Addict Med*. 2018;12(1):4–10. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000350>.
35. Huffman JC, Stern TA. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):29–45. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.1/jchuffman>.
36. Armstrong C, Kaplowicz MR. A Preliminary Investigation on the Effects of Atenolol for Treating Symptoms of Anxiety. *Mil Med*. 2020;185(11-12):e1954–e1960. <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa170>.
37. Bajor LA, Balsara C, Osser DN. An evidence-based approach to psychopharmacology for posttraumatic stress disorder (PTSD) – 2022 update. *Psychiatry Res*. 2022;317:114840. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114840>.
38. Алексеевич ЯИ, Кун НД. Влияние симпатолитика пирроксана на экскрецию катехоламинов при экспериментальном столбняк. *Фармакология и токсикология*. 1981;44(1):115–117.
39. Aleksevich Ial, Kun ND. Effect of the sympatholytic pyroxan on catecholamine excretion in experimental tetanus. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1981;44(1):115–117. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7262293/>.
40. Чухловина МЛ. Особенности патогенеза, диагностики и лечения панических атак у лиц молодого возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):37–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-37-41>.
41. Chukhlovina ML. Features of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of panic attacks in young people. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-37-41>.
42. Боброва ВИ, Демченко АВ. Пароксизмальное течение синдрома вегетативной дисфункции. *Медицина неотложных состояний*. 2017;(8):93–97. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.87.2017.121330>.
43. Bobrova VI, Demchenko AV. The paroxysmal course of autonomic dysfunction syndrome. *Emergency Medicine*. 2017;(8):93–97. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.87.2017.121330>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Гончаров Олег Валерьевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; ovg2804@gmail.com

Бережа Жанна Владимировна, к. психол.н., врач-психиатр, заведующий отделением психиатрии, Медицинский центр «Бехтерев»; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Королева, д. 48, к. 5; j.bereza@yandex.ru

Гончарова Елизавета Олеговна, координатор клинических исследований, Медицинский центр «Нейробаланс»; 197198, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Петроградской стороны, д. 18; geo0103@yandex.ru

Тихомиров Дмитрий Игоревич, младший научный сотрудник отделения амбулаторных больных с аддитивными расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

Information about the authors:

Oleg V. Goncharov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Therapy of Inpatients with Addictive Disorders, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia; ovg2804@gmail.com

Zhanna V. Bereza, Cand. Sci. (Psychol.), Psychiatrist, Head of the Department of Psychiatry, Medical Center "Bekhterev"; 48, Bldg. 5, Korolyov St., St Petersburg, 197371, Russia; j.bereza@yandex.ru

Elizaveta O. Goncharova, Clinical Research Coordinator, Medical Center "Nevrobalans"; 18, Bolshoy Prospekt Petrogradskoy Storony, St Petersburg, 197198, Russia; geo0103@yandex.ru

Dmitriy I. Tikhomirov, Junior Researcher of the Department of Outpatients with Addictive Pathology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia

Современные подходы к лечению острого бронхита: преимущества фитотерапии

О.В. Фесенко, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>, ofessenko@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Острый бронхит (ОБ) – это воспаление нижних отделов дыхательных путей преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный), продолжающийся не более 2 нед., в сочетании с характерными признаками инфекции нижних отделов респираторного тракта. ОБ относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии, что связано с высокой заболеваемостью, достигающей 30–40% ежегодно. По результатам эпидемиологических исследований именно ОБ является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью в амбулаторной практике. У детей заболеваемость ОБ в РФ составляет в среднем 75–250 на 1000 в год, что примерно в 100 раз выше, чем заболеваемость пневмонией. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, при лечении ОБ в подавляющем большинстве случаев назначение антибиотиков является неоправданным. Пациентам с ОБ при наличии продуктивного кашля для разжижения и улучшения отхождения мокроты рекомендовано назначение мукоактивных препаратов. Фитотерапия традиционно занимает важное место в лечении кашля. На сегодняшний день наиболее убедительная доказательная база получена в отношении комбинированных препаратов, включающих экстракты травы тимьяна, листьев плюща и корней первоцвета. Одним из наиболее изученных и эффективных растительных лекарственных средств для лечения острого бронхита являются препарат Бронхипрет. Действующими веществами препарата (сироп) являются стандартизованные экстракты: жидкий экстракт травы тимьяна и жидкий экстракт листьев плюща, препарата Бронхипрет ТП (таблетки, покрытые оболочкой) – сухой экстракт травы тимьяна и сухой экстракт корня первоцвета. Эта комбинация позволяет достичь максимальной эффективности за счет синергичного действия активных компонентов.

Ключевые слова: бронхит, кашель, фитотерапия, тимьян, первоцвет, экстракт листьев плюща

Для цитирования: Фесенко ОВ. Современные подходы к лечению острого бронхита: преимущества фитотерапии. *Медицинский совет*. 2023;17(23):122–127. <https://doi.org/10.21518/ms2023-474>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Contemporary approaches to the treatment of acute bronchitis: benefits of herbal medicine

Oxana V. Fesenko, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>, ofessenko@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Acute bronchitis (AB) is an inflammation of the lower respiratory tract of predominantly viral etiology, the leading clinical symptom of which is a cough (usually productive), lasting no more than 2 weeks, in combination with characteristic signs of infection of the lower respiratory tract. OB is one of the most pressing problems of modern pulmonology, which is associated with a high incidence, reaching 30–40% annually. According to the results of epidemiological studies, OB is one of the most common reasons for patients seeking medical care in outpatient practice. In children, the incidence of OB in the Russian Federation averages 75–250 per 1000 per year, which is approximately 100 times higher than the incidence of pneumonia. According to the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, in the treatment of OB, in the vast majority of cases, the prescription of antibiotics is unjustified. For patients with OB who have a productive cough, it is recommended to prescribe mucocactive drugs to thin and improve sputum expectoration. Herbal medicine traditionally occupies an important place in the treatment of cough. To date, the most convincing evidence base has been obtained for combination preparations, including extracts of thyme herbs, ivy leaves and primrose roots. One of the most studied and effective herbal medicines for the treatment of acute bronchitis is the drug Bronchipret. The active ingredients of Bronchipret (syrup) are standardized extracts: liquid thyme herb extract and liquid ivy leaf extract; those of Bronchipret TP (film-coated tablets) are dry thyme herb extract and dry primrose root extract. Using this combination allows achieving maximum effectiveness due to a synergistic effect of the active ingredients used.

Keywords: bronchitis, cough, herbal medicine, Thymi herba, primrose, extractum foliorum Hederae Helix

For citation: Fesenko OV. Contemporary approaches to the treatment of acute bronchitis: benefits of herbal medicine. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-474>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Под острым бронхитом (ОБ) понимают остро или подостро возникшее воспаление нижних отделов дыхательных путей преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный), продолжающийся не более 2 нед., в сочетании с характерными признаками инфекции нижних отделов дыхательной системы (хрипы, дискомфорт в грудной клетке, одышка) без возможности их альтернативного объяснения в рамках острого или хронического процесса (пневмония, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) [1–5]. С клинической точки зрения, ОБ характеризуется остро возникшим кашлем, продолжающимся менее 14 дней, в сочетании, по крайней мере, с одним из таких симптомов, как отделение мокроты, одышка, свистящие хрипы в легких или дискомфорт в грудной клетке [6]. ОБ относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии, что связано с высокой заболеваемостью, достигающей 30–40% ежегодно [1, 2]. По результатам эпидемиологических исследований именно ОБ является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью в амбулаторной практике [3–5]. У детей ОБ встречается наиболее часто в возрастной категории от 1 года до 3 лет [1].

Типичным пусковым механизмом ОБ, как правило, является вирусная инфекция, которая провоцирует воспаление и отек слизистой оболочки, нарушение работы реснитчатого аппарата, нарушение реологических свойств бронхиального секрета, поэтому эффективная терапия ОБ должна быть направлена на устранение этих патологических изменений [7, 8].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО БРОНХИТА. РОЛЬ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Актуальной проблемой современной медицины является нерациональное применение антибактериальных препаратов при неосложненном ОБ [8]. Отсутствие их положительного влияния как на общее состояние больного, так и на продолжительность и выраженность кашля при ОБ доказано многочисленными исследованиями [9]. В то же время антибактериальная терапия характеризуется высокой частотой нежелательных побочных явлений [8, 9]. Глобальной проблемой неоправданного назначения антибиотиков при ОБ является рост устойчивости респираторных патогенов к антибактериальным препаратам.

Рутинное использование бронхолитиков при ОБ также не обосновано. Их применение оправдано лишь при ОБ, который сопровождается выраженным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности [1].

Устойчивым трендом лечения ОБ во многих странах является использование природных средств, доказавших свою эффективность. К преимуществам фитотерапии можно отнести высокую биологическую активность и широкий терапевтический индекс. Это объясняется тем,

что биологически активные вещества растений более физиологично включаются в обменные процессы. Лечение растительными лекарственными препаратами отличается лучшей переносимостью, меньшей частотой развития побочных эффектов и осложнений, относительно низкой стоимостью и широкая в большинстве случаев доступность за счет безрецептурного статуса [10].

Но растительное происхождение препарата не всегда означает его безопасность, поэтому при выборе растительного лекарственного средства следует уделять внимание всем этапам его производства [10]. Важнейшим условием создания эффективного и безопасного фитопрепарата является самостоятельное выращивание необходимого лекарственного сырья. Как известно, растения одного вида не являются однородными по содержанию различных веществ. Состав варьируется в зависимости от климатических условий, типа почвы, воды, места произрастания. Поиск «идеального растения» осуществляется по всему миру. Из наиболее подходящих по составу образцов формируется посевной фонд. Отобранные растения, идеально подходящие по содержанию необходимых веществ, культивируются и выращиваются в соответствии с надлежащей сельскохозяйственной практикой. При этом проводится тщательный контроль качества поливной воды и почвы. Далее идет сбор урожая и подготовка растительного сырья для производства экстрактов. Весь процесс производства препарата, начиная от посева растения до готовой лекарственной формы должен быть строго стандартизирован. Этим критериям в полной мере соответствует препарат Бронхипрет, производимый компанией Бионорика.

Действующими веществами препарата Бронхипрет (сироп) являются стандартизованные экстракты: жидкий экстракт травы тимьяна и жидкий экстракт листьев плюща; препарата Бронхипрет ТП (таблетки, покрытые оболочкой) – сухой экстракт травы тимьяна и сухой экстракт корня первоцвета. Эта комбинация позволяет достичь максимальной эффективности за счет синергичного действия активных компонентов¹.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТЕНИЙ. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ

Плющ обыкновенный (Hedera helix)

Листья плюща обыкновенного с давних времен используются в медицине для лечения различных заболеваний. Чаще всего они находят применение при респираторной патологии, поскольку доказали способность оказывать муколитическое, спазмолитическое, бронхолитическое и антибактериальное действие. Эти разнообразные фармакологические эффекты обеспечивают большое количество биологически активных веществ (тритерпеновые сапонины, флавоноиды, кумарины, полиацетилены, антоцианы, стерины, алкалоиды, аминокислоты,

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бронхипрет (сироп). РУ: ЛС-000181. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c7759680-6ce8-42c0-a353-f559f20117e2.

витамины). На сегодняшний день получены данные *in vitro* о противовоспалительных и антиоксидантных свойствах растения [11].

Тимьян (*Thymi herba*)

В народной медицине тимьян ползучий (чабрец) находит применение с глубокой древности. Упоминание о нем встречается в сочинениях Плутарха и Аристотеля. Растения рода тимьян давно применяются в медицине в качестве противовоспалительных и отхаркивающих средств при лечении заболеваний дыхательных путей. Он способствует усилению бронхиальной секреции и вследствие этого более быстрой эвакуации мокроты [12]. Также тимьян разрешен к применению в качестве противомикробного, антисептического, противогрибкового, обволакивающего и спазмолитического средства [13]. Растение содержит фенилпропаноиды (тимол и карвакрол), фенольные соединения (флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины), эфирное масло, полисахариды. Эти классы природных соединений обладают противовоспалительной активностью. Эфирное масло и флавоноиды, содержащиеся в траве чабреца, оказывают бронхоспазмолитическое и секретолитическое действие [14].

Все исследуемые части растений рода тимьян демонстрируют антиоксидантную активность, которая обусловлена наличием фенольных соединений (флавоноидов и фенолкарбоновых кислот) [15]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что эфирное масло тимьяна обладает достаточно выраженным антибактериальным действием. Антимикробная активность эфирных масел тимьянов коррелирует с содержанием в них фенольных соединений [16].

Первоцвет (*Primula veris*)

Традиционно представители рода *Primula* используют как источники тритерпеновых сапонинов, органических кислот, в том числе кислоты аскорбиновой и других групп биологически активных соединений. Первоцвет также богат фенольными соединениями, обуславливающими ряд фармакологических свойств: участие в окислительно-восстановительных процессах, повышение прочности стенок капилляров, снятие спазмов сосудов, заживление ран².

Отхаркивающее действие растения обеспечивают сапонины. Еще в древности первоцвет использовали для лечения заболеваний дыхательных путей, в том числе туберкулеза.

Важно подчеркнуть, что мукоактивное и противовоспалительное действие усиливается в некоторых комбинациях растений по сравнению с простым суммированием эффектов, что подтверждает синергизм отдельных представителей.

Наиболее изученными на сегодняшний день являются комбинации, включающие экстракты травы тимьяна, листьев плюща и корней первоцвета. Они представлены оригинальным препаратом Бронхипрет. Выпускается

в виде сиропа, содержащего тимьян и плющ, и таблетированной формы, содержащей тимьян и первоцвет.

Эффективность обеих форм в фармакотерапии ОБ доказана многочисленными клиническими исследованиями.

ФИТОТЕРАПИЯ ОСТРОГО БРОНХИТА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Выполненные клинические исследования убедительно подтверждают, что комбинации растительных экстрактов могут убедительно рассматриваться в качестве терапии первого выбора при лечении ОБ [17].

В качестве подтверждения обобщим результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, дизайн которых полностью соответствовал современным требованиям стандарта надлежащей клинической практики (GCP).

В исследования включались пациенты с бронхитом, сопровождавшимся продуктивным кашлем [18, 19].

В ходе первого исследования пациенты ($n = 182$) получали либо жидкий экстракт тимьяна в комбинации с жидким экстрактом плюща, либо плацебо ($n = 179$). Во время второго исследования больные ($n = 183$) принимали либо таблетки, покрытые оболочкой, содержащие сухой экстракт тимьяна в комбинации с сухим экстрактом корней первоцвета, либо плацебо ($n = 178$). Количество всех приступов кашля пациенты строго документировали. Наряду с общей информацией о самочувствии больные также мониторировали все эпизоды нарушения сна, связанные с кашлем, и эффективность откашливания. Продолжительность терапии составила 11 дней, за это время каждый пациент посещал врача 3 раза (первичный осмотр, контрольные визиты на 4-й и 10-й день терапии). Врач анализировал имеющуюся симптоматику и оценивал степень улучшения состояния больных по сравнению с исходным уровнем, а также документировал нежелательные явления. Пациентов со значительным улучшением симптоматики либо ее полным исчезновением относили к группе выздоровления [18, 19].

Отдельно фиксировали следующие параметры: общее количество пациентов без приступов кашля к концу лечения; время, необходимое для сокращения частоты приступов кашля на 50%; динамику количества мокроты; особенности нарушения ночного сна, связанные с кашлем.

Результаты исследований убедительно показали, что комбинированные фитопрепараты по эффективности значительно превосходили плацебо. Так, первичной конечной точкой исследования было сокращение частоты приступов кашля на 7–9-й день по сравнению с исходным состоянием. Как при терапии сиропом Бронхипрет на основе тимьяна и плюща, так и при лечении таблетированными формами, содержащими тимьян и первоцвет, у больных после начала приема заметно сокращались приступы кашля по сравнению с плацебо. Эти различия особенно ярко проявляли себя уже на 4-й день применения сиропа и на 5-й день приема таблетированного препарата. В результате при терапии с использованием сиропа на основе тимьяна и плюща частота приступов кашля

² ESCOP Monograph. *Primulae radix* (Primrose root). European Scientific Cooperation on Phytomedicine, Elburg; 2021. Available at: <https://escop.com/downloads/primulae-radix-primula-root-escop-2021/>.

сократилась на 77,6% по сравнению с исходной частотой, у пациентов группы плацебо – на 55,9% (различия между группами достоверны, $p = 0,0001$). Прием таблетированных форм, содержащих комбинацию тимьяна и первоцвета, продемонстрировал практически идентичные результаты. К концу исследования количество пациентов, у которых полностью купировались приступы кашля, в основной группе было в 2 раза выше, чем в контрольной (28,6 и 14,6% соответственно; $p = 0,0013$) [18, 19].

Безопасность применения Бронхипрета в различных формах и плацебо была сопоставима. Частота развития нежелательных явлений (НЯ) достоверно между группами не отличалась: у пациентов группы Бронхипрет данный показатель составил 3,8% (7/182), а у пациентов группы плацебо – 4,5% (8/178) [18].

Особый интерес с клинической точки зрения представляют результаты сравнительных исследований синтетических мукоактивных лекарственных средств, относящихся к разным химическим группам, с фитопрепаратами. Одно из таких исследований было выполнено на примере растительного лекарственного средства Бронхипрет (в лекарственной форме «таблетки, покрытые оболочкой»). В качестве препаратов сравнения использовались классические синтетические мукоактивные препараты – амброксол и ацетилцистеин [20].

В исследование были включены 7783 пациента разных возрастных групп с диагнозом острый или обострение хронического бронхита. 3139 взрослых (возраст $40,9 \pm 18,6$ года) и 1490 детей (возраст $5,7 \pm 2,9$ года) получали Бронхипрет, 590 взрослых (возраст $41,4 \pm 19,1$ года) и 479 детей (возраст $5,7 \pm 2,9$ года) принимали амброксол, 1044 взрослых (возраст $43,5 \pm 18,7$ года) и 299 детей (возраст $6,6 \pm 2,5$ года) – ацетилцистеин. В качестве основного критерия оценки эффективности использовалось понятие отношения шансов (ОШ), значение которого <1 означало более высокую сравнительную эффективность препарата Бронхипрет, значение >1 свидетельствовало в пользу препарата сравнения. Исследование продемонстрировало преимущества Бронхипрета. Так, использование этого препарата у взрослых сопровождалось более выраженным уменьшением частоты приступов кашля, чем при применении амброксола независимо от времени суток (днем ОШ 0,51, при 95% ДИ 0,43–0,6; ночью ОШ 0,53, при 95% ДИ 0,45–0,63). Аналогичные результаты были продемонстрированы и при сравнении Бронхипрета с классическим муколитиком ацетилцистеином. Снижение эпизодов кашля в пользу Бронхипрета характеризовалось ОШ 0,56 в дневное время (при 95% ДИ 0,49–0,64), ночью ОШ составило 0,54 (при 95% ДИ 0,47–0,62). Фитопрепарат быстрее уменьшал количество мокроты как по сравнению с амброксолом (ОШ 0,69, при 95% ДИ 0,58–0,82), так и по сравнению с ацетилцистеином (ОШ 0,79, при 95% ДИ 0,69–0,9). Бронхипрет продемонстрировал преимущества и по более эффективному улучшению общего состояния пациентов как при сравнении с амброксолом (ОШ 0,49, при 95% ДИ 0,42–0,58), так и ацетилцистеином (ОШ 0,52, при 95% ДИ 0,46–0,6).

Аналогичные результаты были получены и в детской популяции. Бронхипрет эффективнее уменьшал количество мокроты по сравнению с амброксолом (ОШ 0,71, при 95% ДИ 0,55–0,91) и улучшал общее состояние пациентов (ОШ 0,8, при 95% ДИ 0,67–0,97).

При этом независимо от возраста пациентов отмечалась хорошая переносимость фитопрепарата [20].

На сегодняшний день проведены многочисленные исследования различного дизайна, посвященные изучению эффективности и безопасности использования Бронхипрета у детей.

В одном из них изучалась эффективность монотерапии препаратом Бронхипрет (в лекарственной форме «сироп») при острых респираторных инфекциях (ОРИ), сопровождающихся кашлем [21]. По дизайну это было проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование. В него было включено 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В основной группе в качестве монотерапии был назначен сироп Бронхипрет по 3,2 мл 3 р/сут. В группе сравнения больные получали общепринятую терапию: мукоактивные средства различных групп, антисептики для орошения горла, сосудосуживающие препараты и иммуномодуляторы в стандартных возрастных дозировках. Результаты продемонстрировали преимущества Бронхипрета. Так, в группе пациентов, получавших фитопрепарат, средняя продолжительность течения ОРИ оказалась достоверно меньше, чем при назначении комплекса других средств ($7,23 \pm 0,51$ против $9,5 \pm 0,70$ сут.). Такие же результаты в пользу Бронхипрета были продемонстрированы при анализе продолжительности кашля ($7,27 \pm 0,51$ против $9,4 \pm 0,71$ сут.). Важно подчеркнуть, что необходимость в назначении антибактериальных препаратов была существенно ниже при использовании Бронхипрета. В целом необходимость изменения схемы лечения в связи с усилением выраженности инфекционно-воспалительного процесса, распространением на другие отделы респираторного тракта или проявлением НЯ на 4–5-е или 7–9-е сут. возникла в 43% случаев (13 больных) при лечении сиропом Бронхипрет и в 63% (19 больных) – при назначении других препаратов.

Частота НЯ в группах достоверно не различалась. В группе Бронхипрета было зафиксировано 1 НЯ (признаки дерматита на 3-й день терапии). В группе сравнения НЯ зарегистрировали у 3 детей: в одном случае – тошнота и рвота; во втором – выраженная возбудимость, в третьем – развитие обструктивного синдрома. Во всех случаях доказательств прямой связи с применявшимися препаратами выявлено не было [21].

Серьезную проблему в настоящее время представляет выбор препарата для лечения острого бронхита у пациента, страдающего сопутствующей аллергической патологией. В этой связи интерес представляют результаты изучения Бронхипрета у пациентов, страдающих аллергическим риносинуситом или бронхиальной астмой.

В проспективное открытое когортное исследование были включены 648 пациентов, переносящих ОРИ с кашлем (из них 146 детей в возрасте 2–15 лет) [22].

Больные были распределены на 2 группы. Пациентам 1-й группы, включавшей 550 человек (средний возраст $38,9 \pm 2,89$ года), лечение проводилось препаратом Бронхипрет. Пациентам 2-й группы, составившей 98 человек (средний возраст $41,1 \pm 2,13$ года), была назначена стандартная терапия ОРИ. Пациенты обеих групп были сопоставимы по клиническим характеристикам, полу и возрасту. Так, в обеих группах больные страдали частыми ОРИ (более 3 раз в год) на фоне аллергического риносинусита и бронхиальной астмы.

Лечение препаратом Бронхипрет в этом исследовании проводилось в течение более длительного периода – 3 мес. Затем в течение 12 мес. после окончания курса лечения пациенты находились под наблюдением врача-исследователя. У всех больных на фоне терапии был достигнут положительный клинический результат в течение ОРИ.

При этом за время наблюдения число случаев ОРИ в 1-й группе снизилось до 1,32 в год, а во 2-й группе такой динамики получено не было. Все 550 пациентов 1-й группы (100%) за период лечения не предъявляли жалоб на непереносимость препарата. Таким образом, был сделан вывод об эффективности и безопасности исследуемого препарата как для лечения, так и для профилактики ОРИ, в том числе и у пациентов с аллергическими заболеваниями [22].

Систематизированный (систематический) обзор и метаанализ возглавляют иерархию доказательств, на которых зиждется доказательная медицина. Они представляют собой интеграционные объединяющие аналитические методы, включающие самую полную и надежную информацию по рассматриваемому конкретному вопросу. Систематические обзоры, в отличие от обычных литературных обзоров, проводятся в соответствии со строгой методологией, позволяющей уменьшить вероятность систематической ошибки. Основной целью этого типа обзора является взвешенное и беспристрастное изучение результатов ранее выполненных исследований. Главное требование – анализ всех качественных оригинальных исследований, посвященных определенной проблеме. Количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех изученных исследований, проводится с помощью метаанализа.

Данные проведенных клинических исследований были обобщены и сопоставлены в систематических обзорах и метаанализах.

Один из первых обзоров использовал результаты 34 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие более 7 000 больных.

Результаты убедительно показали, что комбинации на основе плюща, примулы и тимьяна значительно превосходят плацебо в облегчении частоты и тяжести кашля [23].

Поскольку плющ является самым частым компонентом в комбинированных препаратах растительного происхождения, целью другого систематического обзора явилась оценка эффективности и переносимости препаратов при острых инфекциях верхних дыхательных путей. Критическому анализу были подвергнуты около 260 исследований, в которых использовали препараты, содержащие это растение.

Эксперты пришли к заключению, что только в одном рандомизированном контролируемом клиническом испытании с участием 360 больных для оценки комбинации плющ / тимьян (препарат Бронхипрет) был использован плацебо-контроль и было подтверждено статистически значимое превосходство фитопрепарата в снижении частоты приступов и длительности кашля [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОБ является распространенным заболеванием во всех возрастных группах, что объясняется широкой циркуляцией в популяции вирусов – главных этиологических факторов заболевания. Лечение ОБ растительными лекарственными средствами – это давняя традиция во всех странах. Оно находит научное обоснование и в настоящее время. К преимуществам фитотерапии исследователи относят высокую биологическую активность и широкий терапевтический индекс. Наиболее изученными являются комбинации, включающие экстракты травы тимьяна, листьев плюща и корней первоцвета. Указанные комбинации представлены оригинальным препаратом Бронхипрет. Он выпускается в виде сиропа, содержащего тимьян и плющ, и таблетированной формы, содержащей тимьян и первоцвет. Проведенные клинические исследования, а также результаты систематических обзоров убедительно показывают, что лекарственные растительные препараты являются эффективными и безопасными средствами для лечения ОБ, сопровождающегося кашлем и образованием мокроты как у взрослых, так и у детей старше 1 года. Препараты эффективны в монотерапии, они ускоряют и облегчают процесс выздоровления пациентов различного возраста, обладая при этом очень хорошим профилем безопасности.



Поступила / Received 15.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2023
Принята в печать / Accepted 11.12.2023

Список литературы / References

1. Чучалин АГ. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 800 с.
2. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):347–382. <https://doi.org/10.1086/313954>.
3. Wenzel RP, Fowler AA 3rd. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2125–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMc061493>.
4. Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1345–1350. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121518/>.
5. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Leven M et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl 6): E1–59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>.

6. Falsey AR, Criddle MM, Kolassa JE, McCann RM, Brower CA, Hall WJ. Evaluation of a handwashing intervention to reduce respiratory illness rates in senior day-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(3):200–202. <https://doi.org/10.1086/501612>.
7. Wark P. Bronchitis (acute). *BMJ Clin Evid*. 2015;(2015):1508. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26186368/>.
8. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001;56(2):109–114. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.2.109>.
9. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD000245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub3>.
10. Князешская НП, Бобков ЕВ. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):70–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.
Knyazheskaya NP, Bobkov EV. Phytopreparations in respiratory therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(15):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.11>.
11. Barnes LA, Leach M, Anheyer D, Brown D, Carè J, Lauche R et al. The effects of *Hedera helix* on viral respiratory infections in humans: A rapid review. *Adv Integr Med*. 2020;7(4):222–226. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.012>.
12. Schonknecht K, Krauss H, Jambor J, Fal AM. Treatment of cough in respiratory tract infections – the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek*. 2016;69(6):791–798. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214817/>.
13. Tschiggerl C, Bucar F. Influence of saponin plants on the volatile fraction of thyme in herbal teas. *Fitoterapia*. 2011;82(6):903–910. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.05.006>.
14. Sienkiewicz M, Łysakowska M, Denys P, Kowalczyk E. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. *Microb Drug Resist*. 2012;18(2):137–148. <https://doi.org/10.1089/mdr.2011.0080>.
15. Engelbertz J, Lechtenberg M, Studt L, Hensel A, Verspohl EJ. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(3):848–853. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.025>.
16. Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, Galastri L, Marceca MT, Guffanti EE. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*. 2006;76(2):61–68. <https://doi.org/10.1159/000089719>.
17. Шулькин АВ. Современные подходы к фармакотерапии острого бронхита. Преимущество фитотерапии. 2019;(5):30–34. *PMЖ. Медицинское обозрение*. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Sovremennye_podhody_k_farmakoterapii_ostrogo_bronhita_Preimuschestva_fitoterapii/.
Shchulkin AV. Modern approaches to acute bronchitis pharmacotherapy. Benefits of herbal medicine. *RMJ. Medical Review*. 2019;(5):30–34. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Sovremennye_podhody_k_farmakoterapii_ostrogo_bronhita_Preimuschestva_fitoterapii/.
18. Кеммерих Б, Эберхардт Р, Штаммер Х. Эффективность и переносимость комбинации травы тимьяна и плюща в виде жидкого экстракта против плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. *PMЖ*. 2008;(20):1333. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Effektivnosty_i_perenosimosty_kombinacii_travy_timyyana_i_plyuscha_v_vid_e_ghidkogo_ekstrakta_protiv_placebo_u_pacientov_stradayuschiy_ostrym_bronhitom_s_produktyvnym_kashlem_Prospektivnoe_dvoynoe_slepoe_placebokontroliruemo_klinicheskoe_issledovanie/?ysclid=lq1zd7yed4922695367.
Kemmerich B. Оценка эффективности и переносимости готовой комбинации сухих экстрактов травы тимьяна и корня первоцвета у взрослых, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. *PMЖ*. 2009;(19):1234. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ocenka_effektivnosti_i_perenosimosti_gotovoy_kombinacii_suih_ekstraktov_travy_timyyana_i_kornya_pervocveta_u_vzroslyh_stradayuschiy_ostrym_bronhitom_s_produktyvnym_kashlem_Kemmerich_B_Evaluation_of_the_effectiveness_and_tolerability_of_the_finished_combination_of_dry_extracts_of_thyme_herb_and_primrose_root_in_adults_suffering_from_acute_bronchitis_with_productive_cough.RMJ.2009;\(19\):1234.](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ocenka_effektivnosti_i_perenosimosti_gotovoy_kombinacii_suih_ekstraktov_travy_timyyana_i_kornya_pervocveta_u_vzroslyh_stradayuschiy_ostrym_bronhitom_s_produktyvnym_kashlem_Kemmerich_B_Evaluation_of_the_effectiveness_and_tolerability_of_the_finished_combination_of_dry_extracts_of_thyme_herb_and_primrose_root_in_adults_suffering_from_acute_bronchitis_with_productive_cough.RMJ.2009;(19):1234.) (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ocenka_effektivnosti_i_perenosimosti_gotovoy_kombinacii_suih_ekstraktov_travy_timyyana_i_kornya_pervocveta_u_vzroslyh_stradayuschiy_ostrym_bronhitom_s_produktyvnym_kashlem.
20. Ernst E, Maerz R, Sieder C. A controlled multi-centre study of herbal versus synthetic secretolytic drugs for acute bronchitis. *Phytomedicine*. 1997;4(4):287–293. <https://doi.org/10.1016/S0944-7113>.
21. Руженцова ТА, Будаковская АВ, Горелов АВ. Фитотерапия в лечении острых респираторных инфекций у детей. *PMЖ*. 2014;(21):1538. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Fitoterapiya_v_lechenii_ostryh_respiratornykh_infekciy_u_detey.
Ruzhentsova TA, Budakovskaya AV, Gorelov AV. Herbal medicine in the treatment of acute respiratory infections in children. *RMJ*. 2014;(21):1538. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Fitoterapiya_v_lechenii_ostryh_respiratornykh_infekciy_u_detey.
22. Дрынов ГИ. Опыт профилактики и терапии респираторно-вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями. *PMЖ*. 2011;(23):1426. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnykh_infekciy_u_bolnykh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami.
Drinov GI. Experience in the prevention and treatment of respiratory viral infections in patients with allergic diseases. *RMJ*. 2011;(23):1426. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnykh_infekciy_u_bolnykh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami.
23. Wagner L, Cramer H, Klose P, Lauche R, Gass F, Dobos G, Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359–368. <https://doi.org/10.1159/000442111>.
24. Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.

Информация об авторе:

Фесенко Оксана Вадимовна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ofessenko@mail.ru

Information about the author:

Oxana V. Fesenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ofessenko@mail.ru

Проблема выбора генно-инженерного биологического препарата у пациента с тяжелой бронхиальной астмой

О.Н. Титова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

В.А. Волчков², <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>

Н.А. Кузубова³, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Д.Б. Скларова³, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

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

² Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

³ Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) – это астма, симптомы которой не контролируются с помощью высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов, основного лекарственного средства при лечении астмы. ТБА связана с высоким экономическим бременем и остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Современные достижения в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе воспаления дыхательных путей, привели к разработке терапии моноклональными антителами. За последние годы подход к лечению пациентов с ТБА претерпел значительные изменения: 6 биологических препаратов показали свою эффективность в исследованиях фазы 3, особенно в уменьшении обострений, улучшении контроля астмы, качества жизни, функции легких и отмене системных кортикостероидов или, по крайней мере, снижении их суточной дозы, с некоторыми различиями между ними. Выбор таргетного препарата всегда является сложной задачей, предполагающей тщательную оценку клинико-анамнестических и лабораторных показателей. Биологические препараты имеют разные мишени воздействия и, следовательно, следует ожидать различных терапевтических показаний; однако некоторым пациентам может быть показано более одного препарата, что затрудняет выбор. Анализ маркеров эозинофильного воспаления позволяет определить механизмы патогенеза, прогнозировать ответ на лечение, проводить мониторинг его эффективности или прогрессирования заболевания. Другими факторами, которые необходимо анализировать, являются частота симптомов, триггеры астмы, исходная спирометрия, статус приема пероральных кортикостероидов, частота обострений и сопутствующие заболевания. Назначение таргетной терапии без тщательной оценки клинико-функциональных и лабораторных показателей, а также отсутствие контроля этих показателей во время терапии может привести к недостаточной эффективности лечения.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, генно-инженерная биологическая терапия, бенрализумаб, дупилумаб, персонализированная медицина, эозинофильное воспаление, иммуноглобулин Е

Для цитирования: Титова ОН, Волчков ВА, Кузубова НА, Скларова ДБ. Проблема выбора генно-инженерного биологического препарата у пациента с тяжелой бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2023;17(23):128–132. <https://doi.org/10.21518/ms2023-471>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The problem of choosing a genetically engineered biological drug in a patient with severe bronchial asthma

Olga N. Titova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

Vladimir A. Volchikov², <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>

Natalia A. Kuzubova³, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Daria B. Sklyarova³, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

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

² St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

³ City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebny Lane, St Petersburg, 194354, Russia

Abstract

Severe bronchial asthma (SA) is asthma whose symptoms are not controlled by high doses of inhaled glucocorticosteroids, the main drug in the treatment of asthma. SA is associated with a high economic burden and remains a serious public health problem. Modern advances in understanding the molecular mechanisms underlying respiratory tract inflammation have led to the development of monoclonal antibody therapy. In recent years, the approach to the treatment of patients with SA has

undergone significant changes: six biological drugs have shown their effectiveness in phase 3 studies, especially in reducing exacerbations, improving asthma control, quality of life, lung function and the abolition of systemic corticosteroids or at least reducing their daily dose, with some differences between them. Choosing a targeted drug is always a difficult task, involving a thorough assessment of clinical, anamnestic and laboratory parameters. Biologics have different targets of exposure and, therefore, different therapeutic indications should be expected; however, some patients may be shown more than one drug, which makes it difficult to choose. The analysis of markers of eosinophilic inflammation makes it possible to determine the mechanisms of pathogenesis, predict the response to treatment, monitor its effectiveness or disease progression. Other factors that need to be analyzed are the frequency of symptoms, asthma triggers, baseline spirometry, oral corticosteroid intake status, frequency of exacerbations and concomitant diseases. The appointment of targeted therapy without a thorough assessment of clinical, functional and laboratory parameters, as well as the lack of control of these indicators during therapy can lead to insufficient effectiveness of treatment.

Keywords: severe bronchial asthma, genetically engineered biological therapy, benralizumab, dupilumab, personalized medicine, eosinophilic inflammation, immunoglobulin E

For citation: Titova ON, Volchkov VA, Kuzubova NA, Sklyarova DB. The problem of choosing a genetically engineered biological drug in a patient with severe bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):128–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-471>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальной астмой страдают более 315 миллионов человек во всем мире, примерно у 10% из них имеет место тяжелая, или неконтролируемая, астма [1]. Тяжелая неконтролируемая астма (ТБА) приводит к снижению качества жизни, ухудшению прогноза заболевания и увеличению затрат на лечение таких пациентов. Пациентам с ТБА требуются высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в комбинации с β -2-агонистами длительного действия, зачастую системные глюкокортикостероиды [2]. Несмотря на объем терапии, у 53,5 и 12,3% таких пациентов ежегодно возникают обострения заболевания и госпитализации в стационар соответственно [3]. Эозинофильное воспаление встречается примерно у 50% пациентов с бронхиальной астмой и связано с увеличением тяжести заболевания, частоты обострений, тяжести симптомов и снижением функции легких [4].

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, при котором факторы, связанные с тяжестью заболевания и контролем (включая концентрации иммуноглобулина E (IgE), состояние атопии и эозинофильное воспаление), могут различаться у разных пациентов [5]. У пациентов с аллергической ТБА может наблюдаться высокое количество эозинофилов в крови и мокроте и высокие концентрации IgE, а у пациентов с эозинофильной астмой могут определяться такие биомаркеры, как интерлейкин-5 (IL-5) и IL-13. У отдельных больных может присутствовать несколько факторов, каждый из которых потенциально оказывает влияние на их заболевание. Аллергическая астма включает выработку цитокинов, таких как IL-4, IL-5 и IL-13, продуцируемых классическими Th2-клетками (Т-хелперы типа 2), тогда как при неаллергической астме эпителий дыхательных путей выделяет медиаторы, такие как тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25 и IL-33; эти цитокины, в свою очередь, активируют врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC-2) высвобождать IL-4, IL-5 и IL-13. Аллергический фенотип БА обычно включает полисенситизацию

к различным аллергенам и часто сочетается с другими атопическими заболеваниями. Иммунологически он определяется воспалительной реакцией Т2 (повышенный уровень IgE, периферическая эозинофилия и повышенная фракция оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе). С другой стороны, неаллергический эозинофильный фенотип БА, по-видимому, сопровождается хроническим риносинуситом и полипами носа (чаще у взрослых пациентов) без сенситизации к аллергенам. Патогенетически это связано с изменениями в метаболизме арахидоновой кислоты, что приводит к эозинофильному воспалению дыхательных путей, опосредуемому IL-5. Этот вид воспаления будет невосприимчив к высоким дозам кортикостероидов. Хотя распространенность атопии при этом фенотипе низкая, уровень IgE и FeNO может быть повышен. Фенотип, не связанный с Т2-воспалением, часто определяется по скудному профилю гранулоцитов с нормальным уровнем эозинофилов в дыхательных путях, низким уровнем FeNO, периферической нейтрофилией и слабым ответом на глюкокортикоиды [6].

Практика персонализированного подхода при ТБА далека от идеальной из-за отсутствия полного понимания сложной иммунологической природы астмы [7]. В то же время пациенты с ТБА представляют собой довольно неоднородную группу, и поэтому единый подход не может быть использован для их ведения. Хотя у многих больных с ТБА имеет место Т2-воспаление, механизмы, лежащие в его основе, могут сильно различаться. Это объясняет высокую степень вариабельности ответной реакции пациентов на биологическую терапию, когда у некоторых пациентов наблюдается оптимальный лечебный эффект, а у других лечение оказывается недостаточным или абсолютно неэффективным.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В июле 2023 г. на консультацию в Экспертный центр по профилю «Пульмонология» обратился 23-летний пациент с ТБА, частично контролируемой на фоне

использования генно-инженерной терапии препаратом бенрализумаб. Известно, что больной с 2,5 лет страдает бронхиальной астмой, с 3 лет – atopическим дерматитом. До 2 мес. пациент находился на грудном вскармливании, затем были добавлены искусственные молочные смеси. С переводом на искусственное вскармливание появились симптомы аллергического дерматита. Мальчик был переведен на смесь Фрисопеп с 4 мес. Проявления дерматита сохранялись. В 5 мес. осмотрен аллергологом, рекомендована соевая смесь. Отмечался частичный положительный эффект. В дальнейшем – проявления дерматита по типу локализованного нейродермита. Часто болел простудными заболеваниями. В 2011 г. впервые попадает в стационар с обострением бронхиальной астмы. В дальнейшем обострения заболевания в среднем 2–3 раза в год, ежегодные госпитализации в стационар. Получал базисную терапию высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов (иГКС / ДДБА). Начиная с 2013 г. в анализах крови пациента имела место эозинофилия от 1280 до 1413 кл/мкл. Эозинофилы определялись также и в анализах мокроты (до 94% от общего числа клеток).

У пациента отягощен аллергологический анамнез: бытовая, пыльцевая, эпидермальная сенсibilизация. Пищевая аллергия по типу отека Квинке (рыба). Не переносит аспирин. Мать пациента страдает бронхиальной астмой, отец – поллинозом.

С учетом недостаточной эффективности максимальной базисной терапии по БА (высокие дозы иГКС / ДДБА, частые обострения и госпитализации, эозинофилия крови), врачом-пульмонологом пациенту была рекомендована таргетная терапия препаратом бенрализумаб в режиме подкожных инъекций 30 мг 1 раз в 4 нед. – первые 3 инъекции, затем – 1 раз в 8 нед. Перед назначением таргетной терапии исходный уровень эозинофилов в крови пациента составлял 1402 клеток/мкл, иммуноглобулин Е – 1005 МЕ/мл. В ноябре 2022 г. инициирована генно-инженерная биологическая терапия. Первое введение препарата пациент перенес удовлетворительно, нежелательных явлений не отмечалось. После введения второй инъекции (через 4 нед.) в крови пациента определялась полная деплеция эозинофилов, которая сохранялась на протяжении всего периода терапии.

Бенрализумаб – рекомбинантное, гуманизированное, афукозилированное моноклональное антитело, направленное против α -цепи рецептора IL-5R на поверхности клеток эозинофилов [8]. Бенрализумаб индуцирует прямое, быстрое и почти полное истощение эозинофилов за счет усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, апоптотического процесса элиминации эозинофилов с участием естественных клеток-киллеров. Терапия бенрализумабом была одобрена в 2017 г. с целью дополнительного поддерживающего лечения эозинофильной ТБА на основании результатов основных исследований CALIMA и SIROCCO [9, 10]. В настоящее время бенрализумаб не одобрен для лечения эозинофильных состояний, помимо БА; однако во время исследования CALIMA у одной из пациенток

наблюдалось спонтанное разрешение atopического дерматита (АтД) на фоне терапии [11]. Последующее 52-недельное РКИ 2-й фазы HILLIER (NCT04605094) не продемонстрировало эффективности использования бенрализумаба у пациентов с АтД средней и тяжелой степени, что позволяет предположить, что одного лишь воздействия на эозинофилы может быть недостаточно для лечения такого гетерогенного заболевания [12].

К июлю 2023 г. пациенту было проведено 6 инъекций 30 мг бенрализумаба. На фоне терапии отмечалось сокращение использования КДБА, уменьшение числа обострений заболевания (1 за прошедший год). Пациент продолжал использование базисной терапии – будесонид / формотерол 160/4,5 мкг 4 ингаляции в сут. При исследовании вентиляционной функции легких были выявлены значительные нарушения проходимости дыхательных путей, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) до приема бронходилататора составил 2,07 л (46%), соотношение ОФВ1 / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) составило 64%, а ОФВ1 после приема бронходилататора составил 2,28 л (50%).

Показатель контроля симптомов астмы по ACQ-5 составил 1,5. У пациента также была выраженная зудящая воспалительная сыпь, характерная для atopического дерматита, по всему лицу. Количество эозинофилов в крови было ниже предела обнаружения, однако отмечалось увеличение IgE до 9342 МЕ/мл. Пациенту был поставлен диагноз «Бронхиальная астма смешанного генеза (аллергическая, инфекционно-зависимая, аспириновая), эозинофильный фенотип, тяжелое течение, частично контролируемая. Аллергический риноконъюнктивит, бытовая, пыльцевая, эпидермальная сенсibilизация. Atopический дерматит». С учетом клинко-функциональных данных, особенностей течения основного заболевания и сопутствующей патологии пациенту было рекомендовано лечение дупилумабом в виде подкожных инъекций; начальная доза 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 нед. В сентябре 2023 г. у больного была инициирована терапия дупилумабом 600 мг в виде 2 подкожных инъекций по 300 мг. Перенес удовлетворительно, нежелательных явлений не было. В анализе крови эозинофилы – 54 кл/мкл. 03.10.2023 проведена повторная инъекция дупилумаба уже в дозе 300 мг подкожно. На фоне терапии дупилумабом отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности симптомов (ACQ-5 0,8 балла), прекращения использования КДБА.

АтД представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее примерно 2–10% взрослых, характеризуется зудом, экзематозными поражениями и активацией иммунных реакций 2-го типа [13]. Т2-воспаление опосредовано индукцией Т-хелперов типа 2 (Th2), лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток, экспрессирующих цитокины 2-го типа интерлейкины (IL)-4, IL-13 и IL-5. Дупилумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, блокирует общий рецепторный компонент интерлейкина (IL)-4 и IL-13, ключевых факторов Т2-воспаления при таких заболеваниях, как АтД, БА, аллергический ринит и пищевая аллергия,

которые часто встречаются в комбинации [14]. Из-за общих патофизиологических механизмов многие пациенты имеют более одного коморбидного воспалительного заболевания 2-го типа. Дупилумаб ингибирует как IL-4, так и IL-13, что отражает быстрое начало его действия. Кроме того, этот биологический агент влияет на CCL17, CCL18, периостин 2-го типа, общий и аллергенспецифический IgE.

Перед началом биологической терапии в каждом случае необходимо выявить эндотип, лежащий в основе воспаления дыхательных путей. С этой целью следует определять биомаркеры, включая общий и аллергенспецифический IgE, количество эозинофилов в крови и FeNO [15]. Также необходимо проанализировать триггеры астмы, наличие сенсibilизации, показатели спирометрии, статус приема пероральных кортикостероидов, частоту обострений и сопутствующие заболевания. Кроме того, необходимо учитывать частоту введения, стоимость и доступность лекарственных препаратов.

Данные исследования РКП, включавшего 3531 больного, показали, что большинство пациентов (79%) продолжают получать назначенный изначально генно-инженерный биологический препарат, у 10,8% приходится менять таргетный препарат и 10,2% прекращают лечение вследствие неэффективности или развития нежелательных явлений [16]. В настоящее время не существует четко определенных строгих критериев для оценки ответа на биологическую терапию, но рассматриваются следующие: контроль астмы, обострения, снижения дозы пероральных или ингаляционных кортикостероидов, улучшение вентиляционной функции легких и качества жизни. Оценивать ответ на таргетную терапию рекомендуется спустя 4–6 мес. от начала лечения, при необходимости увеличивая его до 6–12 мес. у некоторых пациентов при промежуточном или неясном ответе. Пациентам

с субоптимальным клиническим ответом рекомендуется оценка ответа биомаркеров на лечение (например, снижение эозинофилов и/или FeNO). Пациентам с персистирующим высоким уровнем показателей воспаления Т2-воспаления также может быть полезен переход на биологические препараты, нацеленные на другой патогенетический путь. Кроме того, при отсутствии или недостаточном ответе на терапию необходимо оценить приверженность к использованию базовой терапии бронхальной астмы и/или соблюдения режима применения биологической терапии. В таких случаях смена биологического препарата не требуется [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере расширения числа доступных вариантов лечения пациентов с ТБА генно-инженерными биологическими препаратами принятие решения по выбору моноклонального антитела у конкретного больного становится все более сложным, требующим тщательного сбора анамнеза, оценки сопутствующей терапии и результатов лабораторно-функциональных исследований, т. е. персонализированного терапевтического подхода. Анализ биомаркеров, включающих в себя число эозинофилов в периферической крови и мокроте, измерение FeNO и определение сывороточного IgE, позволяет определить механизмы патогенеза, прогнозировать ответ на лечение, проводить мониторинг его эффективности или прогрессирования заболевания. Анализ биомаркеров необходимо проводить не только перед назначением терапии, но и при переключении с одного генно-инженерного биологического препарата на другой. 

Поступила / Received 09.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2023

Принята в печать / Accepted 05.12.2023

Список литературы / References

1. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002094. <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
3. Trevor J, Lugogo N, Carr W, Moore C, Soong W, Panettieri Jr RA et al. Severe asthma exacerbations in the United States: Incidence, characteristics, predictors, and effects of biologic treatments. *Ann Allergy Asthma Immunology*. 2021;127(5):579–587. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.07.010>.
4. Pavord ID. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(1):143–149. <https://doi.org/10.1513/Annal-ATS.201306-168AW>.
5. Kaur R, Chupp GJ. Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.
6. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza MI, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, Teran LM. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):270. <https://doi.org/10.3390/ph16020270>.
7. Kavanagh JE, Hearn AP, Jackson DJ. A pragmatic guide to choosing biologic therapies in severe asthma. *Breathe (Sheff)*. 2021;17(4):210144. <https://doi.org/10.1183/20737473.0144-2021>.
8. Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest*. 2021;159(2):496–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2083>.
9. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
10. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
11. Pham DN. Spontaneous resolution of atopic dermatitis incidental to participation in benralizumab clinical trial for severe, uncontrolled asthma: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):103. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02663-2>.
12. Guttman-Yassky E, Bahadori L, Brooks L, Clark L, Grindebacke H, Ho CN et al. Lack of effect of benralizumab on signs and symptoms of moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled HILLIER trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(10):e1211–e1214. <https://doi.org/10.1111/jdv.19195>.
13. Alenazi SD. Atopic dermatitis: a brief review of recent advances in its management. *Dermatol Reports*. 2023;15(3):9678. <https://doi.org/10.4081/dr.2023.9678>.
14. Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2022;12(7):793409. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.793409>.

15. Sardon-Prado O, Diaz-Garcia C, Corcuera-Elosegui P, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Severe Asthma and Biological Therapies: Now and the Future. *J Clin Med.* 2023;12(18):5846. <https://doi.org/10.3390/jcm12185846>.
16. Rogers L, Jesenak M, Bjermer L, Hanania NA, Seys SF, Diamant Z. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir Med.* 2023;218:107414. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107414>.
17. López-Viña A, Díaz Campos RM, Trisan Alonso A, Melero Moreno C. Uncontrolled severe T2 asthma: Which biological to choose? A biomarker-based approach. *Front Allergy.* 2022;(3):1007593. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1007593>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.А. Кузубова**
 Концепция и дизайн исследования – **Н.А. Кузубова**
 Написание текста – **Д.Б. Складорова**
 Сбор и обработка материала – **Д.Б. Складорова**
 Обзор литературы – **Н.А. Кузубова**
 Перевод на английский язык – **Д.Б. Складорова**
 Анализ материала – **Н.А. Кузубова**
 Редактирование – **О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, В.А. Волчков**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Н. Титова, В.А. Волчков**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalia A. Kuzubova**
 Study concept and design – **Natalia A. Kuzubova**
 Text development – **Daria B. Sklyarova**
 Collection and processing of material – **Daria B. Sklyarova**
 Literature review – **Natalia A. Kuzubova**
 Translation into English – **Daria B. Sklyarova**
 Material analysis – **Natalia A. Kuzubova**
 Editing – **Olga N. Titova, Natalia A. Kuzubova, Vladimir A. Volchkov**
 Approval of the final version of the article – **Olga N. Titova, Vladimir A. Volchkov**

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titovaon@spb-gmu.ru
Волчков Владимир Анатольевич, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
Кузубова Наталия Анатольевна, д.м.н., начальник Экспертного центра по профилю «Пульмонология», Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; kuzubova@mail.ru
Складорова Дарья Борисовна, к.м.н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением № 2 Экспертного центра по профилю «Пульмонология», Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; darya_sklyarova@mail.ru

Information about authors:

Olga N. Titova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titovaon@spb-gmu.ru
Vladimir A. Volchkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia
Natalia A. Kuzubova, Dr. Sci. (Med.), Head of the expert center on the profile of "Pulmonology", City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia; kuzubova@mail.ru
Daria B. Sklyarova, Cand. Sci. (Med.), Head of Outpatient Department No. 2 of the Expert Center on the profile "Pulmonology", City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia; darya_sklyarova@mail.ru

Острый бронхит – проблемы и решения

А.А. Зайцев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>, a-zaicev@yandex.ru

Е.А. Филон³, <https://orcid.org/0009-0008-2928-1885>, filon_94@mail.ru

И.Е. Будорагин³, <https://orcid.org/0009-0002-6993-498X>, budoragin7@mail.ru

¹ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

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

³ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

Резюме

Введение. Острый бронхит (ОБ) является широко распространенным заболеванием вирусной этиологии. В реальной практике лечение ОБ ассоциируется с широким неоправданным назначением антибиотиков, что требует повсеместного внедрения алгоритмов ведения больных, включающих определение биологических маркеров воспаления, в т. ч. С-реактивного белка. Основой лечения пациентов с ОБ остается мукоактивная терапия, однако до настоящего времени продолжается дискуссия о наиболее эффективных методах. Появление новых оригинальных лекарственных средств, в частности эрдостеина, расширяет возможности эффективной терапии ОБ.

Цель. Провести анализ клинической эффективности применения мукоактивного препарата эрдостеин (Эдомари) в сравнении с рутинной практикой применения муколитиков при ОБ.

Материалы и методы. Проанализировано ведение 60 пациентов с ОБ, 30 из которых получали эрдостеин (первая группа), остальные 30 больных получали стандартную мукоактивную терапию (использовались ацетилцистеин, амброксол и др.). Оценивались сроки купирования всех симптомов заболевания в виде суммарной оценки по шкале BSS (Bronchitis Severity Score), сроки купирования продуктивного кашля, требующего приема муколитиков, период временной нетрудоспособности, уровни С-реактивного белка.

Результаты и обсуждение. Средний уровень С-реактивного белка в начале заболевания составил $18,4 \pm 8,2$ мг/л. Среднее количество лейкоцитов – $7,8 \pm 3,5$ ($\times 10^9$ /л).

При ОБ длительность продуктивного кашля в группе эрдостеина составила $5,7 \pm 1,4$ дня, тогда как во второй группе (реальная практика) продолжительность приема муколитиков – $7,1 \pm 1,3$ сут. ($p < 0,05$). Суммарный балл по шкале BSS в первой группе к 7-м сут. составил $3,2 \pm 0,9$ балла, во второй группе – $3,5 \pm 0,9$ балла. Сроки купирования физических признаков ОБ составили в группе эрдостеина $5,3 \pm 1,2$ дня, во второй – $5,7 \pm 1,4$ сут. Длительность периода временной нетрудоспособности в первой группе – $8,7 \pm 1,2$ сут., во второй – $9,1 \pm 1,3$ дня.

Выводы. Таким образом, получены объективные данные о возможности использования С-реактивного белка в решении вопроса о назначении антимикробной терапии. Наблюдаемый нами уровень СРБ $18,4 \pm 8,2$ мг/л свидетельствует о вирусной этиологии ОБ. Применение оригинального эрдостеина (Эдомари) в терапии острого бронхита характеризуется высокой эффективностью. Средняя продолжительность приема эффективных муколитиков при ОБ составляет 5–7 сут.

Ключевые слова: острый бронхит, мукоактивная терапия, тиолсодержащие средства, эрдостеин, С-реактивный белок

Для цитирования: Зайцев АА, Филон ЕА, Будорагин ИЕ. Острый бронхит – проблемы и решения. *Медицинский совет.* 2023;17(23):135–141. <https://doi.org/10.21518/ms2023-475>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute bronchitis: issues and options

Andrey A. Zaitsev^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>, a-zaicev@yandex.ru

Ekaterina A. Filon³, <https://orcid.org/0009-0008-2928-1885>, filon_94@mail.ru

Ivan E. Budoragin³, <https://orcid.org/0009-0002-6993-498X>, budoragin7@mail.ru

¹ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoye shosse, Moscow, 125080, Russia

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

³ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia

Abstract

Introduction. Acute bronchitis (AB) is a very common disease of viral etiology. In real-life practice, the treatment of AB is associated with widespread irrational antibiotic prescribing, which requires the overall implementation of patient management algorithms comprising the identification of biomarkers of inflammation, including C-reactive protein. Mucoactive therapy remains the mainstay of treatment for patients with AB, however the debate over the most effective treatments continues to this day. The emergence of new original drugs, in particular, Erdosteine, expands efficient therapeutic opportunities for AB.

Aim. To analyse the clinical effectiveness of the use of the mucoactive agent Erdosteine (Edomari) vs routine use of mucolytics in AB. **Materials and methods.** We reviewed the management of 60 patients with AB, 30 of which received Erdosteine (Group 1), the remaining 30 patients received standard mucoactive therapy (Acetylcysteine, Ambroxol, etc.). The following variables were assessed: the time required for reversal of all symptoms of the disease expressed as a total BSS scale score (Bronchitis Severity Score), the time required for reversal of productive cough that needs the use of mucolytics, the period of temporary disability, and levels of C-reactive protein.

Results and discussion. The average CRP level at disease onset was 18.4 ± 8.2 mg/L. The average WBC count was 7.8 ± 3.5 ($\times 10^9$ /l). In AB, the duration of productive cough in the Erdosteine group was 5.7 ± 1.4 days, while in group 2 (real-life practice) the duration of mucolytics therapy was 7.1 ± 1.3 days ($p < 0.05$). The total BSS scale score in group 1 on day 7 was 3.2 ± 0.9 , in group 2 – 3.5 ± 0.9 . The reversal of physical signs of AB required 5.3 ± 1.2 days in the Erdosteine group, and 5.7 ± 1.4 days in group 2. The period of temporary disability in group 1 was 8.7 ± 1.2 days, in group 2 – 9.1 ± 1.3 days.

Conclusion. Thus, we collected objective data supporting the possibility of using C-reactive protein test in deciding the issue of antimicrobial therapy prescribing. The CRP level observed (18.4 ± 8.2 mg/l) indicated a viral etiology of AB. The use of original Erdosteine (Edomari) in the treatment of acute bronchitis is estimated as highly effective. The average duration of effective mucolytics therapy in AB is 5–7 days.

Keywords: acute bronchitis, mucoactive therapy, thiol-containing agents, erdosteine, C-reactive protein

For citation: Zaitsev AA, Filon EA, Budoragin IE. Acute bronchitis: issues and options. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(23):135–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-475>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый бронхит (ОБ) – остро или подостро возникшее воспаление бронхиального дерева, как правило, вирусной этиологии, основным клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный) и ассоциированные с ним характерные признаки инфекции нижних отделов дыхательных путей (одышка, хрипы, дискомфорт в грудной клетке) без возможности их альтернативного объяснения в рамках хронического заболевания (например, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и пр.) [1, 2].

Как и любая нетяжелая вирусная инфекция респираторной системы, ОБ характеризуется высокой заболеваемостью в осенне-зимний период [3, 4]. Наряду с этим, клиническая практика ведения пациентов с ОБ, к сожалению, в свою очередь, характеризуется широким назначением антибиотиков. Так, по данным собственного исследования, привлечение данных лекарственных средств (ЛС) в терапию ОБ достигает 85% [2]. Между тем данный подход приводит лишь к увеличению затрат на медицинскую помощь, повышает вероятность развития нежелательных реакций и является важным фактором формирования и распространения антибиотикорезистентности [2, 4, 5].

Следует признать, что этот нелицеприятный факт имеет перед собой ряд предпосылок. Например, сама классификация ОБ в МКБ-11 построена по этиологическому принципу (практически без изменений с МКБ-10):

- CA42.0 – Острый бронхит, вызванный бактериями рода *Streptococcus*.
- CA42.1 – Острый бронхит, вызванный риновирусом.
- CA42.2 – Острый бронхит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом.
- CA42.3 – Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа.

■ CA42.4 – Острый бронхит, вызванный *Haemophilus influenzae*.

■ CA42.5 – Острый бронхит, вызванный вирусом Коксаки.

■ CA42.Y – Другой уточненный острый бронхит.

■ CA42.Z – Острый бронхит неуточненный.

Как мы видим, в классификации имеется указание на бронхит бактериальной этиологии, что на практике наблюдается крайне редко. Скорее, в данном контексте стоит упомянуть о таких возбудителях, как *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*, а также *Bordetella pertussis*, которые могут вызывать поражение трахеобронхиального дерева в 3–5% случаев [6]. Впрочем, такие сценарии, как правило, характеризуются длительным (затяжным) кашлем более 14 дней.

Таким образом, для практического врача необходимы не только образовательные мероприятия, подобного рода публикации, но и рабочий эффективный «инструмент», позволяющий принять верное решение в вопросе необходимости антимикробной терапии. Очевидно, что таким инструментом на современном этапе является С-реактивный белок, вернее, его количественное определение в плазме крови.

Не меньшую проблему для ведения пациентов с ОБ составляет применение бронхолитиков, ингаляционных стероидов, противовирусных ЛС и симптоматических препаратов. Конечно, в случае гриппозной инфекции с клиникой поражения трахеобронхиального дерева у больных с факторами риска¹ показано применение ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) или балаксовира марбоксила [4]. Впрочем, данная рекомендация порой трудновыполнима, т. к. назначение данных препаратов целесообразно в первые 48 ч с момента появления клинических признаков заболевания. В то же время наиболее частыми возбудителями ОБ являются

¹ Сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечная недостаточность, иммуносупрессия, заболевания печени и почек, сопровождающиеся функциональной недостаточностью), пожилой возраст, предполагаемое инфицирование вирусами гриппа А (H1N1) и А (H5N1).

другие респираторные вирусы (риновирус, аденовирусы и др.), в отношении которых не существует эффективных средств этиотропного лечения. В связи с этим при ОБ в реальной клинической практике помимо антибиотиков нередко применяются ЛС, обладающие иммуномодулирующими свойствами, адаптогены и пр. Как правило, чаще всего речь идет об интерферонах и индукторах [7]. Но следует признать, что если эффективность применения интерферонов и их индукторов с целью профилактики ОРВИ подтверждена целым рядом клинических исследований, то убедительных данных об их эффективности в лечении ОБ не отмечено.

Рутинное применение бронхолитиков при ОБ не рекомендовано, т.к. существенного влияния на кашель не было продемонстрировано. Необходимость их применения целесообразно рассматривать у пациентов с длительным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности [8]. Использование ингаляционных кортикостероидов у взрослых больных с ОБ также не рекомендовано [9].

Таким образом, исходя из основного симптома заболевания, можно с уверенностью сказать, что основой лечения ОБ является противокашлевая, а вернее мукоактивная, терапия [10]. Но и здесь практического врача подстерегают ряд важных вопросов, ответы на которые позволят проводить именно рациональное и эффективное лечение. Например, сроки начала использования муколитиков? Так, вирус гриппа является тропным к эпителию нижних дыхательных путей и нередко процесс протекает по клиническому сценарию ОБ, но в начале заболевания кашель надсадный, сухой, что, в свою очередь, наряду с фебрильной лихорадкой, является патогномоничным симптомом инфекции и, очевидно, не требует приема муколитиков. Скорее, в эти сроки пациенту может понадобиться противокашлевая (стоптуссивная) терапия. Следующий вопрос: в течение какого времени должна проводиться мукоактивная терапия? Следует признать, что длительность терапии до настоящего времени является предметом дискуссий. Например, в реальной практике терапия проводится в течение 10 сут., в исследованиях был сделан вывод, что достаточно 5–7 дней лечения [2, 10]. И наконец, какой из препаратов обладает сравнительно более высокой эффективностью?

Для ответа на некоторые вопросы была проведена наблюдательная программа по оценке эффективности мукоактивной терапии ОБ с использованием целого ряда препаратов. Так, нас интересовали перспективы применения тиолсодержащих препаратов, в частности эрдостеина. С одной стороны, тиоловые муколитики являются самыми популярными среди практикующих врачей, с другой – появление нового препарата (эрдостеин) позволяет существенно расширить возможности в лечении пациентов. Однако следует отметить, что эрдостеин в основном изучался при ведении больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ, где в основном обсуждается его выраженная антиоксидантная активность, что особенно важно для пациентов,

подверженных воздействию табачного дыма, у которых активированы окислительные процессы². Впрочем, исследования, доказавшие многофакторный механизм влияния эрдостеина на мукоцилиарный клиренс, который опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыв дисульфидных мостиков), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей, стимуляции моторной функции, позволяют думать о весьма широких перспективах его использования при острых процессах, где отличной «моделью» является ОБ [10].

Цель – провести анализ клинической эффективности применения мукоактивной терапии оригинальным эрдостеином (Эдомари) в сравнении с реальной клинической практикой применения мукоактивных препаратов при ОБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы более 80 историй болезни пациентов с ОБ. Для анализа отобрано 60, сформированы две группы, сравнимые по возрасту и клиническим проявлениям заболевания, по 30 пациентов в каждой. В первой пациенты с ОБ получали эрдостеин, тогда как во второй использовалась разнообразная мукоактивная терапия. Из 30 больных во второй группе 17 получали ацетилцистеин, 8 – карбоцистеин, 5 – амброксол.

Помимо муколитика, все пациенты также получали стандартную симптоматическую терапию [4], включающую анальгетики-антипиретики (при наличии показаний), обильное питье, во второй группе на усмотрение врача существовала возможность назначения бронхолитиков (как правило, комбинация «фенотерол/ипратропия бромид»). Для определения этиологии ОБ во всех случаях до начала терапии было проведено вирусологическое исследование методом ОТ-ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени с использованием коммерческих тест-систем. В настоящее время проходит обработка результатов.

Оценку клинической эффективности исследуемых режимов терапии ОБ проводили на основании анализа сроков купирования всех симптомов ОБ в период наблюдения в виде суммарной оценки по шкале BSS (Bronchitis Severity Score [11]); продуктивного кашля, требующего приема муколитиков; развития осложнений заболевания. Анализировались все нежелательные явления в процессе лечения.

График оценивающих «визитов» в программе был следующим: V1 – 1-е сут. (обращение пациента за медицинской помощью и назначение муколитика), V2 – 4-е сут. терапии, V3 – 7–8-е сут. лечения. Статистический анализ произведен с помощью пакета статистических программ «описательная статистика» в Excel-2021. Изучаемые показатели представлены в виде среднего с вычислением стандартного отклонения. Повизитное сравнение при наличии разницы осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона.

² Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available at: <http://www.goldcopd.org>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст включенных в анализ больных с диагнозом «ОБ» составил $22,5 \pm 5,7$ года, из них 57 мужчин, 3 женщины. У всех больных заболевание начиналось остро, и подавляющее число пациентов обратились за медицинской помощью в период до 72 ч от начала заболевания. Чаще всего больные предъявляли жалобы на повышение температуры тела – 100%, продуктивный кашель – 100%, общую слабость и недомогание – 100%, дискомфорт в грудной клетке – 88,3%, одышку при физической нагрузке – 11,7%. У всех пациентов определялись аускультативные признаки ОБ – жесткое дыхание или сухие свистящие/жужжащие хрипы.

Отмечено, что полученный на первом визите результат количественного определения С-реактивного белка составил $18,4 \pm 8,2$ мг/л. Среднее количество лейкоцитов $7,8 \pm 3,5$ ($\times 10^9$ /л).

Суммарный балл по шкале BSS составил $8,9 \pm 1,4$ (в первой группе – $8,5 \pm 1,5$; во второй – $8,7 \pm 1,2$).

Анализ оцениваемой клинической картины заболевания и других лабораторных данных пациентов до назначения лечения не выявил каких-либо существенных различий между группами.

В первой группе средняя продолжительность гипертермии составила $3,2 \pm 0,7$ сут., во второй – $3,5 \pm 1,2$. На 3-й день от начала лечения нормотермия наблюдалась у 23,3% больных первой группы, во второй – в 26,7% случаев.

В отношении сроков купирования кашля были получены интересные результаты. Так, средняя длительность продуктивного кашля в первой группе составила $5,7 \pm 1,4$ дня, во второй данный показатель составил $7,1 \pm 1,3$ сут. ($p < 0,05$). По показателю «доля пациентов с отсутствием жалоб на продуктивный кашель» на втором-третьем визитах также отмечена эффективность терапии эрдостеином. На втором визите: в первой группе количество пациентов с уменьшением выраженности кашля составило 11 (36,7%), во второй – 8 (26,7%). На третьем визите: в первой группе количество пациентов с регрессом продуктивного кашля составило 30 (100%), во второй – 25 (83,3%).

Полный регресс физических признаков заболевания («сухие» хрипы, выслушиваемые при аускультации легких) наблюдался к 5–7-м сут. от начала лечения у всех пациентов. Средняя длительность до купирования физических признаков в первой группе составила $5,3 \pm 1,2$ дня, во второй – $5,7 \pm 1,4$ сут.

В ходе анализа динамики СРБ оказалось, что к 6–7-м сут. от начала лечения практически у всех пациентов наблюдалось снижение этого показателя до нормальных значений (< 5 мг/л).

При анализе динамики суммарного балла по шкале BSS оказалось, что в первой группе этот показатель к 7-м сут. составил $3,2 \pm 0,9$ балла, во второй – $3,5 \pm 0,9$ балла.

Назначение антибактериальной терапии в первой группе отмечено в 36,7% случаев, во второй – в 46,7%.

Впрочем, следует отметить, что, равно как и в начале заболевания, объективных критериев для назначения антибиотиков не наблюдалось.

В процессе лечения в первой группе у двух больных (6,7%) наблюдались нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, боли в эпигастральной области (вероятно, данные реакции связаны с приемом антимикробных препаратов). Напротив, во второй группе нежелательные явления были зарегистрированы у 7 пациентов (23,3%). В пяти случаях пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт, боли в эпигастральной области, тошноту, у двух больных отмечено развитие диареи. Более значительная частота развития НЯ во второй группе обусловлена более частым привлечением антимикробной терапии.

Сроки временной нетрудоспособности пациентов были сравнимы по группам – $8,7 \pm 1,2$ и $9,1 \pm 1,3$ сут. соответственно. Сравнительный анализ эффективности и безопасности режимов фармакотерапии ОБ представлен в *таблице*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Муколитическое действие тиолсодержащих препаратов (ацетилцистеин, эрдостеин) реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой [10]. Интересно, что эрдостеин, являясь пролекарством, обеспечивает высокую безопасность терапии, в процессе метаболизма образует три активных метаболита, которые в свою очередь реализуют и мукоактивное действие, и ряд дополнительных плеiotропных свойств препарата. Важно, что помимо муколитического воздействия тиолсодержащие средства обладают выраженным прямым (за счет сульфгидрильных групп) и непрямым (за счет активации синтеза глутатиона) антиоксидантным эффектом. При этом признается, что антиоксидантная активность эрдостеина выше, чем у других представителей тиолов [12, 13]. Это свойство является весьма перспективным, т. к. ведет к снижению выраженности воспаления в дыхательных путях [14, 15]. Но вот благодаря этому

● **Таблица.** Анализ эффективности и безопасности режимов фармакотерапии острого бронхита

● **Table.** Analysis of the effectiveness and safety of regimens pharmacotherapy of acute bronchitis

Показатель	Группа 1	Группа 2
Сроки купирования продуктивного кашля, сут.	$5,7 \pm 1,4^*$	$7,1 \pm 1,3^*$
Сроки купирования лихорадки, сут.	$3,2 \pm 0,7$	$3,5 \pm 1,2$
Сроки купирования физических признаков ОБ, сут.	$5,3 \pm 1,2$	$5,7 \pm 1,4$
Суммарный балл по шкале BSS на 6-е сут.	$3,2 \pm 0,9$	$3,5 \pm 0,9$
Длительность временной нетрудоспособности, дни	$8,7 \pm 1,2$	$9,1 \pm 1,3$
Частота нежелательных явлений, %*	6,7%*	23,3%*

* $p < 0,05$.

свойству эрдостеин практически врачами воспринимается скорее как препарат для долгосрочной терапии хронических заболеваний, сопровождающихся продуктивным кашлем – хронического бронхита, ХОБЛ, тогда как его многогранные свойства позволяют с успехом применять его во многих острых ситуациях. Например, известно, что эрдостеин как эффективный муколитик оказывает значительное влияние на объем мокроты, ее вязкость, а выраженность его влияния на продуктивный кашель становится значительной на 3-й день лечения. Это важно, т. к. по результатам ряда работ при ОБ мы знаем, что на 3-и сут. эффект реализуется при использовании комбинированных средств, тогда как при монотерапии – в более поздние сроки. По данным этого же исследования, средняя продолжительность терапии эрдостеином составляет 7 сут. [16], а мы упоминали, что в большинстве подобного рода исследований, посвященных ОБ, средняя продолжительность терапии составляла 10 сут.

Например, эффективность эрдостеина изучалась в работе G. Ricevuti, где применение препарата у пациентов с обострением хронического бронхита приводило к более быстрому регрессу клинических симптомов обострения по сравнению с плацебо [17]. Метаанализ, включивший 15 рандомизированных исследований (1 046 больных хроническим бронхитом/ХОБЛ), продемонстрировал, что эрдостеин быстрее по сравнению с плацебо и другими мукоактивными препаратами приводил к уменьшению выраженности клинических симптомов обострения [18]. Частота кашля и его интенсивность уменьшились на 81 и 70% соответственно, что по сравнению с таковыми при приеме пациентами плацебо оказалось значительно лучше. В исследовании A. Bisetti терапия эрдостеином сопровождалась уменьшением интенсивности и частоты кашля, снижением вязкости мокроты по сравнению с плацебо [19]. В другой работе, посвященной обострению ХОБЛ, было показано, что в группе эрдостеина на 10-е сут. наблюдения у больных определялись меньшие концентрации С-реактивного белка и фибриногена [20]. Также было отмечено более быстрое разрешение симптомов обострения в группе эрдостеина по сравнению с плацебо. Таким образом, в рамках купирования обострений ХОБЛ мукоактивная терапия является необходимым компонентом лечения, а эрдостеин представляется одним из наиболее эффективных препаратов [21].

Однако повторимся, что таких работ немного и основной багаж доказательств эффективности препарата реализован в рамках длительного ведения больных ХОБЛ [22–25]. Например, в исследовании продолжительностью 8 мес. было продемонстрировано, что эрдостеин приводит к меньшему числу обострений

заболевания и количеству госпитализаций по данному поводу [22]. В крупномасштабном плацебо-контролируемом исследовании RESTORE [23] эрдостеин в дозе 600 мг/сут показал снижение числа всех обострений по сравнению с плацебо на 19,4%. Метаанализ, опубликованный в 2019 г., показал, что эрдостеин снижал риск возникновения хотя бы одного обострения ХОБЛ и риск госпитализации. Эрдостеин и NAC, но не карбоцистеин значительно сокращали длительность обострения. При этом авторы уточнили, что профиль эффективности и безопасности эрдостеина превосходит таковой карбоцистеина и NAC [24].

Собственное исследование, продемонстрировавшее быстрое наступление мукоактивного действия у пациентов с ОБ, раскрывает новые грани эрдостеина, позволяя рекомендовать его, наряду с другими муколитиками, при ведении больных с остро возникшим продуктивным кашлем. При ОБ длительность продуктивного кашля в группе эрдостеина составила $5,7 \pm 1,4$ дня, тогда как во второй группе (реальная практика) продолжительность приема муколитиков составила $7,1 \pm 1,3$ сут. ($p < 0,05$). Регресс аускультативных данных также был более быстрым в группе пациентов, принимавших эрдостеин. Наиболее объективный показатель – суммарный балл по шкале BSS также продемонстрировал тенденцию к преимуществу терапии эрдостеином (в первой группе этот показатель к 7-м сут. составил $3,2 \pm 0,9$ балла, во второй – $3,5 \pm 0,9$ балла).

ВЫВОДЫ

ОБ у взрослых остается весьма интересной моделью для проведения различных наблюдательных программ. Так, широкое применение антибиотиков в реальной практике при данном заболевании не находит каких-либо доказательств эффективности в рамках подобного рода наблюдений. Получены новые данные о том, что использование количественного определения С-реактивного белка является надежным и рабочим инструментом для практического врача в вопросе решения о назначении антимикробной терапии. У всех пациентов с ОБ вирусной этиологии его значение не превышает 20 мг/л. Основой ведения больных с ОБ остается мукоактивная терапия. Появление современных препаратов, обладающих хорошей эффективностью и высоким профилем безопасности, расширяет терапию ОБ и открывает новые возможности по применению оригинального эрдостеина (Эдомари) в терапии остро возникшего продуктивного кашля.



Поступила / Received 21.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2023
Принята в печать / Accepted 10.12.2023

Список литературы / References

- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(Suppl. 6):E1–E59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>.
- Зайцев АА, Кулагина ИЦ. Острый бронхит. *Фарматека.* 2015;(14):89–95. Режим доступа: <https://elibrary.ru/umtlrp>.
Zaitsev AA, Kulagina ITs. Acute bronchitis. *Farmateka.* 2015;(14):89–95. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/umtlrp>.

3. Worrall G. Acute bronchitis. *Can Fam Physician*. 2008;54(2):238–239. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18272643>.
4. Зайцев АА, Синопальников АИ. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80–86. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2008/cm2008_10_bod/ratsionalnaya-farmakoterapiya-ostrykh-respiratornykh-virusnykh-infektsiy/?ysclid=lpthlat55624873491. Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. Rational pharmacotherapy of acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80–86. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2008/cm2008_10_bod/ratsionalnaya-farmakoterapiya-ostrykh-respiratornykh-virusnykh-infektsiy/?ysclid=lpthlat55624873491.
5. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD000245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub3>.
6. Ott SR, Rohde G, Lepper PM, Hauptmeier B, Bals R, Pletz MW et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza. *Pneumologie*. 2010;64(1):18–27. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215197>.
7. Зайцев АА, Клочков ОИ, Горелов АВ. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. *Вестник семейной медицины*. 2009;(5):4–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/povrhj>. Zaitsev AA, Klochkov OI, Gorelov AV. Acute respiratory viral infections: prospects for antiviral therapy. *Vestnik Semeynoy Meditsiny*. 2009;(5):4–10. (In Russ.) Available at <https://elibrary.ru/povrhj>.
8. Smucny J, Flynn C, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001726. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001726.pub2>.
9. El-Gohary M, Hay AD, Coventry P, Moore M, Stuart B, Little P. Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: a systematic review. *Fam Pract*. 2013;30(5):492–500. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmt034>.
10. Зайцев АА, Оковитый СВ, Крюков ЕВ. *Кашель*. М.: Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко; 2015. 59 с.
11. Matthys H, Kamin W. Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(10):1383–1390. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.832183>.
12. Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. *Trends in Medicine*. 2012;12(3):133–142. Available at: https://www.researchgate.net/publication/289388304_Erdosteine_A_new_therapeutic_weapon_beyond_the_PEACE.
13. Moretti M, Marchioni CF. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol Res*. 2007;55(4):249–254. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.12.006>.
14. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, Tognella S. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(2):304–308. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.07.004>.
15. Park JS, Park MY, Cho YI, Lee JH, Yoo CG, Lee CT, Lee SM. Anti-inflammatory Effect of Erdosteine in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW 264.7 Cells. *Inflammation*. 2016;39(4):1573–1581. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0393-4>.
16. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2007;1(3):307–316. <https://doi.org/10.1586/17476348.1.3.307>.
17. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, Gazzani G, Fregnan GB. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988;43(8):585–590. <https://doi.org/10.1136/thx.43.8.585>.
18. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(2):135–144. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.10.002>.
19. Bisetti A, Mancini C. Mucolytic activity of erdosteine double blind clinical trial vs placebo. *Arch Med Inter*. 1995;47:89–97.
20. Bianchi B, Ballabio M, Moretti M. Effects of erdosteine on serum bio-marker concentrations at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2010;36(Suppl. 54):378. Available at: <https://www.ers-education.org/Lr/show-details?idP=81097>.
21. Синопальников АИ, Зайцев АА. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009;(10):45–49. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10866825?ysclid=lpjbi7u50304063766>. Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. A modern view of pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Lechaschi Vrach*. 2009;(10):45–49. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10866825?ysclid=lpjbi7u50304063766>.
22. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da Porto R, Dolcetti A, Grandi P et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(4):143–152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660>.
23. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700711. <https://doi.org/10.1183/13993003.00711-2017>.
24. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Rogliani P, Matera MG. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.11.009>.
25. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res*. 2019;20(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1078-y>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Зайцев

Концепция и дизайн исследования – А.А. Зайцев

Написание текста – А.А. Зайцев, Е.А. Филон

Сбор и обработка материала – А.А. Зайцев, Е.А. Филон, И.Е. Будорагин

Обзор литературы – А.А. Зайцев

Перевод на английский язык – А.А. Зайцев, Е.А. Филон

Анализ материала – А.А. Зайцев, Е.А. Филон

Статистическая обработка – А.А. Зайцев, Е.А. Филон

Редактирование – А.А. Зайцев

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Зайцев

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey A. Zaitsev

Study concept and design – Andrey A. Zaitsev

Text development – Andrey A. Zaitsev, Ekaterina A. Filon

Collection and processing of material – Andrey A. Zaitsev, Ekaterina A. Filon, Ivan E. Budoragin

Literature review – Andrey A. Zaitsev

Translation into English – Andrey A. Zaitsev, Ekaterina A. Filon

Material analysis – Andrey A. Zaitsev, Ekaterina A. Filon

Statistical processing – Andrey A. Zaitsev, Ekaterina A. Filon

Editing – Andrey A. Zaitsev

Approval of the final version of the article – Andrey A. Zaitsev

Информация об авторах:

Зайцев Андрей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии, медицинский институт непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; профессор кафедры госпитальной терапии №2, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; a-zaicev@yandex.ru

Филон Екатерина Александровна, врач-пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 3; filon_94@mail.ru

Будорагин Иван Евгеньевич, врач-пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 3; budoragin7@mail.ru

Information about the authors:

Andrey A. Zaitsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pulmonology with Allergy Course, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125080, Russia; Professor of Department of Hospital Therapy No. 2, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; a-zaicev@yandex.ru

Ekaterina A. Filon, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; filon_94@mail.ru

Ivan E. Budoragin, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; budoragin7@mail.ru

Исправление в статье «Алгоритмы диагностики и лечения хронического тонзиллита»

Т.Ю. Владимирова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

Н.Ю. Леншина², <https://orcid.org/0000-0002-6335-141X>, lenshinanu@mail.ru

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

² ООО «Призвание»; 443099, Россия, Самара, ул. Ерошевского, д. 20

Опубликована в: Медицинский совет. 2022;16(20):127–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-127-133>.

Исправлены опечатки, числовые значения в *табл. 1*, подписи в столбцах *табл. 1* и *2*, подрисуночная подпись и значения в *рис. 1*.

Erratum in the article "Algorithms for the diagnosis and treatment of chronic tonsillitis"

Tatyana Yu. Vladimirova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru

Nadezhda Yu. Lenshina², <https://orcid.org/0000-0002-6335-141X>, lenshinanu@mail.ru

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

² "Prizvanie" LLC; 20, Eroshevsky St., Samara, 443099, Russia

Published in: Meditsinskiy Sovet. 2022;(20):127–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-127-133>.

Typing errors, numerical values in *Table 1*, column captions in *Table 1* and *Table 2*, a figure caption and values in *Figure 1* have been corrected.

Страница – 129. Колонка – правая

Текст

Более чем у половины обследованных имелись признаки регионарного лимфаденита, рубцовые спайки небных миндалин и небных дужек имелись у 28,8% пациентов контрольной и 28,6% основной группы. Анализ характера изменений небных дужек показал, что гиперемия небных дужек наблюдалась в 100%, в то время как валикообразное утолщение краев обнаружилось у 21 пациента (46,7%) в группе контроля и у 17 пациентов (40,4%) основной группы. В большинстве случаев небные миндалины имели рыхлую консистенцию (в 64,4 и 66,7% среди пациентов контрольной и основной групп соответственно), у небольшого числа пациентов они были уплотнены (в 35,5 и 33,3% наблюдений соответственно).

Следует читать

Более чем у половины обследованных имелись признаки регионарного лимфаденита, рубцовые спайки небных миндалин и небных дужек имелись у 28,6 и 28,8% соответственно среди пациентов основной и контрольной группы. Анализ характера изменений небных дужек показал, что гиперемия небных дужек наблюдалась в 100%, в то время как валикообразное утолщение краев обнаружилось у 21 пациента (46,7%) в основной группе и у 17 пациентов (40,4%) группы контроля. В большинстве случаев небные миндалины имели рыхлую консистенцию (в 64,4 и 66,7% среди пациентов контрольной и основной групп соответственно), у небольшого числа пациентов они были уплотнены (в 35,7 и 33,3% наблюдений соответственно).

Страница – 130

Текст

● **Таблица 1.** Наличие местных признаков хронического тонзиллита в группах в динамике, n (%)

● **Table 1.** The presence of local signs of chronic tonsillitis in groups in dynamics, n (%)

Местные признаки	1-я группа – контрольная (n = 45)			2-я группа – основная (n = 42)		
	До лечения	10 дней	1 месяц	До лечения	10 дней	1 месяц
Изменение небных дужек:	45 (100%)	32 (71,1%)	34 (75,5%)	42 (100%)	20 (47,6%)	21 (50%)
• гиперемия	45 (100%)	27 (60%)	27 (60%)	42 (100%)	18 (42,8%)	19 (45,2%)
• валикообразное утолщение	21 (46,7%)	5 (11,1%)	7 (15,5%)	17 (40,4%)	2 (4,7%)	2 (4,7%)
Рубцовые спайки дужек и миндалин	13 (28,8%)	12 (26,7%)	12 (26,7%)	12 (28,6%)	9 (21,4%)	9 (21,4%)
Изменение эластичности миндалин:	45 (100%)	43 (95,6%)	43 (95,6%)	42 (100%)	19 (45,2%)	18 (42,9%)
• уплотненные	16 (35,5%)	15 (33,3%)	15 (33,3%)	14 (33,3%)	10 (23,8%)	9 (21,4%)
• разрыхленные	29 (64,4%)	28 (62,2%)	28 (62,2%)	28 (66,7%)	9 (21,4%)	9 (21,4%)
Содержимое лакун миндалин:	41 (91,1%)	3 (6,7%)	2 (4,4%)	38 (90,4%)	0	1 (2,4%)
• жидкий гной	10 (22,2%)	0	1 (2,2%)	8 (19%)	0	0
• казеозные пробки	31 (68,8%)	3 (6,7%)	1 (2,2%)	30 (71,4%)	0	1 (2,4%)
Зачелюстной лимфаденит	26 (57,8%)	12 (26,7%)	10 (22,2%)	25 (59,5%)	9 (21,4%)	5 (11,9%)

Следует читать

● **Таблица 1.** Наличие местных признаков хронического тонзиллита в группах в динамике (абс. (%))

● **Table 1.** The presence of local signs of chronic tonsillitis in groups in dynamics (abs. (%))

Местные признаки	1-я группа контрольная (n = 42)			2-я группа основная (n = 45)		
	До лечения	10 день	1 месяц	До лечения	10 день	1 месяц
Изменение небных дужек:	42 (100%)	32 (76,1%)	34 (80,9%)	45 (100%)	20 (44,4%)	21 (46,7%)
• гиперемия	42 (100%)	25 (59,5%)	25 (59,5%)	45 (100%)	18 (40,0%)	19 (42,2%)
• валикообразное утолщение	17 (40,4%)	5 (11,9%)	7 (16,7%)	21 (46,7%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)
Рубцовые спайки дужек и миндалин	12 (28,6%)	12 (26,6%)	12 (26,6%)	13 (28,8%)	9 (20,0%)	9 (20,0%)
Изменение эластичности миндалин	42 (100%)	41 (97,6%)	41 (97,6%)	45 (100%)	19 (42,2%)	18 (40,0%)
• уплотненные	15 (35,7%)	15 (35,7%)	15 (35,7%)	15 (33,3%)	10 (22,2%)	9 (20,0%)
• разрыхленные	27 (64,4%)	26 (61,9%)	26 (61,9%)	30 (66,7%)	9 (20,0%)	9 (20,0%)
Содержимое лакун миндалин:	38 (91,1%)	3 (7,1%)	2 (4,7%)	41 (90,4%)	0	1 (2,2%)
• жидкий гной	8 (19%)	0	1 (2,4%)	10 (22,2%)	0	0
• казеозные пробки	30 (71,4%)	3 (7,1%)	1 (2,4%)	31 (68,8%)	0	1 (2,2%)
Зачелюстной лимфаденит	25 (59,5%)	12 (28,6%)	10 (23,8%)	26 (57,8%)	9 (20,0%)	5 (11,1%)

Текст

● **Таблица 2.** Выраженность субъективных жалоб у пациентов с хроническим тонзиллитом по визуально-аналоговой шкале в течение 1 месяца после лечения, $M \pm SD$, баллы

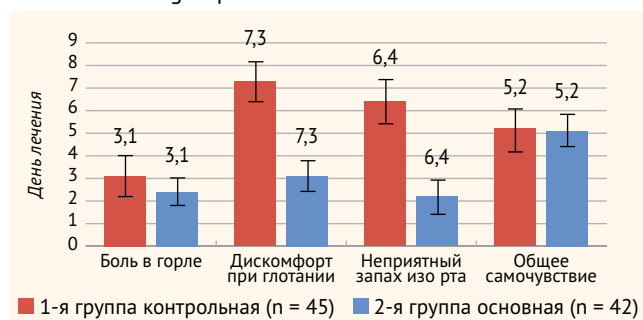
● **Table 2.** The severity of subjective complaints in patients with chronic tonsillitis according to VAS within 1 month after treatment, $M \pm SD$, scores

Субъективные жалобы	1-я группа – контрольная (n = 45)			2-я группа – основная (n = 42)		
	До лечения	10 дней	1 месяц	До лечения	10 дней	1 месяц
Боль в горле	7,3 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,1	6,9 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,2
Дискомфорт при глотании	8,2 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,3	8,0 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1
Неприятный запах изо рта	6,5 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	6,7 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,2
Общее самочувствие	6,9 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,3

Текст

● **Рисунок 1.** Средние сроки улучшения субъективных жалоб у пациентов с хроническим тонзиллитом в течение курса лечения в группах

● **Figure 1.** Average terms of improvement of subjective complaints in patients with chronic tonsillitis during the course of treatment in groups



Следует читать

● **Таблица 2.** Выраженность субъективных жалоб у пациентов с хроническим тонзиллитом по визуально-аналоговой шкале в течение 1 месяца после лечения, $M \pm SD$, баллы

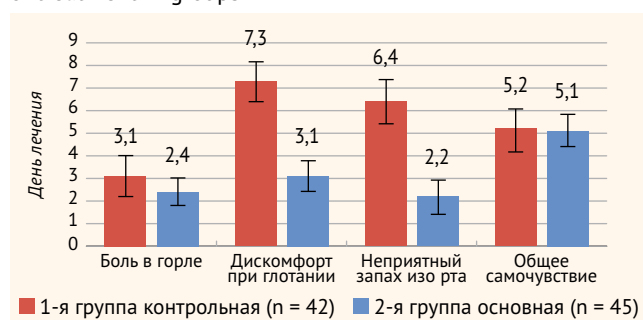
● **Table 2.** The severity of subjective complaints in patients with chronic tonsillitis according to VAS within 1 month after treatment, $M \pm SD$, scores

Субъективные жалобы	1-я группа – контрольная (n = 42)			2-я группа – основная (n = 45)		
	До лечения	10 дней	1 месяц	До лечения	10 дней	1 месяц
Боль в горле	7,3 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,1	6,9 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,2
Дискомфорт при глотании	8,2 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,3	8,0 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1
Неприятный запах изо рта	6,5 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	6,7 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,2
Общее самочувствие	6,9 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,3

Следует читать

● **Рисунок 1.** Средние сроки улучшения субъективных жалоб у пациентов с хроническим тонзиллитом в течение курса лечения в группах

● **Figure 1.** Average terms of improvement of subjective complaints in patients with chronic tonsillitis during the course of treatment in groups



Оригинальную статью можно найти по <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-127-133>

Внесение исправлений не повлияло на сделанные авторами выводы. Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

These errors do not affect the conclusions of the article. The article has been corrected online.

Принципы ведения больных с синдромом короткой кишки

В.С. Шеменкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>, vshemenkova@mail.ru

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

² Клиника персонализированной терапии MedEx; 121170, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 32, к. 1

Резюме

Синдром короткой кишки (СКК) представляет собой редкое заболевание, сопровождающееся явлениями мальабсорбции (нарушением процесса всасывания пищи) и мальдигестии (явлениями креато-, стеато- и амилореи), в результате резекции большей части тонкого кишечника (как правило, при резидуальной части кишки менее 200 см) из-за различных этиологических факторов. Одним из тяжелых осложнений данного синдрома является развитие кишечной недостаточности, которая может проявляться возникновением водно-электролитных и белковых нарушений, гиповитаминозом, дефицитом микро- и макронутриентов. Заподозрить развитие кишечной недостаточности возможно при сохранении у пациента спустя 2–3 мес. после оперативного вмешательства многократной диареи, прогрессирующего снижения массы тела на 5% и более от исходного веса в течение месяца. Поэтому важным аспектом в лечении синдрома короткой кишки является коррекция электролитных нарушений и поддержание нутритивного статуса. Однако тяжесть состояния пациентов часто обусловлена не только течением самого заболевания, но и длительным применением парентерального питания после проведенного оперативного вмешательства. Поэтому важным аспектом в ведении пациентов с СКК является как можно более раннее прекращение парентерального питания и переход на физиологический характер приема пищи. Это может быть достигнуто как выбором определенных техник хирургического лечения, так и использованием медикаментозной терапии – аналога глюкагоноподобного пептида-2 – тедуглутида, который повышает функциональную способность энтероцитов к всасыванию. СКК является значимой социальной проблемой в связи с высоким показателем смертности в детском возрасте и значительным процентом инвалидизации лиц трудоспособного возраста, что обуславливает высокую актуальность обсуждения стратегии ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, мальабсорбция, глюкагоноподобные пептиды, тедуглутид, водно-электролитные нарушения, кишечная недостаточность

Для цитирования: Шеменкова В.С. Принципы ведения больных с синдромом короткой кишки. *Медицинский совет.* 2023;17(23):144–148. <https://doi.org/10.21518/ms2023-490>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Principles of management of patients with short bowel syndrome

Victoria S. Shemenkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>, vshemenkova@mail.ru

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

² Clinic of Personality Medicine MedEx; 32, Bldg. 1, Kutuzovskiy Ave., Moscow, 121170, Russia

Abstract

Short bowel syndrome (SBS) is a rare disease accompanied by the phenomena of malabsorption (impaired absorption of food) and maldigestion (phenomena of creato-, steato- and amilorrhea), as a result of resection of most of the small intestine (usually with a residual part of the intestine less than 200 cm) from – due to various etiological factors. One of the severe complications of this syndrome is the development of intestinal failure, which can be manifested by the occurrence of water, electrolyte and white matter disturbances, hypovitaminosis, and deficiency of micro- and macronutrients. It is possible to suspect the development of intestinal failure if the patient continues to have repeated diarrhea 2–3 months after surgery and a progressive decrease in body weight by 5% or more of the initial weight within a month. Therefore, an important aspect in the treatment of SBS is the correction of electrolyte disturbances and maintenance of nutritional status. However, the severity of the patient's condition is often determined not only by the course of the disease itself, but also by the long-term use of parenteral nutrition after surgery. Therefore, an important aspect in the management of patients with SBS is the cessation of parenteral nutrition as early as possible and the transition to a physiological nature of food intake. This can be achieved both by choosing certain surgical treatment techniques and by using drug therapy – an analogue of glucagon-like peptide-2 – Teduglutide, which increases the functional ability of enterocytes to absorb. SBS is a significant social problem due to the high mortality rate in childhood and a significant percentage of disability in people of working age, which makes it highly relevant to discuss the management strategy for this category of patients.

Keywords: protein-energy deficiency, malabsorption, glucagon-like peptides, teduglutide, water-electrolyte disorders, intestinal failure

ВВЕДЕНИЕ

Синдром короткой кишки (СКК) – это симптомокомплекс нарушенного пищеварения, обусловленный уменьшением всасывательной поверхности тонкой кишки и проявляющийся кишечной недостаточностью различной степени выраженности (мальдигестией и мальабсорбцией), что приводит к развитию прогрессирующей недостаточности питания и различным поливисцеральным нарушениям [1]. Частота встречаемости данной патологии значительно варьирует в популяции в зависимости от возрастной группы. У детей распространенность СКК составляет 24,5–30 случаев на 100 тыс. новорожденных, а у взрослых – 2–3 случая на 100 тыс. человек [2, 3]. Однако оценка истинной частоты развития данного синдрома достаточно затруднительна в связи с отсутствием во многих странах регистров, которые бы могли регулировать учет заболеваемости. Таким образом, эпидемиология СКК в РФ не известна, в Европе составляет 1,4 случая на 1 млн человек, в США – 30 случаев на 1 млн человек, в Великобритании – 3,7 случая на 1 млн человек. По данным литературы, в некоторых странах за последнее десятилетие распространенность СКК увеличилась в 2 раза [4], что обуславливает необходимость повышения осведомленности врачей различных специальностей о данной группе пациентов.

В норме у взрослого человека длина тонкого кишечника, где происходят основные процессы всасывания, составляет в среднем от 3 до 8 метров. При этом наличие особенностей строения стенки кишки (большое количество ворсинок и складки Керкрина) увеличивает ее поверхность в 600–1200 раз [5]. Поэтому основной причиной развития СКК является резекция тонкой кишки большой протяженности – более 60–70% длины или сохранение участка примерно до 200 см [6]. Показаниями для проведения резекции кишечника могут быть различные факторы: тромбоз мезентериальных сосудов, кишечная спаечная непроходимость, свищи, травма и ранение брюшной полости, болезнь Крона, паранеопластический процесс [1]. Так, в исследовании, проведенном в МКНЦ имени А.С. Логинова (было включено 239 человек), основными причинами резекции тонкого кишечника стали: 37,6% – спаечная непроходимость, 16,3% – мезентериальный тромбоз, 14,6% – болезнь Крона и 12,1% – опухолевый процесс [5].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ

С учетом объема резекции принято выделять 3 типа СКК [1]: 1) резекция части тощей и всей подвздошной кишки с наложением еюностомы (сохранение отрезка до 100 см и менее); 2) резекция тощей и/или подвздошной кишки с формированием тонко-толстокишечного анастомоза в обход Баугиниевой заслонки (сохранение отрезка до 60 см и менее);

3) обширная резекция тощей и подвздошной кишки, при сохранности толстой кишки с Баугиниевой заслонкой (сохранение отрезка до 40 см и менее).

Данные виды обширной резекции тонкого кишечника обуславливают развитие синдрома нарушенного всасывания, который характеризуется электролитными нарушениями, белковой недостаточностью, дефицитом микро- и макронутриентов, нарушением метаболической активности кишечной микрофлоры. Причинами развития таких нарушений являются: сокращение площади всасывания и времени транспорта пищи по кишке, повышение осмолярности химуса, избыточный бактериальный рост, усиление моторики (за счет повышения уровня желчных кислот), гиперсекреция соляной кислоты [5]. Рассмотрим эти механизмы более подробно [7]:

1. *Ускорение пассажа кишечного содержимого* за счет снижения уровня продукции УУ-пептида и глюкагоноподобного пептида-2 (вырабатываются клетками слизистой оболочки подвздошной кишки).
2. *Водно-электролитные потери* за счет резекции большей части тощей кишки, где в норме происходит реабсорбция воды и натрия.
3. *Гиперсекреция желудочного сока*, которая наблюдается в течение первых 2 нед. после резекции кишки.
4. *Нарушение всасывательной функции вследствие сокращения площади поверхности кишки*. При резекции более 60 см терминального отдела подвздошной кишки развивается мальабсорбция жиров, витаминов и желчных кислот, которые не могут быть скомпенсированы организмом самостоятельно.
5. *Нарушение функционирования микробиоты*, которое приводит к изменению роста и дифференцировке эпителия слизистой оболочки кишки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Степень выраженности клинических проявлений СКК обусловлена протяженностью сохраненной части кишки, локализацией резецированного участка, наличием или отсутствием илеоцекального клапана и морфофункциональными характеристиками оставшихся петель кишечника. Ведущим симптомом заболевания является развитие кишечной диспепсии (кишечной недостаточности), проявляющейся многократной диареей за счет мальдигестии, что в дальнейшем приводит к развитию гиповолемии. На этом фоне у пациентов может развиваться общая слабость, сонливость, снижение концентрации внимания, головокружение, синкопальные состояния, тахикардия, отеки, гипотония, жажда, потеря веса. Серьезным симптомом СКК является формирование недостаточности питания, которое характеризуется снижением массы тела на 10% и более от исходного веса, индекса массы тела менее 18,5 кг/м² [5, 8]. При

недостаточности питания развивается стойкий дефицит воды и электролитов, что приводит к возникновению гипотонии, жажды, мышечного спазма и тремора, формированию почечной недостаточности [9].

Выделяют 3 варианта клинического течения СКК [9]:

Легкое течение: явления кишечной диспепсии носят транзиторный характер (как правило, при погрешностях в диете), снижение массы тела возможно до 5%, имеется хороший положительный эффект от проводимой терапии.

Среднетяжелое течение: явления кишечной диспепсии в виде ежедневной диареи до 4–5 раз в сут. (вне зависимости от соблюдения диеты), снижение массы тела на 5% и более за 2 мес., развитие гиповитаминоза и минеральной недостаточности.

Тяжелое течение: явления кишечной диспепсии становятся стойкими – многократная, ежедневная водянистая диарея более 5 раз в сут., тотальная мальдигестия, прогрессирующее снижение массы тела (более 2% за неделю или более 5% за месяц). На данной стадии заболевания формируются выраженные лабораторные изменения – гиповитаминозы, гипопроteinемия, анемия и тяжелые электролитные нарушения.

Особенности течения СКК также зависят от вида анастомоза (табл. 1) [10].

Как видно из табл. 1, наличие еюностомии обуславливает более тяжелое течение заболевания и прогноз. Наиболее частые осложнения СКК приведены в табл. 2 [9]. К ближайшим осложнениям относят те осложнения, которые возникли в первые 3 мес. после проведения оперативного вмешательства, а отдаленные осложнения формируются спустя 3 мес.

МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ

Ведение пациентов с СКК является достаточно трудным процессом и требует междисциплинарного подхода с учетом индивидуальных особенностей каждого больного. Основной целью терапии является коррекция водно-электролитных нарушений, восполнение дефицита микро- и макронутриентов, снижение рисков развития осложнений, обусловленных кишечной недостаточностью. Таким образом, на весь период структурно-функциональной адаптации резидуальной части тонкого кишечника необходимо обеспечение адекватного энтерального или парентерального питания, в связи с чем в течение СКК принято выделять 3 периода: непосредственно после резекции (до 10 дней), ранний пострезекционный (от 10 дней до 2 мес.), поздний пострезекционный (от 2 мес. до 2 лет) [9].

В первые 2 сут. после операции основной целью является коррекция водных и электролитных нарушений. При этом стоит отметить, что употребление пациентами обычной воды может усугублять развитие гипонатриемии. Коррекция электролитных нарушений может проводиться назначением глюкозо-солевых растворов перорально (например, Регидрон, Оралит) или парентерально (инфузионные кристаллоидные растворы, содержащие калий и магний) [1].

Энтеральная поддержка проводится через назогастральный зонд и направлена на сохранение

регенераторного потенциала оставшейся части слизистой оболочки кишки. На 3-й–4-е сут. в послеоперационном периоде желательнее переходить на естественное питание мелкими глотками (сипинг), а при невозможности его проведения – предпочтительно назначение парентерального питания, которое оптимально прекратить в дальнейшем на 7-е сут. При потребности в более длительном парентеральном питании – более 7 дней (что значительно ухудшает течение заболевания), обязательно дополнительное введение поливитаминных и микроэлементных комплексов (Аддамель Н, Церневит, Солувит) [1].

L-глутамин является важным источником энергии для эпителиоцитов. Доказано, что данная аминокислота стимулирует рост ворсинок, пролиферацию и дифференцировку крипт, что благоприятно влияет на всасывательную способность слизистой оболочки кишечника. L-глутамин может применяться как для энтерального (в виде глицин-глутамин), так и для парентерального (в виде аланил-глутамин) питания [1]. Рекомендован расчет энергетической потребности исходя из значений – 25–30 ккал/кг, расход белка – 1,2–1,5 г/кг/сут, липидов – не более 1 г/кг/сут. При резекции большей части тощей кишки

● **Таблица 1.** Особенности течения синдрома короткой кишки в зависимости от вида анастомоза [10]

● **Table 1.** Clinical features of short bowel syndrome according to the type of intestinal anastomosis [10]

Проявления	Тонко-толстокишечный анастомоз	Еюностомия
Особенности развития	Постепенное развитие	Резкое развитие сразу после операции
Потеря воды и электролитов	Редко	Часто
Мальабсорбция	Часто в виде стеатореи, амилореи	Практически всегда
Риск лактатацидоза	Есть	Нет
Образование камней в почках	В 25% случаев	Не характерно
Образование камней в желчном пузыре	В 45% случаев	В 45% случаев
Функциональная адаптация кишечника	Часто	Редко

● **Таблица 2.** Возможные осложнения синдрома короткой кишки [9]

● **Table 2.** Potential complications of short bowel syndrome [9]

Ближайшие осложнения	Отдаленные осложнения
1. Водно-электролитные нарушения 2. Желудочная гиперсекреция и эрозивно-язвенные поражения gastroduodenальной слизистой 3. Быстро прогрессирующая нутриентная недостаточность 4. Синдром избыточного бактериального роста 5. Инфекции	1. Холелитиаз (холестериновые камни) 2. Гипероксалурия и нефролитиаз 3. Выраженное истощение, полиорганная недостаточность 4. Лактатацидоз 5. Синдром избыточного бактериального роста и инфекции 6. Фиброз печени 7. Анемия 8. Развитие остеопороза 9. Спаечная болезнь с эпизодами динамической кишечной непроходимости

рекомендовано применение изокалорических, изонитрогенных парентеральных смесей, которые содержат гидролизированный белок и до 50% среднепочечных триглицеридов (например, Нутрикомп, Сурвимед, Пептид Ликвид). При резекции преимущественно участка подвздошной кишки чаще используются изокалорические, изонитрогенные парентеральные смеси, которые только на 15–50% содержат среднепочечные триглицериды (например, Нутризон, Нутриэн Стандарт) [1].

В последние несколько лет активно изучалось влияние роли глюкагоноподобных пептидов (ГПП) на всасывательную функцию тонкого кишечника. В ряде исследований было показано, что аналоги ГПП могут стимулировать процессы абсорбции и пролиферации крипт, снижать апоптоз эпителиальных клеток. ГПП-2 представляет собой физиологический гормон, секретируемый клетками подвздошной и тощей кишки в ответ на наличие питательных веществ [11]. В 2012 г. в США и Европе, а затем в 2021 г. в РФ (является единственным) был зарегистрирован первый препарат из группы аналогов ГПП-2, рекомендованный для лечения пациентов с СКК в возрасте от 1 года и старше – тедуглутид (Гэттестив) [12].

Тедуглутид представляет собой полипептидную цепь, в которой аланин заменен на глицин во втором положении позиции N-конца, что обуславливает высокую устойчивость препарата к расщеплению, удлиняя период его полувыведения. Являясь аналогом ГПП-2, тедуглутид способствует усилению кишечного и портального кровотока, снижает секрецию соляной кислоты и моторику кишки. Препарат вводится подкожно, ежедневно, из расчета на массу тела пациента; средняя продолжительность курса лечения, как правило, составляет не менее 6 мес. При этом, по данным одного из плацебо-контролируемых исследований, было продемонстрировано, что более длительный прием тедуглутида (в течение 2 лет) в 60% случаев позволял снизить объем назначаемого парентерального питания в 2 раза [13, 14]. Эффективность препарата была продемонстрирована более чем в 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [13–17]. Так, к примеру, в одно из крупных исследований было включено 595 пациентов с СКК, с явлениями КН и потребностью в парентеральном питании на протяжении уже 1 года, не менее 3 раз в нед. На фоне регулярного приема тедуглутида в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 21,8 нед. было продемонстрировано увеличение уровня цитрулина в крови – косвенного признака роста ворсин эпителия стенки кишки. При этом потребность в парентеральном питании уменьшилась с 13,4 л/нед до 3,7 л/нед, а продолжительность дней инфузии в неделю – с 5,7 до 2,7 дней [2].

Рассмотреть возможность назначения тедуглутида необходимо при невозможности уменьшить объем инфузионной терапии и (или) ПП у стабильных пациентов более чем на 10% в течение определенного периода времени. Длительность периода стабилизации в инструкции по лекарственному применению не оговаривается, однако в регистрационном исследовании пациенты до введения тедуглутида пребывали на этапе стабилизации парентерального питания от 4 до 8 нед. [13], что

делает возможным назначение препарата пациентам через 1–2 мес. после стабилизации и оптимизации доз парентерального питания. Данные реальной клинической практики подтверждают эффективность тедуглутида у пациентов с СКК как в плане снижения объема потребляемого парентерального питания, так и в некоторых случаях в плане полного отказа от парентерального питания [15]. Согласно метаанализу 10 исследований пациентов с СКК, получающих тедуглутид, частота достижения энтеральной автономии у взрослых пациентов составила 11% при продолжительности терапии тедуглутидом в течение полугода, 17% при продолжительности терапии тедуглутидом в течение года и 21% при продолжительности терапии тедуглутидом 2 года и более [15]. Касательно анатомических характеристик, авторы констатируют, что сохранение толстой кишки является предиктором повышенной частоты достижения энтеральной автономии [15]. Так, согласно другому исследованию, большинство пациентов в котором имели сохранность толстой кишки в том или ином объеме, частота достижения энтеральной автономии на фоне приема тедуглутида составила 61% [18].

Наиболее частым побочным эффектом приема препарата является возникновение болей в животе, которые носят обратимый характер. В ряде исследований было продемонстрировано, что при проведении колоноскопии в динамике отмечено появление полипов кишечника [15, 16]. Поэтому единственным абсолютным противопоказанием к назначению тедуглутида является подозрение на наличие злокачественного образования в желудочно-кишечном тракте или подтвержденный паранеопластический процесс [9, 11, 17]. Использование данного препарата помогает сократить количество назначаемого пациенту парентерального питания.

Пациентам с нарушением анатомической целостности Баугиниевой заслонки рекомендовано проведение кишечной деконтаминации в течение 5–7 дней (метронидазол, рифаксимин) [1, 19]. Кроме того, в первые 6 мес. после операции наблюдается тенденция к гиперпродукции соляной кислоты, в связи с чем рекомендуется назначение антисекреторных препаратов [9, 20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осведомленность врачей-клиницистов о различных периодах течения СКК и своевременная диагностика КН позволяют своевременно и адекватно контролировать развивающиеся водно-электролитные расстройства, восполнить дефицит микро- и макронутриентов, что значительно улучшает качество жизни пациентов, перенесших резекцию обширного участка тонкого кишечника. В ряде проведенных исследований было показано, что аналог ГПП-2 – тедуглутид (Гэттестив) достоверно позволяет снизить объем проводимой инфузионной терапии и парентерального питания, обеспечивая более раннее восстановление физиологического процесса питания. 

Поступила / Received 24.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 11.12.2023
Принята в печать / Accepted 12.12.2023

Список литературы / References

1. Аверьянова ЮВ, Батыршин ИМ, Демко АЕ, Иванова ГЕ, Ивашкин ВТ, Костюченко ЛН и др. Синдром короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых: клинические рекомендации. 2022. 106 с. Режим доступа: gastro.ru/userfiles/R_СиндрКорКиш_ПРОЕКТ.pdf.
2. Сухотник ИГ. Синдром короткой кишки у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;7(3):99–116. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zxhmtn>.
Sukhotnik IG. Short bowel syndrome in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;7(3):99–116. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/zxhmtn>.
3. Никонов ЕЛ, Чубарова АИ, Аверьянова ЮВ, Полевиченко ЕВ, Скворцова ТА, Витковская ИП и др. Синдром короткой кишки у пациентов детского возраста. Текущее состояние проблемы и лечения пациентов в России. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(3):5–15. <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090315>.
Nikonov EL, Chubarova AI, Averyanova YuV, Polevichenko EV, Skvortsova TA, Vitkovskaya IP et al. Pediatric short bowel syndrome: state of the problem and current treatment in the Russian Federation. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(3):5–15. <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090315>.
4. Jeppesen PB. The long road to the development of effective therapies for the short gut syndrome: a personal perspective. *Dig Dis Sci*. 2019;64(10):2717–2735. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05779-0>.
5. Парфенов АИ, Сабельникова ЕА, Кузьмина ТН. Синдром короткой кишки. *Терапевтический архив*. 2017;12(2):144–149. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912144-149>.
Parfenov AI, Sabelnikova EA, Kuzmina TN. Short bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;12(2):144–149. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912144-149>.
6. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuder C et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2015;34(2):171–180. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.017>.
7. Norsa L, Lambe C, Abi Abboud S, Barbot-Trystram L, Ferrari A, Talbotec C et al. The Colon as an Energy Salvage Organ for Children with Short Bowel Syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(4):1112–1118. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy367>.
8. Галеева ЗМ, Гималетдинова ИА, Абсальмова ЛР, Галиханов ВР, Белалова АФ, Гайнеева РГ. Синдром короткой кишки в общеклинической практике. *Вестник современной клинической медицины*. 2011;4(2):36–43. Режим доступа: https://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2011/Issue_2/VSKM_2011_N_2_p36-43.pdf.
Galeeva ZM, Gimaletdinova IA, Absalyamova LR, Galikhanov VR, Belalova AF, Gaineyeva RG. Short bowel syndrome in general clinical practice. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2011;4(2):36–43. (In Russ.) Available at: https://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2011/Issue_2/VSKM_2011_N_2_p36-43.pdf.
9. Луфт ВМ, Демко АЕ, Лейдерман ИН, Лапицкий АВ, Батыршин ЭМ, Сергеева АМ. Синдром короткой кишки у взрослых: диагностика и лечение. СПб.; 2023. 78 с. Режим доступа: <https://vzk-life.ru/upload/iblock/de1/de1c012ac0e6788638431d251d2b6cb9.pdf?ysclid=lgsgsgok3k139441960>.
10. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55(4):i–12. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.091108>.
11. Сосновская ЕВ. Современные возможности фармакотерапии пациентов с синдромом короткой кишки. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;4(50):26–30. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-26-30>.
Sosnovskaya EV. Modern opportunities of pharmacotherapy for patients with short bowel syndrome. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2021;4(50):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-26-30>.
12. Kocoshis SA, Merritt R J, Hill S, Protheroe S, Carter BA, Horslen S et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients with Intestinal Failure Due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;44(4):621–631. <https://doi.org/10.1002/jpen.1690>.
13. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJD et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients with Short Bowel Syndrome with Intestinal Failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473–1481.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.007>.
14. Amiot A, Messing B, Corcos O, Yves P, Francisca J. Determinants of Home Parenteral Nutrition Dependence and Survival of 268 Patients with Non-Malignant Short Bowel Syndrome. *Clin Nutr*. 2013;32(3):368–374. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.007>.
15. Bioletto F, D'Eusebio Ch, Merlo F, Aimasso U, Ossola M, Pellegrini M et al. Efficacy of Teduglutide for parenteral support reduction in patients with short bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(4):796. <https://doi.org/10.3390/nu14040796>.
16. Harpain F, Schlager L, Hutterer E, Dawoud C, Kirchnawy S, Stift J et al. Teduglutide in short bowel syndrome patients: a way back to normal life? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(2):300–309. <https://doi.org/10.1002/jpen.2272>.
17. Drucker DJ. The discovery of GLP-2 and development of Teduglutide for short bowel syndrome. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2019;2(2):134–142. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.9b00016>.
18. Lam K, Schwartz L, Batisti J, Iyer KR. Single-Center Experience with the Use of Teduglutide in Adult Patients with Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(1):225–230. <https://doi.org/10.1002/jpen.1011>.
19. Premkumar MH, Soraisham A, Bagga N, Massieu LA, Maheshwari A. Nutritional management of short bowel syndrome. *Clin Perinatol*. 2022;49(2):557–572. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.02.016>.
20. Bering J, DiBaise JK. Short bowel syndrome: complications and management. *Nutr Clin Pract*. 2023;38(1):46–58. <https://doi.org/10.1002/ncp.10978>.
21. Vaz Ch, Shannon M, Zaloom J. Short bowel syndrome with intestinal failure in adults. *Nursing*. 2023;53(6):29–35. <https://doi.org/10.1097/01.nurse.0000927448.14302.ab>.

Информация об авторе:

Шеменкова Виктория Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ведущий терапевт, кардиолог, Клиника персонализированной терапии MedEx; 121170, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 32, к. 1; vshemenkova@mail.ru

Information about the author:

Victoria S. Shemenkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Leading GP, Cardiologist, Clinic of Personality Medicine MedEx; 32, Bldg. 1, Kutuzovskiy Ave., Moscow, 121170, Russia; vshemenkova@mail.ru

Актуальные вопросы терапии пациентов с язвенным колитом

В.Б. Гриневич, <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>, grinevich_vb@mail.ru

А.М. Першко, <https://orcid.org/0009-0009-9562-3529>, pershkoam@mail.ru

Н.В. Волга, <https://orcid.org/0009-0005-1945-6539>, n.b.volga@yandex.ru

Е.С. Иванюк, <https://orcid.org/0000-0002-2785-6699>, ivanyuk-es@yandex.ru

П.В. Селивёрстов, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

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

Резюме

Язвенный колит – это иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, характеризующееся язвенно-деструктивными процессами в слизистой оболочке толстой кишки. Несмотря на достижения в фармакологической промышленности его распространенность в мире ежегодно увеличивается. Этиология язвенного колита на сегодняшний день до конца неизвестна. По современным представлениям язвенный колит рассматривают как многофакторное заболевание, в патогенезе которого обсуждаются генетическая детерминированность, нарушения кишечной микробиоты с сокращением популяций анаэробных бактерий в сочетании с триггерным действием факторов внешней среды. С высокой вероятностью ведущие патогенетические механизмы заболевания ассоциируются с поляризацией иммунного ответа по Th2-типу, для которого характерен синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, который регулируется STAT-5 и Gata-3. В процессе развития заболевания в иммунопатологический процесс также вовлекается Th17-тип иммунного ответа, но уже с участием факторов транскрипции STAT-3 и ROR-γt и синтезом ИЛ-17, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-26 и ИЛ-22, а также хемокина CCL20. Диета и образ жизни являются частью глобальных руководящих принципов терапии пациентов с язвенным колитом. В качестве препаратов базисной терапии используются производные 5-аминосалициловой кислоты: комбинированные препараты и препараты чистой 5-аминосалициловой кислоты. Тем не менее для контроля активности заболевания показано назначение системных глюкокортикостероидов. Однако, как показывает наша практика, они эффективны, но только при первой атаке и последующих 2–3 рецидивах заболевания с последующей высокой частотой развития гормонорезистентности. На сегодняшний день существуют современные лекарственные средства с различным механизмом действия, позволяющие добиться стойкой ремиссии и повышения качества жизни пациентов. Среди них особый интерес в терапии язвенного колита представляют ингибиторы JAK – тофацитиниб. Это первый препарат для перорального приема, способный индуцировать и поддерживать бесстероидную ремиссию. Выбор того или иного препарата определяется опытом использования, стоимостью и национальными рекомендациями.

Ключевые слова: толстая кишка, воспалительные заболевания кишечника, кровь в стуле, тофацитиниб, ингибиторы JAK

Для цитирования: Гриневич ВБ, Першко АМ, Волга НВ, Иванюк ЕС, Селивёрстов ПВ. Актуальные вопросы терапии пациентов с язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2023;17(23):149–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical issues of therapy for patients with ulcerative colitis

Vladimir B. Grinevich, <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>, grinevich_vb@mail.ru

Anatoliy M. Pershko, <https://orcid.org/0009-0009-9562-3529>, pershkoam@mail.ru

Natalia B. Volga, <https://orcid.org/0009-0005-1945-6539>, n.b.volga@yandex.ru

Elena S. Ivanyuk, <https://orcid.org/0000-0002-2785-6699>, ivanyuk-es@yandex.ru

Pavel V. Seliverstov, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

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

Abstract

Ulcerative colitis is an autoimmune disease characterized by ulcerative destructive processes in the mucous membrane of the colon. Despite advances in the pharmaceutical industry, its prevalence in the world is increasing every year. The etiology of UC is currently unknown to the end. According to modern concepts, ulcerative colitis is considered as a multifactorial disease, in the pathogenesis of which genetic determinism, disorders of the intestinal microbiota with a decrease in populations of anaerobic bacteria in combination with the trigger action of environmental factors are discussed. With high probability, the leading pathogenetic mechanisms of the disease are associated with the polarization of the Th2-type immune response, which is characterized by the synthesis of IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13, which is regulated by STAT-5 and Gata-3. During the development of the disease, Th17, a type of immune response, is also involved in the immunopathological process, but with the participation of transcription factors STAT-3 and ROR-γt and the synthesis of IL-17, IL-2, IL-6, IL-26 and IL-22, as well as chemokine CCL20. Diet and lifestyle are part of the global guidelines for the treatment of patients with ulcerative colitis. Derivatives

of 5-aminosalicylic acid are used as basic therapy preparations: combined preparations and preparations of pure 5-aminosalicylic acid. Nevertheless, the administration of systemic glucocorticosteroids is indicated to control the activity of the disease. However, as our practice shows, they are effective, but only at the first attack and subsequent 2-3 relapses of the disease, followed by a high incidence of hormone resistance. To date, there are modern medicines with a different mechanism of action, allowing achieving stable remission and improving the quality of life of patients. Among them, JAK - tofacitinib inhibitors are of particular interest in the treatment of ulcerative colitis. This is the first oral drug capable of inducing and maintaining steroid remission. The choice of a particular drug is determined by the experience of use, cost and national recommendations.

Keywords: colon, inflammatory bowel diseases, blood in stool, tofacitinib, inhibitors

For citation: Grinevich VB, Pershko AM, Volga NB, Ivanyuk ES, Seliverstov PV. Topical issues of therapy for patients with ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;17(23):149–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки с системными проявлениями, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Заболевание носит мультифакториальный характер, включающий генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, изменения кишечной микрофлоры и влияние факторов окружающей среды [2, 3].

Максимальная распространенность ЯК в мире в настоящее время составляет 505/100 000 населения в некоторых Европейских странах, а заболеваемость в разных регионах колеблется в интервале от 0,6 до 24,3 на 100 000 населения. Самая высокая заболеваемость ЯК – 24,3/100 000 – отмечается в Европе и 19,2/100 000 – в Северной Америке. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением и ежегодно примерно около 50% пациентов находится в обострении. Ситуация усугубляется молодым возрастом начала заболевания, необходимостью пожизненной медикаментозной терапии и высоким риском хирургического вмешательства. Это имеет как большие финансовые последствия, так и негативное влияние на качество жизни пациентов [4–7].

Причины развития ЯК до конца не известны. Полагают, что ведущие патогенетические механизмы заболевания ассоциируются с поляризацией иммунного ответа по Th2-типу, для которого характерен синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, который регулируется STAT-5 и Gata-3 (GATA Binding Protein 3). В ходе развития заболевания в иммунопатологический процесс также вовлекается Th17-тип иммунного ответа, но уже с участием факторов транскрипции STAT-3 и ROR-γt и синтезом ИЛ-17, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-26 и ИЛ-22, а также хемокина CCL20 [8, 9]. В спектре медиаторов воспаления при ЯК особое место занимает ФНО-α, который обладает мощной «провоспалительной» и деструктивной активностью, а также индуцирует транскрипцию генов других «провоспалительных» цитокинов [10]. Формирующийся воспалительный процесс приводит к повреждению кишечного эпителия, массивной инфильтрации собственной пластинки и кишечного эпителия «иммунными» клетками, развитию вторичного нарушения микробиоценоза кишечника.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Терапия ЯК должна быть направлена на реализацию следующих задач: индукция ремиссии, поддержание долгосрочной ремиссии без использования ГКС, заживление свищей и слизистой, уменьшение риска госпитализаций / операций, предотвращение осложнений, повышение качества жизни больного. Так, диета и образ жизни являются частью глобальных руководящих принципов терапии пациентов с ЯК. На сегодняшний день анализ современной литературы демонстрирует отсутствие четких диетических рекомендаций при ЯК [11]. Большинство экспертов сходятся во мнении, что выбор пищевого рациона для конкретного пациента должен исходить из двух принципиальных положений: избирательных пищевых пристрастий, продиктованных особенностями национальной кухни, и пищевой переносимостью отдельных продуктов. К общим рекомендациям относят: запрещение алкоголя и кофеина, ограничения по употреблению в пищу молочных продуктов, содержащих лактозу, избытка жиров и углеводов.

В качестве препаратов базисной терапии используют производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). На рынке их 2 группы: комбинированный препарат (сульфасалазин) и препараты чистой 5-аминосалициловой кислоты (олсалазин, балсалазид, месалазин). Они не имеют системного эффекта и реализуют свое действие преимущественно локально в кишечнике. Месалазин ингибирует активность нейтрофильной липооксигеназы и синтез метаболитов арахидоновой кислоты (простагландин и лейкотриенов), являющихся медиаторами воспаления, тормозит миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами. Известно, что месалазин оказывает антиоксидантное действие, захватывая свободные кислородные радикалы. Значимым, совсем недавно открытым эффектом месалазина, является способность восстанавливать нарушенную медиаторами воспаления кишечную парацеллюлярную проницаемость. Этот эффект достигается за счет индукции перестройки и мембранной локализации соединительных белков и модуляции генов, участвующих в обеспечении плотных кишечных контактов [12].

Для контроля активности заболевания показаны системные глюкокортикостероиды. Доступность

и дешевизна делают их весьма привлекательными среди пациентов. Принципиальное значение имеет не столько выбор препарата, сколько доза и продолжительность терапии. Эти схемы лечения нами были предложены еще в 2000 г.¹ и нашли свое отражение в последующих рекомендациях ЕССО с 2017 г. Однако, как показывает наша практика, системные ГКС эффективны только при первой атаке и последующих 2–3 рецидивах заболевания с последующей высокой частотой развития гормонорезистентности. Преодолеть эти состояния, которые встречаются примерно у 20–22% пациентов с тяжелыми атаками ВЗК [13], по-прежнему представляет собой сложную терапевтическую проблему. При этом традиционные иммуносупрессанты: азатиоприн, меркаптопурин и метотрексат главным образом показаны при непрерывном хроническом течении заболевания и/или развитии осложнений гормональной терапии. Главный недостаток – медленное развитие клинического эффекта. Вместе с тем их назначение позволяет у 2/3 пациентов индуцировать и поддерживать клиническую ремиссию, однако еще одной трети потребуются препараты биологической терапии. Наш клинический опыт свидетельствует о более скромных результатах терапии, возможно из-за того, что она не всегда проводилась под контролем концентрации препарата в крови.

ПОИСК РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ С ВЫБОРОМ ТЕРАПИИ

Преодолеть подобные трудности в лечении пациентов с ЯК помогают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В настоящее время в РФ зарегистрировано несколько групп: моноклональные антитела к ФНО-альфа, ингибиторы интегринов, моноклональные антитела к ИЛ-23 и ингибиторы JAK. Инфликсимаб (ремикейд), представляющий собой химерное моноклональное антитело к ФНО-а, адалимумаб (хумира) – человеческие антитела к ФНО-а, голимумаб (симпони) и цертолизумаб пегол. Высокая эффективность этих препаратов при ЯК не вызывает сомнений с позиций доказательной медицины. При этом их эффективность при ЯК примерно одинаковая, хотя каждый из представленных препаратов имеет свои принципиальные отличия. Выбор того или иного лекарственного средства определяется опытом использования, стоимостью и национальными рекомендациями. Важно отметить, что, хотя антагонисты ФНО-а значительно дополнили набор препаратов для лечения ВЗК, они эффективны только в определенных популяциях пациентов с ВЗК. Так, первичная неэффективность инфликсимаба при ЯК достигает 30–40% и вторичная неэффективность, развивающаяся в процессе терапии в течение года, отмечается еще у 20–30% пациентов. Следовательно, примерно у 2/3 пациентов с ЯК препарат оказывается неэффективным. При этом клинический ответ на назначение других анти-ФНО препаратов в случае неэффективности инфликсимаба существенно ниже [14].

¹ Першко АМ. Клинико-морфологические варианты неспецифического язвенного колита: прогнозирование течения и подходы к терапии (клинико-экспериментальное исследование); автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05. СПб.; 2000. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_000264408/.

В длительных клинических исследованиях показано, что феномен вторичной неэффективности также характерен для адалимумаба и цертолизумаба пегола [11, 15]. Потеря эффективности препаратов биологической терапии ассоциируется с образованием к ним антител и/или с высокой активностью ретикулоэндотелиальной системы, участвующей в разрушении этих препаратов. Среди других механизмов утраты эффективности анти-ФНО препаратов обсуждаются изменения их фармакокинетики и клиренса. В этой связи в процессе терапии анти-ФНО препаратами настоятельно рекомендуется определение специфических антител и содержания препаратов в крови. Стратегия терапии в этих клинических ситуациях предусматривает повышение дозы препарата или сокращение интервалов между введениями. Кроме того, в нескольких клинических исследованиях было показано, что метод повторной индукции ремиссии может восстановить клинический ответ [16].

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ

Новым и весьма привлекательным направлением в терапии ВЗК является разработка антител против молекул клеточной адгезии [17]. Первым препаратом из этой серии, одобренным FDA для лечения пациентов с БК, явился натализумаб. Препарат представляет собой рекомбинантные гуманизированные антитела IgG4 против интегрин альфа-4, бета-1. Последний экспрессируется на поверхности лейкоцитов и в процессе взаимодействия с молекулами клеточной адгезии (MAdCAM-1, VCAM-1) слизистой оболочки кишечника и гематоэнцефалического барьера обуславливает миграцию лейкоцитов в ткани кишечника и головной мозг. Однако дальнейшие исследования при ВЗК были прекращены из-за большого количества случаев развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызываемой реактивацией вируса Джона – Каннингема. В этой связи представлялось крайне актуальным создание иммуномодулятора с избирательным действием на кишечник. Ведолизумаб энтивио представляет собой гуманизированный иммуноглобулин G1 против человеческого лимфоцитарного интегрин – альфа-4 бета-7. Решением FDA в 2014 г. препарат одобрен для лечения БК и ЯК средней и тяжелой степени тяжести при неэффективности других методов лечения. Ведолизумаб в отличие от натализумаба селективно блокирует миграцию лимфоцитов в ткани кишечника. Вместе с тем, несмотря на высокую эффективность в отношении поражения кишечника [18], ведолизумаб также имеет потенциальные ограничения, связанные с отсутствием влияния на системные (внекишечные) проявления заболевания.

НОВЫЙ ИНГИБИТОР JAK – ТОФАЦИТИНИБ

Среди ингибиторов JAK особый интерес в терапии ЯК представляет тофацитиниб. Это первый препарат для перорального приема, способный индуцировать и поддерживать бесстероидную ремиссию у пациентов с ЯК.

Механизм действия тофацитиниба (ТОФА) заключается в обратимой конкурентной ингибции аденозинтрифосфат (АТФ) связывающих участков JAK [19, 20]. При этом ингибирующая активность ТОФА в отношении JAK3 значительно выше, чем для JAK1 [21]. В экспериментальных исследованиях показано, что тофацитиниб обладает способностью ингибировать дифференцировку CD4+ Т-клеток в Th1-, Th2- и Th17-клетки, подавлять реакции врожденного иммунитета, индуцированные липополисахаридом и др. [22]. По сравнению с другими биологическими препаратами тофацитиниб одновременно действует на несколько цитокинов и оказывает более широкий эффект на воспаление желудочно-кишечного тракта. Метаболизм препарата преимущественно осуществляется печеночными ферментами CYP3A4 и CYP2C19 без образования активных метаболитов, а остаточный клиренс происходит в почках.

Международная программа клинической оценки эффективности тофацитиниба включала в себя 3 исследования 3-й фазы: OCAVE Induction 1, OCAVE Induction 2, OCAVE Sustain, а также долгосрочное расширенное исследование OCAVE Open. По результатам было установлено, что клинический ответ на терапию тофацитинибом имел место у 60 и 55% пациентов в исследовании OCAVE 1 и OCAVE 2 соответственно и при эффекте плацебо у 33 и 29% пациентов ($p < 0,001$ в обоих случаях) соответственно. Весьма примечательным явился и тот факт, что клиническая эффективность тофацитиниба не зависела от предшествующей терапии ингибиторами ФНО- α . Эндоскопическая ремиссия в исследовании OCAVE 1 и OCAVE 2 наблюдалась у 31 и 28% пациентов по сравнению с плацебо – у 16 и у 12% пациентов ($p < 0,001$) соответственно. Кроме того, индукционная терапия тофацитинибом ассоциировалась с достоверной положительной динамикой показателей качества жизни пациентов. Сравнительная эффективность тофацитиниба в рамках поддерживающей терапии и в зависимости от дозы препарата была изучена в исследовании OCAVE Sustain. Установлено, что через 52 нед. лечения клиническая ремиссия наблюдалась у 34% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг, у 41% – 10 мг и только у 11% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Заживление слизистой оболочки кишечника наблюдалось значительно чаще в группах тофацитиниба 5 мг (37%) и 10 мг (46%), по сравнению с плацебо (13%) ($p < 0,001$). При достижении ремиссии полная отмена глюкокортикоидов оказалась возможной у 35% пациентов при дозе препарата 5 мг, у 40% – 10 мг и лишь у 5% пациентов с плацебо ($p < 0,001$). При этом серьезные тяжелые инфекции, потребовавшие госпитализации пациентов, имели место в исследовании OCAVE 1 у 3% пациентов, в исследовании OCAVE 2 у 4%, в исследовании OCAVE Sustain – у 5% (тофацитиниб 5 мг) и у 6% (тофацитиниб 10 мг). Принципиально важно отметить, что случаев развития туберкулеза отмечено не было.

В итоге Европейская комиссия (ЕМА) одобрила тофацитиниб для взрослых пациентов с активным ЯК при непереносимости или неэффективности традиционной

терапии, а также неэффективности ингибиторов ФНО- α . Утвержденная схема приема тофацитиниба составляет 10 мг 2 раза в день в течение как минимум 8 нед., а затем по 5 или 10 мг 2 раза в день в зависимости от клинической активности заболевания. Аналогичные схемы терапии нашли свое отражение в российских клинических рекомендациях.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА

Опыт применения тофацитиниба в РФ представлен исследованиями Е.А. Белоусовой и соавт. [23]. Всего в исследование было включено 85 пациентов, из них у 2 (2,4%) пациентов диагностирован сверхтяжелый ЯК, резистентность к терапии ГКС – у 31 (36,5%) и к препаратам биологической терапии (ГИБП) – у 52 (61,2%). При этом быстрый ответ в течение 1 нед. был зафиксирован у 41 (50,6%) пациента в среднем на 5-й день терапии. После окончания режима индукции 52 (76,5%) пациента достигли клинической ремиссии, 3 (4,4%) – клинического ответа и 13 (19,1%) – не продемонстрировали положительной динамики. Динамика внекишечных проявлений к концу 8-й нед. терапии была положительной у 55,2% пациентов и к 12-й нед. – у 77,8%.

Результаты недавнего анализа клинической эффективности тофацитиниба были также представлены на конференции AIBD (достижения в области воспалительных заболеваний кишечника) О.А. Князевым и соавт. в 2021 г. Авторами обследовано 58 пациентов с ЯК, получавших до начала терапии тофацитинибом ГКС в средней терапевтической дозе 40 мг. Эффективность терапии оценивали по индексу Мейо (балл < 2), скорости оседания эритроцитов, С-реактивному белку, гемоглобину, фекальному кальпротектину и потребности в назначении ГКС. Было установлено, что у всех пациентов, ответивших на режим индукции, кортикостероиды были отменены и только у 9 (15,5%) – клинический ответ отсутствовал. В общей сложности 14 пациентам (24,1%), резистентных к терапии анти-ФНО препаратами, потребовался длительный индукционный курс тофацитиниба в дозе 20 мг. Более чем одному из 5 пациентов (22,4%) требовался повторный прием кортикостероидов для купирования обострений или снижения ответа на тофацитиниб.

Во французском исследовании впервые [24] была предпринята попытка сравнительной оценки клинической эффективности тофацитиниба и ведолизумаба после первичной неэффективности анти-ФНО терапии у пациентов с ЯК. Всего в исследование было включено 199 пациентов с ЯК, из них 87 и 112 пациентов соответственно получали тофацитиниб и ведолизумаб в общепринятых дозировках. Установлено, что к концу 16-й нед. терапии тофацитинибом и ведолизумабом клиническая ремиссия была достигнута соответственно у 54,2 и 42,5% пациентов ($p = 0,089$). При этом полное заживление слизистой оболочки наблюдалось у 6,4% пациентов против 3,8% в группах тофацитиниба и ведолизумаба соответственно ($p = 0,27$).

Принципиально важно, что тофацитиниб не увеличивает риски клостридиальной инфекции при ЯК.

Рецидивирующая клостридиальная инфекция является проблемой для пациентов с ВЗК, многие из которых подвержены высокому риску первичной и рецидивирующей инфекции [25]. Так, по данным S.K. Murthy et al. в 2012 г., около 9% пациентов с ЯК, поступивших в стационар, имели сопутствующую клостридиальную инфекцию с повышенными показателями краткосрочной и долгосрочной летальности [26]. В свою очередь постмаркетинговые исследования свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности препарата. Так, по результатам исследования С. Ма et al. в 2023 г. [27] за период лечения в течение года частота побочных эффектов от приема тофацитиниба составляла: для серьезных инфекций – 2,1 на 100 человеко-лет, для *herpes zoster* – 0,5% на 100 человеко-лет и венозной тромбоэмболии – 1,1 на 100 человеко-лет. Примечательно, что повышенный риск сердечно-сосудистых событий при приеме препарата ассоциировался с мужским полом, статусом курения, приемом аспирина и возрастом старше 65 лет².

В 2022 г. FDA также одобрила упадацитиниб для лечения взрослых с активным ЯК средней и тяжелой степени, которые не реагируют адекватно на анти-ФНО препараты или плохо их переносят. Его принципиальным отличием от тофацитиниба является высокая селективность к JAK1 по сравнению с JAK2. Клиническая эффективность препарата изучалась в исследовании с участием 522 пациентов с активным ЯК от умеренной до тяжелой степени, определяемой по адаптированной шкале

Мейо (5–9) с центральной эндоскопической оценкой 2–3. Из общей выборки 341 пациент вошел в группу упадацитиниба (45 мг 1 раз в день) и 174 – в группу плацебо. По результатам исследования клиническая ремиссия достигнута у 33,5% в группе лечения по сравнению с 10% в группе плацебо. При этом эндоскопическое улучшение было отмечено у 44,0% в группе лечения по сравнению с 8,3% в группе плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают научные данные и наш собственный опыт, современные методы лечения оказываются эффективными у подавляющего числа больных со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК. Появление на российском рынке нового препарата Тофацитиниб (ООО "АксельФарм") с подтвержденной клинической эффективностью в исследованиях высокого уровня тому подтверждение. Безусловно, его использование уже сегодня расширяет возможности терапии ЯК. Благодаря совершенствованию методов диагностики и оптимизации терапии, с использованием современных препаратов, удастся достичь полной ремиссии заболевания, значительно улучшить показатели выживаемости и качества жизни больных ЯК. Дальнейшие исследования в этой области медицины бесспорно будут оказывать непосредственное влияние на принятие клинических решений в будущем.

Поступила / Received 23.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2023
Принята в печать / Accepted 13.12.2023

Список литературы / References

- Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (К51), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
- Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
- Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):416–426. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.0134>.
- De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser Ch, Chowers Y, Geboes K et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965–990. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–1794. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055>.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>.
- Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12):1553–1559. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00886.x>.
- De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
- Chen ML, Sundrud MS. Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1157–1167. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000714>.
- Kalliolias GD, Ivashkin LB. TNF biology, pathogenetic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):49–62. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169>.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232–1239. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.106781>.
- Egorov DV, Lazareva YuA, Ivanjuk ES, Seliverstov PV, Kravchuk YuA. Особенности ректального лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Лечащий врач*. 2023;6(26):69–76. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.010>.
- Egorov DV, Lazareva YuA, Ivanjuk ES, Seliverstov PV, Kravchuk Yu A. Features of rectal treatment of inflammatory bowel diseases. *Lechaschi Vrach*. 2023;6(26):69–76. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.010>.
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86(2):249–266. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6140202/>.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):829–838. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159>.
- Schreiber S, Khalil-Kareemi M, Lawrence IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J et al. Maintenance Therapy With Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):239–250. <https://doi.org/10.1056/nejmoa062897>.
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Assche GV et al. Long-term outcome of treatment with Infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492–500. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.155812>.
- Zorzi F, Zuzzi S, Onali E, Calabrese E, Condino G, Petruzzello C et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's Disease:

- a single centre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1397–1407. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05100.x>.
18. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *Gastroenterol.* 2009;44(1):26–46. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>.
 19. Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, Kent CR, Magnuson KS, Martin WH et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science.* 2003;302(5646):875–878. <https://doi.org/10.1126/science.1087061>.
 20. Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, Brown MF, Casavant JM, Shang-Poa C et al. Discovery of CP-690550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J Med Chem.* 2010;53(24):8468–8484. <https://doi.org/10.1021/jm1004286>.
 21. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond).* 2010;7(4):41. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-41>.
 22. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol.* 2011;186(7):4234–4243. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003668>.
 23. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Бакулин ИГ, Васильева ОВ, Веселов АВ и др. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колонпроктология.* 2019;18(4):86–99. Режим доступа: <https://www.ruproctology.com/jour/article/viewFile/1519/1553>.
 24. Buisson A, Nachury M, Guillemot T, Altwegg R, Treton X, Fumery M et al. Real-world comparison of effectiveness between tofacitinib and vedolizumab in patients with ulcerative colitis exposed to at least one anti-TNF agent. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(6):676–688. <https://doi.org/10.1111/apt.17305>.
 25. Alshahrani AS, Mohammad D, Alzahrani MA, Narula N. Vedolizumab does not increase risk of clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease using vedolizumab: A retrospective cohort study. *Saudi Pharm J.* 2023;31(9):101736. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101736>.
 26. Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, Austin PC, Daneman N, Nguyen GC. Impact of Clostridium difficile colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11-12):1032–1039. <https://doi.org/10.1111/apt.12073>.
 27. Ma C, Panaccione R, Xiao Y, Khandelwal Y, Murthy SK, Wong ECL et al. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib for Moderate-to-Severely Active Ulcerative Colitis: A Canadian IBD Research Consortium Multicenter National Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(5):861–871. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002129>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Б. Гриневич
 Написание текста – А.М. Першко
 Обзор литературы – Н.Б. Волга
 Анализ материала – Е.С. Иванюк
 Редактирование – А.М. Першко, П.В. Селиверстов
 Утверждение окончательного варианта статьи – П.В. Селиверстов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir B. Grinevich
 Text development – Anatoliy M. Pershko
 Literature review – Natalia B. Volga
 Material analysis – Elena S. Ivanyuk
 Editing – Anatoliy M. Pershko, Pavel V. Seliverstov
 Approval of the final version of the article – Pavel V. Seliverstov

Информация об авторах:

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; grinevich_vb@mail.ru
Першко Анатолий Михайлович, д.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; pershkoam@mail.ru
Волга Наталья Борисовна, к.м.н., старший преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; n.b.volga@yandex.ru
Иванюк Елена Сергеевна, 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; ivanyuk-es@yandex.ru
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; seliverstov-pv@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir B. Grinevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; grinevich_vb@mail.ru
Anatoliy M. Pershko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; pershkoam@mail.ru
Natalia B. Volga, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; n.b.volga@yandex.ru
Elena S. Ivanyuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ivanyuk-es@yandex.ru
Pavel V. Seliverstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department of Advanced Medical Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; seliverstov-pv@yandex.ru

Аутоиммунный гастрит

Е.Ю. Плотникова, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Резюме

Диагностика аутоиммунного гастрита (АИГ) часто затруднена из-за отсутствия типичных симптомов. Клинические рекомендации отсутствуют, что приводит к неадекватному лечению и плохому скринингу новообразований желудка. Данная работа представляет собой обзор текущих вариантов лечения и направлена на повышение осведомленности об этом заболевании. Также в работе приводится клинический случай развернутого течения АИГ со всеми осложнениями. Аутоиммунный гастрит в основном рассматривается как заболевание пожилых людей с дефицитом витамина B_{12} и пернициозной анемией. Сегодня признано, что АИГ обнаруживается с одинаковой распространенностью во всех возрастных группах, при этом частым признаком является дефицит железа. Традиционная терапия состоит из адекватного приема препаратов железа и витамина B_{12} , а также симптоматических подходов. Сопутствующий риск аденокарциномы желудка и нейроэндокринных опухолей желудка требует регулярного эндоскопического наблюдения. В настоящее время разрабатываются новые методы лечения, направленные на снижение атрофии желудка и риска развития новообразований. Таким образом, лечение аутоиммунного гастрита должно быть направлено на оптимизацию восполнения дефицитов витаминов и макроэлементов, симптоматическую терапию, улучшающую качество жизни, и включать меры по профилактике новообразований. Клинические исследования должны быть посвящены возможности препятствовать воспалительному процессу и прогрессированию АИГ. Автор статьи предлагает применять для симптоматической и патогенетической терапии препараты итоприда гидрохлорид и ребамипид. На сегодняшний день перед гастроэнтерологами стоит задача по разработке отечественных рекомендаций по ведению и интервалам эндоскопического скрининга пациентов с АИГ.

Ключевые слова: атрофический гастрит, пернициозная анемия, железodefицитное состояние, диспепсия, нейроэндокринные опухоли желудка, итоприда гидрохлорид, ребамипид

Для цитирования: Плотникова ЕЮ. Аутоиммунный гастрит. *Медицинский совет*. 2023;17(23):157–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-467>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Autoimmune gastritis

Ekaterina Yu. Plotnikova, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Diagnosis of autoimmune gastritis (AIG) is often challenging because of the absence of typical symptoms. Clinical guidelines are lacking, which results in inadequate treatment and poor cancer screening. This work presents an overview of current management options and aims at raising awareness for this disease. The paper also describes a clinical case of the full-scale course of AIG with all its complications. Autoimmune gastritis is mostly considered as a disease of elderly with vitamin B_{12} deficiency and pernicious anaemia. Today it is recognized that AIG is found with a similar prevalence in all age groups, with iron deficiency being a frequent symptom. Conventional therapy consists of adequate iron and vitamin B_{12} supplementation, as well as symptomatic approaches. The associated risk for gastric adenocarcinoma and gastric neuroendocrine tumours requires regular endoscopic follow-up. New treatments aiming to reduce gastric atrophy and cancer risk are currently under development. Thus, treatment of autoimmune gastritis should focus on optimizing supplementation of vitamin and macro-nutrient deficiencies, symptomatic therapy that improves quality of life, and include cancer prevention measures. Clinical studies should address the possibility to arrest the inflammation process and to prevent progression of AIG. The author of the article suggests that itopride hydrochloride and rebamipide will be used for symptomatic and pathogenetic therapy. The problem facing gastroenterologists today is to develop domestic guidelines for the management and screening endoscopic intervals of patients with AIG.

Keywords: atrophic gastritis, pernicious anemia, iron deficiency, dyspepsia, gastric neuroendocrine tumours, itopride hydrochloride, rebamipide

For citation: Plotnikova EYu. Autoimmune gastritis. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(23):157–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-467>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный гастрит (АИГ) характеризуется хроническим воспалением дна и тела желудка вследствие аутоиммунного поражения кислотопродуцирующих клеток, т. к. аутоиммунная реакция при АИГ нацелена непосредственно на париетальные клетки [1, 2]. Очень важно отметить, что хронический атрофический гастрит (ХАГ) не является синонимом АИГ, т. к. атрофия слизистой оболочки выступает конечным результатом хронического воспалительного заболевания независимо от этиологии, которым в основном является хеликобактерный гастрит или АИГ. В отличие от гастрита, вызванного *Helicobacter pylori*, стресса или лекарств, при АИГ воспаление и постоянная атрофия ограничиваются телом и дном. Париетальные клетки представляют собой эпителиальные клетки, расположенные в железах тела и дна желудка (но не в антральном отделе), и продуцируют соляную кислоту и внутренний фактор. Выработка кислоты в желудке в основном регулируется желудочной H^+/K^+ -АТФазой [3]. В частности, антитела против париетальных клеток (РСА) распознают субъединицу протонной помпы H^+/K^+ -АТФазу, расположенную на париетальных клетках, что приводит к гибели этих клеток и в конечном итоге к атрофии всей окружающей слизистой оболочки. Наряду с разрушением париетальных клеток снижается секреция кислоты, что приводит к гипохлоргидрии, сменяющейся ахлоргидрией [4]. Как следствие, возникают нарушения пищеварения, бактериальные изменения в желудке и тонкой кишке, дефицит железа, а также витамина B_{12} из-за нарушения синтеза внутреннего фактора Кастла (белок, связывающий витамин B_{12} , поступает с пищей и переводит его в усвояемую форму) [5, 6]. Еще в 1909 г. Фабер описал «ахилию желудка» как основную причину дефицита железа [7]. После этого его долгое время игнорировали, пока в конце прошлого тысячелетия несколько авторов не обратились к вопросу дефицита железа при АИГ в своих исследованиях [8, 9]. Несмотря на то что дефицит железа является наиболее распространенным осложнением АИГ, это заболевание исторически наиболее известно пернициозной анемией с основным дефицитом витамина B_{12} , который возникает намного позже манифестации АИГ [5].

Helicobacter pylori тоже обсуждалась как триггер для АИГ из-за молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и H^+/K^+ -АТФазой желудка. Хотя этот вопрос изучался в нескольких исследованиях, роль *Helicobacter pylori* в патогенезе остается неясной [10, 11].

Распространенность АИГ оценивается в диапазоне от 0,5 до 4,5% во всем мире, поражая преимущественно женщин [1, 12]. Однако эпидемиологических данных мало, а некоторые более поздние исследования оценивают популяционную распространенность до 7,8–19,5% [4, 13]. Поскольку желудочно-кишечные симптомы обычно неспецифичны и слабо выражены, АИГ зачастую очень сложно заподозрить. Особенно у молодых женщин с железодефицитной анемией АИГ часто может быть упущен из виду – текущие рекомендации при

желудочно-кишечной оценке железодефицитной анемии не рекомендуют проводить скрининг на АИГ у женщин в пременопаузе, что способствует низкой частоте его выявления [14]. Чтобы предоставить рекомендации по лечению в этом обзоре, сначала необходимо уточнить клинические проявления и диагностику для увеличения частоты обнаружения АИГ.

Дефицит железа широко распространен при АИГ, при этом 25–50% пациентов страдают микроцитарной гипохромной анемией из-за неэффективной резорбции железа [1, 4, 9]. Физиологически 50% нашего ежедневного потребления железа поглощается в виде негемового железа и должно быть восстановлено до его двухвалентной формы (Fe^{2+}), чтобы быть биологически доступным [15]. Эта химическая реакция в основном протекает при низкой pH, поэтому при АИГ нарушена абсорбция железа [16, 17]. Нарушения желудочной секреции хорошо описаны у пациентов с АИГ [2, 7]. Помимо отсутствия желудочной кислоты, для усвоения железа также важна аскорбиновая кислота. Было обнаружено, что количество аскорбиновой кислоты уменьшается при АИГ, т. к. она разрушается при более высоком pH желудка [18]. С другой стороны, пищевое железо (трехвалентное и двухвалентное) обычно связано с белками и должно высвобождаться для усвоения. Для этого процесса необходима желудочная кислота. J Cook et al. оценили всасывание негемового железа из пищи у контрольной группы по сравнению с пациентами с АИГ и обнаружили снижение усвоения железа (19,8% против 35%) [19]. С. Hershko изучал в подгруппе пациентов влияние добавления желудочного сока к тестируемой пище на всасывание железа: было обнаружено увеличение поглощения железа более чем в два раза, тогда как нейтрализованный желудочный сок не изменял всасывание железа [9]. Точно так же пациенты с АИГ были невосприимчивы к пероральной терапии препаратами железа [20]. Таким образом, снижение усвоения неорганического железа, нарушение расщепления белковожелезистых комплексов в результате дефицита желудочной кислоты и снижение уровня аскорбиновой кислоты являются вероятными причинами развития дефицита железа при АИГ.

Пернициозная анемия обычно возникает на более поздних стадиях течения заболевания и проявляется в виде гиперхромной макроцитарной анемии и неврологической симптоматики. В прошлом АИГ и пернициозная анемия часто использовались как взаимозаменяемые термины, хотя пернициозная анемия встречается только у 15–20% пациентов с АИГ. Дефицит витамина B_{12} возникает из-за потери не только внутреннего фактора, продуцируемого париетальными клетками, но и желудочной кислоты, которая высвобождает витамин B_{12} из пищевых источников. Обычно позднее возникновение дефицита витамина B_{12} можно объяснить его низкой суточной потребностью (2–3 мкг в день) по сравнению с большим запасом витамина B_{12} (2–5 мг) в организме, которого может хватить на годы [3]. Хотя АИГ ухудшает усвоение как железа, так и витамина B_{12} , дефицит железа будет обнаруживаться в более молодом

возрасте и за много лет до развития пернициозной анемии [21], т. к. у фертильных женщин менструальная кровопотеря и беременность являются дополнительным бременем к метаболизму железа. Это подтверждается результатами нескольких эпидемиологических исследований [5, 8, 9, 20].

Клинические проявления АИГ. Симптомы АИГ необходимо дифференцировать с другими схожими заболеваниями (табл.) [22].

В отличие от других типов гастрита симптомы, связанные с АИГ, такие как, например, боль в животе, не являются ведущими; кроме того, у пациентов с АИГ отсутствует риск развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Сама по себе ахлоргидрия приводит к таким симптомам, как замедленное опорожнение желудка, избыточный бактериальный рост в желудке и тонкой кишке, увеличивается инфекционная заболеваемость желудочно-кишечного тракта, например колитом *Clostridium difficile*. Несколько механизмов задействованы и способствуют желудочно-кишечным симптомам при АИГ. Часто наблюдаются симптомы со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, сходные с синдромом раздраженного кишечника (СРК), такие как вздутие живота и нарушение транзита по толстой кишке, что объясняется измененным желудочно-кишечным микробиомом при АИГ [23]. Недавний интересный анализ в Италии показал, что около 56% пациентов с АИГ жалуются на желудочно-кишечные симптомы, из которых 70% имеют симптомы только в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Постпрандиальная дистресс-подобная диспепсия была наиболее распространенной жалобой, от которой страдали около 60% пациентов, далее следовали рефлюксоподобные симптомы и боль в эпигастрии. Также сообщалось о симптомах со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как боль в животе, запор и диарея [24].

Симптомы дефицита железа включают утомляемость, синдром беспокойных ног, ломкость ногтей, выпадение волос, нарушение иммунной функции

и ухудшение заживления ран. Анемия (независимо от этиологии) приводит к одышке, головокружению, тахикардии, дурноте и снижению когнитивных и физических функций. Во время беременности такая анемия может привести к неблагоприятному исходу с преждевременными родами или недостаточному весу новорожденных. Очень типичной для АИГ является невосприимчивость к пероральной терапии препаратами железа. А длительный дефицит витамина B_{12} приводит к дегенерации центральных и периферических нервов, поскольку синтез сукцинилкоэнзима А, необходимого для миелинизации нервных стволов, зависит от наличия витамина B_{12} . Иногда необратимые симптомы дефицита витамина B_{12} могут приводить к тяжелым нарушениям, таким как периферическая полинейропатия, парестезии, когнитивные нарушения и психологические расстройства вплоть до психоза [25].

Висцеральная гиперчувствительность является важным предполагаемым патогенетическим механизмом и сопровождается диспепсией у пациентов с АИГ. Более того, у пациентов с АИГ значительно снижены уровни некоторых желудочно-кишечных гормонов, таких как мотилин и грелин, которые определяют потенциальную роль в задержке опорожнения желудка и нарушении вегетативных функций [26].

Поскольку АИГ связан с другими аутоиммунными заболеваниями, такие симптомы, как утомляемость, также могут быть связаны с гипофункцией щитовидной железы при наличии аутоиммунного тиреоидита (болезнь Хашимото), с которым АИГ коморбиден до ~35%. Поэтому пациентов с диагностированным АИГ следует обследовать на наличие заболеваний щитовидной железы [27, 28]. Женщины имеют более высокую распространенность АИГ по сравнению с мужчинами. В отличие от *H. pylori*-ассоциированного гастрита расовые и этнические различия при АИГ невыражены [1]. Реже обнаруживают диабет 1-го типа или болезнь Аддисона, их следует принимать во внимание, если симптомы сохраняются после лечения [29, 30].

● **Таблица.** Симптомы при АИГ, железодефицитной анемии и дефиците витамина B_{12} [22]

● **Table.** Symptoms of AIG, iron deficiency anaemia and vitamin B_{12} deficiency [22]

Железодефицитная анемия	Дефицит витамина B_{12} (± анемия)	Аутоиммунный гастрит
Усталость	Усталость	Симптомы дефицита железа и/или витамина B_{12}
Одышка	Одышка	Постпрандиальная диспепсия, полнота
Слабость	Слабость	Рефлюксоподобные симптомы
Нарушение физической и когнитивной функции	Нарушение физической и когнитивной функции	Боли в эпигастриальной области
Синдром беспокойных ног	Периферическая полинейропатия, парестезии	Вздутие живота
Выпадение волос	Миелопатия	Нарушение толстокишечного транзита (диарея и/или запор)
Ломкие ногти	Спинальная атакия	Боль внизу живота
	Психологические нарушения (например, депрессия, психоз)	
	Глоссит, диарея, мальабсорбция	

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА

Пациентов с дефицитом железа, анемией и/или неспецифическими желудочно-кишечными симптомами следует обследовать на наличие АИГ.

Лабораторное обследование должно включать анализ крови, статус железа (ферритин, трансферрин, насыщение трансферрина), уровень витамина B_{12} и специфические серологические маркеры АИГ – антитела к париетальным клеткам (PCA), антитела к внутреннему фактору (IFA) и гастрин. Согласно исследованию E. Lahner, включавшему 165 пациентов с гистологически подтвержденным АИГ, у 81% пациентов были положительные PCA, тогда как около 10% пациентов с диспепсией или дефицитом железа были ложноположительными [31]. При ретроспективном анализе пациентов с дефицитом железа неизвестной этиологии уровни PCA с пороговым значением > 100 ЕД/мл оказались высокоспецифичными (98%) и чувствительными (93%) для диагностики АИГ [32]. IFA гораздо реже встречаются у пациентов с АИГ, с распространенностью 27%, они могут быть положительными в сочетании или без PCA. Антитела к внутреннему фактору оказались более специфичными, чем PCA, однако их чувствительность, очень низкая в начале заболевания, повышается по мере прогрессирования заболевания [31]. Было предложено для диагностики АИГ оценивать сочетание PCA и антител к внутреннему фактору [31] с антителами против *Helicobacter pylori* и сывороточным гастрином [33]. PCA продемонстрировал тенденцию к увеличению с течением времени с последующим снижением, что, вероятно, связано с разрушением органа-мишени при прогрессировании заболевания, такой же эффект наблюдается при других аутоиммунных заболеваниях [34, 35]. Кроме того, эти специфические аутоантитела могут предшествовать клиническим симптомам на несколько лет, как показано при некоторых других аутоиммунных заболеваниях [36–38].

Уровень гастрин-17 повышается в зависимости от степени атрофии, поскольку гастрин-17 является ключевым триггером производства кислоты. Кроме того, определение пепсиногена I (секретируемого слизистой оболочкой тела желудка) и пепсиногена II (секретируемого слизистой

оболочкой антрального отдела) может быть полезным для неинвазивной градации атрофии, поскольку уровень пепсиногена I отчетливо снижается при атрофии слизистой тела желудка, в то время как пепсиноген II остается неизменным. Таким образом, низкое соотношение пепсиногена I : II является индикатором атрофии. Гастрин-17, пепсиноген I и пепсиноген II вместе с антителами к *H. pylori* были включены в панель маркеров (GastroPanel™), которая используется для неинвазивной диагностики атрофического гастрита и инфекции *H. pylori* у пациентов с диспепсией [32]. Уровни гастрин-17 и пепсиногена не являются специфическими для диагностики АИГ, но предсказывают уровень атрофии. У пациентов с диспепсией без каких-либо изменений этих серологических маркеров АИГ маловероятен [39].

В некоторых случаях *H. pylori* может выявляться при АИГ, что делает невозможным точную диагностику АИГ. До сих пор не полностью понятно, может ли *H. pylori* индуцировать АИГ у восприимчивых людей и как одновременное появление влияет на течение заболевания. Тем не менее эрадикация *H. pylori* показана, а у лиц с подозрением на сопутствующий АИГ следует провести повторное обследование через 3–6 мес. после эрадикации [40].

Измерение кислотности желудочного сока может быть полезным для диагностики ранних стадий АИГ, когда гистологические изменения минимальны, но уже присутствует гипо- или ахлогидрия [41]. Эндоскопический забор желудочного секрета после стимуляции гастрином и дальнейшее определение концентрации ионов водорода путем титрования являются точными, но также трудоемкими и требуют специального технического оборудования [42]. Необходимы дальнейшие исследования для проверки эффективности и пользы измерения pH или кислотности желудка при АИГ. По мнению автора, суточное мониторирование желудочной pH в режиме реального времени прибором «Гастроскан» – малоинвазивный и удобный метод для исследования желудочной секреции у пациентов с АИГ, но не всегда доступен из-за отсутствия диагностического оборудования¹.

Золотым стандартом диагностики АИГ является gastroscopia (рис. 1, 2) с биопсией из антрального отдела и тела

¹ <https://www.gastroscan.ru>.

● **Рисунок 1.** Эндоскопическая картина аутоиммунного гастрита [22]

● **Figure 1.** Endoscopic picture of autoimmune gastritis [22]



А – начальная атрофия тела желудка; В – слизистая оболочка желудка, псевдополипы в теле и дне желудка

● **Рисунок 2.** Эндоскопическая картина аутоиммунного гастрита, атрофия с бледностью слизистой за счет истончения [4]

● **Figure 2.** Endoscopic picture of autoimmune gastritis, atrophy with pale mucosa due to thinning [4]



желудка с типичными гистологическими данными [43]. Эндоскопическая картина АИГ может не отличаться от здоровой ситуации на ранних стадиях заболевания; тем не менее с возрастающей потерей кислотопродуцирующих клеток слизистой оболочки могут наблюдаться псевдополипы, которые имитируют относительно нормальную слизистую оболочку на фоне окружающей атрофии [44]. Если присутствует обширная атрофия, морщинистые складки уплощены, могут быть видны подслизистые сосуды, а также могут присутствовать псевдополипы или полипы (гиперпластические или аденоматозные) [45].

Типичные гистологические данные меняются в течение болезни. Гистологически атрофию следует оценивать с использованием системы подсчета очков Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA), начиная от стадии 0 (нет атрофии) до IV (тяжелая атрофия). OLGA позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от их риска неоплазии желудка и, таким образом, может помочь выявить пациентов с риском АИГ [46]. На ранних стадиях обнаруживается лимфоцитарная и плазмноклеточная инфильтрация слизистой оболочки желудка, в основном многоочаговая с акцентом в более глубокой, железистой части [47]. Фундальные железы могут быть разрушены фрагмен-

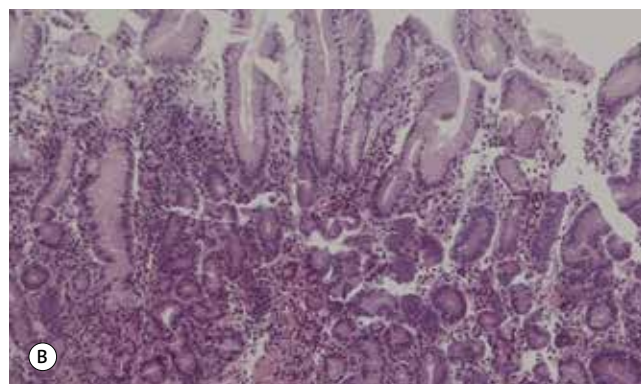
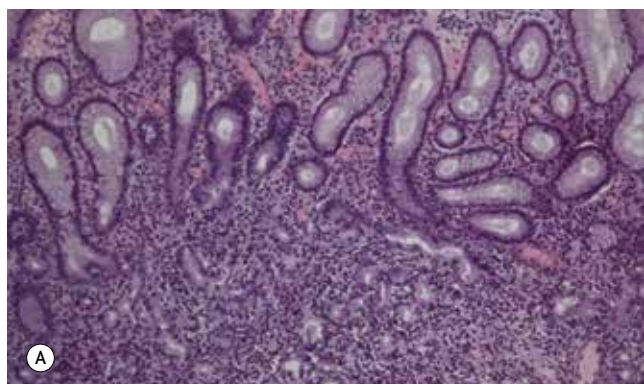
тарно, а париетальные клетки имеют псевдогипертрофические изменения. Поскольку эти признаки неспецифичны, патологоанатомы могут неправильно интерпретировать результаты, не зная сывороточных маркеров, таких как PCA. В исследовании М. Pittman в качестве ранних неспецифических изменений были обнаружены метаплазия, полнослойное хроническое воспаление и/или деструкция фундальных желез [48]. Более того, гиперплазия эндокринных клеток является ранней находкой при АИГ [45]. При прогрессировании заболевания обнаруживают диффузную лимфоплазматическую инфильтрацию собственной пластинки с выраженной атрофией фундальных желез. Развивается кишечная метаплазия. Конечная стадия заболевания определяется отчетливым уменьшением или полной потерей пищеварительных желез; кроме того, могут быть обнаружены псевдополипы или гиперпластические полипы, а также панкреатическая и/или кишечная метаплазия. Воспалительная реакция уменьшается по сравнению с более ранними стадиями заболевания (рис. 3). Иммуногистохимическое окрашивание G-клеток (гастрин) может помочь определить место биопсии, поскольку диагноз «АИГ» можно поставить только на основании биопсии тела или дна желудка [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка М. 1975 года рождения при обращении к гастроэнтерологу жаловалась на постоянный кислый с металлическим оттенком привкус во рту, отечность и жжение языка, периодическую тяжесть в эпигастрии после приема пищи. Склонность к запорам. Считает себя больной после перенесенной инфекции COVID-19 с марта 2020 г. Лечилась самостоятельно – полоскала рот настоем ромашки, меняла пасты для зубов. Из объективного осмотра – ИМТ 17,8 кг/м², бледность и сухость кожных покровов, ломкость волос и ногтей. Асимметричность языка из-за его пастозности, сглаженность сосочкового слоя, малиновый цвет по периферии («кардинальский язык»), отпечатки зубов на боковых поверхностях языка. По органам и системам без видимой патологии. В лабораторных данных – нижняя граница нормы гемоглобина, незначительная лимфопения, низкий уровень $V_{12} < 125$ пмоль/л

● **Рисунок 3.** Гистологическая картина терминальной стадии аутоиммунного гастрита (окраска гематоксилином и эозином, ×200) [22]

● **Figure 3.** Histologic picture of end stage autoimmune gastritis (hematoxylin and eosin staining, ×200) [22]



А – полная потеря париетальных клеток с умеренными воспалительными клетками, состоящими в основном из мононуклеарных клеток, но также и из эозинофильных гранулоцитов;
В – ямки и тела желез с полной потерей париетальных клеток и только дискретной воспалительной реакцией

и сывороточного железа – 8,22 мкмоль/л, высокий титр антител к париетальным клеткам – 576,1 Ед/мл (норма < 5,6 Ед/мл), также повышены антитела к тиреопероксидазе – 467,0 МЕ/мл (норма < 5,6 МЕ/мл) и тиреотропный гормон – 5,29 мЕд/л. Дыхательный C^{13} -уреазный тест на *H. pylori* – отрицательный. Гастропанель – пепсиноген I снижен < 10 мг/л, пепсиноген II в пределах нормы, гастрин-17 повышен > 31 пмоль/л. Результаты данного обследования указывают на атрофическое поражение тела желудка, секреторная функция желудка снижена.

Эндоскопическое исследование: признаки аутоиммунного гастрита («обратная» атрофия 0–4 по Кимура – Такемото) – слизистая оболочка тела желудка истончена, выражен подслизистый сосудистый рисунок, в средней трети желудка визуализируется подслизистое? эпителиальное? образование тела желудка (рис. 4). Взята биопсия по протоколу OLGA. Гистологическое заключение: антральный отдел – неактивный умеренно атрофический гастрит, Нр (-); угол желудка – хронический неактивный умеренно атрофический гастрит с очаговой фавеолярной гиперплазией; средняя треть желудка – хронический неактивный умеренно атрофический гастрит тела с тонко- и толстокишечной метаплазией; малая и большая кривизна – хронический неактивный

умеренно атрофический гастрит с толстокишечной псевдопилорической метаплазией. Антитела к париетальным клеткам желудка, IgG + F + M – 1 : 320 (норма < 1:40). Все гистологические данные соответствуют изменениям при аутоиммунном гастрите. Для уточнения размеров и локализации подслизистого образования рекомендована эндосонография. Для исключения гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST) рекомендуется иммуногистохимическое исследование.

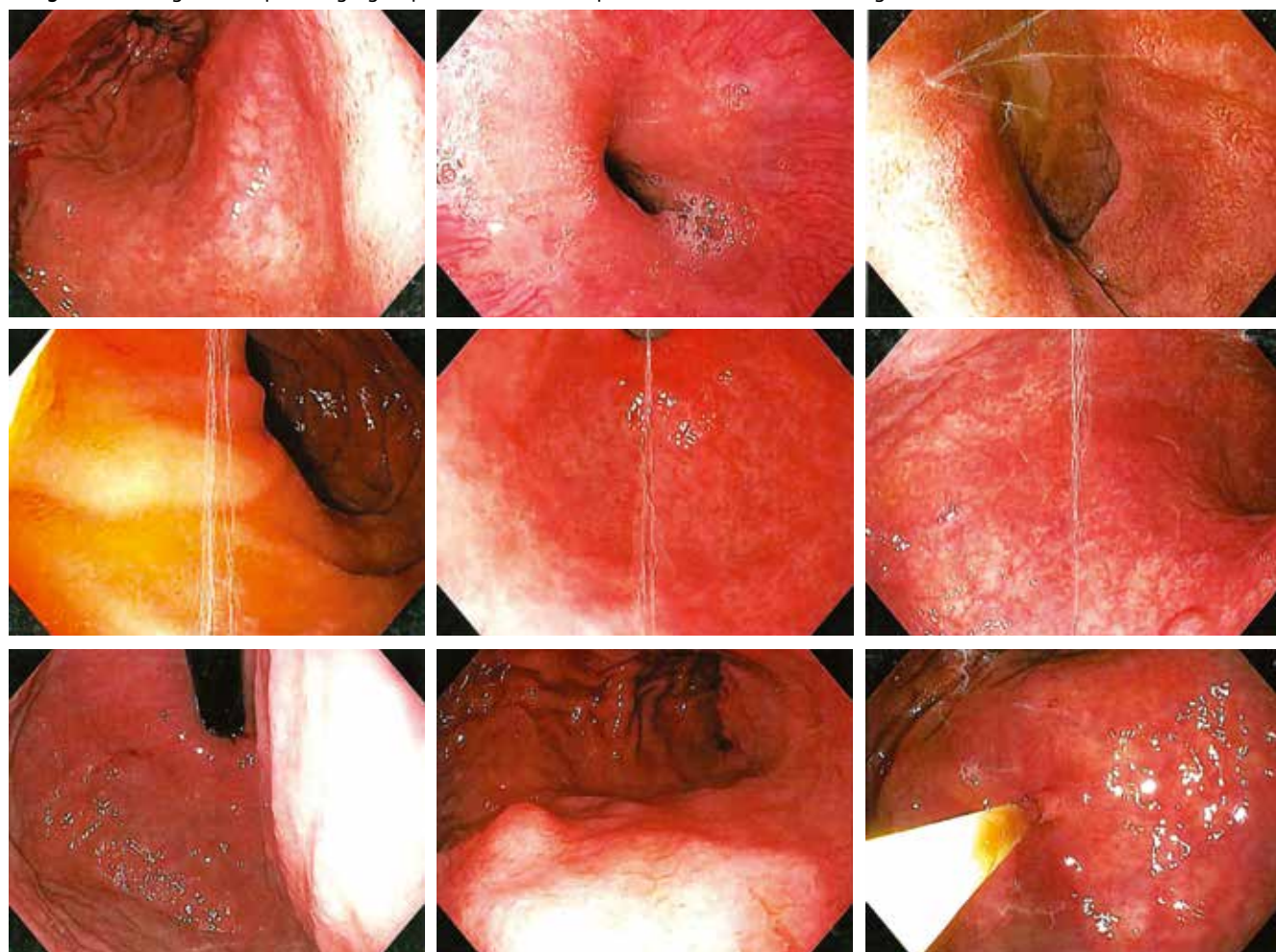
Эндосонография. Эндоскопические признаки подслизистого образования с/3 желудка. Эхо-признаки подслизистого образования миогенного происхождения, больше данных за лейомиому. Данная картина выявлена также при рентгенологическом исследовании желудка. При денситометрии выявлена остеопения.

АУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ И РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ

У пациентов с АИГ повышен риск развития опухолей в хронически воспаленных тканях. Профессор Р. Correa еще в 1988 г. описал возможный путь развития рака желудка (Correa Hypothesis/pathway): хроническое воспаление приводит к атрофии слизистой желудка, за которой в дальнейшем следует кишечная метаплазия и далее

● **Рисунок 4.** Эндоскопическая пациентки М. Эндоскопические признаки аутоиммунного гастрита

● **Figure 4.** Endogastrosopic imaging of patient M. Endoscopic features of autoimmune gastritis



дисплазия, которые являются предопухолевыми поражениями. Неизвестные генетические, метаболические или экологические триггеры приводят к формированию аденокарциномы, которая также типична для рака толстой кишки [49, 50]. Пациенты с АИГ с преобладающей атрофией тела желудка также подвержены повышенному риску возникновения нейроэндокринных опухолей (НЭО) GI-типа по классификации G-NET ВОЗ 2017 г. [51, 52] Эти опухоли развиваются как следствие потери париетальных клеток, что приводит к снижению секреции желудочного сока, последующей стойкой гипергастринемии и гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток (ECL), а далее в небольшом проценте случаев к дисплазии ECL и НЭО желудка. На основании продольных когортных исследований частота НЭО желудка GI-типа у пациентов с хроническим АГ оценивается как 0,4–0,7% в год [53–56]. Хотя это редкая причина (<1%) неоплазии желудка, у 50% пациентов с карциноидными опухолями желудка имеется пернициозная анемия [57–59].

Состав желудочной микробиоты при АИГ также стал горячей темой в последние годы. В. Parsons et al. наблюдали большую бактериальную обсемененность и относительно более высокое микробное разнообразие в АИГ по сравнению с нормальным желудком [23]. Тестирование культуры выявило высокую распространенность *Klebsiella pneumoniae* и α -*Streptococcus* у пациентов с АИГ [59], в то время как секвенирование 16S рПНК продемонстрировало значительно более высокие концентрации *Streptococcus*, *Selenomonas*, *Granulicatella* и *Bacillus* у пациентов с АИГ [60]. Хотя состав желудочной микробиоты еще недостаточно тщательно исследован, эти данные проливают свет на возможные механизмы канцерогенеза желудка при АИГ.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

В настоящее время не существует этиотропного лечения АИГ. Однако следует принять меры для облегчения сопутствующих симптомов. К ним относятся скрининг и восполнение дефицита железа и витамина В₁₂, а также лечение неспецифических желудочно-кишечных симптомов. Кроме того, хронический атрофический гастрит как следствие АИГ подразумевает повышенный риск злокачественных новообразований желудка, особенно нейроэндокринных опухолей и аденокарциномы желудка. Таким образом, регулярные эндоскопические наблюдения имеют решающее значение, однако рекомендации по рекомендуемым интервалам противоречивы.

На желудочно-кишечные симптомы, такие как диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром и вздутие живота, может влиять диета. Как и при других желудочных расстройствах, следует рекомендовать прием пищи небольшими порциями, равномерно распределенный в течение дня. Пища с особенно высоким содержанием белка может быть тяжелой или трудноперевариваемой и более склонной к возникновению желудочно-кишечных симптомов. Как правило, пациентам следует рекомендовать здоровое питание – диету, богатую овощами,

зерновыми и фруктами. Однако различные ингредиенты могут ухудшать качество жизни индивидуально у некоторых пациентов, что следует принимать во внимание. Пациентам также может помочь изменение образа жизни: методы снижения веса или стресса, даже если эти процедуры не подтверждаются доказательствами.

Пациенты с АИГ могут страдать от вздутия живота и изменения времени транзита по толстой кишке, например, из-за избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Если у пациентов подозревается СИБР, для подтверждения следует провести дыхательный водородный тест с лактулозой. Лечение рифаксиминном может рассматриваться как средство для снижения кишечной бактериальной нагрузки и, согласно метаанализу L. Gatta, продемонстрировало свою эффективность в когорте пациентов с СИБР [61]. Использование пробиотиков для профилактики и лечения СИБР необходимо рассматривать у пациентов с АИГ, коморбидным к нарушениям микробного пейзажа ЖКТ [62].

Из-за высокой распространенности дефицита железа его коррекция является важной частью лечения АИГ. Поскольку пероральное железо плохо всасывается при АИГ, препараты железа следует вводить парентерально в виде однократной или многократной дозы в зависимости от рекомендаций по продукту и тяжести дефицита [63]. Во время лечения следует контролировать уровень гемоглобина: если нет увеличения, то необходимо выявлять другие причины анемии. Статус железа следует определять в динамике через 4–6 нед. после последней инфузии, поскольку уровни ферритина могут ложно повышаться вскоре после лечения. АИГ является хроническим заболеванием, поэтому необходимо регулярно контролировать параметры железа для раннего выявления рецидива его дефицита.

Пероральные препараты витамина В₁₂ неэффективны при АИГ, т. к. отсутствует внутренний фактор. При дефиците витамина В₁₂ следует проводить парентеральное замещение. Рекомендуются 1000 мкг цианокобаламина три раза в неделю внутримышечно в течение 2 нед. или до нормализации уровня витамина В₁₂, а затем эту же дозу один раз в 3 мес. пожизненно. Как и в случае с показателями железа, пациенты должны регулярно проверяться на дефицит витамина В₁₂ и при необходимости проводить заместительную терапию [22].

Несколько небольших исследований сообщили о более высокой распространенности дефицита кальция, а также витаминов С и D при АИГ, но данные очень ограничены [64]. Как дефицит витамина D, так и гипокальциемия может привести к остеопорозу. Н.В. Kim продемонстрировал, что хронический атрофический гастрит коррелирует с остеопорозом у 401 женщины в постменопаузе [65]. Может быть полезным регулярный скрининг и последующая заместительная терапия витамином D и/или кальцием.

С нетерпением ожидаются новые варианты лечения для уменьшения воспаления желудка и, таким образом, предотвращения развития и прогрессирования атрофии, метаплазии и, наконец, неоплазии желудка. Недавнее

открытое исследование показало, что L-цистеин (300 мг в день в течение 1 года) способен обеспечить восстановление функции желудка. Эти многообещающие результаты должны быть подтверждены в большом двойном слепом исследовании [66].

В 1960-х гг. два небольших клинических испытания продемонстрировали, что регенерация слизистой оболочки и восстановление усвоения витамина B_{12} могут быть достигнуты с помощью системных кортикостероидов [67, 68]. Однако из-за многих побочных эффектов длительного системного применения кортикостероидов они не нашли своего применения в клинической практике. Тем не менее местное противовоспалительное средство, ограничивающее его действие слизистой оболочкой желудка, сегодня разрабатывается на доклинической стадии.

Поскольку НЭО G1-типа являются гастринзависимыми опухолями, антагонисты холецистокининовых (ССК-2) рецепторов (нетазепид, в настоящее время проходит клинические испытания) нормализуют биомаркеры и вызывают регрессию опухоли [69]. Более недавнее исследование показало, что этот препарат, постоянно принимаемый пациентами с АИГ, может ингибировать нейроэндокринную опухоль желудка, а после прекращения лечения наблюдался эффект повторного роста опухоли [70]. Эти результаты свидетельствуют о том, что антагонисты ССК2-рецепторов могут быть потенциальным медицинским и целенаправленным средством для лечения НЭО желудка G1-типа и альтернативой обычной эндоскопии или хирургическому вмешательству.

Ребамипид усиливает защиту слизистой оболочки желудка за счет увеличения продукции эндогенных простагландинов и ингибирования образования свободных радикалов [71–73], кроме того, он оказывает противовоспалительное действие, ингибируя цитокины и препятствуя активации нейтрофилов [72, 74]. X. Нап в своем исследовании показал, что ребамипид улучшает клинические симптомы у пациентов с хроническим гастритом и уменьшает поражение слизистой оболочки желудка [75]. Метаанализ M. Li, в котором основное внимание уделялось эффективности ребамипида при хроническом гастрите (ХГ), показал, что ребамипид в сочетании с традиционными методами лечения улучшает симптоматику ХГ по сравнению с лечением только традиционными препаратами [76]. Несколько исследований продемонстрировали, что применение ребамипида в период эрадикации *H. pylori* может улучшить скорость эрадикации [77]. Вместе с тем X. Нап исследовал влияние на патологические проявления при атрофии и метаплазии слизистой желудка: при необходимости ребамипид назначался в течение 6–12 мес. после проведения эрадикационной терапии *H. pylori*. Топический индуктор простагландина ребамипид, мощный антиоксидант, уменьшал воспаление, кишечную метаплазию и дисплазию в одном РКИ и хроническое воспаление в другом – эти РКИ включали в общей сложности 280 пациентов [76, 78, 79]. Ребамипид является единственным гастропротектором, который может улучшать гистологический гастрит *in vivo*. Улучшение течения гастрита

выражается не только количественно, но и качественно, что проявляется в снижении экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) в слизистой оболочке желудка. Клинически предполагается, что ребамипид может предотвращать канцерогенез желудка за счет улучшения гистологической картины гастрита [80]. Ребамипид нужно рассматривать как патогенетическое средство в лечении пациентов с АИГ, в нескольких личных клинических наблюдениях автора ребамипид уменьшал воспаление слизистой оболочки желудка и снижал уровень аутоиммунной агрессии.

Ингибиторы протонной помпы не подходят для лечения АИГ. Прокинетики, антидепрессанты и немедикаментозные методы лечения могут быть полезными, даже если они не имеют адекватной доказательной базы. Оправдан мультидисциплинарный симптоматический подход к лечению диспепсии при АИГ.

Какую терапию назначить пациентке М., история болезни которой описана автором выше? Для симптоматической коррекции постпрандиальной диспепсии мы назначили итоприд (Итомед, производитель «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чехия) по потребности. При возникновении СИБР – водородный дыхательный тест с лактулозой с последующей кишечной деконтаминацией и пробиотической коррекцией. Мы рекомендовали ей пожизненную парентеральную коррекцию уровня сывороточного железа и витамина B_{12} с лабораторным контролем в динамике. Вопрос об иммуносупрессивной терапии остается открытым – если уровень антител не будет снижаться в процессе лечения, то можно назначить топические кортикостероиды (существуют формы будесонида для пульмонологических пациентов, которые можно вводить в желудок в жидкой форме). Под контролем эндокринолога необходимо корректировать гипотиреоз и остеопению. Для гастропротекции и онкопротекции сегодня нет никаких «доказанных» средств, но и наблюдать, как происходит процесс «разрушения» слизистой оболочки желудка, будет неправильно. Мы рекомендовали нашей пациентке прием ребамипида (Ребагит, производитель «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чехия) по 100 мг × 3 раза в сутки длительно с последующим эндоскопическим и гистологическим контролем через полгода.

Пациенты с тяжелой атрофией при АИГ (стадии OLGA III–IV) или с сопутствующей инфекцией *H. pylori* подвергаются более высокому риску злокачественных новообразований желудка [81]. Однако по этой теме возникли некоторые разногласия, поскольку многие исследования были либо кратковременными, либо с небольшим числом пациентов, что привело к неубедительным результатам. Из-за этого европейские и американские рекомендации имеют разные позиции в отношении скрининга неоплазии желудка при АИГ, при этом европейцы рекомендуют регулярные интервалы скрининга, которые еще не включены в американские рекомендации. В «Клинических практических рекомендациях по ведению желудочно-кишечной метаплазии» Американской гастроэнтерологической ассоциации, опубликованных в 2020 г., рекомендуется не проводить эндоскопическое наблюдение

за пациентами с кишечной метаплазией, хотя и признается, что АИГ выходит за рамки рекомендаций. Оптимальный интервал наблюдения за АИГ неизвестен, и поэтому необходима индивидуальная оценка. Скрининг НЭО желудка 1-го типа настоятельно рекомендуется пациентам с АИГ, а последующая эндоскопия должна проводиться каждые 1–2 года, если НЭО была диагностирована и удалена в анамнезе [82]. Российская рекомендация по АИГ нет. В 2019 г. опубликовано общее европейское руководство по ведению эпителиальных предраковых состояний и поражений желудка (MAPS II), в котором всем пациентам с АИГ рекомендован интервал скрининга от 3 до 5 лет. Кроме того, MAPS II рекомендовал пациентам с тяжелым атрофическим гастритом или положительным семейным анамнезом рака желудка проходить эндоскопическое наблюдение каждые 1–2 года. Для выявления пре- и неопластических поражений следует использовать эндоскопию высокого разрешения с хромоэндоскопией. Должны быть взяты биопсии не менее двух участков из антрального отдела, тела и одного из угла желудка, а также отдельные биоптаты из подозрительных очагов [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АИГ обычно проявляется чаще всего желудочной диспепсией и неспецифическими симптомами – дефицитом железа и/или витамина В₁₂, что приводит к поздней диагностике и снижению качества жизни пациентов. Лечение АИГ в настоящее время включает симптоматическую терапию, замещение основных дефицитов и, что наиболее важно, скрининг на неоплазию желудка, поскольку АИГ связан с повышенным риском НЭО желудка 1-го типа и аденокарциномы желудка. Самые последние клинические руководства содержат ограниченные рекомендации по эндоскопическому скринингу с интервалами от 1 до 5 лет в зависимости от руководства и предыдущих гистологических данных. Чтобы обеспечить лучший уход за пациентами с АИГ, необходимы более масштабные клинические испытания для более точного определения симптомов, изучения риска рака и определения причинных вариантов лечения.



Поступила / Received 15.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2023

Принята в печать / Accepted 01.12.2023

Список литературы / References

- Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>.
- Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):529–541. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>.
- Toh BH, SENTRY JW, Alderuccio F. The causative H⁺/K⁺ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today*. 2000;21(7):348–354. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(00\)01653-4](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(00)01653-4).
- Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(13-14):424–430. <https://doi.org/10.1007/s10354-016-0515-5>.
- Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 2006;107(4):1673–1679. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3534>.
- Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005784>.
- Faber K. Achylia gastrica mit Anämie. *Med Klin*. 1909;5:1310–1325.
- Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnell JB. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(5):469–472. <https://doi.org/10.3109/00365529709025083>.
- Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, Lahad A. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005;90(5):585–595. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15921373>.
- Claeys D, Faller G, Appelmelk BJ, Negrini R, Kirchner T. The gastric H⁺/K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*. 1998;115(2):340–347. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70200-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70200-8).
- Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(3):269–278. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8218-y>.
- Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, Rothenbacher D, Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, Helicobacter pylori infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):821–826. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1343>.
- Wang S-M, Roth MJ, Murphy GA, Dawsey SM, Fan JH, Taylor PR et al. Serologic profile of antiparietal cell antibodies, pepsinogens, and H. pylori and risk of upper gastrointestinal cancer: a nested case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2019;28(12):2022–2029. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0512>.
- Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1085–1094. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.046>.
- Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*. 2005;122(5):789–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.025>.
- Betesh AL, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):9–19. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.097394>.
- Skikne BS, Lynch SR, Cook JD. Role of gastric acid in food iron absorption. *Gastroenterology*. 1981;81(6):1068–1071. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7286584>.
- Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci*. 2012;57(10):2504–2515. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2203-7>.
- Cook JD, Brown GM, Valberg LS. The effect of achylia gastrica on iron absorption. *J Clin Invest*. 1964;43(6):1185–1191. <https://doi.org/10.1172/JCI105002>.
- Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, DelleFave G. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001;111(6):439–445. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00883-x](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00883-x).
- Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2007;39(2):178–183. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2007.03.006>.
- Orgler E, Dabsch S, Malfetheriner P, Schulz C. Autoimmune Gastritis: Update and New Perspectives in Therapeutic Management. *Curr Treat Options Gastro*. 2023;21:64–77. <https://doi.org/10.1007/s11938-023-00406-4>.
- Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt M, Eccles R, Lenzi L et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006653. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006653>.
- Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005784>.
- Mohamed M, Thio J, Thomas RS, Phillips J. Pernicious anaemia. *BMJ*. 2020;369:m1319. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1319>.
- Kalkan Ç, Soykan I. The Relations Among Serum Ghrelin, Motilin and Gastric Emptying and Autonomic Function in Autoimmune Gastritis. *Am J Med Sci*. 2018;355(5):428–433. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.12.021>.
- Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease:

- an underdiagnosed association. *Arch Intern Med*. 1999;159(15):1726–1730. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.15.1726>.
28. Tursi A, Grattagliano I, De Polo M, Pirrotta E, Bacchin P, Picchio M, De Bastiani R. Noninvasive prediction of chronic atrophic gastritis in autoimmune thyroid disease in primary care. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(11):1394–1396. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.958097>.
 29. Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med*. 2000;17(10):749–751. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00373.x>.
 30. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):363–371. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2134>.
 31. Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2071–2079. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.231>.
 32. Koivurova OP, Koskela R, Blomster T, Ala-Räimi A, Lumme H, Kettunen O et al. Serological Biomarker Panel in Diagnosis of Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori Infection in Gastroscopy Referral Patients: Clinical Validation of the New-Generation GastroPanel® Test. *Anticancer Res*. 2021;41(11):5527–5537. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15366>.
 33. Antico A, Tampoia M, Villalta D, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:520970. <https://doi.org/10.1155/2012/520970>.
 34. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, Tampoia M, Zucano A, Antico A, Bizzaro N. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev*. 2010;10(2):80–83. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.006>.
 35. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 2003;139(5):346–351. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5-part_1-200309020-00010.
 36. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1736–1744. <https://doi.org/10.1002/art.22708>.
 37. Tozzoli R. The diagnostic role of autoantibodies in the prediction of organ-specific autoimmune diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5):577–587. <https://doi.org/10.1515/ccclm.2008.138>.
 38. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, Shoenfeld Y. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(9):1232–1236. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.060228>.
 39. Yang YX, Brill J, Krishnan P, Leontiadis G. American Gastroenterological Association Clinical Practice Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Upper Gastrointestinal Biopsy to Evaluate Dyspepsia in the Adult Patient in the Absence of Visible Mucosal Lesions. *Gastroenterology*. 2015;149(4):1082–1087. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.039>.
 40. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>.
 41. Ghosh T, Lewis DI, Axon AT, Everett SM. Review article: methods of measuring gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):768–781. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04573.x>.
 42. Iijima K, Ohara S, Sekine H, Koike T, Kubota Y, Kato K et al. A new endoscopic method of gastric acid secretory testing. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2113–2118. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00603.x>.
 43. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):459–462. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.048>.
 44. Okano A, Takakuwa H, Matsubayashi Y. Parietal-cell hyperplasia mimicking sporadic fundic gland polyps in the atrophic mucosa of autoimmune gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(2):394–395. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.01.022>.
 45. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(2):284–292. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.09.033>.
 46. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Goebos K et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650–658. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>.
 47. Stolte M, Baumann K, Bethke B, Ritter M, Lauer E, Eidt H. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. *Z Gastroenterol*. 1992;30(10):729–735. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1441676>.
 48. Pittman ME, Voltaggio L, Bhajee F, Robertson SA, Montgomery EA. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: Recognizing Precursor Lesions for Appropriate Patient Evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1611–1620. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000481>.
 49. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554–3560. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3288329>.
 50. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44(1):74–94. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291491>.
 51. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375–382. <https://doi.org/10.1111/apt.12177>.
 52. Karakaş Y, Laçın Ş, Kurtulan O, Esin E, Sunar V, Sökmensüer C et al. Prognostic value of the 2017 World Health Organization Classification System for gastric neuroendocrine tumors: A single-center experience. *Türk J Gastroenterol*. 2020;31(2):91–98. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.18919>.
 53. Creutzfeldt W. The achlorhydria-carcinoid sequence: role of gastrin. *Digestion*. 1988;39(2):61–79. <https://doi.org/10.1159/000199609>.
 54. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Pilato FP, Caruana P. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(Suppl. 1):S8–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7762739>.
 55. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):74–87. <https://doi.org/10.1159/000335595>.
 56. Nikou GC, Angelopoulos TP. Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:287825. <https://doi.org/10.1155/2012/287825>.
 57. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA et al. Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(4):570–580. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.02.004>.
 58. Chen C, Yang Y, Li P, Hu H. Incidence of Gastric Neoplasms Arising from Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: A Systematic Review and Case Reports. *J Clin Med*. 2023;12(3):1062. <https://doi.org/10.3390/jcm12031062>.
 59. Furuta T, Baba S, Yamada M, Uotani T, Kagami T, Suzuki T et al. High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of H. pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(3):370–377. <https://doi.org/10.1111/apt.14849>.
 60. Tsuboi M, Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Ushiku T, Koike K et al. Distinct Features of Autoimmune Gastritis in Patients with Open-Type Chronic Gastritis in Japan. *Biomedicines*. 2020;8(10):419. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100419>.
 61. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):604–616. <https://doi.org/10.1111/apt.13928>.
 62. Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S, Zeng B. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(4):300–311. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000814>.
 63. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):57–66. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.57>.
 64. Cavalloli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):563–572. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i4.563>.
 65. Kim HW, Kim YH, Han K, Nam GE, Kim GS, Han BD et al. Atrophic gastritis: a related factor for osteoporosis in elderly women. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101852>.
 66. Di Mario F, Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Landi S, Grillo S, Franzoni L et al. Improvement of Symptoms in Patients Affected by Chronic Atrophic Gastritis Using L-Cysteine (Acetium®). *Dig Dis*. 2023;41(2):198–205. <https://doi.org/10.1159/000528168>.
 67. Jeffries GH, Todd JE, Sleisenger MH. The effect of prednisolone on gastric mucosal histology, gastric secretion, and vitamin B 12 absorption in patients with pernicious anemia. *J Clin Invest*. 1966;45(5):803–812. <https://doi.org/10.1172/JCI105395>.
 68. Wall AJ, Whittingham S, Mackay IR, Ungar B. Prednisolone and gastric atrophy. *Clin Exp Immunol*. 1968;3(4):359–366. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4871897>.
 69. Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM et al. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a non-randomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076462>.
 70. Boyce M, Moore AR, Sagatun L, Parsons BN, Varro A, Campbell F et al. Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(3):466–475. <https://doi.org/10.1111/bcp.13146>.

71. Ogino K, Hobara T, Ishiyama H, Yamasaki K, Kobayashi H, Izumi Y, Oka S. Antiulcer mechanism of action of rebamipide, a novel antiulcer compound, on diethyldithiocarbamate-induced antral gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol.* 1992;212(1):9–13. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90065-c](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90065-c).
72. Naito Y, Yoshikawa T, Tanigawa T, Sakurai K, Yamasaki K, Uchida M, Kondo M. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(1):117–123. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00110-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00110-6).
73. Плотникова ЕЮ, Грачева ТЮ. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и простагландины: проблемный дуэт. *Справочник поликлинического врача.* 2016;(4):32–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xwpqan>.
- Plotnikova EYu, Gracheva TYu. Gastrointestinal erosions and ulcers, and prostaglandins: a problem duet. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2016;(4):32–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xwpqan>.
74. Sun WH, Tsuji S, Tsujii M, Gunawan ES, Kawai N, Kimura A et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295(2):447–452. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11046075>.
75. Han X, Jiang K, Wang B, Zhou L, Chen X, Li S. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665–673. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0329-z>.
76. Hou D, Yang M, Hu Z, Yang L. Effects of rebamipide for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(25):e20620. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020620>.
77. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med.* 2019;8(9):1498. <https://doi.org/10.3390/jcm8091498>.
78. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Murao T, Matsumoto H et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. <https://doi.org/10.1155/2015/865146>.
79. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
80. Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(Suppl. 1):153–159. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x>.
81. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Zorzetto V, Maddalo G, Realdon S et al. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1460–1466. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05101.x>.
82. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology.* 2020;158(3):693–702. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003>.

Информация об авторе:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; eka-pl@rambler.ru

Information about the author:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Primary Care Physician Training Department, Head of Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

Субпопуляционный состав Т-хелперов крови у больных гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом

В.В. Цуканов[✉], gastro@imprn.ru, А.А. Савченко, М.А. Черепнин, А.В. Васютин, Э.В. Каспаров, В.Д. Беленюк, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

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

Резюме

Введение. Несмотря на успехи в лечении, проблема хронического вирусного гепатита С (ХВГС) остается для России весьма актуальной. Существует дискуссия о том, какой генотип из наиболее часто встречающихся в нашей стране, 1-й или 3-й, имеет более агрессивное течение ХВГС. У больных ХВГС наблюдается дисфункция Т-клеточного иммунитета, многие аспекты которой остаются неясными.

Цель. Изучить субпопуляционный состав Т-хелперов крови у больных с 1-м и 3-м генотипами ХВГС в зависимости от выраженности клинико-морфологических проявлений.

Материалы и методы. Клиническое, лабораторное обследование и определение фиброза печени методом эластометрии по шкале METAVIR было проведено 297 пациентам с 1-м генотипом ХВГС, 231 лицам с 3-м генотипом ХВГС и 20 здоровым лицам контрольной группы. Исследование субпопуляционного состава Т-хелперов в крови методом проточной цитометрии (Navios, Beckman Coulter, USA) с определением маркеров CD3, CD4, CD45RO и CD62L было проведено у 74 пациентов с 1-м генотипом ХВГС, у 70 лиц с 3-м генотипом ХВГС и у 20 человек контрольной группы.

Результаты. Наивные Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁻CD62L⁺), Т-хелперы центральной (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD62L⁺) и эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD62L⁻) в крови снижались при увеличении выраженности фиброза и активности воспаления в печени в обеих обследованных группах. У больных с 3-м генотипом ХВГС содержание ТЕМРА Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁻CD62L⁻) в крови при указанных состояниях резко снижалось (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно). У пациентов с 1-м генотипом ХВГС подобных закономерностей не регистрировалось (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,8$ и $p = 0,87$ соответственно).

Выводы. Определена прямая зависимость ухудшения показателей субпопуляционного состава Т-хелперов крови у больных ХВГС при возрастании выраженности фиброза и активности воспаления в печени, которая имела некоторые отличия у пациентов с 1-м и 3-м генотипом.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, фиброз печени, клеточный иммунитет, активность воспаления в печени, вирусная нагрузка

Для цитирования: Цуканов ВВ, Савченко АА, Черепнин МА, Васютин АВ, Каспаров ЭВ, Беленюк ВД, Тонких ЮЛ, Борисов АГ. Субпопуляционный состав Т-хелперов крови у больных гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом. *Медицинский совет.* 2023;17(23):168–176. <https://doi.org/10.21518/ms2023-447>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Subpopulation composition of blood T-helpers in hepatitis C patients with genotype 1 or 3

Vladislav V. Tsukanov[✉], gastro@imprn.ru, Andrei A. Savchenko, Mikhail A. Cherepnin, Alexander V. Vasyutin, Eduard V. Kasparov, Vasily D. Belenyuk, Julia L. Tonkikh, Alexander G. Borisov

Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. Despite advances in treatment, the problem of chronic viral hepatitis C (CVHC) remains very relevant for Russia. There is a debate about which of the most common genotypes in our country: 1 or 3, has a more aggressive course of CVHC. Patients with CVHC exhibit dysfunction of T-cell immunity, many aspects of which remain unclear.

Aim. To research the subpopulation composition of blood T-helpers in patients with genotypes 1 and 3 of chronic viral hepatitis C (CVHC) depending on the severity of clinical and morphological manifestations.

Materials and methods. Clinical, laboratory examination and determination of liver fibrosis by elastometry using the METAVIR scale were performed in 297 patients with CVHC genotype 1, 231 patients with CVHC genotype 3, and 20 healthy individuals in the control group. The study of the subpopulation composition of T-helpers in the blood by flow cytometry (Navios, Beckman Coulter, USA) with the determination of markers CD3, CD4, CD45RO and CD62L was carried out in 74 patients with CVHC genotype 1, 70 patients with CVHC genotype 3 and 20 people in the control group.

Results. Naive T-helpers (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD62L⁻), T-helpers of central (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD62L⁺) and effector memory (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD62L⁺) in the blood decreased with an increase in the severity of fibrosis and inflammation activity in the liver in both examined groups. In patients with CVHC genotype 3, the content of TEMRA T-helpers (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD62L⁺) in the blood under these conditions sharply decreased (Kruskal – Wallis test, respectively, $p = 0.04$ and $p = 0.02$). In patients with CVHC genotype 1, no such patterns were registered (Kruskal – Wallis test, respectively, $p = 0.8$ and $p = 0.87$).

Conclusion. A direct correlation was determined between the deterioration of the indicators of the blood T-helpers subpopulation composition with an increase in the severity of fibrosis and inflammation activity in the liver in patients with chronic hepatitis C, which had some differences in patients with genotypes 1 and 3.

Keywords: viral hepatitis C, liver fibrosis, cellular immunity, inflammatory activity in the liver, viral load

For citation: Tsukanov VV, Savchenko AA, Cherepnin MA, Vasyutin AV, Kasparov EV, Belenyuk VD, Tonkikh JuL, Borisov AG. Subpopulation composition of blood T-helpers in hepatitis C patients with genotype 1 or 3. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):168–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-447>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире насчитывается 71 млн человек с диагностированным хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и 400 тыс. человек умирает от этой патологии ежегодно [1]. Показано, что частота гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) увеличивается у больных ХВГС в 15–20 раз [2]. Несмотря на успехи в лечении [3], проблема ХВГС остается для России весьма актуальной в связи с сохраняющимся значительным пулом больных [4]. Наиболее часто встречающимися генотипами ХВГС на территории России являются 1-й (56,6%) и 3-й (35,4%) [5]. Существует дискуссия о том, какой генотип, 1-й или 3-й, имеет более агрессивное течение ХВГС [6–8]. В последнее время значительное внимание уделяется 3-му генотипу ХВГС в плане понимания патогенетических механизмов развития ГЦК и повышения эффективности лечения [9–11].

Нарушение функции Т-клеточного иммунитета является основным звеном патогенеза ХВГС [12, 13]. Активация преимущественно Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) ведет к элиминации вируса С у 15–20% больных с острым вирусным гепатитом [14]. У хронических больных ХВГС наблюдается дисфункция Т-клеточного иммунитета, но многие аспекты изменения функциональной активности Т-хелперов остаются неясными [15–17].

Цель – изучить субпопуляционный состав Т-хелперов крови у больных с 1-м и 3-м генотипами вирусного гепатита С в зависимости от выраженности клинико-морфологических проявлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и ООО «Институт клинической иммунологии» (Красноярск). Клиническое и инструментальное обследование было проведено 528 больным ХВГС, из них 297 пациентам с 1-м генотипом (159 мужчин и 138 женщин, средний возраст 43,8 лет) и 231 лицу с 3-м генотипом (128 мужчин и 103 женщины, средний возраст 43,6 лет). Исследование субпопуляционного состава Т-хелперов в крови методом проточной цитометрии было проведено

у 144 больных ХВГС, из них у 74 пациентов с 1-м генотипом (38 мужчин и 36 женщин, средний возраст 44,1 лет) и у 70 лиц с 3-м генотипом (36 мужчин и 34 женщины, средний возраст 43,7 лет).

Критериями включения были объективно диагностированный ХВГС с 1-м или 3-м генотипом у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, подписавших информированное согласие на обследование.

Критериями исключения из исследования были: 1) возраст младше 18 и старше 60 лет; 2) ВИЧ-инфекция; 3) онкологические заболевания; 4) 2, 4, 5, 6, 7-й генотипы ХВГС; 5) другие хронические заболевания печени различной этиологии (другие вирусные гепатиты, описторхоз, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз и др.); 6) туберкулез; 7) беременность; 8) выраженные хронические заболевания различных органов и систем; 9) пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин, средний возраст 43,3 лет) с исключенными во время профилактического осмотра выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем, отсутствием жалоб на состояние здоровья, имеющих нормальные показатели клинического и биохимического анализов крови, с отсутствием в крови маркеров вирусного гепатита В и С и отрицавших в анамнезе сведения о злоупотреблении алкоголем.

Диагноз «ХВГС» устанавливали на основании эпидемиологических и клинико-лабораторных данных при обнаружении специфических серологических маркеров ХВГС и РНК-вируса гепатита С согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [18, 19]. Определение содержания РНК-вируса осуществляли методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе Biorad CFX96 Real Time System (BioRad Laboratories, США) с применением тест-системы Abbott RealTime HCV test® (Abbott, США). Генотип вируса гепатита С определяли с помощью набора VERSANT® HCV Amplification 2.0 (LiPA; Siemens, Германия).

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений всем пациентам выполняли клинический

и биохимический анализы крови, а также ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы. Биохимическое исследование крови включало определение трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, железа, меди, при необходимости осуществлялось определение церулоплазмينا. Уровень активности ХВГС определяли по содержанию трансаминаз в крови на основании Лос-Анджелесской классификации гепатита [20]. При подозрении на наличие аутоиммунного гепатита проводилось измерение в крови концентрации IgG и специфических аутоантител (ASMA, LKM-1, anti-LC1).

Степень фиброза печени у пациентов оценивали методом эластометрии с применением ультразвуковой системы Aixplorer (Франция), которая использует для получения изображения сдвиговые волны (Shear Wave Imaging). Расчет модуля эластичности (жесткости печени) осуществлялся по формуле $E = 3 \cdot \rho \cdot V_s^2$, где E – модуль эластичности в килопаскалях (кПа), ρ – плотность в кг/м³ и V_s – скорость распространения сдвиговой волны в м/с. Жесткость печени или значения V_s постепенно увеличиваются с прогрессированием фиброза печени и считаются эффективными показателями для постановки диагноза фиброза печени и цирроза печени в частности. Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR [21]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 – фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 – (5,9–7,2 кПа), что соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ; F2 (7,3–9,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу с единичными септами; F3 (9,6–12,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу со множественными септами – (мостовидными) с портопортальными и портоцентрными септами; F4 – цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Исследование субпопуляционного состава Т-хелперов было осуществлено 144 больным ХВГС и 20 здоровым лицам контрольной группы методом прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных флуоресцентными красителями с определением маркеров CD3, CD4, CD45R0 и CD62L. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [22]. Пробоподготовку выполняли по стандартной методике [23]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. Обработку полученных цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, USA). Т-хелперы в зависимости от уровней экспрессии CD45R0 (маркер клеток памяти) и CD62L (L-селектин) разделяли на четыре основные субпопуляции: «наивные» клетки (с фенотипом CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻), клетки центральной памяти

(CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺), клетки эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) и «терминально-дифференцированные» эффекторные клетки (TEMRA, CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻). В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

В соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией о проведении научных исследований все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследованиях. Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №4 от 02.08.2019 г.).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Результаты исследования были представлены для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, медианой (Me) и интерквартильным интервалом (C_{25} – C_{75}). Достоверность между количественными показателями независимых выборок оценивали с помощью критериев Краскэла – Уоллиса и Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фиброз печени F3-F4 по METAVIR определялся у 37,1% больных с 3-м генотипом ХВГС и у 20,3% лиц с 1-м генотипом ХВГС (ОШ = 2,32; ДИ 1,10–4,90; $p = 0,04$). Для фиброза печени F2 по METAVIR эти показатели составили, соответственно, 22,9 и 18,9% (ОШ = 1,27; ДИ 0,57–2,84; $p = 0,7$).

Мы дадим краткое определение основным субпопуляциям Т-хелперов крови, которые мы исследовали. Наивные Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻) – клетки, не имевшие контакта с антигеном. После того, как наивная Т-клетка сталкивается с новым антигеном, она активируется, мигрирует в периферические органы иммунной системы, начинает пролиферировать и трансформироваться в клетки последующих субпопуляций [24]. Т-клетки памяти – это долгоживущие лимфоциты, потомки клеток, встречавшихся с антигенами и сохраняющих к ним рецепторы. Основной функцией клеток памяти является обеспечение быстрого иммунного ответа после их реактивации повторным попаданием соответствующего патогена в организм. Т-клетки центральной памяти и Т-клетки эффекторной памяти были первоначально определены на основе двух критериев: отсутствия или наличия немедленной эффекторной функции и экспрессии самонаводящихся рецепторов, которые позволяют клеткам мигрировать во вторичные лимфоидные органы [25]. Т-клетки центральной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺) обладают высоким пролиферативным потенциалом, после активации в основном продуцируют интерлейкин-2 (ИЛ) [26]. Т-клетки эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻)

обладают быстрой и выраженной эффекторной функцией и способны продуцировать интерферон- γ [27]. TEMRA Т-клетки (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻) – короткоживущие клетки, имеющие высокий эффекторный потенциал для уничтожения патогена. Они повторно экспрессируют CD45RA, который является маркером, обычно обнаруживаемым на наивных Т-клетках [28].

Мы исследовали субпопуляционный состав Т-хелперов у больных ХВГС в зависимости от стадии фиброза печени по METAVIR. Было обнаружено значительное снижение количества наивных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁺) в крови у больных ХВГС в сравнении со здоровыми лицами. Как у больных с 1-м генотипом, так и у лиц с 3-м генотипом с фиброзом печени F3-F4 определялось уменьшение доли наивных Т-хелперов в сравнении с пациентами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR.

Содержание Т-хелперов центральной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺) было повышено у пациентов с 3-м генотипом ХВГС и фиброзом печени F0-F1 и F2 по METAVIR в сравнении со здоровыми лицами. При этом у лиц с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR их содержание отчетливо снижалось, приближаясь

к аналогичным показателям контрольной группы. У пациентов с 1-м генотипом ХВГС содержание Т-хелперов центральной памяти в крови не изменялось в зависимости от выраженности фиброза печени.

Содержание Т-хелперов эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) в крови было повышено у больных с 1-м и 3-м генотипом ХВГС с фиброзом печени F0-F1 и F2 по METAVIR в сравнении со здоровыми лицами. Но у пациентов как с 1-м, так и с 3-м генотипом доля Т-хелперов эффекторной памяти в крови у лиц с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR достоверно снижалась в сравнении с больными с F0-F1 и F2 по METAVIR, приближаясь к показателям здоровых лиц.

Содержание TEMRA Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻) снижалось только у пациентов с 3-м генотипом ХВГС и фиброзом печени F3-F4 по METAVIR в сравнении как со здоровыми лицами, так и с больными ХВГС с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR. У больных с 1-м генотипом ХВГС в зависимости от стадии фиброза печени содержание TEMRA Т-хелперов не изменялось (табл. 1).

Основные тенденции, обнаруженные нами при исследовании субпопуляционного состава Т-хелперов

● **Таблица 1.** Субпопуляционный состав Т-хелперов в крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипом в зависимости от стадии фиброза печени по METAVIR (%), Ме (C₂₅-C₇₅)

● **Table 1.** T-helper cell subset composition in the blood of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 and 3 infection according to METAVIR liver fibrosis stage (%), Me (C₂₅-C₇₅)

Субпопуляции Т-хелперов, Пациенты	Фиброз печени по METAVIR	Наивные Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁻ CD62L ⁺	Т-хелперы центральной памяти CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	Т-хелперы эффекторной памяти CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁻	TEMRA Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁻ CD62L ⁻
Пациенты с 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1. F0-F1 (n = 45)	13,38 (7,1–16,9)	13,78 (10,91–17,88)	14,93 (10,29–19,72)	2,36 (0,48–4,69)
	2. F2 (n = 14)	13,6 (6,75–14,35)	12,12 (9,31–15,02)	13,26 (8,15–17,15)	2,18 (0,55–3,56)
	3. F3-F4 (n = 15)	10,61 (4,92–11,94)	12,94 (6,19–18,51)	10,98 (7,36–12,08)	1,98 (0,33–6,75)
Пациенты с 3-м генотипом ХВГС (n = 70)	4. F0-F1 (n = 28)	13,97 (12,48–15,11)	15,29 (12,16–17,17)	13,94 (10,6–15,73)	1,96 (0,36–6,34)
	5. F2 (n = 16)	13,57 (9,95–14,82)	14,96 (12,14–16,28)	12,94 (9,71–14,41)	1,92 (0,39–2,16)
	6. F3-F4 (n = 26)	10,96 (6,03–11,48)	13,68 (7,21–16,42)	11,86 (7,13–14,83)	0,95 (0,48–2,01)
7. Здоровые лица (n = 20)		18,66 (12,85–23,82)	12,36 (9,35–14,65)	9,48 (6,96–11,17)	1,8 (0,71–2,19)
p ₁₋₃		0,04	0,51	0,03	0,41
p ₂₋₃		0,04	0,83	0,01	0,44
p ₄₋₆		0,03	0,04	0,09	0,04
p ₅₋₆		0,03	0,07	0,18	0,04
p ₁₋₇		0,004	0,73	<0,001	0,14
p ₂₋₇		0,003	>0,9	0,01	0,26
p ₃₋₇		<0,001	0,85	0,26	0,5
p ₄₋₇		0,005	0,02	0,001	0,43
p ₅₋₇		0,003	0,04	0,03	0,63
p ₆₋₇		<0,001	0,08	0,11	0,02
p ₁₋₂₋₃ (Краскэла – Уоллиса)		0,04	0,71	0,02	0,8
p ₄₋₅₋₆ (Краскэла – Уоллиса)		0,049	0,28	0,11	0,04

Примечание. Достоверность различий показателей между двумя группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскэла – Уоллиса.

в зависимости от выраженности фиброза печени, сохранялись и при изучении связи иммунных показателей с активностью воспаления. Содержание наивных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁺) в большей степени снижалось у больных с 3-м генотипом ХВГС (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,01$) у лиц с содержанием АЛТ в крови более 5 норм в сравнении с пациентами с 1-м генотипом ХВГС (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,3$).

Содержание в крови Т-хелперов центральной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺) и Т-хелперов эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) описывалось одинаковыми закономерностями. У больных как с 1-м, так и 3-м генотипом ХВГС эти показатели были отчетливо снижены у пациентов с содержанием АЛТ в крови выше 5 норм в сравнении с лицами с уровнем АЛТ от 1 до 5 норм.

Содержание TEMRA Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻) у больных как с 1-м, так и 3-м генотипом резко снижалось у лиц с показателями АЛТ в крови выше 5 норм в сравнении с лицами с уровнем содержания АЛТ

от 1 до 3 норм. Критерий Краскэла – Уоллиса верифицировал эти отличия при обоих генотипах ХВГС (табл. 2).

Содержание наивных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁺) резко снижалось у больных с 1-м генотипом ХВГС при увеличении вирусной нагрузки (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,03$). У пациентов с 3-м генотипом ХВГС отмечались аналогичные, но менее выраженные закономерности (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,19$).

Содержание Т-хелперов центральной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁺) и Т-хелперов эффекторной памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺CD62L⁻) в крови в обеих исследованных группах увеличивалось у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, но в большей степени этот процесс был выражен у пациентов с 1-м генотипом ХВГС (критерий Краскэла – Уоллиса для 1-го генотипа, $p = 0,08$ и $p = 0,002$; для 3-го генотипа – $p = 0,73$ и $p = 0,48$).

Существенные различия регистрировались между изученными группами пациентов для содержания TEMRA Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁻CD62L⁻) в крови, которое незначительно варьировало в зависимости от вирусной

● **Таблица 2.** Субпопуляционный состав Т-хелперов в крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипом в зависимости от уровня АЛТ в крови (%), Me (C₂₅-C₇₅)

● **Table 2.** T-helper cell subset composition in the blood of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 and 3 infection according to blood ALT level (%), Me (C₂₅-C₇₅)

Субпопуляции Т-хелперов, Пациенты	Уровень АЛТ в кратности верхнего уровня нормы	Наивные Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁻ CD62L ⁺	Т-хелперы центральной памяти CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	Т-хелперы эффекторной памяти CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁻	TEMRA Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45R0 ⁻ CD62L ⁻
Пациенты с 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1. 1–3 нормы (n = 32)	12,58 (6,99–15,33)	14,88 (10,73–18,52)	14,86 (10,29–19,38)	2,27 (0,33–5,62)
	2. 3–5 норм (n = 21)	11,61 (9,07–15,1)	13,62 (10,99–17,59)	16,65 (10,33–19,53)	1,82 (0,53–4,00)
	3. Более 5 норм (n = 21)	10,09 (4,22–13,54)	11,51 (8,59–14,63)	10,01 (8,34–14,97)	0,89 (0,39–2,43)
Пациенты с 3-м генотипом ХВГС (n = 70)	4. 1–3 нормы (n = 24)	14,50 (9,79–15,65)	16,48 (10,12–17,49)	14,62 (10,09–16,07)	2,07 (0,66–4,85)
	5. 3–5 норм (n = 21)	11,99 (7,87–13,86)	16,95 (12,15–18,7)	14,24 (9,86–16,45)	1,93 (0,36–3,66)
	6. Более 5 норм (n = 25)	10,11 (8,99–13,41)	12,13 (9,89–14,37)	10,81 (8,06–13,58)	0,63 (0,35–2,51)
7. Здоровые лица (n = 20)		18,66 (12,85–23,82)	12,36 (9,35–14,65)	9,48 (6,96–11,17)	1,8 (0,71–2,19)
p ₁₋₃		0,07	0,02	0,04	0,01
p ₂₋₃		0,16	0,04	0,008	0,02
p ₄₋₅		0,04	0,39	0,77	0,63
p ₄₋₆		0,02	0,01	0,02	0,02
p ₅₋₆		0,52	0,01	0,03	0,03
p ₁₋₇		0,004	0,03	0,006	0,12
p ₂₋₇		0,003	0,06	0,004	0,83
p ₃₋₇		0,002	0,79	0,25	0,04
p ₄₋₇		0,01	0,01	0,007	0,23
p ₅₋₇		0,003	0,008	0,01	0,79
p ₆₋₇		0,002	>0,9	0,28	0,03
p ₁₋₂₋₃ (Краскэла – Уоллиса)		0,33	0,18	0,14	0,02
p ₄₋₅₋₆ (Краскэла – Уоллиса)		0,01	0,15	0,1	0,02

Примечание. Достоверность различий показателей между двумя группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскэла – Уоллиса.

нагрузки у больных с 1-м генотипом ХВГС (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,87$) и резко снижалось у больных с 3-м генотипом ХВГС с высокой вирусной нагрузкой (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,02$). Следует подчеркнуть, что полученные закономерности для TEMRA Т-хелперов повторяли результаты, зафиксированные при изучении ассоциации иммунных показателей и выраженности фиброза печени (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Противовирусный Т-клеточный иммунитет при ХВГС включает Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$ -клетки) и цитотоксические Т-лимфоциты или Т-киллеры ($CD3^+CD8^+$ -клетки) [29]. При остром гепатите С Т-хелперы и Т-киллеры тесно связаны с элиминацией вируса С [30, 31]. Среди пациентов, у которых в конечном итоге развивается ХВГС, содержание Т-клеток постепенно снижается, что приводит к снижению контроля над инфекцией [32]. Этот феномен описывается как дисфункция Т-клеток при ХВГС или истощение Т-клеток [33]. В последнее время развитие исследования адаптивного иммунитета привело к выделению

среди Т-клеток Т-хелперов, Т-регуляторных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов [34]. Но в рамках данного исследования мы ограничились изучением субпопуляционного состава Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$).

Иммуноопосредованное повреждение печени связано с фиброгенезом [35]. Фиброз печени – это избыточное образование соединительной ткани и экстрацеллюлярного матрикса в печени с сохранением ее долевой структуры, возникающее в ответ на повреждение печеночной ткани, сопровождающееся воспалением и активацией звездчатых клеток печени и их трансформацией в миофибробласты, которые являются главными продуцентами фиброзной ткани во внеклеточном матриксе [36]. Фиброз необходим для заживления ран и восстановления тканей в ответ на различные триггеры, включая воспаление, инфекцию и т. д. Фиброзное ремоделирование при циррозе печени, фиброзе легких, интерстициальном фиброзе почек может нарушать функцию органов, вызывая высокую заболеваемость и смертность. Роль Т-клеток в регулировании фиброза до конца не изучена [34]. Высказывается предположение, что изменение функционального состояния Т-клеток

● **Таблица 3.** Субпопуляционный состав Т-хелперов в крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипом в зависимости от уровня вирусной нагрузки (%), Me ($C_{25}-C_{75}$)

● **Table 3.** T-helper cell subset composition in the blood of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 and 3 infection according to viral load level (%), Me ($C_{25}-C_{75}$)

Субпопуляции Т-хелперов, Пациенты	Уровень вирусной нагрузки	Наивные Т-хелперы $CD3^+CD4^+CD45RO^-CD62L^+$	Т-хелперы центральной памяти $CD3^+CD4^+CD45RO^+CD62L^+$	Т-хелперы эффекторной памяти $CD3^+CD4^+CD45RO^+CD62L^-$	TEMRA Т-хелперы $CD3^+CD4^+CD45RO^+CD62L^-$
Пациенты с 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1. 600–30 000 (n = 9)	21,78 (15,40–26,47)	11,65 (6,91–15,40)	7,92 (6,81–11,34)	2,23 (0,47–5,41)
	2. 30 000–800 000 (n = 38)	10,55 (6,99–15,33)	15,8 (10,91–18,76)	17,97 (12,93–20,71)	1,98 (0,94–5,17)
	3. Более 800 000 (n = 27)	11,06 (9,36–15,26)	13,83 (11,32–18,5)	14,4 (10,92–19,53)	1,74 (0,45–3,56)
Пациенты с 3-м генотипом ХВГС (n = 70)	4. 600–30 000 (n = 7)	16,84 (3,41–22,12)	14,45 (12,98–15,91)	10,37 (9,0–11,7)	1,88 (1,13–3,73)
	5. 30 000–800 000 (n = 32)	13,51 (8,05–15,56)	14,78 (13,45–16,17)	13,24 (9,59–17,41)	2,03 (0,74–4,74)
	6. Более 800 000 (n = 31)	12,23 (9,95–13,56)	15,98 (13,26–19,5)	15,8 (9,78–18,23)	0,89 (0,36–1,94)
7. Здоровые лица (n = 20)		18,66 (12,85–23,82)	12,36 (9,35–14,65)	9,48 (6,96–11,17)	1,8 (0,71–2,19)
p_{1-3}		0,004	0,17	0,004	0,4
p_{2-3}		0,62	0,13	0,06	0,71
p_{4-6}		0,02	0,37	0,047	0,01
p_{5-6}		0,25	0,42	0,67	0,008
p_{1-7}		0,37	>0,9	0,73	0,17
p_{2-7}		0,002	0,04	<0,001	0,49
p_{3-7}		0,005	0,63	0,02	0,68
p_{4-7}		0,47	0,07	0,29	0,34
p_{5-7}		0,02	0,01	0,03	0,42
p_{6-7}		0,006	0,006	0,01	0,04
p_{1-2-3} (Краскэла – Уоллиса)		0,03	0,08	0,002	0,87
p_{4-5-6} (Краскэла – Уоллиса)		0,19	0,73	0,48	0,02

Примечание. Достоверность различий показателей между двумя группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскэла – Уоллиса.

может быть ассоциировано с увеличением продукции воспалительных сигналов, участвующих в активации звездчатых клеток [37]. ХВГС, особенно с 3-м генотипом, характеризуется накоплением липидов в гепатоцитах [38]. В свою очередь накопление липидов в гепатоцитах увеличивает оксидативный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, что промотирует фиброгенез [39, 40]. Обнаруженная нами более высокая частота выраженного фиброза печени у больных с 3-м генотипом в сравнении с лицами с 1-м генотипом ХВГС ранее была показана в ряде других работ, среди которых можно выделить метаанализ A. Probst et al., в котором авторы отобрали 8 исследований, включавших 3 182 человека со временем наблюдения от 9 до 21 года с обязательным морфологическим исследованием печени. Третий генотип ХВГС был ассоциирован с быстрым прогрессом фиброза печени (ОШ = 1,52; ДИ 1,12–2,07; $p = 0,007$) [6, 8, 41–43].

Выводы

Выполненное нами исследование субпопуляционного состава Т-хелперов крови методом проточной цитометрии у больных с 1-м и 3-м генотипом ХВГС в целом верифицировало феномен «истощения» Т-клеточного звена иммунитета у пациентов по мере нарастания клиничко-морфологических проявлений патологии. Однотипные закономерности у больных с разными генотипами характеризовались снижением содержания наивных Т-хелперов и Т-хелперов эффекторной памяти при возрастании стадии фиброза и увеличением уровня АЛТ в крови. У больных как с 1-м, так и с 3-м генотипом ХВГС

содержание Т-хелперов центральной памяти отчетливо снижалось у лиц с содержанием АЛТ выше 5 норм в сравнении с лицами с уровнем трансаминаз от 1 до 3 норм. Наибольшее отличие между пациентами с 1-м и 3-м генотипом ХВГС регистрировалось при изучении TEMRA Т-хелперов при исследовании ассоциации с фиброзом печени и уровнем вирусной нагрузки. У больных с 3-м генотипом ХВГС содержание TEMRA Т-хелперов в крови при указанных состояниях резко снижалось (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,04$ и $p = 0,02$). У пациентов с 1-м генотипом ХВГС подобных закономерностей не регистрировалось (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,8$ и $p = 0,87$). В обеих сравниваемых группах содержание TEMRA Т-хелперов в крови значительно и достоверно снижалось у больных с уровнем АЛТ выше 5 норм в сравнении с лицами с уровнем содержания АЛТ от 1 до 3 норм (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,02$ и $p = 0,02$).

В целом мы обнаружили в нашем исследовании прямую зависимость между ухудшением показателей субпопуляционного состава Т-хелперов крови у больных ХВГС и возрастанием выраженности фиброза и активности воспаления в печени, имевшую некоторые отличия у пациентов с 1-м и 3-м генотипом ХВГС. Мы надеемся, что результаты нашего исследования будут полезны для создания моделей прогнозирования течения патологии, повышения эффективности терапии и, вероятно, для совершенствования программ реабилитации больных ХВГС.

Поступила / Received 06.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2023
Принята в печать / Accepted 22.11.2023



Список литературы / References

- Bartenschlager R, Baumert TF, Bukh J, Houghton M, Lemon SM, Lindenbach BD et al. Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: Considerations for scientists and funding agencies. *Virus Res.* 2018;248:53–62. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.02.016>.
- de Oliveira Andrade LJ, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Costa Silva CA, Parana R. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J Glob Infect Dis.* 2009;1(1):33–37. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.52979>.
- Hayes CN, Imamura M, Tanaka J, Chayama K. Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. *Liver Int.* 2022;42(9):1935–1944. <https://doi.org/10.1111/liv.15150>.
- Isakov V, Nikityuk D. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective. *Viruses.* 2022;14(4):790. <https://doi.org/10.3390/v14040790>.
- Pimenov N, Kostyushev D, Komarova S, Fomicheva A, Urtikov A, Belaia O et al. Epidemiology and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus in Russia. *Pathogens.* 2022;11(12):1482. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121482>.
- Бацких СН, Морозов СВ, Чуланов ВП, Покровский ВИ. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный». *Терапевтический архив.* 2012;84(11):4–10. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31093>.
- Batskikh SN, Morozov SV, Chulanov VP, Pokrovsky VI. Hepatitis C virus genotype 3: that simple, yet that complex. *Терапевтический архив.* 2012;84(11):4–10. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31093>.
- Шаницына СЕ, Бурневич ЭЗ, Никулкина ЕН, Филатова АЛ, Моисеев СВ, Мухин НА. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):59–66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000082>.
- Shchanitsyna SE, Burnevich EZ, Nikulkina EN, Filatova AL, Moiseev SV, Mukhin NA. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000082>.
- Shahnazarian V, Ramai D, Reddy M, Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(5):541–551. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0281>.
- Elsheikh MEA, McClure CP, Tarr AW, Irving WL. Sero-reactivity to three distinct regions within the hepatitis C virus alternative reading frame protein (ARFP/core+1) in patients with chronic HCV genotype-3 infection. *J Gen Virol.* 2022;103(3):001727. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001727>.
- Abulitifu Y, Lian J, Adilijiang M, Liu L, Zhao F, Qian W, Zhang Y. Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Velpatasvir in Patients with Cirrhosis Associated with Genotype 3 Hepatitis C Infection in Xinjiang, China. *Infect Drug Resist.* 2022;15:6463–6470. <https://doi.org/10.2147/IDR.S385071>.
- Loo JH, Xu WXF, Low JT, Tay WX, Ang LS, Tam YC et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 3 compensated cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol.* 2022;14(6):1248–1257. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i6.1248>.
- Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl.):14–25. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.035>.
- Park S.H., Rehmann B. Immune responses to HCV and other hepatitis viruses. *Immunity.* 2014;40(1):13–24. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.010>.
- Datfar T, Douberis M, Papaefthymiou A, Hines IN, Manzini G. Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma: State of the Art. *Pathogens.* 2021;10(11):1366. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111366>.
- Rehmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1745–1754. <https://doi.org/10.1172/JCI39133>.
- Thimme R. T cell immunity to hepatitis C virus: Lessons for a prophylactic vaccine. *J Hepatol.* 2021;74(1):220–229. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.022>.

17. Shoukry NH, Walker CM. T cell responses during HBV and HCV infections: similar but not quite the same? *Curr Opin Virol*. 2021;51:80–86. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.08.011>.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
20. Ludwig J. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(8 Suppl.):177–181.
21. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)07642-8).
22. Кудрявцев ИВ, Субботовская АИ. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шести-цветного цитофлуориметрического анализа. *Медицинская иммунология*. 2015;17(1):19–26. Режим доступа: <https://www.mimimun.ru/mimimun/article/viewFile/803/747>.
23. Kudryavtsev IV, Subbotovskaya AI. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(1):19–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mimimun.ru/mimimun/article/viewFile/803/747>.
23. Sutherland DR, Ortiz F, Quest G, Illingworth A, Benko M, Nayyar R, Marinov I. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(4):637–651. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21626>.
24. van den Broek T, Borghans JAM, van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(6):363–373. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0001-y>.
25. Sallusto F, Lenig D, Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*. 1999;401(6754):708–712. <https://doi.org/10.1038/44385>.
26. Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):24–35. <https://doi.org/10.1038/nri3567>.
27. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:745–763. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702>.
28. Koch S, Larbi A, Derhovanessian E, Ozelik D, Naumova E, Pawelec G. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun Ageing*. 2008;5:6. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-6>.
29. Bowen DG, Walker CM. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature*. 2005;436(7053):946–952. <https://doi.org/10.1038/nature04079>.
30. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM, Wierenga EA, Santantonio T, Jung MC et al. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet*. 1995;346(8981):1006–1007. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91691-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91691-1).
31. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*. 2001;194(10):1395–1406. <https://doi.org/10.1084/jem.194.10.1395>.
32. Folgori A, Spada E, Pezzanera M, Ruggeri L, Mele A, Garbuglia AR et al. Early impairment of hepatitis C virus specific T cell proliferation during acute infection leads to failure of viral clearance. *Gut*. 2006;55(7):1012–1019. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080077>.
33. Spengler U, Nattermann J. Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis. *Clinical Science*. 2007;112(3):141–155. <https://doi.org/10.1042/CS20060171>.
34. Zhang M, Zhang S. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:1142. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01142>.
35. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death Differ*. 2003;10(Suppl. 1):59–67. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401163>.
36. Schuppan D. Liver fibrosis: Common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(Suppl. 1):S1–S9. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.05.005>.
37. Tanwar S, Rhodes F, Srivastava A, Tremblay PM, Rosenberg WM. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2020;26(2):109–133. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.109>.
38. Loria A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology*. 2004;126(2):586–597. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.020>.
39. Zhang XQ, Xu CF, Yu CH, Chen WX, Li YM. Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1768–1776. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1768>.
40. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:116–141. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025>.
41. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression—a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2011;18(11):745–759. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x>.
42. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Müllhaupt B et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009;51(4):655–666. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.016>.
43. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*. 2014;60(1):98–105. <https://doi.org/10.1002/hep.27095>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Цуканов, А.А. Савченко

Написание текста – А.В. Васютин, М.А. Черепнин, В.В. Цуканов

Сбор и обработка материала – М.А. Черепнин, А.А. Савченко, Э.В. Каспаров, А.Г. Борисов, В.Д. Беленюк, Ю.Л. Тонких

Обзор литературы – А.В. Васютин, В.В. Цуканов

Перевод на английский язык – А.В. Васютин

Анализ материала – В.В. Цуканов, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

Статистическая обработка – М.А. Черепнин

Редактирование – В.В. Цуканов, А.А. Савченко

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Tsukanov

Study concept and design – Vladislav V. Tsukanov, Andrei A. Savchenko

Text development – Alexander V. Vasyutin, Mikhail A. Cherepnin, Vladislav V. Tsukanov

Collection and processing of material – Mikhail A. Cherepnin, Andrei A. Savchenko, Eduard V. Kasparov, Alexander G. Borisov, Vasilii D. Belenyuk, Julia L. Tonkikh

Literature review – Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov

Translation into English – Alexander V. Vasyutin

Material analysis – Vladislav V. Tsukanov, Andrei A. Savchenko, Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh

Statistical processing – Mikhail A. Cherepnin

Editing – Vladislav V. Tsukanov, Andrei A. Savchenko

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Tsukanov

Информация об авторах:

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

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

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

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

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; заместитель директора по научно-организационной работе, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук по научно-организационной работе; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка 3г; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; clinic@impn.ru

Беленюк Василий Дмитриевич, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0003-2848-0846>; dyh.88@mail.ru

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

Борисов Александр Геннадьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

Information about the authors:

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

Andrei A. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

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

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

Eduard V. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; Deputy Director for Scientific and Organizational Work of the Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; clinic@impn.ru

Vasilii D. Belenyuk, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2848-0846>; dyh.88@mail.ru

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

Alexander G. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

Эффективность введения диетических лечебных продуктов питания в эрадикацию *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим гастритом

О.Н. Минушкин¹, Д.Б. Никитюк², Т.Л. Пилат³, И.В. Зверков¹, Л.В. Масловский¹, А.Е. Евсиков¹,

Ю.Г. Кузнецова^{1✉}, julia_alina777@mail.ru, В.С. Иневатова⁴, С.В. Клочкова⁵

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

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

³ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

⁴ ООО «Айдиклиник»; 142204, Россия, Московская обл., Серпухов, Московское шоссе, д. 82а

⁵ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. В последние годы в мире и в Российской Федерации фиксируется высокая резистентность *H. pylori*-инфекции к антибиотикам. Это явилось основанием для введения в схемы эрадикации диет, повышающих чувствительность *H. pylori* к антибиотикам.

Цель. Оценить влияние специализированных продуктов лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO на эффективность эрадикации *H. pylori*.

Материалы и методы. Были сформированы 2 группы исследования: основная – 22 пациента и контрольная – 20 пациентов. Группы были рандомизированы из 42 больных, страдавших хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, методом случайной выборки. Для оценки переносимости лечения, в частности, изучались показатели биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, креатинин, глюкоза, СРБ).

Результаты. Проведенные исследования показали хорошую переносимость и безопасность лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO при длительном применении. Лечебное питание обеспечивает значительный эффект эрадикации на фоне антибиотикотерапии. У 92% пациентов было выявлено полное отсутствие обсемененности *H. pylori*, а у 8% пациентов степень обсемененности была очень слабая, хотя исходно была выраженная, тогда как в контрольной группе полное отсутствие обсемененности *H. pylori* было выявлено у 80% больных. Анализ применения специализированных пищевых продуктов диетического питания свидетельствует о возможности их применения при болезнях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori*, т. к. они способствуют эпителизации, заживлению слизистой, уменьшению и устранению воспалений, болевых ощущений, дискомфорта в желудочно-кишечном тракте.

Выводы. Лечебное диетическое питание ЛЕОВИТ GASTRO является одним из важных факторов, положительно влияющих на успешность эрадикационного лечения.

Ключевые слова: специализированные диетические продукты питания, щадящая диета, нутритивная недостаточность, клиническая эффективность, желудочно-кишечные заболевания

Для цитирования: Минушкин ОН, Никитюк ДБ, Пилат ТЛ, Зверков ИВ, Масловский ЛВ, Евсиков АЕ, Кузнецова ЮГ, Иневатова ВС, Клочкова СВ. Эффективность введения диетических лечебных продуктов питания в эрадикацию *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим гастритом. *Медицинский совет*. 2023;17(23):177–185. <https://doi.org/10.21518/ms2023-487>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of the introduction of dietary therapeutic foods in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis

Oleg N. Minushkin¹, Dmitry B. Nikityuk², Tatiana L. Pilat³, Igor V. Zverkov¹, Leonid V. Maslovskii¹, Alexander E. Evsikov¹, Yulia G. Kuznetsova^{1✉}, julia_alina777@mail.ru, Victoria S. Inevatova⁴, Svetlana V. Klochkova⁵

¹ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

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

³ Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonnyy Ave., Moscow, 105275, Russia

⁴ Aidiklinik LLC; 82a, Moskovskoe Shosse, Serpukhov, Moscow Region, 142204, Russia

⁵ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, a high resistance of *H. pylori* infection to antibiotics has been recorded both worldwide and in the Russian Federation. This was the basis for introducing diets that increase the sensitivity of *H. pylori* to antibiotics into eradication schemes.

Aim. To evaluate the effect of specialized therapeutic nutrition products LEOVIT GASTRO on the eradication of *H. pylori*.

Materials and methods. Two study groups were formed: the main group – 22 patients and the control group – 20 patients. The groups were randomized from 42 patients suffering from chronic gastritis associated with *H. pylori*, by random sampling. To assess the tolerability of treatment, in particular, biochemical blood tests were studied.

Results. Therapeutic nutrition provides a significant eradication effect against the background of antibiotic therapy. In 92% of patients, a complete absence of *H. pylori* contamination was detected, and in 8% of patients the degree of contamination was very weak, although initially it was pronounced, while in the control group, a complete absence of *H. pylori* contamination was detected in 80% of patients. Analysis of the use of specialized food products indicates the possibility of their use in diseases of the gastrointestinal tract associated with *H. pylori*, as they promote epithelization, healing of the mucosa, reduction and elimination of inflammation, pain, and discomfort in the gastrointestinal tract.

Conclusion. Therapeutic dietary nutrition LEOVIT GASTRO is one of the important factors positively influencing the success rate of eradication treatment.

Keywords: specialized dietary foods, sparing diet, nutritional deficiency, clinical efficacy, gastrointestinal diseases

For citation: Minushkin ON, Nikityuk DB, Pilat TL, Zverkov IV, Maslovskii LV, Evsikov AE, Kuznetsova YuG, Inevatova VS, Klochkova SV. The effectiveness of the introduction of dietary therapeutic foods in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):177–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-487>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Патогенетическая роль НР-инфекции в развитии и прогрессировании атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ) вплоть до трансформации в рак желудка при ХГ в настоящее время является общепризнанной [1–4]. Все шесть международных рекомендаций (Маастрихт I, 1996 г., Маастрихт II, 2000 г., Маастрихт III, 2005 г., Маастрихт IV, 2010 г., Маастрихт V, 2016 г., и Маастрихт VI, 2022 г.) посвящены совершенствованию эрадикации НР-инфекции [1]. Успешная эрадикация НР привела к тому, что снизилась активность прогрессирования ХГ в атрофию, уменьшилось количество осложнений и трансформация хронического гастрита в рак.

В последние годы в РФ при проведении эрадикационного лечения резистентность *H. pylori* к кларитромицину достигла 28–29% [1, 2], метронидазолу – 33,95% [3] и левофлоксацину – 20,0% [3].

В связи с этим для улучшения показателей эрадикации *H. pylori* предпринимаются попытки использования лечебных продуктов питания, что обеспечивает изменение среды обитания *H. pylori* и противовоспалительный эффект [5]. В этом отношении наибольшую привлекательность имеют специализированные продукты диетического лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO, производимые фирмой «ЛЕОВИТ нутрио» (Россия) [6–9]. Важным обстоятельством является то, что противовоспалительный, эпителизирующий, обволакивающий эффект данных продуктов, а именно специализированных продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания: «Каша овсяная с травами и семенем льна» [10], «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой» [11], кисель «Желудочный нейтральный» [12], уже доказан [13–16]. Также доказано, что применение

лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO способствует ослаблению и устранению симптомов со стороны ЖКТ (тяжесть, дискомфорт и боли в желудочно-кишечном тракте; изжога, тошнота, отрыжка и другие диспептические проявления), улучшает аппетит, положительно влияет на моторно-эвакуаторные функции желудочно-кишечного тракта, ускоряет сроки выздоровления и способствует профилактике осложнений [17–20].

Ранее проведенные исследования показали, что соблюдение диеты, характеризующейся высоким потреблением фруктов, овощей, цельного зерна, бобовых и полезных жиров, обладающих противовоспалительной и антиоксидантной активностью, тесно связано со снижением риска инфекционных осложнений, риска заражения *H. pylori*-инфекцией, а также повышением эффективности эрадикации [21–23]. Эту связь можно объяснить свойствами некоторых соединений, присутствующих в продуктах (витамин С, полифенолы и флавоноиды) [24]. Эти соединения могут защищать слизистую оболочку желудка (СОЖ) и создавать неблагоприятную среду для персистенции НР-инфекции [25–27].

Учитывая значимую роль диеты и диетических продуктов питания при ХГ, связанных с инфицированием НР, **цель** данного исследования – оценить влияние специализированных продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания ЛЕОВИТ GASTRO на эффективность эрадикационной терапии у больных ХГ, ассоциированным с персистенцией НР-инфекции.

Для реализации цели исследования были изучены 2 группы больных: 1-я «контрольная», в которой эрадикация НР-инфекции проводилась без использования лечебного питания; 2-я «основная», в которой эрадикация НР-инфекции осуществлялась на фоне лечебного питания продуктами ЛЕОВИТ GASTRO.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 42 больных ХГ, ассоциированным с персистенцией НР-инфекции, в возрасте от 18 до 80 лет. Больные были разделены на две группы: основная и контрольная. Больные основной группы ($n = 22$) – 12 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст $48,8 \pm 6,2$ лет) с длительностью заболевания в среднем $10,2 \pm 1,7$ лет. Больные контрольной группы ($n = 20$) – 12 мужчин и 8 женщин в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст $50,9 \pm 8,0$ лет) с длительностью заболевания в среднем $7,7 \pm 0,9$ лет.

Из исследования исключались больные ХГ, не ассоциированным с НР-инфекцией; пациенты с язвенной болезнью любой локализации; с хроническими болезнями легких и сердца в стадии декомпенсации; с онкологической патологией; принимающие препараты, отрицательно влияющие на СОЖ (НПВС, антикоагулянты и т. д.).

Все пациенты были обследованы в соответствии с принятым стандартом: ЭГДС с определением НР-инфекции в 4 биоптатах: 2 биоптата из тела желудка (ТЖ) и 2 биоптата из пилорического отдела желудка (ПЖ) с последующими окраской по Гимзе без дифференцировки и проведением быстрого уреазного теста (БУТ) или его разновидности – Хелпил-теста для определения НР-инфекции. Исследования проводились в патолого-анатомических отделениях Республиканской больницы г. Чехова и ГБУЗ ГКБ №51 ДЗМ; опрос (согласно протоколу исследования); общий анализ и биохимия крови (общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, креатинин, глюкоза, СРБ) проводили исходно и через 4–6 нед. после курса эрадикационной терапии (для оценки возможных осложнений).

Эффективность лечения оценивалась в динамике наблюдения за больными контрольной и основной групп по следующим критериям:

1. По эффективности эрадикации (наличие НР-инфекции).
2. По данным ЭГДС и морфологического исследования биоптатов на НР-инфекцию, при этом степень обсемененности НР в СОЖ исходно оценивалась по критериям, предложенным Л.И. Аруином в 2005 г. [28], при этом выделяли: слабую степень обсемененности – до 20 микробов в поле зрения (п/з) (+), умеренную степень – от 20 до 50 микробов в п/з (++) и выраженную степень – 50 микробов в п/з и более (+++).
3. По изменению активности уреазы с помощью БУТ или Хелпил-теста в 2 биоптатах из ТЖ и ПЖ – по времени изменения цвета раствора или лакмусовой бумажки из желтого цвета в малиновый: до 1 ч реакция считалась выраженной (+++), от 1 до 3 ч – умеренной реакцией (++) и от 3 до 24 ч – слабой реакцией (+).
4. По динамике клинических проявлений (согласно протоколу исследования).
5. Безопасность и переносимость лечения оценивали по динамике показателей анализа крови и биохимии крови (общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, креатинин, глюкоза, СРБ) и фиксации побочных эффектов.

Схема эрадикации НР-инфекции у больных

После набора достаточного количества больных они были рандомизированы по списку в 2 группы: контрольная – 20 больных и основная – 22 пациента. Эрадикация НР-инфекции проводилась трехкомпонентной схемой (омез в дозе 40 мг/сут + 2 антибиотика – кларитромицин в дозе 1000 мг/сут и амоксициллин в дозе 2000 мг/сут) в течение 14 дней.

Основная группа, наряду с эрадикацией НР-инфекции, получала диету с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO – специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания: «Кашу овсяную с травами и семенем льна», «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», кисель «Желудочный нейтральный» по следующей схеме:

- завтрак – «Каша овсяная с травами и семенем льна»;
- второй завтрак – кисель «Желудочный»;
- обед – «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой»;
- полдник – кисель «Желудочный»;
- ужин – «Каша овсяная с травами и семенем льна».

Вначале больные принимали вышеописанные продукты, затем через 30–60 мин – дополнительное питание на выбор в течение 4–6 нед. Дополнительное питание включало: тефтели мясные, курицу отварную, биточки мясные отварные, котлеты рыбные паровые, рулет мясной запеченный, запеканку творожную, запеканку картофельную, фаршированную отварным протертым мясом, омлет паровой, кефир, желе, суфле, хлеб пшеничный.

Больные контрольной группы использовали стандартную диету с механическим и химическим щажением [6].

Статистическая обработка

Зарегистрированные в рамках этого исследования данные и измеренные параметры оценивали с использованием классических описательных статистических показателей: среднего значения и стандартного отклонения (для количественных переменных) – и по частотным показателям (качественные переменные). Результаты исследования представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения и проанализированы с помощью компьютерной программы Statistica 10 (Statsoft, США) с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа (t-критерий Стьюдента, критерий Мак-Немара, критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса для малых чисел) в зависимости от вида переменной. За статистически значимые принимали достоверными различия на уровне значимости 95% при $p \leq 0,05$. Границы нормы для изучаемых показателей определяли по формуле $M + 2\sigma$, где M – среднее арифметическое показателя в контрольной группе, σ – среднеквадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка влияния эрадикации на степень обсемененности НР-инфекции в СОЖ. Результаты исследований, полученные при проведении БУТ

и окраски по Гимзе без дифференцировки исходно и через 4–6 нед. после курса эрадикации НР, представлены в *табл. 1*.

Как следует из представленных данных в *табл. 1*, используемые два метода окраски для выявления НР-инфекции в количественном отношении дублировали друг друга. Показано, что лечебное питание ЛЕОВИТ GASTRO обеспечивает значительный эффект эрадикации на фоне антибиотикотерапии. У 92% пациентов основной группы было выявлено полное отсутствие обсемененности НР-инфекции в СОЖ, а у 8% пациентов степень обсемененности была очень слабая, хотя исходно была выраженная, тогда как в контрольной группе полное отсутствие обсемененности НР-инфекции было выявлено только у 80% больных (данные достоверны). При этом у 2 из 4 пациентов (20%) контрольной группы степени обсемененности НР-инфекции и воспаления СОЖ не изменились после курса эрадикации по сравнению с исходными показателями. Из анамнеза этих 2 больных (10%) известно, что рецидив НР-инфекции у них возник в течение 2 лет после успешной эрадикации такой же схемой препаратов. Учитывая, что у них не снизилась активность воспаления и интенсивность обсеменения НР в СОЖ, для успешной эрадикации НР-инфекции

в данном случае, по-видимому, требуется другая группа антибактериальных препаратов.

Сравнительная оценка влияния эрадикации на морфо-эндоскопическое состояние СОЖ по данным ЭГДС. Полученные результаты этих исследований представлены в *табл. 2*.

Как следует из *табл. 2*, после курса эрадикационной терапии в основной группе на фоне приема лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO достоверно уменьшилось количество больных с очаговым ПГ и диффузной формой ПГ, тогда как в контрольной группе достоверной динамики отмечено не было. По результатам ЭГДС диета с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO улучшает состояние слизистой желудка, способствует устранению поверхностного гастрита, в т. ч. диффузного поверхностного гастрита. После курса лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO в 3 раза чаще обнаруживалась «неизменная» слизистая оболочка желудка и полностью зарубцевались острые антральные эрозии. При контроле ЭГДС через 4–6 нед. после окончания курса эрадикации ОАЭ обнаружены у 3 из 8 больных (в 15% случаев) контрольной группы, а у пациентов основной группы ОАЭ отсутствовали, что связано с противовоспалительным и эпителизирующим действием лечебного питания.

● **Таблица 1.** Динамика показателей степеней обсемененности НР-инфекции в слизистой оболочке желудка у пациентов основной и контрольной групп (%)

● **Table 1.** Changes in the degree of contamination of the gastric mucosa with HP infection in patients of the treatment and control groups (%)

Методы и показатели	Контрольная группа		Основная группа	
БУТ и степень обсемененности НР в СОЖ	Исходно	После курса эрадикации	Исходно	После курса эрадикации
БУТ на НР в ТЖ: отрицательный	14 (70%)	18 (90%)	17 (75%)	20 (92%)
слабая реакция (+)	3 (15%)	2 (10%)	2 (9%)	2 (9%)
умеренная реакция (++)	3 (15%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)
выраженная реакция (+++)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
БУТ на НР в ПЖ: отрицательный	0 (0%)	16 (80%)*	0 (0%)	20 (92%)*
слабая реакция (+)	4 (20%)	2 (10%)	5 (23%)	2 (9%)
умеренная реакция (++)	14 (70%)	2 (10%)**	14 (64%)	0 (0%)
выраженная реакция (+++)	2 (10%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)
Окраска по Гимзе и степень обсемененности НР в СОЖ				
ТЖ: отрицательная	14 (70%)	18 (90%)	17 (75%)	20 (92%)
слабая (+)	2 (10%)	2 (10%)	2 (9%)	2 (9%)
умеренная (++)	3 (15%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)
выраженная (+++)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ПЖ: отрицательная	0 (0%)	16 (80%)*	0 (0%)	20 (92%)*
слабая (+)	4 (20%)	2 (10%)	5 (23%)	2 (9%)
умеренная (++)	14 (70%)	2 (10%)**	14 (64%)	0 (0%)*
выраженная (+++)	2 (10%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)

Примечание. БУТ – быстрый уреазный тест; СОЖ – слизистая оболочка желудка; ТЖ – тело желудка; ПЖ – пилорический отдел желудка.

* Различия с исходным уровнем достоверны (критерий Мак-Немара, $p = 0,0002$). ** Различия с исходным уровнем достоверны (критерий Мак-Немара, $p = 0,0005$). *** Различия с исходным уровнем достоверны (критерий Мак-Немара, $p = 0,0000$); различия между группами (общая эффективность) недостоверны (критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, $p = 0,5703$).

● **Таблица 2.** Эндоскопические показатели в теле желудка и пилорическом отделе желудка у пациентов основной и контрольной групп до и после курса эрадикации НР-инфекции

● **Table 2.** Endoscopic findings in the corpus and pyloric part of the stomach in patients of the treatment and control groups before and after a course of HP infection eradication therapy

Отдел желудка	Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
		Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Тело желудка	Неизменная СО	3 (15%)	3 (15%)	2 (9%)	7 (32%)
	Поверхностный гастрит (ПГ)	17 (85%)	14 (70%)	20 (91%)	15 (68%)
	Очаговый ПГ	13 (65%)	10 (50%)	13 (59%)	9 (41%)
	Диффузный ПГ	4 (20%)	4 (20%)	8 (36%)	6 (27%)
Пилорический отдел желудка	Неизменная СО	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	ПГ	18 (90%)	18 (90%)	22 (100%)	22 (100%)
	Очаговый ПГ	5 (25%)	4 (20%)	17 (75%)	9 (41%)*
	Диффузный ПГ	11 (55%)	12 (60%)	13 (59%)	5 (23%)*
	Атрофический гастрит	2 (10%)	2 (10%)	3 (14%)	3 (14%)
	Острые антральные эрозии (ОАЭ)	8 (40%)	3 (15%)	7 (32%)	0 (0%)**

* Различия с исходным уровнем достоверны (критерий Мак-Немара, $p = 0,0133$).

** Различия с исходным уровнем достоверны (критерий Мак-Немара, $p = 0,0233$).

Сравнительная оценка влияния эрадикации на показатели функциональной диспепсии у больных обеих групп. Результаты этой части исследования представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что у изученных больных купирование признаков функциональной диспепсии зафиксировано в 100% случаев. Разница между группами заключалась в скорости купирования симптомов. Сроки купирования жалоб на боли в животе, изжогу, отрыжку, тошноту у больных основной группы, получавших продукты лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO, наступали достоверно быстрее в срок от 3 до 5 дней по сравнению со сроками купирования жалоб у больных контрольной группы – до 10 дней.

● **Таблица 3.** Клинические симптомы функциональной диспепсии у пациентов исходно и после курса эрадикационной терапии

● **Table 3.** Clinical symptoms of functional dyspepsia in patients at baseline and after a course of eradication therapy

Симптомы	Контрольная группа			Основная группа		
	Исходно, п (%)	После лечения, п (%)	Сроки купирования (дни)	Исходно, п (%)	После лечения, п (%)	Сроки купирования (дни)
Боли в животе	16 (80%)	0 (0%)*	$5,6 \pm 0,6$	18 (82%)	0 (0%)*	$3,6 \pm 0,4^{**}$
Тяжесть в животе	4 (20%)	0 (0%)	$4,1 \pm 0,5$	4 (18%)	0 (0%)	$4,1 \pm 0,5$
Изжога	10 (50%)	0 (0%)*	$7,3 \pm 0,7$	12 (55%)	0 (0%)*	$4,2 \pm 0,6^{**}$
Отрыжка	6 (30%)	0 (0%)*	$9,8 \pm 0,8$	6 (27%)	0 (0%)*	$6,6 \pm 0,8^{**}$
Тошнота	8 (40%)	0 (0%)*	$5,4 \pm 0,9$	8 (36%)	0 (0%)*	$3,1 \pm 0,9^{**}$
Рвота	2 (10%)	0 (0%)	3-й день	2 (9%)	0 (0%)	3-й день

* Достоверные различия с исходным уровнем (критерий Мак-Немара, $p \leq 0,05$). ** Достоверные различия между группами (t-критерий, $p \leq 0,05$).

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Осложнений, зарегистрированных в дневниках наблюдения, не зафиксировано. Негативных изменений показателей общего анализа крови и биохимического исследования также не отмечалось. Однако у пациентов основной группы была выявлена тенденция к снижению биохимических показателей. Так, показатель СРБ у пациентов, получавших лечебное питание ЛЕОВИТ GASTRO, снизился на 31%, тогда как в контрольной группе увеличился до 18,9%. Также отмечено значительное улучшение основных ферментов антиоксидантной защиты печени: аланинаминотрансферазы (снизились на 24,2%), аспартатаминотрансферазы (снижение на 16,8%) и гамма-глутамилтранспептидазы (снижение на 11,6%). Снижение показателей щелочной фосфатазы и общего билирубина – на 9,3 и 18,7% соответственно.

Все пациенты основной группы отметили хорошие вкусовые свойства специализированных продуктов лечебного питания при болезнях желудочно-кишечного тракта ЛЕОВИТ GASTRO (производство ООО «ЛЕОВИТ нутрио», Россия), их приятные органолептические качества, а также то, что продукты не вызывают явлений непереносимости, аллергических проявлений и значительно повышают качество жизни и переносимость эрадикационного лечения. Все пациенты выразили свою готовность к дальнейшему употреблению лечебных продуктов, что является важным для длительного применения диетотерапии (4–6 нед.).

Данные динамики биохимических показателей представлены в табл. 4.

Представленные в табл. 4 данные (прослеженные на протяжении 6 нед.) показали отсутствие отрицательной динамики, что свидетельствует о безопасности лечения. Разница в воспалительной активности (по уровню СРБ) еще раз подтверждает противовоспалительный эффект продуктов лечебного питания «ЛЕОВИТ нутрио», использовавшихся в лечении больных основной группы.

ВЫВОДЫ

1. Все пациенты основной группы отметили хорошие вкусовые свойства специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического

● **Таблица 4.** Биохимические показатели у пациентов обеих групп ($M \pm m$) после курса эрадикационной терапии
 ● **Table 4.** Biochemical blood test results in patients of both groups ($M \pm m$) after a course of eradication therapy

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	Исходно	После курса эрадикации	Исходно	После курса эрадикации
АЛТ (норма: 7–41 Ед/л)	22,8 ± 2,4	24,3 ± 4,1	26,8 ± 3,4	20,3 ± 4,1
АСТ (норма: 11–37 Ед/л)	26,4 ± 3,8	25,8 ± 3,7	27,4 ± 5,4	22,8 ± 3,7
ГГТ (норма: 11–40 Ед/л)	36,0 ± 4,2	34,8 ± 4,8	37,1 ± 4,6	32,8 ± 4,8
ЩФ (норма: 80–120 Ед/л)	71,6 ± 8,5	68,4 ± 7,7	87,6 ± 9,5	79,4 ± 7,7
Общий билирубин (норма: 0–21 мкмоль/л)	15,8 ± 4,1	14,8 ± 3,2	18,2 ± 3,6	14,8 ± 3,2
Креатинин (норма: 53–115 мкмоль/л)	78,5 ± 6,1	80,8 ± 5,4	87,5 ± 6,5	90,8 ± 5,4
Глюкоза (норма: 3,8–5,8 ммоль/л)	4,9 ± 4,7	5,3 ± 7,2	5,3 ± 4,7	5,4 ± 7,2
СРБ (норма: 0–10 мг/л)	5,8 ± 7,4	6,9 ± 5,7	7,1 ± 6,4	4,9 ± 5,7*

* Достоверные различия по сравнению с исходными показателями (t-критерий, $p \leq 0,05$).

профилактического питания при болезнях желудочно-кишечного тракта (ООО «ЛЕОВИТ нутрио», Россия), 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 их применения пациентами с заболеваниями желудка.

2. Диета с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO (обеспечивает значительный эффект эрадикации у 92% пациентов на фоне антибиотикотерапии). У 92% пациентов было выявлено полное отсутствие обсемененности *H. pylori*, а у 8% пациентов степень обсемененности была очень слабая, хотя исходно была выраженная и умеренная. По-видимому, некоторым пациентам необходим более длительный курс лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO для полного отсутствия *H. pylori*.

3. Диета с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO значительно улучшает качество жизни больных, т. к. устраняет проявление дискомфорта в ЖКТ, купирует такие симптомы, как боль и тяжесть в животе, тошнота, рвота, изжога, отрыжка воздухом. Клинические симптомы купированы в 100% случаев за более короткий срок, в среднем от 3 до 5 дней, тогда как у больных группы контроля – в срок от 6 до 10 дней.

4. По результатам эзофагогастродуоденоскопии диета с механическим и химическим щажением улучшает состояние слизистой желудка, способствует устранению поверхностного гастрита, в т. ч. диффузного поверхностного гастрита. После курса лечебного питания в 3 раза чаще обнаруживалась «неизменная» слизистая оболочка желудка и полностью зарубцевались острые антральные эрозии.

5. Анализируемый лечебный продукт для диетотерапии улучшает биохимические показатели крови. Отмечено значительное улучшение основных ферментов анти-

токсической защиты печени АЛТ (снижение на 24,2%) и АСТ (снижение на 16,8%). Показатели ГГТ, ЩФ и общего билирубина снижены на 11,6, 9,3% соответственно, а общего билирубина на 18,7%.

6. Применение лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO значительно снижает концентрацию основного маркера воспаления С-реактивного белка на 31%, тогда как в контрольной группе этот показатель увеличился до 18,9%.

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность продуктов лечебного питания «ЛЕОВИТ нутрио» в эрадикации *H. pylori*. Эффективность эрадикации в основной группе составила 92%, при этом в контрольной группе, не получавшей лечебного питания, – 80%. Эту разницу мы отнесли за счет специализированных продуктов лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO, введенных в комплекс эрадикационного лечения. Успешная эрадикация у пациентов основной группы сопровождалась положительной морфологической и эндоскопической динамикой, а также купированием клинических признаков функциональной диспепсии. Анализ применения специализированных пищевых продуктов диетического лечебного питания ЛЕОВИТ GASTRO свидетельствует о возможности их применения при болезнях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с НР-инфекцией, т. к. они способствуют эпителизации, заживлению слизистой, уменьшению и устранению воспалений, болевых ощущений, дискомфорта в желудочно-кишечном тракте. И наконец, наиболее важный аспект состоит в том, что противовоспалительный эффект продуктов лечебного питания открывает перспективу их использования в случае повторного заражения *H. pylori*, что имеет значение не только в научно-теоретическом, но и в социальном плане (профилактика лечебным питанием всегда воспринимается лучше, чем лекарственная).



Поступила / Received 29.11.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2023
 Принята в печать / Accepted 15.12.2023

Список литературы / References

- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Шентулин АА, Трухманов АС, Баранская ЕК и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
- Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya YeK et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
- Маев ИВ, Андреев ДН, Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Кудрявцева ЛВ, Вьючнова ЕС и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):16–22. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22>.
- Mayev IV, Andreyev DN, Bordin DS, Kucheryavyy YuA, Kudryavtseva LV, Vyuchnova YeS et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in the Russian Federation. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(30):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22>.
- Андреев ДН, Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24–30. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>.
- Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YuA. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(11):24–30. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>.
- Лазебник ЛБ, Бордин ДС, Дехнич НН, Козлов РС, Тряпченко АА. VII национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (VII Московские соглашения): методические рекомендации. 2021. 33 с. Режим доступа: https://www.rnmt.ru/public/uploads/RNMT/clinical/2021/17102021_Проект%20VII%20национальные%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%20ассоциированных%20с%20Helicobacter%20pylori.pdf?ysclid=lgqrb96osh686429104.
- Пилат ТЛ, Минускин ОН, Лазебник ЛБ, Зверков ИВ, Кузнецова ЮГ, Ханферьян РА. Особенности диетотерапии при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2022;16(15):46–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-46-61>.
- Pilat TL, Minushkin ON, Lazebnik LB, Zverkov IV, Kuznetsova YuG, Khanferyan RA. Features of diet therapy for *H. pylori* associated diseases of the gastrointestinal tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):46–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-46-61>.
- Тутельян ВА, Никитюк ДБ, Погожева АВ, Шестопалов АЕ, Попова ТС (ред.). *Инновации в питании для взрослых: ежегодное издание с каталогом*. Вып. 1. М.: МИА; 2021. 176 с.
- Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Гуревич КГ, Ханферьян РА, Радых ИВ, Безрукавникова ЛМ и др. *Нутрициологическая профилактика и реабилитация при заболеваниях желудочно-кишечного тракта*. М.; 2019. 36 с. Режим доступа: <https://irioh.ru/doc/scie-report/metodRecGastro.pdf>.
- Драпкина ОМ, Лазебник ЛБ, Бакулин ИГ, Журавлева МС, Бакулина НВ, Сказываева ЕВ и др. Инфекция *Clostridioides difficile*: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(2):4–32. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-210-2-4-32>.
- Drapkina OM, Lazebnik LB, Bakulin IG, Zhuravleva MS, Bakulina NV, Skazyvaeva EV et al. Infection of *Clostridioides difficile*: diagnosis, treatment and prevention. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, the Society of Gastroenterologists and Hepatologists "North-West". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(2):4–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-210-2-4-32>.
- Драпкина ОМ, Лазебник ЛБ, Бакулин ИГ, Сказываева ЕВ, Бакулина НВ, Ситкин СИ и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(2):33–69. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69>.
- Drapkina OM, Lazebnik LB, Bakulin IG, Skazyvaeva EV, Bakulina NV, Sitkin SI et al. Diverticular colon disease: clinical picture, diagnosis, treatment and prevention. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, the Society of Gastroenterologists and Hepatologists "North-West". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(2):33–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69>.
- Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Лашина ЕЛ, Коляскина ММ, Безрукавникова ЛМ, Бессонов ВВ и др. Овсяная каша с травами и семенами льна способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):20–28. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902120>.
- Pilat TL, Kuzmina LP, Lashina EL, Kolyaskina MM, Bezrukavnikova LM, Bessonov VV et al. Oatmeal porridge with herbs and flax seeds helps to reduce abdominal pain syndrome in diseases of the gastrointestinal tract the tract. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902120>.
- Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Лашина ЕЛ, Коляскина ММ, Безрукавникова ЛМ, Бессонов ВВ 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>.
- Pilat TL, Kuzmina LP, Lashina EL, Kolyaskina MM, Bezrukavnikova LM, Bessonov VV et al. Experience in the specialized use of a food product for therapeutic and dietary preventive nutrition in inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(4):107–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-107-113>.
- Пилат ТЛ, Ханферьян РА. Лечебное питание – важнейший фактор в лечении и реабилитации детей раннего возраста с инфекционными заболеваниями. *Медицинский совет*. 2023;17(1):197–205. <https://doi.org/10.21518/ms2023-037>.
- Pilat TL, Khanferyan RA. Therapeutic nutrition is the most important factor in the treatment and rehabilitation of young children with infectious diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):197–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-037>.
- Пилат ТЛ, Ханферьян РА. 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>.
- Pilat TL, Khanferyan RA. 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>.
- Пилат ТЛ, Лазебник ЛБ, Кузнецова ЮГ, Ханферьян РА. 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>.
- Pilat TL, Lazebnik LB, Kuznetsova YuG, Khanferyan RA. 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>.
- Гриневич ВБ, Лазебник ЛБ, Кравчук ЮА, Радченко ВГ, Ткаченко ЕИ, Першко АМ и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(12):4–68. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>.
- Grinevich VB, Lazebnik LB, Kravchuk YuA, Radchenko VG, Tkachenko EI, Pershko AM et al. Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(12):4–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>.
- Пилат ТЛ, Лашина ЕЛ, Коляскина ММ, Безрукавникова ЛМ, Бессонов ВВ, Коростелева ММ и др. Эффективность «ЛЕОВИТ ГASTRO» при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Ремедиум Приволжье*. 2020;(2):20–21. Режим доступа: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/f2e/f2ee1a7c1222e8468f3b54ae894aee7e.pdf>.
- Pilat TL, Lashina EL, Kolyaskina MM, Bezrukavnikova LM, Bessonov VV, Korosteleva MM et al. The effectiveness of "LEOVIT GASTRO" in diseases of the gastrointestinal tract. *Remedium Privolzhye*. 2020;(2):20–21. (In Russ.) Available at: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/f2e/f2ee1a7c1222e8468f3b54ae894aee7e.pdf>.
- Минускин ОН, Зверков ИВ, Масловский ЛВ, Иневатова ВС, Кузнецова ЮГ, Пилат ТЛ. 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>.
- Minushkin ON, Zverkov IV, Maslovskii LV, Inevatova VS, Kuznetsova YuG, Pilat TL. 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>.

18. Пилат ТЛ, Радыш ИВ, Суворцев ВВ, Коростелева ММ, Ханферьян РА. 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>.
Pilata TL, Radysh IV, Surovtsev VV, Korosteleva MM, Khanferyan RA. Possibly specialized dietary correction of the gastrointestinal tract 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>.
19. Пилат ТЛ, Лашина ЕЛ, Коляскина ММ, Безрукавникова ЛМ, Коростелева ММ, Гуревич КГ и др. Влияние специализированного диетического коктейля с растительными компонентами на репаративные процессы при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Поликлиника*. 2020;(1):100–110. Режим доступа: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/2e2/2e2e2ec86fa1ce6f522e71698965bd187.pdf>.
Pilata TL, Lashina EL, Kolyaskina MM, Bezrukavnikova LM, Korosteleva MM, Gurevich KG et al. The use of a specialized dietary cocktail with herbal ingredients for reparative processes in various diseases of the gastrointestinal tract. *Polyclinic*. 2020;(1):100–110. (In Russ.) Available at: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/2e2/2e2e2ec86fa1ce6f522e71698965bd187.pdf>.
20. Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Лазебник ЛБ, Ханферьян РА. Особенности диетического лечебного питания при COVID-19 с поражением желудочно-кишечного тракта. *Терапия*. 2022;59(7):155–168. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/42109>.
Pilata TL, Kuzmina LP, Lazebnik LB, Khanferyan RA. Features of dietary therapeutic nutrition in COVID-19 with gastrointestinal tract damage. *Therapy*. 2022;59(7):155–168. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/42109>.
21. Mard SA, Khadem H, Sebghatuihi V, Ahmadi B. Dietary Factors in Relation to Helicobacter pylori Infection. *Gastr Res Pract*. 2014;2014:826910. <https://doi.org/10.1155/2014/826910>.
22. Hotubiuk Ł, Imiela J. Diet and Helicobacter pylori infection. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(3):150–154. <https://doi.org/10.5114/pg.2016.61487>.
23. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: where we are, where we are going. *Nutr Cancer*. 2006;56(2):225–231. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5602_14.
24. Wittschier N, Faller G, Hensel A. An extract of Pelargonium sidoides (EPs 7630) inhibits in situ adhesion of Helicobacter pylori to human stomach. *Phyto-medicine*. 2007;14(4):285–288. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.008>.
25. Zaidi SF, Ahmed K, Saeed SA, Khan U, Sugiyama T. Can Diet Modulate Helicobacter pylori-associated Gastric Pathogenesis? An Evidence-Based Analysis. *Nutr Cancer*. 2017;69(7):979–989. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1359310>.
26. Fahey JW, Stephenson KK, Wallace AJ. Dietary Amelioration of Helicobacter Infection. *Nutr Res*. 2015;35(6):461–473. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.03.001>.
27. Mabe K, Yamada M, Oguni I, Takahashi T. In Vitro and in Vivo Activities of Tea Catechins against Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1788–1791. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.7.1788>.
28. Минушкин ОН, Володин ДВ, Зверков ИВ, Иванова ОИ, Шулешова АГ, Бурдина ЕГ. Возраст и эрадикационное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2015;(2):22–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9511856>.
Minushkin ON, Volodin DV, Zverkov IV, Ivanova OI, Shuleshova AG, Burdina EG. Age and eradication treatment of duodenal ulcer. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;(2):22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9511856>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Н. Минушкин, Д.Б. Никитюк, Т.Л. Пилат
 Концепция и дизайн исследования – Т.Л. Пилат, И.В. Зверков, О.Н. Минушкин
 Написание текста – И.В. Зверков, Л.В. Масловский, О.Н. Минушкин
 Сбор и обработка материала – И.В. Зверков, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков
 Обзор литературы – Ю.Г. Кузнецова
 Перевод на английский язык – А.Е. Евсиков
 Анализ материала – О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, Д.Б. Никитюк, Т.Л. Пилат
 Статистическая обработка – В.С. Иневатова, С.В. Клочкова
 Редактирование – Т.Л. Пилат
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Минушкин, Т.Л. Пилат

Contribution of authors:

Concept of the article – Oleg N. Minushkin, Dmitry B. Nikityuk, Tatiana L. Pilat
 Study concept and design – Tatiana L. Pilat, Igor V. Zverkov, Oleg N. Minushkin
 Text development – Igor V. Zverkov, Leonid V. Maslovskii, Oleg N. Minushkin
 Collection and processing of material – Igor V. Zverkov, Leonid V. Maslovskii, Alexander E. Evsikov
 Literature review – Yulia G. Kuznetsova
 Translation into English – Alexander E. Evsikov
 Material analysis – Oleg N. Minushkin, Igor V. Zverkov, Dmitry B. Nikityuk, Tatiana L. Pilat
 Statistical processing – Victoria S. Inevatova, Svetlana V. Klochkova
 Editing – Tatiana L. Pilat
 Approval of the final version of the article – Oleg N. Minushkin, Tatiana L. Pilat

Информация об авторах:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>; oleg.minushkin@bk.ru

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

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

Зверков Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 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 Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>; lemas3@yandex.ru

Евсиков Александр Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0009-0004-7320-8934>; peachfx@ya.ru

Кузнецова Юлия Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-0947-2333>; julia_alina777@mail.ru

Иневатова Виктория Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, ООО «Айдиคลินิก»; 142204, Россия, Московская обл., Серпухов, Московское шоссе, д. 82а; <https://orcid.org/0000-0002-9678-342A>; vinevatova@mail.ru

Клочкова Светлана Валерьевна, д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-2041-7607>; swetlana.chava@yandex.ru

Information about the authors:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>; oleg.minushkin@bk.ru

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

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; tpilat@leovit.ru

Igor V. Zverkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Gastroenterology Department Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 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 of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>; lemas3@yandex.ru

Alexander E. Evsikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-7320-8934>; peachfx@ya.ru

Yulia G. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0947-2333>; julia_alina777@mail.ru

Victoria S. Inevatova, Gastroenterologist, Aidiklinik LLC; 82a, Moskovskoye Shosse, Serpukhov, Moscow Region, 142204, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9678-342A>; vinevatova@mail.ru

Svetlana V. Klochkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Human Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2041-7607>; swetlana.chava@yandex.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты течения и терапевтическая тактика

О.Н. Минушкин[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Л.В. Масловский, <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>, lemas3@yandex.ru

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из частых нозологий настоящего времени, которой подвержены разные возрастные группы, преимущественно трудоспособные пациенты 40–60 лет. Болезнь без эффективно-го или неправильно проводимого лечения имеет много осложнений, в том числе и тяжелых: кровотечения, стенозирование дистального отдела пищевода, расстройство электролитного баланса с развитием нарушения проводимости и ритма сердца, развитием тяжелых форм анемии. Эти факторы в последующем значительно усложняют лечение и увеличивают экономические издержки. Болезнь относят к кислотозависимым заболеваниям, хотя в определении и рассмотрении патогенеза кислотный фактор повреждения не указывается, так как первичная диагностика заболеваний начинается с оценки клинического варианта течения болезни, он же формирует и адекватную программу обследования. Мы предложили к обсуждению новую классификацию вариантов течения ГЭРБ, что поможет облегчить диагностику, найти адекватные фармакологические мишени и повысить эффективность лечения. Основными вариантами течения ГЭРБ по предлагаемой классификации являются кислотозависимые и кислотнезависимые формы. Исходя из этого, была обследована группа из 60 пациентов, которым проводилось лечение комбинированным препаратом, состоящим из гвайазулена + диметикона, влияющим на защиту слизистой пищевода от агрессивного рефлюктата, уменьшающим количество рефлюксов (дуоденопищеводных) и обладающим местным противовоспалительным действием. Общая эффективность составила 87%, а время лечения сократилось в два раза, что подтверждает саму концепцию клинической классификации вариантов течения ГЭРБ. Авторы надеются, что предлагаемая классификация вариантов течения ГЭРБ будет благосклонно принята сообществом гастроэнтерологов, обсуждена и послужит эффективным инструментом лечения этой тяжелой группы пациентов.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, классификация, диагностика, эффективность лечения, защита слизистой пищевода

Для цитирования: Минушкин ОН, Масловский ЛВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты течения и терапевтическая тактика. *Медицинский совет*. 2023;17(23):186–191. <https://doi.org/10.21518/ms2023-480>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastroesophageal reflux disease: Clinical variants and therapeutic tactics

Oleg N. Minushkin[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Leonid V. Maslovskii, <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>, lemas3@yandex.ru

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is currently one of the most common nosologies, which affects people of different ages, but mostly able-bodied ones, patients of 40–60 years of age. Without effective or appropriate treatment, people with this disease can expect many complications, including severe ones: bleeding, distal oesophageal stenosis, electrolyte abnormalities associated with cardiac and conduction disorders, and the development of severe anaemia. These factors significantly complicate medical treatment and increase economic costs in the ensuing time. The disease is classified as an acid-dependent disease, although the acid-induced damage is not indicated in the definition and consideration of pathogenesis, as the primary diagnosis of diseases begins with an assessment of the clinical variant of the disease course, which also forms an adequate examination program. We proposed for discussion a new classification of GERD course variants, which will help facilitate diagnosis, find adequate pharmacological targets and increase the effectiveness of treatment. Acid-dependent and acid-independent variants are the main GERD course variants according to the proposed classification. Given this, we examined a group of 60 patients treated with the combination of guaiazulene with dimethicone, which impacts the protection of esophageal mucosa from aggressive reflux, reduces the number of refluxes (duodeno-esophageal) and has a local anti-inflammatory effect. The overall effectiveness was 87%, and it halved the treatment time, which confirmed the very concept of the clinical classification of GERD course variants. We hope that the proposed classification of GERD course variants will be favourably accepted by the gastroenterology community, discussed and will serve as an effective tool for the treatment of this severe group of patients.

Keywords: acid-dependent diseases, classification, diagnosis, treatment effectiveness, protection of oesophageal mucosa

For citation: Minushkin ON, Maslovskii LV. Gastroesophageal reflux disease: Clinical variants and therapeutic tactics. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):186–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-480>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и (или) функциональных нарушений. Из расстройств моторики главное значение имеют те, которые ведут к увеличению длительности контакта желудочного или дуоденального рефлюктата со слизистой пищевода¹ [1, 2].

Актуальность предлагаемой классификации заключается в следующем: так как основным повреждающим фактором является желудочное содержимое, обладающее высокой кислотностью, то и саму болезнь относили к кислотозависимым. При этом, если рассмотреть всю группу кислотозависимых заболеваний (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенные формы ГЭРБ) с позиции рубцевания повреждений на фоне лечения блокаторами желудочной секреции, то темпы заживления оказываются разными. Так, сроки рубцевания для дуоденальных язв составляют 3–4 нед., для язв желудка – 4–6 нед., для эрозий пищевода – 8–12 нед. Эта разница свидетельствует о том, что далеко не все повреждения пищевода являются кислотозависимыми. У части пациентов заболевание имеет более сложный генез, поняв который, мы будем успешнее лечить дистальные повреждения пищевода.

В последние 10–15 лет появляется все больше сообщений о том, что ГЭРБ – это не только кислотозависимое, но и кислотнезависимое заболевание² [1, 2]. Это важное положение кардинально изменяет отношение к вариантам ГЭРБ и лечебному подходу. Исходя из этого, на ближайший период времени можно рассмотреть следующие положения:

- пересмотреть варианты течения ГЭРБ, так как в соответствии с тем, в каких взаимоотношениях болезнь находится с кислотной продукцией, зависит и характер лечения;
- предложить алгоритм диагностики с целью установления варианта ГЭРБ, так как это определит мишени фар-

макологического воздействия и максимально адекватное лечение;

- предложить к рассмотрению и обсуждению новую классификацию вариантов течения ГЭРБ, так как предыдущие классификации исходили из одного подхода – что ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием.

К рассмотрению вариантов течения ГЭРБ можно предложить следующие классификационные тесты:

- кислотопродукция,
- некислотные повреждающие факторы,
- моторика,
- количество желудочно-пищеводных рефлюксов,
- морфологические особенности повреждения,
- возрастные особенности,
- сочетанная патология,
- время экспозиции повреждающего рефлюктата в пищеводе.

Предлагаемые к рассмотрению тесты включают не только кислотно-пептические, но и другие повреждающие факторы, а это в корне меняет алгоритм обследования. Он же определяет мишени фармакологического воздействия, препарат воздействия, вариант лечения (постоянный, перманентный, дозы препарата (препаратов) при мультитаргетном лечении³ [2–6]. Хотелось бы обратить внимание на работу Д.С. Бордина⁴, в которой выделено 3 формы ГЭРБ и вводится феномен психической дезадаптации, представляющий новую фармакологическую мишень в терапии ГЭРБ, а также на работу О.Н. Минушкина и др. [1], в которой рассматриваются возрастные особенности и сочетанная патология, которая требует мультитаргетной фармакотерапии.

Новые представления, в том числе и фармакологические подходы, не появляются внезапно. Предыдущий период изучения ГЭРБ завершился в 2014–2015 гг., настоящий начался с того, что было высказано сомнение в том, что ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание. Появились работы, свидетельствующие о резистентности к ингибиторам протонной помпы (ИПП)⁵. Наиболее активно данную точку зрения высказывают А.С. Трухманов и В.О. Кайбышева [7]. Более того, ими предложен алгоритм верификации диагноза ИПП-рефрактерной ГЭРБ [7, 8], который представлен на рисунке [9].

¹ Трухманов АС. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008; Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр). Режим доступа: <https://nsi.rosminzdrav.ru/dictionaries/1.2.643.5.1.13.13.11.1005/passport/latest?ysclid=lq4tk9uqys884625178>.

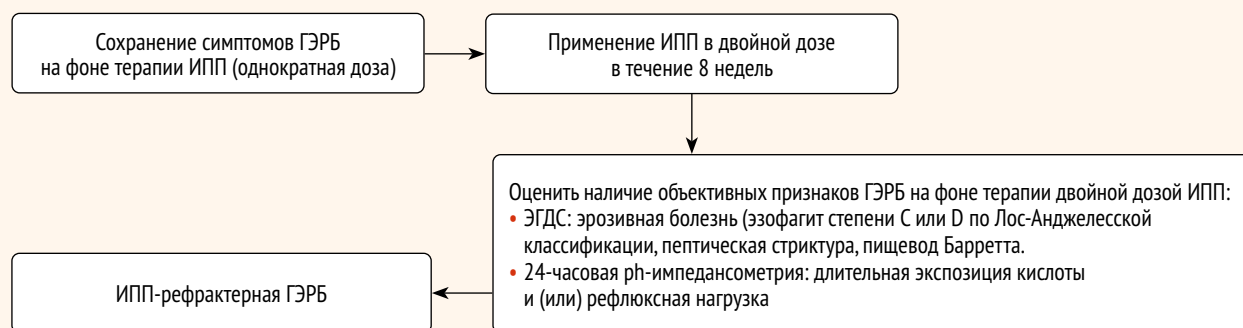
² Трухманов АС. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.

³ Трухманов АС. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008; Бордин ДС. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010; Масловский ЛВ. Эпидемиологические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.

⁴ Бордин ДС. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010.

⁵ Трухманов АС. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.

- **Рисунок.** Алгоритм верификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к ингибиторам протонной помпы
- **Figure.** Algorithm for verification of gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitors



ИПП – ингибиторы протонной помпы; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

ПРЕДЛАГАЕМАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Представленные данные явились основанием предложить к обсуждению новую классификацию клинических вариантов ГЭРБ, которая поможет избавиться от неэффективных (недостаточно эффективных) лечебных подходов, быстрее добиваться ремиссии заболевания и ее пролонгации. Мы предлагаем выделить следующие клинические варианты ГЭРБ:

- 1) основные варианты ГЭРБ:
 - кислотозависимая форма;
 - кислотонезависимая форма;
 - осложненный вариант, связанный с тяжестью течения ГЭРБ;
 - осложненный вариант, связанный с лечением ИПП;
- 2) коморбидные варианты ГЭРБ:
 - ларингофарингеальный вариант;
 - вариант с синуситом;
 - вариант с поражением легких (рефлекторный кашель, рефлюкс-астма, легочный фиброз);
 - варианты с поражением органов пищеварения (язва желудка, язва дуоденальная, с патологией поджелудочной железы, кишечника, печени, желчного пузыря);
- 3) по характеру течения ГЭРБ:
 - острая (фульминантная) форма;
 - обострение хронической формы;
 - рецидивирующее течение:
 - часто рецидивирующее;
 - непрерывно рецидивирующее;
- 4) особые формы ГЭРБ:
 - у детей;
 - у пожилых и старых;
 - у пациентов с психической дезадаптацией;
 - бессимптомная.

Выделение вариантов ГЭРБ (кислотозависимой и кислотонезависимой) определяет принципиальный подход к лечению:

- в первом случае – блокаторы желудочной секреции;
- во втором – препараты с защитным и противовоспалительными эффектами действия;
- в третьем – с часто и непрерывно рецидивирующим течением, что требует более активного лечения (в отно-

шении как доз препаратов, так и постоянных форм профилактики обострений).

Хотелось бы обратить особое внимание на форму ГЭРБ, осложненную вследствие длительного использования ИПП. Эта группа осложнений связана с нарушением электролитного баланса: расстройство обмена калия ведет к нарушению проводимости и ритма сердца; нарушение обмена кальция (гипокальциемия) способствует развитию остеопении, остеопороза, переломам костей. Нарушение баланса витамина B_{12} и фолиевой кислоты ведет к развитию дефицитных форм анемии; нарушение межэпителиальных связей – к малому воспалению и синдрому избыточного бактериального роста тонкой кишки. Развитие данной группы осложнений исключает дальнейшее использование ИПП, и вне зависимости от кислотной продукции необходим переход на препараты с комплексным защитным механизмом действия. Группа коморбидных вариантов ГЭРБ всегда усложняет лечение, так как вносит в патогенез новые линии повреждения, иногда требует участия в лечении врачей других специальностей (кардиологов, пульмонологов, психиатров, оториноларингологов и др.). Тем не менее усложнение патогенеза и увеличение количества терапевтических мишеней улучшают общий прогноз как в купировании обострений, так и в удлинении достигнутой ремиссии.

КИСЛОТОНЕЗАВИСИМАЯ ФОРМА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Второй частью настоящей публикации является демонстрация эффекта лечения кислотонезависимого варианта ГЭРБ. Препаратом для лечения этой формы был избран Пепсан-Р (в саше). Продолжительность лечения составила 4 нед. по 1 саше 2 или 3 раза в день перед едой (в зависимости от количества приемов пищи – 2 или 3 раза в день). Пациенты принимали препарат также в случае возникновения боли или жжения за грудиной, в целом не более 3 саше в день. Основные компоненты препарата – гвайазулен и диметикон. Гвайазулен уменьшает дегрануляцию тучных клеток, тем самым снижает местный уровень гистамина, влияя на местное воспаление. В пищеводе и желудке данный компонент

уменьшает экспозицию рефлюктата (укорачивая время раздражения слизистой пищевода), кроме того, связывает свободные радикалы, влияя на отек и воспаление слизистой. Второй компонент – диметикон, помимо выраженного абсорбирующего и регенеративного эффекта, образует защитный слой на слизистой пищевода (сокращая раздражение и воспаление), а уменьшая градиент давления, снижает количество желудочно-пищеводных рефлюксов.

Осветив механизм действия Пепсана-Р, следует подчеркнуть его достоинства в целом:

- не установлено взаимодействия с другими лекарственными препаратами;
- может применяться у беременных женщин и в период лактации;
- не содержит сахара и поэтому не противопоказан лицам с сахарным диабетом;
- возможен длительный прием (в поддерживающем лечении при разных вариантах перманентной терапии).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно пациенты отбирались по материалам трех поликлиник. Общее количество – 1041 пациент. По результатам изучения кислотопродуцирующей функции желудка пациенты разделены на 2 группы:

- кислотозависимый вариант ГЭРБ выявлен у 530 пациентов (51%);
- кислотонезависимый вариант – у 511 пациентов (49%).

Лечение пациентов с кислотозависимой формой ГЭРБ осуществлялось ИПП и в течение года осложнилось нарушением электролитного баланса (25 пациентов, что составило 4,7%). В связи с развившимся осложнением дальнейшее лечение ИПП было невозможно [10, 11]. В лечении использованы препараты с метаболическим и защитным эффектами действия.

В настоящий анализ были включены 60 пациентов (25 мужчин и 35 женщин), средний возраст составил $46,1 \pm 5,2$ года. Сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии и не требовали дополнительной терапии. Из них были сформированы две группы пациентов: 1-я (35 пациентов) – с кислотонезависимым вариантом болезни; 2-я (25 пациентов) – с осложнениями от длительной терапии ИПП. Результаты изучения исходных клинических проявлений представлены в *табл. 1*.

Показатели по группам достоверно не различались, они были получены в период изучения исходного симптомокомплекса (в разработку внесены основные клинические показатели). Дальнейшая оценка проводилась на фоне лечения Пепсаном-Р (1-я оценка – 2 нед. лечения; 2-я оценка – 4 нед. лечения). Результаты изучения представлены в *табл. 2 и 3*.

Представленные данные демонстрируют достоверную динамику основных клинических проявлений, которая была зафиксирована в первые 2 нед. лечения и продолжалась в последующие 2 нед., достигнув максимальных показателей за 4 нед. лечения. Хотелось бы отметить, что эти показатели отличаются от средних сроков,

характеризующих вступление пациентов в ремиссию (8–12 нед.). Клиническая ремиссия также сопровождалась морфоэндоскопической ремиссией, которая зафиксирована у 85% пациентов (у остальных она была квалифицирована как неполная, но достигнутая в сроки, в 2–3 раза меньше принятых, – за 4 нед.).

Избранный для лечения препарат Пепсан-Р состоит из двух компонентов, влияющих на достаточно большое количество фармакологических мишеней, что характеризует его как мультитаргетный препарат. Это тем более важно, так как ГЭРБ с позиции таргетности относится к мультитаргетным заболеваниям.

ОБСУЖДЕНИЕ

От момента фиксации этой нозологии до последнего времени ГЭРБ относилась к группе кислотозависимых заболеваний, и основная терапия была направлена либо на блокирование кислотной продукции, либо на уменьшение (связывание) кислых валентностей, либо на снижение времени контакта рефлюктата со слизистой дистального отдела пищевода. В отличие от других кислотозависимых заболеваний, сроки наступления клинико-морфологической ремиссии ГЭРБ были в 2–2,5 раза больше. Сначала это рассматривали с позиции рефрактерности к ИПП, а затем и ввиду того что наряду с кислотозависимой формой ГЭРБ существуют и другие, в том числе и кислотонезависимые (в их лечение не включали блокатор желудочной секреции).

- **Таблица 1.** Исходные клинические проявления (симптомы)
- **Table 1.** Baseline clinical presentations (symptoms)

Группа	Изжога	Отрыжка	Жжение за грудиной
1-я (n = 35)	$3,5 \pm 0,17$	$2,9 \pm 0,18$	$2,2 \pm 0,20$
2-я (n = 25)	$3,5 \pm 0,20$	$2,0 \pm 0,20$	$1,5 \pm 0,28$

- **Таблица 2.** Динамика симптомов на 14-й день
- **Table 2.** Changes in symptoms on day 14

Группа	Изжога	Отрыжка	Жжение за грудиной
1-я (n = 35)	$3,0 \pm 0,21^*$	$2,5 \pm 0,22$	$2,0 \pm 0,37$
2-я (n = 25)	$2,5 \pm 0,25^†$	$2,1 \pm 0,28$	$1,4 \pm 0,22$

* Достоверно различие с исходным уровнем ($p = 0,0149$).

† Достоверно различие с исходным уровнем ($p = 0,0031$).

- **Таблица 3.** Динамика симптомов на 28-й день
- **Table 3.** Changes in symptoms on day 28

Группа	Изжога	Отрыжка	Жжение за грудиной
1-я (n = 35)	$2,4 \pm 0,22^*$	$2,1 \pm 0,28^†$	$1,7 \pm 0,30$
2-я (n = 25)	$1,6 \pm 0,27^‡$	$1,7 \pm 0,21^§$	$1,1 \pm 0,10^{**}$

* Достоверно различие с исходным уровнем ($p = 0,0223$) и с 14-м днем ($p = 0,0149$).

† Достоверно различие с исходным уровнем ($p = 0,0031$).

‡ Достоверно различие с исходным уровнем ($p = 0,0002$) и с 14-м днем ($p = 0,00075$).

§ Достоверно различие с исходным уровнем ($p = 0,0045$) и с 14-м днем ($p = 0,0367$).

** Достоверно различие с исходным уровнем ($p = 0,0239$).

Анализ 1041 пациента с изучением кислотной продукции показал, что пациенты с ГЭРБ делятся на две приблизительно равные группы: 51% – кислотозависимые, 49% – кислотнезависимые, что дало нам основание предложить к рассмотрению новую классификацию клинических вариантов ГЭРБ. Основным постулатом этой классификации явился характер рефлюктата – кислый или некислый, а в качестве основных вариантов болезни предложены две формы – кислотозависимая и кислотнезависимая.

В лечении остальных вариантов (коморбидные, особые) могут быть свои особенности, но они носят вторичный характер. Целесообразность выделения двух вариантов болезни подкреплена эффективностью лечения кислотнезависимой формы болезни Пепсаном-Р, эффект которого носит комплексный защитный и противовоспалительный характер. Его использование уменьшило сроки лечения до вступления в ремиссию до 4 нед., что заметно отличается от средней продолжительности (8–12 нед.). Это обстоятельство изменяет и общие сроки лечения, что важно и в структурном, и в экономическом плане.

Коморбидные варианты болезни требуют сочетанной терапии, направленной на составляющие компоненты (иногда с привлечением специалистов другого профиля). В условиях статьи осветить все аспекты проблемы ГЭРБ невозможно, но основное положение, нашедшее и лечебное подтверждение, – о том, что болезнь имеет

кислото-зависимый и кислото-независимый варианты течения, – важно. Мы надеемся, что предложенная классификация вариантов течения ГЭРБ будет благосклонно принята гастроэнтерологическим сообществом к обсуждению и, возможно, утверждена, так как она содержит не только теоретический, но и практический интерес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье предлагаются к обсуждению и рассмотрению два основных варианта ГЭРБ – кислотозависимый и кислотнезависимый, что очень важно, так как это деление предполагает разные лечебные подходы:

- 1) блокаду кислотной продукции;
- 2) регуляцию других патогенетических факторов (моторики, защиты слизистой).

Представленные клинические материалы демонстрируют второй вариант лечения – препаратом Пепсан-Р с констатацией общего срока клинико-морфологической ремиссии за 4 нед., что подтверждает существование и кислотнезависимого варианта болезни, изменяет общий подход к лечению, делая его адекватным характеру заболевания.



Поступила / Received 17.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.12.2023

Принята в печать / Accepted 14.12.2023

Список литературы / References

1. Минушкин ОН, Масловский ЛВ, Теплухина ОЮ, Аникина НЮ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2006;(2):31–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uhkvoh>. Minushkin ON, Maslovskii LV, Teplukhina OYu, Anikina NYu. Gastroesophageal reflux disease: epidemiological, pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2006;(2):31–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/uhkvoh>.
2. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. *Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни*. М.; 2010. 30 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/3917>.
3. Минушкин ОН, Масловский ЛВ. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*. М.; 2014. 160 с.
4. Richter JE. Peptic strictures of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(4):875–891. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70095-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70095-9).
5. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172–180. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.172>.
6. Savary M, Miller G (eds.). *The esophagus: Handbook and atlas of endoscopy*. Solothurn, Switzerland: Verlag Gassmann AG; 1978. 248 p.
7. Трухманов АС, Кайбышева ВО. *pH-импедансометрия пищевода*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2013. 32 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/truhmanov-kajbysheva.pdf>.
8. Евсютина ЮВ, Трухманов АС, Ивашкин ВТ. Причины развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. *Российские медицинские вестни*. 2015;20(1):14–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tkqxp>. Yevsyutina YuV, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. The cause of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiye Meditsinskiye Vesti*. 2015;20(1):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tkqxp>.
9. Минушкин ОН, Масловский ЛВ, Зверков ИВ, Топчий ТБ, Евсиков АЕ. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*. М.; 2023. 94 с.
10. Минушкин ОН, Зверков ИВ, Лоранская ИД, Тугова ЮЕ, Бурдина ЕГ. Новая технология лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2012;(1):81–84. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/213>. Minushkin ON, Zverkov IV, Loranskaya ID, Tugova YuE, Burdina EG. New technology for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Kremlin Medicine Journal*. 2012;(1):81–84. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/213>.
11. Минушкин О, Зверков И, Лоранская И, Тугова Ю. Использование препарата пепсан-р в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*. 2012;23(3):49–52. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/115349>. Minushkin O, Zverkov I, Loranskaya I, Tugova Yu. Use of Pepsan-R in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Vrach*. 2012;23(3):49–52. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/115349>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Н. Минушкин

Концепция и дизайн исследования – О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский

Написание текста – О.Н. Минушкин

Сбор и обработка материала – О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский

Обзор литературы – О.Н. Минушкин

Анализ материала – О.Н. Минушкин

Статистическая обработка – О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский

Редактирование – О.Н. Минушкин

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Минушкин

Contribution of authors:

Concept of the article – **Oleg N. Minushkin**

Study concept and design – **Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii**

Text development – **Oleg N. Minushkin**

Collection and processing of material – **Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii**

Literature review – **Oleg N. Minushkin**

Material analysis – **Oleg N. Minushkin**

Statistical processing – **Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii**

Editing – **Oleg N. Minushkin**

Approval of the final version of the article – **Oleg N. Minushkin**

Информация об авторах:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; oleg.minushkin@bk.ru

Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; lemas3@yandex.ru

Information about the authors:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; oleg.minushkin@bk.ru

Leonid V. Maslovskii, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; lemas3@yandex.ru

Проблемы и решения в управлении сахарным диабетом 2-го типа: роль метформина

О.В.Светлова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5146-2032>, merylan@yandex.ru

И.В. Гурьева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2284-2893>, igurieva@mail.ru

И.В. Кузина¹, <https://orcid.org/0009-0003-8842-6064>, irinakuzina67@yandex.ru

А.В. Воронин¹, <https://orcid.org/0000-0001-8690-362X>

¹ Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В настоящее время продолжают исследования по изучению дополнительных свойств метформина, несмотря на длительный период его применения в качестве сахароснижающего препарата. Метформин является препаратом из группы бигуанидов, много лет успешно используемым как у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нормальным весом, так и у пациентов с избыточным весом и ожирением, как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. В силу своей высокой сахароснижающей активности, низкого риска гипогликемии при использовании в монотерапии, нейтральным влиянием на вес с его дальнейшим умеренным снижением, хорошим профилем безопасности, доступностью для большинства пациентов является препаратом в управлении СД2. Снижение периферической инсулинорезистентности под влиянием метформина приводит к усилению утилизации глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, благодаря чему развивается антигипергликемический эффект и, как следствие, улучшается управление заболеванием, предотвращая или замедляя развитие поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Метформин давно зарекомендовал себя как препарат со множеством положительных эффектов, подтвержденных в многочисленных исследованиях у пациентов с различными осложнениями сахарного диабета и сопутствующей патологией. Приведены данные о применении метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с целью профилактики саркопенического ожирения и коррекции его проявлений. Также метформин представляет определенный интерес в предупреждении развития и лечения неалкогольной жировой болезни печени, синдрома поликистозных яичников.

Ключевые слова: сахарный диабет, терапевтические цели, метформин, контроль гликемии, инсулинорезистентность

Для цитирования: Светлова ОВ, Гурьева ИВ, Кузина ИВ, Воронин АВ. Проблемы и решения в управлении сахарным диабетом 2-го типа: роль метформина. *Медицинский совет.* 2023;17(23):192–200. <https://doi.org/10.21518/ms2023-466>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problems and decisions in the management of type 2 diabetes mellitus: the role of metformin

Olga V. Svetlova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5146-2032>, merylan@yandex.ru

Irina V. Gurieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2284-2893>, igurieva@mail.ru

Irina V. Kuzina¹, <https://orcid.org/0009-0003-8842-6064>, irinakuzina67@yandex.ru

Alexander V. Voronin¹, <https://orcid.org/0000-0001-8690-362X>

¹ Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Studies on the additional properties of metformin continue despite the long period of its use as an antihyperglycemic drug. Metformin is a member of the biguanide class of drugs and is successfully used for many years in type 2 diabetes mellitus patients with normal weight, overweight, and obesity both in monotherapy and in combination with other sugar-lowering drugs. It can be used as a drug for the management of T2DM due to its high sugar-lowering activity, low risk of hypoglycemia when used as monotherapy, neutral effect on weight with its further moderate reduction, good safety profile, and availability for most patients. A decreased peripheral insulin resistance under the influence of metformin leads to increased utilization of glucose in the liver, muscles and adipose tissue, which results in an antihyperglycemic effect and, as a consequence of this, improvement of the disease management, preventing or slowing down the development of late complications of type 2 diabetes mellitus. Metformin has a proven track record as a drug with many positive effects, which was confirmed in numerous studies in patients with various complications of diabetes mellitus and concomitant pathologies. The article presents data on

the use of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus for the purpose of preventing sarcopenic obesity and managing its symptoms. Metformin presents some features of interest in preventing the development and treatment of non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome.

Keywords: diabetes mellitus, therapeutic goals, metformin, glycemic control, insulin resistance

For citation: Svetlova OV, Gurieva IV, Kuzina IV, Voronin AV. Problems and decisions in the management of type 2 diabetes mellitus: the role of metformin. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):192–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-466>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации на 01.01.2023 г., по данным Федерального регистра сахарного диабета, на диспансерном учете насчитывалось 4 962 762 человека (3,42% населения), из них 92,3% (4 581 990) – с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Однако эти данные не дают полной информации о реальном количестве пациентов, т. к. учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания [1]. По данным Российского эпидемиологического исследования NATION, 54% случаев СД2 не были диагностированы [1, 2].

Хроническая гипергликемия является основным фактором развития осложнений сахарного диабета, требующим эффективных мер для достижения и поддержания целевых показателей углеводного обмена. Существующая концепция «метаболической памяти», или «эффекта наследования», свидетельствует о сохранении влияния предшествующего уровня компенсации углеводного обмена на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений сахарного диабета. Данный феномен был продемонстрирован в исследовании DCCT (Diabetes Complications and Control Trial). Было показано, что строгий контроль гликемии в течение 9 лет и снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% сопровождалось значимым снижением риска микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на 44% [3]. В исследовании UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа строгий гликемический контроль в течение семи с половиной лет и снижение уровня HbA1c привели к достоверному снижению риска микрососудистых осложнений на 37%, инфаркта миокарда – на 14%, острого нарушения мозгового кровообращения – на 12%, ампутаций нижних конечностей – на 43%, а также смерти, связанной с осложнениями сахарного диабета, на 21% [4, 5].

Для формирования хорошей метаболической памяти необходимо раннее и эффективное достижение целевых показателей углеводного обмена, что может отсрочить развитие поздних осложнений сахарного диабета. Своевременно начатое лечение значительно превосходит эффекты позднего достижения целевых показателей углеводного обмена после длительного периода неудовлетворительной компенсации гликемии [5–7].

Основными этапами эффективного лечения сахарного диабета остаются рациональное питание, регулярная физическая активность и поддержание идеального веса.

Однако у большинства пациентов с СД2 добиться хорошей компенсации заболевания, целевых показателей гликемии данными мерами не удается [1, 6, 7].

Алгоритм лечения предполагает начать терапию СД2 с изменения образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки), самоконтроля гликемии, освоения навыков управления своим заболеванием с целью достижения терапевтических целей, а при неэффективности перечисленных мер – с назначения препарата первой линии – метформина [1, 7, 8].

Согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF – International Diabetes Federation, 2005), метформин является препаратом выбора при назначении терапии пациентам с впервые выявленным СД2. Американской и Европейской ассоциациями диабетологов метформин был рекомендован в качестве препарата первой линии терапии СД2 совместно с нефармакологическим лечением. В России, как и во всем мире, из группы бигуанидов применяется метформин [8, 9].

АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Влияние метформина на метаболизм глюкозы обусловлено снижением периферической инсулинорезистентности (ИР) и улучшением утилизации глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, подавлением глюконеогенеза в печени и замедлением абсорбции глюкозы в кишечнике [5, 8, 9].

Влияние на утилизацию глюкозы периферическими тканями

Важнейшим механизмом действия метформина является снижение ИР, что достигается повышением активности киназы и процессов фосфорилирования инсулиновых рецепторов. При этом активизируются такие эффекты, как транскрипция, трансляция и синтез ключевых ферментов, отвечающих за транслокацию собственных транспортеров глюкозы на плазматическую мембрану клеток. Данные процессы приводят к повышению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Клеточные реакции воздействия метформина опосредуются его влиянием на перемещение глюкозных транспортеров из внутриклеточного пула на плазматическую мембрану, что, в свою очередь, приводит к усилению поглощения глюкозы мышцами (экспрессия гена транспортера глюкозы 1 – GLUT-1). Под влиянием метформина в жировой

ткани восстанавливается количество ГЛЮТ-4 (гена-транспортера глюкозы 4), что вызывает усиление утилизации глюкозы. По данным некоторых исследований, важную роль в снижении ИР на фоне метформина играет восстановление нарушенных пострецепторных механизмов действия инсулина [10, 11].

Снижение продукции глюкозы печенью

Повышенная эндогенная продукция глюкозы печенью считается ведущим фактором развития гипергликемии натощак. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что метформин обладает эффектом блокировать эндогенную выработку глюкозы, за счет чего происходит снижение выработки глюкозы печенью и, соответственно, снижение гликемии натощак [10, 12].

Механизм подавления глюконеогенеза достаточно хорошо изучен. На фоне приема метформина происходит блокирование дыхательной цепи переноса электронов и, следовательно, синтеза АТФ, что приводит к уменьшению соотношения АТФ/АДФ. Субстратом для общего и специфического катаболизма глюкозы является щавелевоуксусная кислота. При уменьшении количества АТФ щавелевоуксусная кислота вступает в цитратный цикл, при увеличении количества АТФ она расходуется на глюконеогенез. Другими словами, осуществляется либо гликолиз, либо глюконеогенез. Таким образом, за счет снижения соотношения АТФ/АДФ в печени подавляется процесс глюконеогенеза, т. к. происходит ингибирование его основных ферментов (пируваткарбоксилазы, фруктоза-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы). Также метформин, усиливая действие инсулина на ферменты, участвующие в обмене гликогена, приводит к снижению гликогенолиза и увеличению синтеза гликогена в печени [9–11].

Действие метформина в кишечнике

Препарат замедляет всасывание углеводов в кишечнике и, таким образом, уменьшает постпрандиальную гипергликемию. Отчасти это может быть обусловлено снижением скорости опорожнения желудка и моторики тонкой кишки.

В исследовании С. J. Baily et al. было показано, что прием метформина сопровождается замедлением интестинальной абсорбции глюкозы приблизительно на 12%. Параллельно метформин усиливает образование лактата в кишечнике за счет повышения анаэробного обмена глюкозы [13].

НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Воздействие на фибринолиз

У пациентов с инсулинорезистентностью отмечается дисфункция эндотелия, нарушение функции системы коагуляции, возрастание активности неспецифического воспаления, нарушение продукции некоторых цитокинов. Было продемонстрировано, что на фоне приема метформина наблюдается улучшение эндотелиальной функции и увеличение выработки и биодоступности оксида азота, снижение уровня прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышение уровня адипонектина [8, 14, 15].

При СД2 на фоне ИР и гиперинсулинемии наблюдается повышение уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1). Инсулин прямо стимулирует синтез ИАП-1 в гепатоцитах, адипоцитах и в эндотелии сосудов. Это вносит большой вклад в усиление тромбообразования и склеротического поражения сосудов [14, 15]. На фоне метформина усиливается процесс фибринолиза. ИАП-1 конвертируется в плазмин, при этом растворяя сгустки фибрина. Таким образом, активируя фибринолиз, метформин препятствует тромбообразованию, что является еще одним значимым вкладом в профилактику развития макроангиопатий при СД2 [8, 15].

Воздействие на липидный обмен

Независимо от влияния на уровень глюкозы крови, оказывает положительный эффект на липидный обмен, снижая выраженность дислипидемии. Существуют данные, что в некоторых тканях, таких как печень, кишечник, аорта, под воздействием метформина снижается активность важного фермента синтеза холестерина – оксиметилглутарил-КоА-синтазы [8, 10, 16].

При этом улучшаются показатели общего холестерина (общий ХС), триглицеридов (ТГ) и особенно липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [9, 10, 17]. В ряде исследований было продемонстрировано, что на фоне приема метформина на 30% снижался уровень ЛПНП и более чем на 30% повышался уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [9, 17, 18].

По данным метаанализа 41 исследования, включавшего 3 074 пациента с СД 2-го типа, было продемонстрировано, что терапия метформином, по сравнению с сахароснижающими средствами других групп, способствовала статистически значимому снижению уровней ТГ, общего ХС и ЛПНП [9, 19].

Воздействие на избыточный вес

Метформин, обладая мягким анорексигенным эффектом, способствует более успешному соблюдению пациентами диеты с целью снижения веса. Комбинированная терапия метформином и инсулином/ПСМ (производные сульфонилмочевины) препятствует прибавке веса и снижает потребность в инсулине и в производных сульфонилмочевины [1, 9]. В ряде работ было продемонстрировано, что суточная потребность в инсулине на фоне комбинации метформин/инсулин снизилась на 25% [17]. Проводимая терапия не сопровождалась прибавкой массы тела. Данный факт особенно важен при ведении пациентов с СД2, поскольку залогом успешного лечения является снижение массы тела и ее удержание.

Одним из значимых эффектов метформина является снижение и удержание достигнутого веса у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. В разных исследованиях было показано, в зависимости от длительности использования метформина, снижение массы тела у пациентов с ожирением от 0,5 до 4,5 кг [17, 20].

Воздействие на системное воспаление

У пациентов с СД2 гиперинсулинемия и липотоксичность, сопровождающие висцеральное, метаболическое нездоровое ожирение, приводят к активации системного

воспаления и усилению образования конечных продуктов гликирования, нарушающих синтез оксида азота и увеличивающих выработку свободных радикалов, которые, в свою очередь, индуцируют оксидативный стресс и накопление продуктов перекисного окисления [5, 20].

В ряде исследований была прослежена связь между хроническим воспалением с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), ожирением, ИР, увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Было обнаружено, что в результате назначения метформина у женщин с СПКЯ (синдром поликистозных яичников) нормализуется уровень СРБ, что косвенно указывает на снижение выраженности системного воспаления и инсулинорезистентности [21, 22].

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что на фоне приема метформина снижалась выраженность побочных эффектов конечных продуктов гликирования (увеличение выраженности клеточного апоптоза, усиление внутриклеточного оксидативного стресса, угнетение активности щелочной фосфатазы) [20, 21].

Кардиопротективное воздействие

Благодаря важным эффектам метформина, антигипергликемическому и ангиопротекторному, объясняются результаты по снижению смертности, полученные в исследовании UKPDS.

Результаты многолетнего исследования UKPDS продемонстрировали, что терапия метформином у пациентов с СД2 и ожирением снижает риски осложнений: сосудистых осложнений – на 32%, смертность от СД2 – на 42%, общую смертность – на 36%, инфаркт миокарда – на 39% [3, 4].

Известно, что у пациентов с СД2 риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза выше по сравнению с людьми без диабета [8, 9, 23]. Строгий контроль гликемии снижает риск микрососудистых осложнений, но не приводит к значимому уменьшению риска развития и прогрессирования макрососудистых осложнений. Поэтому первоочередной целью лечения СД2 является снижение риска развития и прогрессирования поздних осложнений. Первым исследованием, продемонстрировавшим кардиопротективный эффект метформина, является UKPDS, в котором участвовали 753 пациента с впервые выявленным СД2. Пациенты получали традиционную терапию (диета с добавлением препарата сульфонилмочевины, инсулин и/или метформин при выраженной гипергликемии) или метформин. При использовании метформина наблюдалось снижение общей смертности (ОР 0,64, $p = 0,01$) и инфаркта миокарда (ОР 0,61, $p = 0,01$) по сравнению с традиционной терапией [9, 23].

У тяжелых коморбидных пациентов с СД2 нередко развивается фибрилляция предсердий. Так, например, популяционное исследование, проведенное в Тайване, изучало влияние метформина на риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД2, а также влияние на индуцированный тахикардией миолиз и окислительный стресс в клетках предсердий. В исследовании

участвовали 645 710 пациентов с СД2. Пациенты, получавшие метформин, составляли основную группу; пациенты, применявшие другие сахароснижающие препараты, – группу сравнения. С целью изучения влияния метформина на риск фибрилляции предсердий была использована модель порционных рисков (регрессия Кокса). В качестве маркеров миолиза изучались предсердные миоциты HLI, а также уровни тропонина и тяжелые цепи миозина. За 13 лет исследования у 9 983 пациентов развилась фибрилляция предсердий. Заболеваемость составила 1,5% (287 за 100 000 человеко-лет). С учетом поправки на наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии было обнаружено, что метформин значимо предотвращал развитие фибрилляции предсердий у пациентов с СД2 (отношение рисков ОР 0,81, 95%-ный доверительный интервал 0,76–0,86, $p < 0,0001$), снижал выраженность индуцированного миолиза и окислительного стресса. Применение метформина было связано с меньшим риском развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД2, что не отмечалось при использовании других сахароснижающих препаратов [23].

Воздействие при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

В последние годы появились результаты экспериментальных исследований, подтверждающих положительное влияние метформина при НАЖБП на снижение активности трансаминаз и индикаторов холестаза. НАЖБП характеризуется накоплением триглицеридов в гепатоцитах в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя в анамнезе (от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита). Неалкогольный стеатогепатит может прогрессировать до формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [22, 24].

Ожирение и инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП встречаются, соответственно, в 5,3 и 3,6 раза чаще, чем в общей популяции. Инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе НАЖБП, поэтому использование метформина представляется перспективным. В гепатоцитах метформин подавляет липогенез и стимулирует окисление жирных кислот, подавляя продукцию пальмитата. Это приводит к снижению выраженности НАЖБП, уменьшает противовоспалительную активность макрофагов, вызванную избыточным отложением жира. В гепатоцитах и в макрофагах метформин ингибирует воспаление, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [7, 17]. Метаанализ 9 исследований, включавший 419 пациентов с НАЖБП, показал, что у пациентов, получавших метформин, отмечалось улучшение показателей АЛТ (аланинаминотрансферазы) – 8,12 Ед/л ($p = 0,03$) и АСТ (аспартатаминотрансферазы) – 4,52 Ед/л ($p = 0,04$), что указывает на достоверное улучшение функционального состояния печени. Другими словами, добавление метформина в комплексную терапию НАЖБП способно улучшить течение заболевания [21, 22, 24].

В другом исследовании назначение метформина пациентам с неалкогольным стеатогепатитом на фоне

инсулинорезистентности в дозе 20 мг на килограмм массы тела в день в течение 12 мес. привело к улучшению биохимических показателей и гистологической картины [22, 24].

N. Abu-Freha et al. исследовали клинические характеристики, осложнения и исходы НАЖБП у женщин по сравнению с мужчинами. В исследовании приняли участие 111 993 женщины, у которых были обнаружены более высокие показатели артериальной гипертензии, СД2, ожирения, деменции и рака щитовидной железы и более низкие показатели ишемической болезни сердца по сравнению с мужчинами (22,3% против 27,3%, $p < 0,001$). У женщин чаще выявлялся цирроз печени (2,3% против 1,9%, $p < 0,001$) и реже выявлялась гепатоцеллюлярная карцинома (0,4% против 0,5%, $p < 0,001$). Была установлена достоверная связь между возрастом, СД2 и развитием цирроза печени среди мужчин и женщин [22].

Применение при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ)

СПКЯ часто встречается у женщин с НАЖБП и инсулинорезистентностью. В исследовании, проведенном Hong, распространенность НАЖБП у женщин с СПКЯ по оценкам показателей фиброза печени (LFS – Liver Fibrosis Score), жирового индекса печени (FLI – Fatty Liver Index) и индекса стеатоза печени (HSI – Hepatic Steatosis Index) составила 19,9, 10,3 и 32,2% соответственно [24, 25]. У женщин с СПКЯ наблюдался значительно более высокий уровень НАЖБП по сравнению с женщинами из контрольной группы.

В другом исследовании среди молодых женщин с СПКЯ сопутствующий СД2 увеличивал риск развития НАЖБП. Наиболее тщательный мониторинг сопутствующих заболеваний ожирения у подростков с СПКЯ имеет важное значение для оптимизации мер по профилактике развития НАЖБП и формирования дополнительных рекомендаций по лечению и ведению таких пациентов [22, 25].

На основании имеющихся на сегодняшний день данных прием метформина улучшает клинические исходы у пациенток с СПКЯ. У женщин с ожирением и СПКЯ применение метформина в комплексе с изменением образа жизни и кломифена достоверно приводит к уменьшению объема яичников, восстановлению менструальной функции, овуляции и фертильности. При этом достоверно снижается вероятность преждевременного прерывания беременности у женщин с высоким риском интранатальных и неонатальных осложнений [20, 25].

Применение при саркопении

Существуют данные о применении метформина у пациентов с сахарным диабетом и саркопенией, о влиянии метформина на мышечную силу. Распространенность саркопении у пациентов с СД2 значительно выше, при этом у них наблюдается ускоренная потеря мышечной массы и мышечной силы по сравнению с пациентами без сахарного диабета.

При саркопении происходят изменения в композитном составе тела: снижение мышечной, тощей массы тела и увеличение жировой массы, что ассоциировано

с возникновением неблагоприятных исходов, включая падения, мышечную слабость и повышение смертности.

Саркопения создает порочный круг: уменьшение силы и функции мышц приводит к увеличению жировой массы, а ожирение способствует выработке провоспалительных цитокинов, нарушает регуляцию лептина и адипонектина и снижает чувствительность мышц к инсулину, что ведет к дальнейшему прогрессированию саркопении. В свою очередь, инсулинорезистентность и ожирение повышают риск развития метаболического синдрома и СД2 с артериальной гипертензией, дислипидемией. Было установлено, что саркопеническое ожирение у мужчин в возрасте от 60 до 80 лет ассоциировано с двукратным увеличением риском развития общей смертности [25, 26].

Был проведен метаанализ 15 исследований, включавший 391 пациента с СД2, преддиабетом, нарушением толерантности к углеводам, а также пациентов без нарушений углеводного обмена. 194 пациента получали метформин, 197 пациентов – плацебо. Оценивалось влияние метформина на тощую массу тела, жировую массу, мышечную силу, что позволило косвенно судить о потенциальном влиянии метформина на саркопению. В результате у пациентов, получавших метформин, не было выявлено значимых изменений в композитном составе тела, но достоверно увеличилась мышечная сила на 0,5 кг (SMD = 0,5241 ДИ (0,2265; 0,8217), $p = 0,0006$) [25].

В исследовании J.R. Rodriguez-Moctezuma et al. было установлено положительное влияние метформина на мышечную массу и силу [27].

В исследовании L.K. Chen et al. было выявлено снижение риска развития саркопении у пациентов с СД2, принимающих метформин [28].

На сегодняшний день отсутствуют общепринятые методы лечения саркопении. Необходимо проведение крупных проспективных исследований для более четких показаний для назначения метформина пациентам с саркопенией, а также с целью ее профилактики [25].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕТФОРМИНА В СОВРЕМЕННЫХ АЛГОРИТМАХ

На основании последних рекомендаций по лечению пациентов с СД2 метформин является предпочтительным препаратом для начала медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД2 [1, 8].

Если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне и превышает его менее чем на 1,0%, то возможно остановить выбор на монотерапии. По данным ряда исследований длительностью 3–6 мес., терапия метформином приводит к снижению уровня HbA1c на 1–1,5% в зависимости от исходного уровня компенсации углеводного обмена.

При невозможности достичь адекватного гликемического контроля на монотерапии метформином или при исходно более высоких значениях гликемии предпочтительна комбинация двух (иногда трех) сахароснижающих препаратов, один из которых метформин. Выбор конкретного препарата или комбинации определяется основной

клинической проблемой у конкретного пациента. Индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения [1, 2, 9].

У пациентов в дебюте СД2 без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) раннее назначение комбинированной сахароснижающей терапии может иметь преимущества с целью долгосрочного удержания хорошего гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c. Данная рекомендация основана на результатах ряда исследований, в частности исследования VERIFY по изучению эффективности применения вилдаглиптина (ингибитора ДПП-4) с метформином в дебюте заболевания, по сравнению с монотерапией метформином с последующим присоединением и-ДПП4 [29].

Известно, что эффект метформина дозозависимый. На основании результатов исследования фармакодинамики при приеме метформина пациентами с СД2 минимальная эффективная доза составляла 500 мг/сут, а максимальная эффективность была достигнута на суточной дозе 2000 мг. У части пациентов назначение метформина в дозе 2500 мг может обеспечить дополнительное снижение гликемии. Однако, по данным исследования A. Garber, значимых отличий между дозами 2000 мг и 2500 мг по уровню глюкозы натощак и HbA1c выявлено не было [16]. При применении метформина в дозе 500 мг/сут в среднем снижение уровня глюкозы крови натощак составило 1,1 ммоль/л, а уровня HbA1c – 0,9; в дозе 2000 мг – на 4,3 ммоль/л и 2,0% соответственно [16].

Противопоказаниями к назначению метформина служат: рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (при рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг), печеночная недостаточность, острый коронарный синдром, заболевания, сопровождающиеся острой гипоксией, алкоголизм, ацидоз любого генеза, беременность, а также В12-дефицитная анемия [1, 30].

СРАВНЕНИЕ С МЕТФОРМИНОМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

В США было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование для сравнения эффективности, переносимости и безопасности обычного метформина с формой метформина с пролонгированным высвобождением [31]. Пациенты случайным образом были распределены на 3 группы и получали метформин пролонгированного высвобождения 1500 мг один раз в день; метформин пролонгированного высвобождения 1500 мг дважды в день (500 мг утром и 1000 мг вечером); метформин пролонгированного высвобождения 2000 мг один раз в день и метформин немедленного высвобождения 1500 мг дважды в день (500 мг утром и 1000 мг вечером). Значительное ($p < 0,001$) снижение средних концентраций HbA1c наблюдалось к 12-й нед. во всех группах лечения [31].

При начальной дозе 1000 мг в сутки общая частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в течение 1-й нед. приема была низкой и сопоставимой между группами лечения. В группе метформина с немедленным высвобождением наблюдалось больше побочных эффектов в виде тошноты и диареи, приводящих к прекращению лечения, чем в группах метформина с пролонгированным высвобождением. Общая частота нежелательных явлений была сопоставима при всех режимах дозирования метформина с пролонгированным высвобождением (до 2000 мг/сут) и метформина с немедленным высвобождением. Важно отметить, что при приеме дозы 2000 мг/сут не наблюдалось увеличения числа побочных эффектов [31].

Снижение глюкозы плазмы натощак при всех схемах лечения метформином с пролонгированным высвобождением было сопоставимо с таковым при лечении метформином с немедленным высвобождением и аналогично снижению, наблюдавшемуся в других контролируемых клинических исследованиях. Доза 2000 мг обеспечивала стабильно большую эффективность [31].

Хорошая переносимость метформина немедленного высвобождения в этом исследовании, вероятно, была связана с режимом его дозирования, т. е. 1500 мг/сут, принимаемым два раза в день во время еды, большая часть дозы – во время вечернего приема пищи. Таким образом, метформин с пролонгированным высвобождением был высокоэффективным, безопасным и хорошо переносился в течение 24 нед. лечения. Прием метформина с пролонгированным высвобождением один раз в день был столь же эффективен, как и прием метформина с немедленным высвобождением два раза в день, и такая уменьшенная частота дозирования могла бы повысить скорость первоначального титрования, удобство для пациента и, возможно, приверженность лечению [31].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Метформин повышает уровень лактата в ткани тонкой кишки и увеличивает его постпрандиальную концентрацию в крови (с 1,13 до 2,04 ммоль/л).

Был проведен метаанализ 206 проспективных сравнительных исследований с целью оценки частоты фатального и нефатального лактатацидоза на фоне приема метформина по сравнению с плацебо и уровней лактата на фоне приема метформина, а также других пероральных сахароснижающих препаратов. Было сделано заключение об отсутствии связи применения метформина с повышением риска фатального лактатацидоза. Было установлено, что уровень лактата на фоне метформина ниже по сравнению с плацебо и другими пероральными сахароснижающими препаратами [1, 8].

Терапия метформином связана с желудочно-кишечными эффектами, включая дискомфорт в животе, тошноту и диарею, хотя их можно свести к минимуму путем медленного титрования и приема с пищей. Эти эффекты в начале терапии наблюдаются

у 50% пациентов. Они обычно переходящие и легко переносимые. Эти расстройства связаны с замедлением всасывания глюкозы в тонком кишечнике на фоне метформина. Постепенная адаптация пациентов к метформину достигается постепенной титрацией доз, начиная с минимальной дозы (500 мг) [8, 9].

Существуют данные, что прием метформина связан со снижением всасывания витамина B12, что, возможно, обусловлено снижением секреции внутреннего фактора Касла, нарушением перистальтики тонкого кишечника, избыточным бактериальным ростом, нарушением рецепторных связей. Пациентам, длительно получающим терапию метформин, рекомендуется оценивать уровень витамина B12 в крови (примерно 1 раз в 2–3 года) [29, 32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа применяются препараты различных групп, оказывающие влияние на разные звенья патогенеза заболевания. Метформин остается препаратом выбора уже несколько десятилетий, не уступая новым эффективным сахароснижающим средствам.

Для предупреждения риска развития поздних осложнений сахарного диабета целесообразно раннее формирование позитивной метаболической памяти, в связи с чем необходимо поддерживать целевой гликемический контроль и инициировать своевременное начало сахароснижающей терапии, начиная с дебюта СД2.

Эффект метформина больше антигипергликемический, чем гипогликемический, т. к. на фоне монотерапии метформин у пациентов с СД2 не развивается гипогликемические состояния, однако рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении

препарата с инсулином или производными сульфонилмочевины [1, 7, 8]. Достоинством метформина является также то, что при отсутствии хорошей компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии метформин препарат возможно комбинировать с производными сульфонилмочевины, меглитинидами, тиазолидиндионами, агонистами глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторами дипептидилпептидазы 4. Эффективной является комбинация метформина и инсулина. За счет повышения чувствительности тканей к инсулину на фоне приема метформина доза инсулина может снижаться на 17–30% [7, 8]. При этом увеличения массы тела не происходит.

Однако необходимо проведение крупных проспективных исследований для более четких показаний для назначения метформина пациентам с саркопенией, а также с целью ее профилактики [20, 25].

Данные приведенных исследований позволяют предположить возможность применения препарата в коррекции и предупреждении развития НАЖБП, саркопенического ожирения, СПКЯ и других метаболических нарушений как при СД2, так и без.

На сегодняшний день метформин является уникальным препаратом, снижающим продукцию глюкозы печенью, а следовательно, влияющим на основной механизм повышения гликемии натощак. Механизмы действия метформина, направленные на улучшение функции эндотелия, снижение хронического системного воспаления, положительное воздействие на обмен липидов и фибринолиз, уменьшение оксидативного стресса позволяют позиционировать препарат в качестве эффективного средства для управления сахарным диабетом 2-го типа у пациентов с полиморбидностью.



Поступила / Received 01.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2023
Принята в печать / Accepted 25.11.2023

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. М.; 2023. 234 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. 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>.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
- Бирюкова ЕВ, Шинкин МВ, Соловьева ИВ. Современная практика самоконтроля гликемии: основы эффективного управления сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(2):60–67 <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.2.00205>. Biryukova EV, Shinkin MV, Solovyeva IV. Current practice of blood glucose self-monitoring: the basis for effective control of diabetes mellitus. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(2):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.2.00205>.
- Светлова ОВ, Гурьева ИВ. Инновационные технологии в управлении сахарным диабетом: предупреждение гипогликемии. *Медицинский совет*. 2023;17(9):89–95. <https://doi.org/10.21518/ms2023-167>. Svetlova OV, Guryeva IV. Innovative technologies in the management of diabetes mellitus: prevention of hypoglycemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-167>.
- Светлова ОВ, Гурьева ИВ, Савченко ЛС. Современные возможности самоконтроля: Новая эра эффективного управления сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2019;4(4):30–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-30-33>. Svetlova OV, Guryeva IV, Savchenko LS. Modern strategies for self-monitoring: new era of effective diabetes management. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;4(4):30–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-30-33>.
- Моргунова ТВ, Глинкина ИВ, Пешева ЕД, Зорина АА, Фадеев ВВ. Место метформина в современных клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2023;17(13):122–129. <https://doi.org/10.21518/ms2023-211>. Morgunova TB, Glinkina IV, Pesheva ED, Zorina AA, Fadeev VV. Place of metformin in modern clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-211>.
- Моргунов ЛЮ. Сиофор: плейотропные эффекты в реальной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2014;5(4):46.

Информация об авторах:

Светлова Ольга Владимировна, к.м.н., заведующая кабинетом реабилитации и профилактики инвалидности вследствие сахарного диабета сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; SPIN-код: 9741-5538; merylan@yandex.ru

Гурьева Ирина Владимировна, д.м.н., заведующая сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; профессор кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; SPIN-код: 9376-7686; igurieva@mail.ru

Кузина Ирина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник кабинета реабилитации и профилактики инвалидности вследствие сахарного диабета сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; SPIN-код: 1311-2203; irinakuzina67@yandex.ru

Воронин Александр Викторович, к.м.н., заведующий кабинетом диабетической стопы сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; SPIN-код: 1816-9417

Information about the authors:

Olga V. Svetlova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Office of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Diabetes Mellitus in the Sector of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Endocrine Pathology and Formation of a Healthy Lifestyle, Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; merylan@yandex.ru

Irina V. Gurieva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Sector of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Endocrine Pathology and Formation of a Healthy Lifestyle, Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; Professor of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; igurieva@mail.ru

Irina V. Kuzina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Office of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Diabetes Mellitus in the Sector of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Endocrine Pathology and Formation of a Healthy Lifestyle, Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; irinakuzina67@yandex.ru

Alexander V. Voronin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Diabetic Foot Office in the Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Endocrine Pathology and Healthy Lifestyle Formation, Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

Течение подострого тиреоидита, ассоциированного с COVID-19

М.И. Строчкова, <https://orcid.org/0000-0001-8882-022X>, strokova.m.i@gmail.com

Т.Б. Моргунова✉, <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>, tanmorgun@mail.ru

В.В. Фадеев, <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>, walfad@mail.ru

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

Резюме

Целью данного литературного обзора является анализ новых данных о подостром тиреоидите, появившихся благодаря исследованию потенциального влияния вируса SARS-CoV-2 на манифестацию и клиническое течение этого заболевания. Пандемия затронула сотни миллионов человек, и тиреоидит, как следствие вирусной инфекции, стал гораздо чаще фигурировать в научных исследованиях и клинических случаях. Многие работы указывают на прямое воздействие коронавирусной инфекции как на саму щитовидную железу, так и на иммунную систему, и за время пандемии COVID-19 были раскрыты новые патогенетические механизмы. Несмотря на самолимитирующий характер, подострый тиреоидит может привести к стойкому первичному гипотиреозу с необходимостью постоянной заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов, а также он имеет тенденцию к рецидивированию. Были выявлены особенности, которые показывают, что тиреоидит де Кервена протекает в настоящее время иначе, чем несколько лет назад. Масштаб пандемии побудил научное сообщество в кратчайшие сроки разработать вакцины как меру специфической профилактики коронавирусной инфекции. Вакцинные препараты были введены миллионам человек, и на этом фоне стали появляться сообщения о диагностированном подостром тиреоидите как осложнении вакцинопрофилактики, были написаны систематические обзоры, что также будет рассмотрено в данной обзорной статье. Несмотря на объявление Всемирной организации здравоохранения об окончании пандемии в мае 2023 г., вирус, вероятно, будет и дальше циркулировать в популяции и оставаться одним из этиологических факторов тиреоидита де Кервена, а эволюция коронавируса продолжается.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидит де Кервена, тиреотоксикоз, SARS-CoV-2, пандемия

Для цитирования: Строчкова МИ, Моргунова ТБ, Фадеев ВВ. Течение подострого тиреоидита, ассоциированного с COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(23):202–207. <https://doi.org/10.21518/ms2023-473>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The course of subacute thyroiditis from COVID-19 infection

Marina I. Strokova, <https://orcid.org/0000-0001-8882-022X>, strokova.m.i@gmail.com

Tatyana B. Morgunova✉, <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>, tanmorgun@mail.ru

Valentin V. Fadeev, <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>, walfad@mail.ru

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

Abstract

The aim of this literature review is the analysis of the new data on subacute thyroiditis that emerged due to studying of potential effect SARS-CoV-2 has on disease's manifestation and clinical course. The pandemic affected hundreds of millions of people, and thyroiditis as a consequence of viral infection has become more frequently observed in scientific research and case reports. Many academic works indicate that the virus directly impacts both the thyroid gland and the immune system, and some new pathogenic mechanisms were discovered during the course of the pandemic. Despite the fact that subacute thyroiditis is a self-limiting disease, its possible outcome is a permanent primary hypothyroidism with a need of a lifelong thyroid hormone replacement therapy. It also has a tendency to be relapsing. Certain characteristics has been found which show how modern de Quervain thyroiditis is different from the one several years ago. The scale of the pandemic made it evident for scientific community that there is a need for a rapid design of a vaccine as a specific preventive measure. Millions of people received COVID-19 vaccines and reports about subacute thyroiditis following the vaccination started to emerge, the systemic reviews on the issue were written, all this is also highlighted in this review article. Despite the fact that the World Health Organization declared an end to the pandemic in May 2023, the virus itself is likely to still be circulating in the population and it will continue to be one of the etiological factors behind de Quervain thyroiditis, also, coronaviral evolution did not come to an end.

Keywords: thyroid gland, de Quervain thyroiditis, thyrotoxicosis, SARS-CoV-2, pandemic

For citation: Strokova MI, Morgunova TB, Fadeev VV. The course of subacute thyroiditis from COVID-19 infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):202–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-473>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 30 января 2020 г. признала эпидемию коронавирусной инфекции COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, имеющей международное значение. Уже к 11 марта того же года ВОЗ сделала заявление о том, что вспышка приобрела характер пандемии. К концу 2022 г. было выявлено более 659 млн случаев и было подтверждено 6,7 млн смертельных исходов. Это делает пандемию коронавирусной инфекции одной из самых смертоносных в истории [1]. С течением времени в литературе все чаще стали обсуждаться вопросы системных и органоспецифических эффектов COVID-19. К таковым относится и подострый тиреоидит, истинная заболеваемость которым среди инфицированных SARS-CoV-2 остается неизвестной.

Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена, ПТ) – воспалительное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), основным этиологическим фактором которого считается вирусная инфекция. Доля данной нозологии в структуре заболеваний ЩЖ составляет 1–5%, и она считается относительно редкой, при этом число случаев значительно возрастает на фоне эпидемий, вызванных различными вирусами (гриппа, аденовирусами, вирусами-возбудителями эпидемического паротита) [2–5]. Схожий тренд в статистике ПТ наблюдался после начала пандемии, связанной с SARS-CoV-2. Возросший интерес к заболеванию можно наблюдать и по количеству соответствующих работ, опубликованных в 2020–2022 гг. в базе данных PubMed (рис. 1).

Клинически тиреоидит де Кервена протекает как типичное воспалительное заболевание, сопровождаясь повышением температуры тела иногда до 39 °С, слабостью и увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при неизменном уровне лейкоцитов. Он относится к группе «болезненных» тиреоидитов [6–8]. К свойственным ему симптомам относятся боль или дискомфорт в области шеи, болезненность (иногда очень выраженная) при пальпации, а также предсказуемое

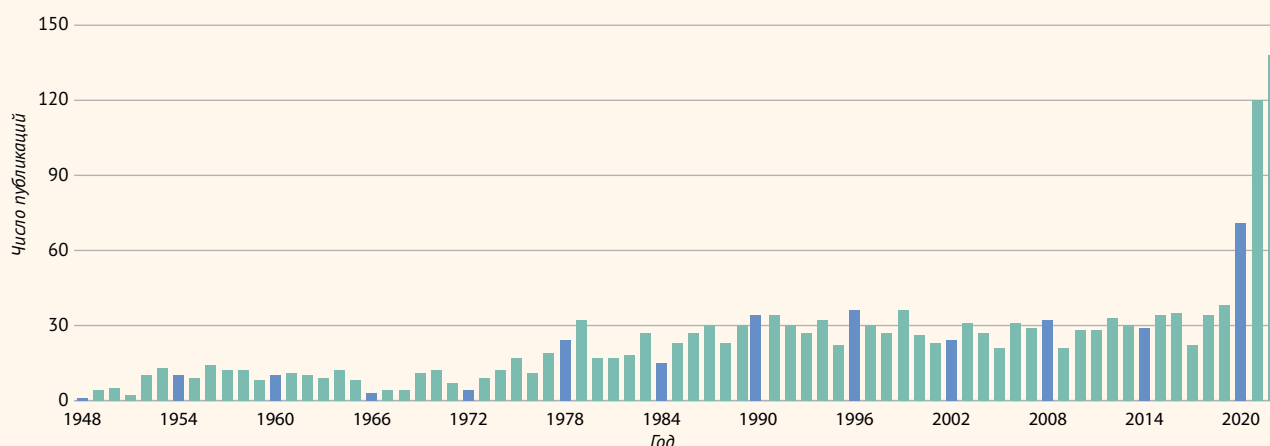
течение в виде тиреотоксикоза, за которым следует эутиреоз, затем, в ряде случаев, гипотиреоз с последующим восстановлением эутиреоза. Исходом заболевания не всегда является восстановление эутиреоза (рис. 2). По данным многолетних когортных исследований, примерно у 15% пациентов в отдаленном периоде развивается стойкий гипотиреоз [9, 10], чаще у женщин и у пациентов, получающих более высокие дозы глюкокортикоидов [11]. Более того, вплоть до 20–30% случаев вирусного тиреоидита могут сопровождаться рецидивами, что, скорее всего, обусловлено особенностями генов системы HLA, прежде всего при наличии таких вариантов, как HLA-B*18:01, HLA-DRB1*01, HLA-C*04:01, помимо известного ранее HLA-B*35 как фактора риска [12–14].

При ПТ в стадии интенсивных болей при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется увеличение объема ЩЖ, появление в одной или в обеих долях зон пониженной эхогенности неправильной формы, без четких контуров. Основным методом лечения ПТ является применение противовоспалительных препаратов [15]. Как правило, назначают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), но в ряде случаев – преднизолон в суточной дозе 20–30 мг. Дозу глюкокортикоидов (ГК) снижают с постепенной последующей отменой при уменьшении или исчезновении болей, нормализации СОЭ.

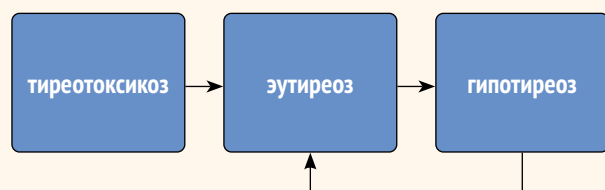
ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Несмотря на то что ПТ считается относительно редким заболеванием, многие специалисты говорят о необходимости рутинной оценки функции ЩЖ у пациентов с инфекцией COVID-19. Именно у этих пациентов часто наблюдается тиреотоксикоз ввиду ассоциированного с SARS-CoV-2 подострого тиреоидита. В июле 2020 г. в журнале *The Lancet* была опубликована статья с оценкой распространенности ПТ в эпидемию коронавируса [16]. Исследование проводилось в одной из крупнейших больниц Милана (Италия). Выборка состояла из двух групп пациентов, которые находились в ОРИТ

● **Рисунок 1.** Число публикаций о подостром тиреоидите на PubMed по годам (1948–2022 гг.)
● **Figure 1.** The number of publications about subacute thyroiditis on PubMed through the years (1948–2022)



● **Рисунок 2.** Течение подострого тиреоидита
 ● **Figure 2.** The course of subacute thyroiditis



в 2019 г. (негативная группа по SARS-CoV-2), и в 2020 г., госпитализированных в то же отделение, но с COVID-19. В группе 2019 г. распространенность тиреоидита де Кервена составляла 0,5%, а в 2020 г. – уже 10%.

В 2020 г. сотрудники Сингапурской многопрофильной больницы описали клинический случай ПТ у госпитализированного по поводу COVID-19 пациента: это был первый известный случай в Азии [17]. На 10-й день болезни он отметил боль в области шеи, также у него развилась синусовая тахикардия; у пациента был выявлен тиреотоксикоз. Авторы расценили этот случай как наглядную иллюстрацию того, что ПТ, ассоциированный с вирусом SARS-CoV-2, должен быть выделен как осложнение COVID-19 и его следует рассматривать при дифференциальной диагностике инфицированных пациентов, у которых отмечается тахикардия в отсутствии признаков прогрессирования коронавирусной инфекции.

Патогенетические механизмы вирусного тиреоидита остаются не до конца изученными. В 2021 г. в Италии проводилось исследование, подтвердившее присутствие во всех изученных образцах ткани ЩЖ ангиотензин-превращающего фермента 2, который является рецептором для входа SARS-CoV-2 в клетку [18]. Считается, что экспрессия подобных рецепторов приводит к вирусной репликации в фолликулах железы, воспалительной инфильтрации, местному апоптозу и клеточному повреждению.

Во многих из опубликованных работ большинство пациентов были женщинами. Следует отметить, что так же как и в случае аутоиммунных заболеваний ЩЖ, ПТ значительно чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин. Соотношение женщин и мужчин лежит где-то в диапазоне от 3 к 1 до 5 к 1 [19].

В связи со сложностью своевременной диагностики ПТ следует отметить важность УЗИ ЩЖ. Симптомы со стороны ЩЖ зачастую нивелируются проявлениями COVID-19, а изменения уровня тиреоидных гормонов связывают с интоксикационным синдромом и полиорганной недостаточностью. Во многих клинических наблюдениях именно УЗИ щитовидной железы помогло поставить окончательный клинический диагноз и назначить лечение [20, 21]. Для подострого тиреоидита выделены характерные УЗИ-признаки: диффузные гипозоногенные и сливные зоны, которые сравнивают с «лавовым потоком» (англ. *lava flow*), помимо этого, в пораженной ткани отмечается снижение кровотока при цветовом доплеровском картировании [22–24].

КЛЮЧЕВЫЕ СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

В апреле 2021 г. впервые был опубликован систематический обзор, в котором проанализированы данные 21 пациента, перенесших ПТ и COVID-19 [25]. В большинстве случаев описано классическое течение тиреоидита де Кервена. Средний возраст пациентов составил $40 \pm 11,3$ года, из них 71,4% – женщины. Большинство пациентов предъявляли жалобы на боль в области передней поверхности шеи и повышение температуры (81%), болезненность при пальпации ЩЖ (100%); некоторые отмечали слабость, боль в горле, кашель. Также у всех пациентов отмечалось повышение уровня С-реактивного белка и ускорение СОЭ; характерные УЗИ-признаки изменений ЩЖ. 16 пациентов из 21 (76%) были реконвалесцентами коронавирусной инфекции, подтвержденной результатами ПЦР или измерением титра антител к вирусу, у 5 из 21 пациента (24%) ПТ развился во время инфекции, причем у 2 пациентов она протекала бессимптомно и была подтверждена с помощью ПЦР уже после появления симптомов ПТ. Авторы отмечают, что у пациентов могут доминировать либо проявления COVID-19 (головная боль, anosmia, симптомы со стороны дыхательных путей), либо ПТ, именно поэтому нужно верно расценить боль в области шеи после тщательного изучения анамнеза и проведения физикального обследования, чтобы не приравнять и не спутать ее с поражением верхних дыхательных путей.

В 2022 г. J. Christensen et al. опубликовали систематический обзор, в котором представлены 17 случаев подострого тиреоидита, развившегося уже после перенесенной коронавирусной инфекции [26]. Возраст пациентов был от 18 до 69 лет; основными проявлениями были: боль в области шеи (82%), тахикардия (47%), несколько реже – ощущение сердцебиения, тревожность, непереносимость жары, инсомния, потеря массы тела, потливость, лихорадка, астенический синдром, тремор. Срок между началом симптомов со стороны дыхательной системы и постановкой диагноза «ПТ» варьировал от 5 до 49 дней (медиана – 26,5 дней). Большинство диагнозов было поставлено спустя 14 дней от появления респираторных симптомов (84,6%). В 15 случаях из описанных УЗИ ЩЖ было проведено и отражало типичную для ПТ картину. Специфическое лечение ПТ глюкокортикоидами проводилось в 12 случаях из 17 (70,5%). Стоит отметить, что течение коронавирусной инфекции у пациентов из выборки для данного обзора не было тяжелым. О признаках, характерных для синдрома системного воспалительного ответа в связи с вирусной инфекцией, сообщалось редко, лишь у небольшого числа пациентов были лихорадка и лейкоцитоз, никому не требовалась искусственная вентиляция легких. В обзоре также были проанализированы отдаленные исходы ПТ: в большинстве случаев у пациентов восстановился эутиреоз, у 5 из 17 пациентов (29%) развился гипотиреоз, требующий назначения левотироксина.

Авторы обоих обзоров указывают на тот факт, что крайне необходимы дальнейшие исследования для

лучшего понимания патогенетических механизмов вирусного тиреоидита и оптимизации медицинской помощи, а также определения истинной распространенности и исходов тиреоидита де Кервена у пациентов с COVID-19. Материалы, доступные на данный момент, в основном представляют собой описания клинических случаев или их подборки, и даже систематические обзоры не могут проанализировать достаточно широкую выборку пациентов.

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Пандемия COVID-19 породила необходимость быстрого создания и производства вакцин, призванных снизить бремя болезни, создав достаточный коллективный иммунитет. На февраль 2023 г. 69,4% населения планеты была введена хотя бы одна доза вакцины, в России – 61% населения частично вакцинированы и 55% полностью. Каждый день в мире вводится около 1,17 млн доз [27].

Помимо манифестации ПТ во время коронавирусной инфекции и через некоторое время после реконвалесценции, в литературе все больше описываются клинические случаи тиреоидита де Кервена, развившиеся после вакцинации [28–31]. Это состояние в литературе также могут называть *ASIA-синдромом* (аутоиммунный/воспалительный синдром, вызванный адьювантами) [32, 33]. Адьювантом способны выступать алюминий, кремний, мРНК или оболочка аденовируса, которые зачастую присутствуют в составе вакцин [34]. Считается, что адьюванты могут стать отправной точкой для аутоиммунизации или же усилить ее из-за активации В-лимфоцитов. Кроме этого, появилась гипотеза молекулярной мимикрии: в 2020 г. в условиях *in vitro* было обнаружено, что антитела к белкам вируса SARS-CoV-2 способны перекрестно реагировать с несколькими тканевыми антигенами, включая тиреопероксидазу [35].

В начале 2022 г. был также опубликован систематический обзор, который был посвящен тиреоидиту де Кервена, индуцированному вакциной против SARS-CoV-2, авторы которого представили сводную таблицу по 10 пациентам [36]. 90% из них – женщины, медиана возраста составила 44 года. У 6 из 10 пациентов ПТ развился после первой введенной дозы, при этом 40% были привиты вакциной, содержащей мРНК, 60% – инактивированной/векторной вакцинами. Был сделан вывод о том, что отсутствует значимая разница между популяционными характеристиками пациентов, которым вводилась мРНК-вакцина, или же векторные вакцины.

В феврале 2022 г. вышло исследование с описанием и анализом 15 случаев ПТ, индуцированного вакцинацией [37]. В 3 случаях присутствовал семейный анамнез аутоиммунных заболеваний, не связанных с ЩЖ. У 6 пациентов в анамнезе была патология ЩЖ; у 3 был диагностирован ПТ до вакцинации, а после вакцинации развился рецидив. Медиана времени от введения вакцины до начала симптоматики – 7 дней (от 1 до 15). Медиана времени, потребовавшегося для постановки правильного клинического диагноза, составила три недели

с максимальным сроком 13 нед. Девять пациентов из 15 получили повторные дозы вакцины, в семи случаях (78%) рецидив не наступил.

Вместе с тем, учитывая ограниченное число описанных случаев в литературе, на сегодняшний день не представляется возможным сделать вывод о связи между развитием ПТ и вакцинацией против коронавирусной инфекции.

В январе 2022 г. были опубликованы результаты первого проспективного исследования, проведенного с марта 2020 г. по июль 2021 г. [38]. С началом пандемии было отобрано 64 пациента с подтвержденным ПТ. Пациенты были разделены на 3 группы: *CoV-SAT* (реконвалесценты COVID-19 и те, у кого был подтвержден коронавирус; $n = 12$; 18,8%); *Vac-SAT* (пациенты, у которых ПТ развился в течение 3 мес. после вакцинации; $n = 6$; 9,3%) и *NonCoV-SAT* (в анамнезе не было COVID-19 или вакцинации; $n = 46$; 71,9%). В случае умеренных симптомов ПТ пациентам назначали НПВС, при наличии выраженной клинической симптоматики, вовлечении обеих долей ЩЖ назначали ГК. Также был проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ПТ, развившимся до пандемии новой коронавирусной инфекции (с марта 2018 г. по июль 2019 г.).

Средний возраст составил $45,5 \pm 11,3$ года, 64% были женщинами. Основными симптомами были: жалобы на боль в области шеи ($n = 62$; 97%), общая слабость ($n = 19$; 30%), потеря веса ($n = 14$; 22%) и лихорадка ($n = 15$; 23%). 28% ($n = 18$) пациентов получали НПВС, 53% ($n = 34$) – ГК, 13% ($n = 8$) пациентов сначала получали НПВС, в дальнейшем в связи с неэффективностью терапии переведены на ГК. Средняя начальная доза метилпреднизолона составляла 24 мг и была снижена в течение $6,5 \pm 1,8$ нед. В группу *CoV-SAT* включили 12 пациентов, 9 из них были реконвалесцентами вызванной SARS-CoV-2 инфекции. В трех случаях диагностики коронавирусной инфекции и подострого тиреоидита были поставлены одновременно, причем у двух пациентов из трех симптоматика подострого тиреоидита появилась за несколько дней до симптомов COVID-19. Предположительно это может быть связано с ложноотрицательными результатами тестирования, и авторы рекомендуют провести повторный ПЦР-тест, если при лечении тиреоидита де Кервена появляются такие симптомы, как лихорадка, кашель и одышка. Статистически значимых отличий между группами *CoV-SAT* и *NonCoV-SAT* по клиническим проявлениям, результатам лабораторных исследований и подходам к лечению выявлено не было. В группе *Vac-SAT* выраженность симптомов ПТ была меньше в сравнении с двумя другими группами, длительность терапии ПТ была меньше и реже требовалось назначение ГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нет сомнений в том, что пандемия, вызванная таким вирусным агентом, как SARS-CoV-2, повлияла на заболеваемость тиреоидитом де Кервена. Врачи должны быть осведомлены о том, что возможное ухудшение состояния пациента инфекционного отделения может быть связано

с манифестацией ПТ. Кроме того, клиническая картина ПТ на фоне коронавирусной инфекции может отличаться от классической картины ПТ [39]. Следует учитывать, что ПТ может манифестировать уже после выздоровления и выписки из стационара либо же после окончания амбулаторного лечения коронавирусной инфекции.

Несмотря на тот факт, что ВОЗ объявила об окончании пандемии 5 мая 2023 г., вирус SARS-CoV-2 продолжает

циркулировать в популяции и вызывать такие заболевания, как ПТ, а значит, он все еще представляет интерес для клиницистов. В своем заявлении ВОЗ рекомендует продолжать научные исследования полного спектра последствий вызванной коронавирусом инфекции [40].



Поступила / Received 01.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023

Принята в печать / Accepted 24.10.2023

Список литературы / References

1. Poorolajal J. The global pandemics are getting more frequent and severe. *J Res Health Sci*. 2021;21(1):e00502. <https://doi.org/10.34172/jrhs.2021.40>.
2. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1027–1039. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09648-y>.
3. Gorini F, Vassalle C. A Literature review on SARS-CoV-2 and other viruses in thyroid disorders: environmental triggers or no-guilty bystanders? *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2389. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032389>.
4. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Viral J*. 2009;6:5. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-5>.
5. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after Sars-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):dgaa276. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>.
6. Tabassom A, Chippa V, Edens MA. De Quervain Thyroiditis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526066>.
7. Mundy-Baird G, Kyriacou A, Syed AA. De Quervain subacute thyroiditis. *CMAJ*. 2021;193(26):E1007. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202787>.
8. Martinez Quintero B, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2021;104(6):609–617. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34913664>.
9. Fatourech V, Aniszewski JP, Fatourech GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;88(5):2100–2105. <https://doi.org/10.1210/je.2002-021799>.
10. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, Aldhukair H, Alyahya MM. Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *Int J Endocrinol*. 2014;794943. <https://doi.org/10.1155/2014/794943>.
11. Gorges J, Ulrich J, Keck C, Müller-Wieland D, Diederich S, Janssen OE. Long-term outcome of subacute thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(11):703–708. <https://doi.org/10.1055/a-0998-8035>.
12. Hepşen S, Saat H, Akhanli P, Kalk E. The management of repetitive subacute thyroiditis in a male patient having HLA-B35:01 and B41:02 alleles. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022;18(4):512–515. <https://doi.org/10.4183/aeb.2022.512>.
13. Yasuda S, Suzuki S, Yanagisawa S, Morita H, Haisa A, Satomura A et al. HLA typing of patients who developed subacute thyroiditis and Graves' disease after SARS-CoV-2 vaccination: a case report. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):54. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01287-5>.
14. Stasiak M, Tytoniuk B, Stasiak B, Lewiński A. The risk of recurrence of subacute thyroiditis is HLA-dependent. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1089. <https://doi.org/10.3390/ijms20051089>.
15. Ray I, D'Souza B, Sarker P, Agarwal P. Management of subacute thyroiditis – a systematic review of current treatment protocols. *Int J Gen Med*. 2022;15:6425–6439. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S366784>.
16. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):739–741. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30266-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30266-7).
17. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):e237336. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237336>.
18. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):1085–1090. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01436-w>.
19. Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD (eds.). *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996. 577 p.
20. Тимофеева ЛА, Александров ЮК, Алешина ТН, Юсова МА. Подострый тиреоидит, ассоциированный с COVID-19. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2021;11(3):15–24. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-3-15-24>.
Timofeeva LA, Aleksandrov YuK, Aleshina TN, Yusova MA. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2021;11(3):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-3-15-24>.
21. Chen Y, Zhu S, Chen H, Yao L, Zhou J, Xu Y et al. Diagnostic value of color doppler ultrasonography in subacute thyroiditis. *Scanning*. 2022;7456622. <https://doi.org/10.1155/2022/7456622>.
22. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, Formenti AM, Agosti B, Castellano M. Ultrasound findings of subacute thyroiditis: a single institution retrospective review. *Acta Radiol*. 2014;55(4):429–433. <https://doi.org/10.1177/0284185113498721>.
23. Lee YJ, Kim DW. Sonographic characteristics and interval changes of subacute thyroiditis. *J Ultrasound Med*. 2016;35(8):1653–1659. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.09049>.
24. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2646–2655. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021194>.
25. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The association of subacute thyroiditis with COVID-19: a systematic review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(7):1515–1527. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00912-5>.
26. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, Hawke K, Love A, Hajkowicz K, Stewart AG. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Int Med J*. 2022;52(4):522–529. <https://doi.org/10.1111/imj.15432>.
27. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino Ch, Hasell J et al. *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*. 2020.
28. Wijenayake UN, Ratnayake GM, Abeyratne D, Bulugahapitiya US. A case report of subacute thyroiditis after inactivated SARS-CoV-2 vaccine. *SAGE Open Med Case Rep*. 2022;10:2050313X221140243. <https://doi.org/10.1177/2050313X221140243>.
29. Plaza-Enriquez L, Khatiwada P, Sanchez-Valenzuela M, Sikha A. A case report of subacute thyroiditis following mRNA COVID-19 vaccine. *Case Rep Endocrinol*. 2021;8952048. <https://doi.org/10.1155/2021/8952048>.
30. Adelmeyer J, Goebel JN, Kauka A, Kann PH. Two case reports of subacute thyroiditis after receiving vaccine for COVID-19. *Case Rep Endocrinol*. 2022;2022:3180004. <https://doi.org/10.1155/2022/3180004>.
31. Frangos S, Haralambous H, Michael K, Economides PA. Subacute thyroiditis after the third dose of the COVID-19 mRNA vaccine. Case report. *Hell J Nucl Med*. 2022;25(2):210–212. <https://doi.org/10.1967/s002449912481>.
32. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev*. 2023;22(5):103287. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103287>.
33. Pulendran B, Arunachalam PS, O'Hagan DT. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(6):454–475. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>.
34. Facciola A, Visalli G, Laganà A, Di Pietro A. An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Future Perspectives. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5):819. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050819>.
35. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2020;217:108480. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>.
36. Pipitone G, Rindi LV, Petrosillo N, Foti NAM, Caci G, Iaria C et al. Vaccine-induced subacute thyroiditis (De Quervain's) after mRNA vaccine against SARS-CoV-2: a case report and systematic review. *Infect Dis Rep*. 2022;14(1):142–154. <https://doi.org/10.3390/idr1401018>.
37. Oğuz SH, Şendur SN, İremli BG, Gürlek A, Erbas T, Ünlütürk U. SARS-CoV-2 vaccine-induced thyroiditis: safety of revaccinations and clinical follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):e1823–e1834. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac049>.
38. Bahçecioğlu AB, Karahan ZC, Aydoğan BI, Kalkan IA, Azap A, Erdoğan MF. Subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic: a prospective study. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(4):865–874. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01718-x>.
39. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, Hawke K, Love A, Hajkowicz K, Stewart AG. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Int Med J*. 2022;52(4):522–529. <https://doi.org/10.1111/imj.15432>.
40. Sarker R, Roknuzzaman ASM, Nazmunnahar Hossain MJ, Islam MR. Benefits and probable ill effects of WHO's declaration of end of COVID-19 pandemic: a way back to pandemic-free normal life. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(6):3199–3201. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000848>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.И. Строкова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев**

Написание текста – **М.И. Строкова, Т.Б. Моргунова**

Обзор литературы – **М.И. Строкова, Т.Б. Моргунова**

Перевод на английский язык – **М.И. Строкова**

Редактирование – **Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев**

Утверждение окончательного варианта статьи – **М.И. Строкова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina I. Strokovaya, Tatyana B. Morgunova, Valentin V. Fadeev**

Text development – **Marina I. Strokovaya, Tatyana B. Morgunova**

Literature review – **Marina I. Strokovaya, Tatyana B. Morgunova**

Translation into English – **Marina I. Strokovaya**

Editing – **Tatyana B. Morgunova, Valentin V. Fadeev**

Approval of the final version of the article – **Marina I. Strokovaya, Tatyana B. Morgunova, Valentin V. Fadeev**

Информация об авторах:

Строкова Марина Игоревна, студент 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; strokova.m.i@gmail.com

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 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; SPIN-код: 3705-8599; tanmorgun@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 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; SPIN-код: 6825-8417; walfad@mail.ru

Information about the authors:

Marina I. Strokovaya, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; strokova.m.i@gmail.com

Tatyana B. Morgunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; tanmorgun@mail.ru

Valentin V. Fadeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; walfad@mail.ru

Эволюция инсулинотерапии в свете инновационных технологий XXI века

Т.Ю. Демидова✉, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

В.В. Титова, <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

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

Резюме

Появление биоаналогов инсулина открыло новую эру в лечении сахарного диабета, обещая повышение доступности этого жизненно важного препарата. В этом комплексном обзоре рассматривается развивающаяся ситуация в области биоаналогов инсулина, уделяется особое внимание их терапевтической эквивалентности, нормативным соображениям и клинической эффективности. Биосимиляры – биологические препараты, произведенные с помощью инновационных технологий, которые полностью повторяют структуру и действие референтного препарата и не уступают по эффективности и другим характеристикам оригинальному, однако более доступны по ценовой политике. Оценка их терапевтической эквивалентности предполагает многогранный подход, включающий физико-химические и биологические характеристики на данный момент, доклинические исследования и клинические испытания. Внедрение биосимилярных препаратов в клиническую практику постепенно набирает значимость для мирового здравоохранения, особенно в сфере лечения онкологических, аутоиммунных, эндокринных заболеваний, и в частности СД. Процесс их регистрации и введения в практику лечения пациентов уже стандартизирован в развитых странах, изданы международные документы, необходимые для выполнения, и требуются убедительные и четкие подтверждения положительных результатов, полученных при проведении доклинических и клинических исследований, доказывающих биоэквивалентность и взаимозаменяемость биосимиляра и референтного ЛП. Клинические последствия применения биоаналогов инсулина имеют первостепенное значение, влияя на результаты лечения пациентов, снижение затрат на здравоохранение и доступность лечения диабета. В этом обзоре синтезированы существующие данные об эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналогов инсулина, что дает представление об их потенциальной роли в терапии диабета. Биоаналоги инсулина представляют собой многообещающее направление для расширения доступа к инсулинотерапии при одновременном решении экономического бремени лечения диабета. Этот обзор подчеркивает важность продолжения исследований, строгого нормативного надзора и принятия обоснованных клинических решений для максимизации преимуществ биоаналогов инсулина для пациентов и систем здравоохранения во всем мире.

Ключевые слова: сахарный диабет, базальный инсулин, гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, инсулинотерапия

Для цитирования: Демидова ТЮ, Титова ВВ. Эволюция инсулинотерапии в свете инновационных технологий XXI века. *Медицинский совет*. 2023;17(23):209–216. <https://doi.org/10.21518/ms2023-439>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of insulin therapy in the light of innovative technologies of the 21st century

Tatiana Yu. Demidova✉, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Victoria V. Titova, <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

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

Abstract

The advent of insulin biosimilars has ushered in a new era in the treatment of diabetes mellitus, promising increased accessibility and affordability of this life-saving medication. This comprehensive review explores the evolving landscape of insulin biosimilars, focusing on their therapeutic equivalence, regulatory considerations, and clinical implications. Biosimilars are biological drugs produced using innovative technologies that replicate the structure and action of the reference drug in a very close way and are not inferior in effectiveness and other characteristics to the original, but are more affordable in pricing. Assessing their therapeutic equivalence requires a multifaceted approach including physicochemical and biological characterization, preclinical studies, and performance testing. The introduction of biosimilar drugs into clinical practice is gradually gaining importance for global health, especially in the treatment of oncological, autoimmune, endocrine diseases and, in particular, diabetes. The process of their registration and introduction into patient treatment practice has already been standardized in developed countries, international documents necessary for implementation have been issued, and convincing and clear confirmation of the positive results obtained during preclinical and clinical studies proving the bioequivalence and interchangeability of the biosimilar and the reference drug is required. The clinical implications of insulin biosimilars are of paramount importance, impacting patient outcomes, healthcare costs, and overall diabetes management. This review

synthesizes existing evidence on the efficacy, safety, and immunogenicity of insulin biosimilars, providing insights into their potential role in diabetes therapy. Insulin biosimilars represent a promising avenue for expanding access to insulin therapy while addressing the economic burden of diabetes care. This review underscores the importance of continued research, robust regulatory oversight, and informed clinical decision-making to maximize the benefits of insulin biosimilars for patients and healthcare systems worldwide.

Keywords: diabetes mellitus, basal insulin, glycemic control, hypoglycemia, insulin analogues, insulin therapy

For citation: Demidova TYu, Titova VV. Evolution of insulin therapy in the light of innovative technologies of the 21st century. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):209–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-439>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных в мире хронических заболеваний, затрагивающее миллионы людей, ассоциированное с развитием тяжелых инвалидизирующих сосудистых и нейропатических осложнений в органах-мишенях, ухудшением качества и снижением продолжительности жизни [1]. Распространенность СД в мире продолжает увеличиваться в геометрической прогрессии, что чаще всего обусловлено непосредственным приростом населения, урбанизацией, увеличением распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни, эпигенетическими факторами. По данным Международной диабетической федерации (The International Diabetes Federation, IDF), 536,6 млн людей в возрасте от 20 до 79 лет страдают СД во всем мире, а прогнозируемая численность больных к 2045 г. составляет 783,2 млн, причем прирост ожидается преимущественно за счет пациентов с СД2 [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 г. число людей, страдающих СД, превысило 485 млн и как в ближайшей, так и отдаленной перспективе не имеет тенденции к снижению [3]. В России, согласно данным регистра СД по состоянию на 2022 г., статистика заболеваемости составила почти 5 млн человек, 275 тыс. человек из которых пациенты с СД1, а 4,5 млн человек – пациенты с СД2 [4]. Все это определяет огромные экономические потребности здравоохранения для обеспечения современного уровня медицинской помощи и адекватного ведения пациентов с СД.

Понимая существенные этиологические и патогенетические различия между СД1 и СД2, следует признать большие перемены в качестве и продолжительности жизни таких пациентов, весомое снижение инвалидизации. Во всем мире наблюдаются огромные достижения в области лечения пациентов с СД, успехи в интеграции пациентов в программу своего лечения и контроля, в реализации глобальной идеологии управления неизлечимого хронического заболевания. Все это стало возможным в первую очередь за счет эффективного обучения, разработок новых и повышения качества имеющихся лекарственных препаратов, внедрения новых технологий для самоконтроля, отражающих индивидуальные закономерности и персональный суточный гликемический профиль. За последние годы были разработаны принципиально новые классы сахароснижающих препаратов,

позволившие изменить судьбу пациентов с СД2, способных оказывать патогенетическое воздействие на заболевание, первичную и вторичную профилактику ССЗ, ХСН и ХБП. Однако особое место и значение в судьбе пациентов с СД закрепилось за инсулинотерапией, которой в 2022 г. весь мир отмечал 100-летие со дня применения. Начиная с момента открытия инсулина и до настоящего времени этот жизненно необходимый препарат постоянно подвергался усовершенствованиям, направленным на достижение наилучшей стабильности, чистоты, эффективности и безопасности действия. Совершенствовались способы и стратегии введения инсулина, применялись генно-инженерные технологии для модификации молекулы инсулина, улучшались фармакокинетические свойства препаратов при подкожном введении, приближая его эффекты к физиологической норме.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

Современные препараты инсулина, применяемые в клинической практике, значительно преобразованы и разнообразны. С целью обеспечения основного метаболизма глюкозы и поддержания параметров базальной гликемии назначаются пролонгированные препараты промежуточного, длительного и сверхдлительного действия. Ушли в прошлое препараты животного происхождения, у препаратов NPH-инсулина, обладающих средней продолжительностью действия, критикуется серьезный клинический недостаток – значимый пик действия, приводящий к риску развития гипогликемий и выраженным колебаниям уровней глюкозы [5]. Стандартом базальной инсулинотерапии стали аналоговые инсулины длительного действия – гларгин 100 ЕД/мл и детемир, разработанные в 2000-х гг., обладающие более благоприятным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем и характеризующиеся беспиковым действием и минимальным риском развития гипогликемии, особенно в ночное время. Эти современные препараты инсулина, вследствие изменения строения и других свойств, медленнее высвобождаются в кровь, ликвидируя ненужный пик действия, и приобретают большую продолжительность действия до 24 ч, что чаще позволяет однократное введение. Снижение кратности введения базального инсулина с 2–4 раз в день до 1 резко улучшает качество жизни пациентов, повышая их комплаентность, и даже открывает возможности гибкого режима

инсулинотерапии [6]. Профиль клинических преимуществ аналоговых инсулинов длительного действия хорошо изучен в рандомизированных многоцентровых исследованиях и не вызывает сомнений, в первую очередь для пациентов с СД1 [7]. Они лучше имитируют физиологический профиль секреции инсулина здорового человека, что повышает их безопасность, улучшает регуляторные возможности и влияние на степень компенсации углеводных нарушений. Новые характеристики аналоговых базальных инсулинов позволили значительно шире использовать инсулинотерапию и интегрировать ее в алгоритмы медицинской помощи пациентам с СД2 и все международные клинические рекомендации [8–10]. Сегодня базальная инсулинотерапия широко рекомендована на всех этапах интенсификации СД2, начиная уже с дебюта заболевания, при любой коморбидности, хорошо сочетается с любыми классами сахароснижающих препаратов, за исключением тиазолидиндионов, и, по сути, изменила судьбу пациентов с СД2, открыв новые возможности для контроля гипергликемии и устранения глюкозотоксичности. Все это значительно повышает потребность в производстве современных инсулинов и устранении ограничений по доступности терапии.

Говоря о современных принципах восполнения или замещения утраченных при СД механизмов регуляции метаболических процессов, большое внимание уделяется препаратам инсулина, созданным для контроля постпрандиальной гликемии, которая подвергается колебаниям после приемов пищи. Ведущее значение отводят такому показателю, как вариабельность гликемии – колебаниям уровней глюкозы крови в течение суток, а также различиям в показателях гликемии в определенное время, но в разные дни. Множество опубликованных рандомизированных исследований и метаанализов подтверждают взаимосвязь суточной вариабельности гликемии с развитием и прогрессией таких грозных осложнений СД, как ретинопатия, нефропатия, кардио- и цереброваскулярные события [11–15]. Доказана ведущая роль резких колебаний уровней глюкозы крови в течение суток, частоты и длительности эпизодов гипер- и гипогликемии, продолжительности пребывания в пределах диапазона нормогликемии. Считается, что ликвидация или даже уменьшение только гликемической нестабильности, даже без существенной динамики гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), может радикально улучшить совокупный отдаленный прогноз. С целью управления постпрандиальной глюкозой пациентам с СД предлагается широкая линейка болюсных инсулинов – препаратов короткого, ультракороткого и сверхбыстрого действия, направленных на предотвращение чрезмерного повышения уровней постпрандиальной гликемии. Совершенствование препаратов инсулина становится серьезным инструментом в достижении целевой компенсации гипергликемии как фактора формирования осложнений при СД1 и СД2, позволяющего улучшить прогноз. Именно поэтому Министерство здравоохранения России уделяет большое внимание развитию инновационных технологий, отечественных биосимиляров инсулина как правильного

вектора ликвидации зависимости от иностранных производителей биологических препаратов и повышения доступности инсулинотерапии.

ПРИНЦИПЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ СД 1-ГО И 2-ГО ТИПА

СД1, являясь тяжелым хроническим, аутоиммунным заболеванием, требует постоянного наблюдения со стороны как медицинского персонала, так и самого пациента, постоянной заместительной инсулинотерапии для контроля и поддержания метаболических показателей в пределах нормодиапазона. СД2 совершенно иное полиэтиологичное заболевание, склонное к естественной прогрессии, требующее такого же контроля и своевременной интенсификации. СД2 подразумевает применение инсулинотерапии для минимизации риска развития макро- и микрососудистых осложнений. Общеизвестно, что СД2 характеризуется первичной инсулинорезистентностью и прогрессирующей гипопункцией β -клеток поджелудочной железы, определяющей потребность в инсулине. Стратегия лечения СД2 постоянно меняется и адаптируется к индивидуальным потребностям пациента, где зачастую раннее назначение базальной инсулинотерапии представляется логичным выбором [16–19]. Стратегия инсулинотерапии, выбор режима и времени инициации инсулинотерапии при СД2 не столь однозначны, как при СД1, и сильно зависят от наличия таких факторов, как истощение инсулиновой секреции, наличие относительной инсулинопении или выраженных симптомов гипергликемии [16, 20, 21].

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), назначение базальной инсулинотерапии рекомендуется пациентам на всех этапах интенсификации лечения, которые не достигают целевого уровня HbA_{1c} на фоне оптимальной комбинированной терапии другими сахароснижающими препаратами [8]. Кроме того, применение инсулина рекомендовано больным с впервые выявленным СД2, имеющим уровень HbA_{1c} выше индивидуального целевого более чем на 2,5%, а также при выраженных клинических проявлениях заболевания. Своевременная интеграция инсулинотерапии не только обеспечивает гликемический контроль и быстрое устранение глюкозо- и липотоксичности, но и уменьшает риск развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений [16, 21–23]. Базальный инсулин наравне с комбинированными инъекционными препаратами может рассматриваться в качестве стратегии выбора антидиабетической терапии.

Современная инсулинотерапия позволяет осуществлять имитацию физиологического профиля секреции инсулина человека, как при физиологической норме, посредством введения человеческих и аналоговых инсулинов разной продолжительности действия. Учитывая мощный прогресс в сфере аналоговых инсулинов, контроль гликемии стал более эффективным и безопасным для пациентов, адаптированным к их индивидуальным

потребностям, с минимальными рисками гипогликемических реакций. Комфорт в применении, возможность более гибких условий питания и физической активности – несомненное преимущество аналоговых инсулинов, относящихся к дорогостоящим сахароснижающим препаратам, что становится основным препятствием в их широком использовании. Очевидно, что потребность в препаратах инсулинового ряда стремительно растет как с учетом численности больных, так и в силу их незаменимых эффектов, необходимых в управлении СД1 и СД2. Мы видим высокую клиническую потребность в инсулине на всех этапах интенсификации терапии, при развитии острых ургентных состояний, для снятия глюкозотоксичности, обусловленной различными факторами.

ТЕКУЩИЕ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА: БИОСИМИЛЯРЫ

Вопрос доступности лекарственных препаратов для лечения СД крайне актуален во всех странах и вынесен в качестве важного условия в рекомендации и алгоритмы. Действия, направленные на повышение доступности инсулинов и снижение стоимости их производства, решаются во всем мире. На данный момент этот вопрос побудил национальные системы здравоохранения к разработке альтернативных технологий создания биологических медикаментозных средств при сохранении их высокой эффективности и безопасности [24].

В российской, как и в международной, медицинской среде все больший интерес и значение приобретает идеология биоаналоговых лекарственных препаратов (ЛП) – биосимиляров, схожих по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом¹. Термин «биосимиляры» постепенно вошел в эндокринологическую практику и теперь привычно используется клиницистами в отношении терапевтически эквивалентных инсулиновых препаратов, а сами препараты – в лечении СД1 и СД2. В настоящее время имеет место признание необходимости такого вектора развития технологий, их реализация представляется важным процессом улучшения доступности инсулинотерапии при СД. Так, биосимилярный биологический ЛП в основном отличается от оригинального способом производства, который, однако, обеспечивает идентичные характеристики. Существуют общепризнанные и одобренные стандарты для официальной регистрации биосимилярных ЛП, которые позволяют оценить степень биоэквивалентности, а значит, взаимозаменяемости с референтным препаратом, последующего одобрения к клиническому применению. Биоэквивалентность и взаимозаменяемость – основные понятия, по которым доказывается сопоставимость биосимиляров с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований.

Под биоэквивалентностью ЛП понимается достижение сопоставимых показателей скорости всасывания,

степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких действующих веществ, обладающих фармакологической активностью, в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения [25]. Взаимозаменяемость же устанавливается на основании идентичности МНН, эквивалентности лекарственных форм, показателей фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛП, сопоставимости качественных и количественных характеристик фармсубстанций, входящих в его состав [26]. В Российской Федерации одобрение и последующее применение биосимиляров регулируется Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ, а также Постановлением Правительства РФ «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» от 05.09.2020 №1360. В отношении подходов к оценке биоэквивалентности биоподобных препаратов российское законодательство полностью синхронизировано с европейским, с запретом проведения клинических исследований среди детей (закреплен в международных руководствах Европейского медицинского агентства (ЕМЕА, Европейский союз)^{2,3} и Комиссии по контролю за качеством пищевых и лекарственных средств (FDA, США)⁴.

На данный момент в России зарегистрирован ряд отечественных препаратов – аналоговых инсулинов гларгин (баиг) и лизпро (баил) – наиболее востребованных в мировой клинической практике:

- Инсулин лизпро (РинЛиз, ООО «Герофарм»).
- Инсулин лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25, ООО «Герофарм»).
- Инсулин аспарт (РинФаст, ООО «Герофарм», РинФаст Ник, ООО «Герофарм»).
- Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (РинГлар, ООО «Герофарм», Базаглар, «Эли Лилли»).

Инсулин гларгин – аналоговый человеческий инсулин длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток у подавляющего большинства больных. Впервые инсулин гларгин появился на мировом рынке в 2000 г., а в России – в 2003 г., который очень быстро стал наиболее широко используемым в мире инсулином, «золотым стандартом» для базальной инсулинотерапии [27].

Предпосылками создания биосимиляров гларгина стали широкое применение этого длительно действующего инсулина в лечении как СД1, так и СД2, высокая потребность в препарате и истечение срока действия патента на производство оригинального инсулина гларгин в Европе и США в 2014 г. Это способствовало выпуску

² Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 Rev 1 Effective date: 30 April 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.

³ European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues 26 February 2015 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf.

⁴ Draft FDA guidance – Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations, May 2019. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-therapeutic-protein-biosimilars-comparative-analytical-assessment-and-other-quality>.

¹ Положение о биосимилярах №475 ФЗ от 27.12.2019. Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/73355325/paragraph/1.0>.

рядом зарубежных компаний биоаналогов препаратов, таких как Басаглар®, Semglee® и др., зарегистрированных в странах Евросоюза, Великобритании, США [27]. В нашей стране недавно был зарегистрирован и отправлен в серийное производство разработанный компанией «Герофарм» биосимилярный препарат РинГлар®, прошедший все необходимые фазы доклинических и клинических исследований. Он является биоаналогом инсулина Лантус® («Санофи-Авентис»), соответствующим международным требованиям GMP и ISO 9001, и имеет статус подтвержденной эквивалентности референтному препарату по клинической эффективности и безопасности⁵.

Всестороннее сравнение инсулина РинГлар® и оригинального аналогового инсулина гларгин Лантус® проводилось в ходе множественных этапов клинических исследований в двух ведущих центрах: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ. Все они доказали, что биосимиляр РинГлар® имеет сопоставимые с референтным препаратом фармакокинетический и фармакодинамический профили.

1-й этап – двойное слепое перекрестное рандомизированное исследование с участием 42 больных СД1 в возрасте 18–65 лет, выполненное согласно европейским и отечественным требованиям к изучению биоаналогичных (биоподобных) ЛП с определением 80–125% границ эквивалентности. Доверительный интервал для отношения площади под кривой скорости инфузии глюкозы AUC GIR0-t оригинального препарата и РинГлар® составил 85–116%, что подтверждает высокое подобие инсулина РинГлар® оригинальному препарату гларгин [28].

2-й этап – исследование III фазы, рандомизированное многоцентровое в параллельных группах, активно контролируемое, открытое 26-недельное с участием 180 пациентов с СД1 в возрасте 18–65 лет. Инсулины РинГлар® и Лантус® вводились один раз в день с помощью предварительно заполненной ручки, титрация инсулинов проводилась в течение первых 4 нед. Главной конечной точкой была оценка иммуногенности как основного критерия безопасности. С этой целью через 26 нед. исследования оценивали динамику концентрации антиинсулиновых антител (АИА) с помощью иммунореактивного метода. Тест оценивался положительным, если концентрация увеличивалась более чем на 30% от исходного при исходной концентрации АИА более 10 ИЕД/л. Вторичной конечной точкой была оценка эффективности, которая включала динамику HbA1c на 12-й и 26-й нед., соотношение пациентов, достигших целевых значений HbA1c, установленных индивидуально, согласно клиническими рекомендациям, в конце исследования. Оценивались динамика глюкозы плазмы натощак (ГПН), уровень гликемии в течение суток при самоконтроле, динамика массы тела, дозы инсулина исходно и в конце исследования,

а также оценка удовлетворенностью лечением с помощью стандартных опросников (DTSQs, DTSQc). В ходе исследования проводился мониторинг НЯ, таких как гипогликемии, кетоацидоз, общие аллергические реакции и реакции в области инъекций. Результаты исследования показали, что нейтрализующие АИА были обнаружены у 17 пациентов в группе инсулина РинГлар® и у 15 пациентов, получающих инсулин Лантус® ($p = 1,000$). Средняя концентрация АИА к концу исследования составила $4,32 \pm 7,12$ ИЕД/л в группе инсулина РинГлар® и $5,33 \pm 12,11$ ИЕД/л без достоверной динамики по сравнению с исходными результатами. Снижение HbA1c в группе РинГлар® составило -0,66%, в группе оригинального инсулина гларгина – 0,77%, разница была недостоверной ($p = 0,326$) [29].

Таким образом, проведенное исследование, соответствующее всем регуляторным требованиям, продемонстрировало высокое совпадение действия и фармакокинетических характеристик инсулина РинГлар® и референтного препарата, а также безопасность и эффективность обоих инсулинов [27].

Следует подчеркнуть, что в связи с общепринятыми стандартами и ограничениями на проведение клинических исследований у подростков работ, описывающих клиническое применение биосимиляров у пациентов юного возраста, крайне мало как в российских, так и в зарубежных источниках. Однако в 2022 г. на базе Городского детского эндокринологического центра Санкт-Петербурга было проведено 24-недельное обсервационное клиническое исследование, результаты которого помогут оценить возможные изменения показателей гликемического контроля у подростков с СД1 при смене оригинальной инсулинотерапии на терапию отечественным биосимиляром аналогового инсулина гларгин (баиГ) и лизпро (баиЛ). В исследование были включены подростки с СД1, получающие инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций (МЕИ), со стажем заболевания более 1 года, использующие для контроля гликемии систему флеш-мониторирования гликемии (ФМГ). Критерии исключения: нарушения функции печени, почек, надпочечниковая недостаточность, целиакия, нарушение функции щитовидной железы, наличие анемии, эпизода диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии в течение последнего года. Обследовано 24 подростка с СД1 в возрасте от 12 до 15 лет (средний возраст $13,4 \pm 1,1$ года) – 13 мальчиков (54,2%, средний возраст $13,1 \pm 1,1$ года) и 11 девочек (45,8%, средний возраст $13,0 \pm 0,9$ года). Длительность заболевания составляла $4,0 \pm 1,1$ года у мальчиков и $4,3 \pm 1,8$ года у девочек. Инсулинотерапия проводилась оригинальными препаратами инсулина баиЛ и баиГ в режиме МЕИ. Перевод на инсулинотерапию биосимилярами осуществлялся в соотношении 1:1, корректировали дозу пациенты самостоятельно. Контроль показателей гликемии осуществлялся системой ФМГ. Оценивалось время в целевом диапазоне (TIR) 3,9–10,0 ммоль/л, время выше целевого диапазона (TAR) > 10,0 ммоль/л, время ниже целевого диапазона (TBR) < 3,9 ммоль/л и уровень гликированного

⁵ Опыт ГЕРОФАРМ в области разработки биотехнологических препаратов востребован на международном уровне. MedLinks.Ru. 2019. 09 июля. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=85083>.

● **Таблица 1.** Динамика показателей гликемического контроля через 3 и 6 мес. после начала терапии биосимилярами байЛ и байГ (М ± SD) [30]

● **Table 1.** Changes in glycemic control measurements after 3 and 6 months after starting therapy with biosimilars of insulins lispro and glargine (M ± SD) [30]

Показатель	Исходно		Через 3 мес.		Через 6 мес.		p 0–3–6
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	
TIR, %	65,8 ± 13,1	63,5 ± 8,6	66,7 ± 11,7	63,0 ± 9,4	68,3 ± 11,4	64,1 ± 9,6	>0,05
TAR, %	24,8 ± 13,8	28,0 ± 10,3	25,1 ± 13,3	28,9 ± 9,0	23,3 ± 12,0	28,1 ± 9,7	>0,05
TBR, %	9,3 ± 5,4	8,4 ± 4,2	8,2 ± 4,8	8,0 ± 3,8	7,8 ± 4,8	7,7 ± 4,4	>0,05
HbA1c > 7%	7,7 ± 1,3	7,7 ± 0,7	7,6 ± 1,1	7,6 ± 0,8	7,5 ± 1,2	7,5 ± 0,8	>0,05
СДИ, ед/кг TDI, U/kg	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,2	>0,05

гемоглобина (HbA1c) на фоне терапии оригинальными препаратами инсулина и через 3 и 6 мес. после перевода на терапию отечественными биосимилярами инсулина байЛ (РинЛиз®) и байГ (РинГлар®). По результатам отчетов системы ФМГ подростки с СД1 имели следующие исходные показатели гликемического контроля: TIR 64,7 ± 11,1%, TAR 26,3 ± 12,2%, TBR 8,9 ± 4,8%, HbA1c 7,7 ± 1,1%. Гендерных различий в исследуемых показателях не отмечалось: уровень HbA1c у мальчиков – 7,78 ± 1,39%, у девочек – 7,70 ± 0,76% (p > 0,05); TIR у мальчиков – 65,8 ± 13,1%, у девочек – 63,5 ± 8,6% (p > 0,05); TAR у мальчиков – 24,8 ± 13,8%, у девочек – 28,0 ± 10,3% (p > 0,05); TBR у мальчиков – 9,3 ± 5,4%, у девочек – 8,4 ± 4,2% (p > 0,05). Суточная доза инсулина (СДИ) составила у мальчиков 1,2 ± 0,4 ед/кг, у девочек 1,4 ± 0,3 ед/кг (p > 0,05). Через 3 и 6 мес. после перевода на терапию с использованием отечественных биосимиляров байЛ и байГ у детей не отмечалось статистически значимых различий в исследуемых показателях гликемического контроля (табл. 1). СДИ значимо не изменилась. Гендерных различий в исследуемых показателях также не отмечено. За период наблюдения количество пациентов, достигающих оптимальных показателей гликемического контроля (уровень HbA1c < 7,0%, TIR > 70%), оставалось без достоверных изменений (табл. 2). Полученные данные указывают на отсутствие клинически значимой динамики показателей гликемического контроля после перевода подростков с СД1 на терапию отечественными биосимилярами [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях продолжающегося годами увеличения роста заболеваемости СД в мире и высокой стоимости лечебной терапии для пациентов разных возрастных и социальных категорий развивающиеся

● **Таблица 2.** Количество пациентов, достигающих целевых значений гликемического контроля (n; %) [30]

● **Table 2.** Number of patients who hit their glycemic targets (n; %) [30]

Показатель	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	p
TIR < 70%	17 (70,8)	16 (66,7)	15 (62,5)	0,223
TIR > 70%	7 (29,2)	8 (33,3)	9 (37,5)	0,223
HbA1c < 7%	7 (29,2)	8 (33,3)	6 (25,0)	0,472
HbA1c > 7%	17 (70,8)	16 (66,7)	18 (75,0)	0,472

технологии в области медицины позволили разработать и внедрить в лечебную практику биоаналоговые препараты, которые являются эффективной, безопасной и более доступной альтернативой оригинальным препаратам инсулина. На территории Российской Федерации зарегистрированным биосимиляром гларгина является отечественный препарат РинГлар®, доказавший свою высокую эффективность и безопасность, схожую с оригиналом инсулина гларгина, как в исследованиях, так и в клинической практике.

Понимая возможные опасения пациентов в отношении смены препарата, основанные на давнем, историческом опыте замены человеческих инсулинов на препараты различного производства, необходимо подчеркнуть различия в отношении внедрения биосимиляров в лечение больных. РинГлар® может быть охарактеризован как продукт, соответствующий стандарту качества био- и терапевтической эквивалентностью, иммунной безопасностью, хорошей переносимостью, может использоваться в лечебной стратегии.

Поступила / Received 15.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2023
Принята в печать / Accepted 29.10.2023



Список литературы / References

1. Zang E, Lynch SM, West J. Regional differences in the impact of diabetes on population health in the USA. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(1):56–61. <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214267>.
2. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934>.

3. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6).
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
5. Демидова ТЮ, Титова ВВ. Инсулинотерапия – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):201–206. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200449>. Demidova TYu, Titova VV. Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200449>.
6. Дедов ИИ. Современные базальные инсулины: продолжение истории или начало новой эры? *Сахарный диабет*. 2015;18(4):5–11. <https://doi.org/10.14341/DM7693>. Dedov II. Modern basal insulins: an ongoing story or the start of a new era? *Diabetes Mellitus*. 2015;18(4):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7693>.
7. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1137–1142. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1137>.
8. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Викулова ОК, Галстян ГР и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(Прил. 1):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1 Suppl):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):140–157. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>.
10. Davies MJ, Aroda VR, Collins B, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>.
11. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1486–1490. <https://doi.org/10.2337/dc06-0293>.
12. Lachin JM, Bebu L, Bergenstal RM, Pop-Busui R, Service FJ, Zinman B et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(6):777–783. <https://doi.org/10.2337/dc16-2426>.
13. Park JY, Hwang JH, Kang MJ, Sim HE, Kim JS, Ko KS. Effects of glycemic variability on the progression of diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes. *Retina*. 2021;41(7):1487–1495. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003049>.
14. Low S, Lim SC, Yeoh LY, Liu LY, Liu JJ, Fun S et al. Effect of long-term glycemic variability on estimated glomerular filtration rate decline among patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the Diabetic Nephropathy Cohort in Singapore. *J Diabetes*. 2017;9(10):908–919. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12512>.
15. Martinez M, Santamarina J, Pavesi A, Musso C, Umpierrez GE. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002032. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002032>.
16. Ceriello A, Lucisano G, Prattichizzo F, La Grotta R, Franzén S, Svensson AM et al. HbA1c variability predicts cardiovascular complications in type 2 diabetes regardless of being at glycemic target. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):13–21. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01445-4>.
17. Berard L, Antonishyn N, Arcudi K, Blunden S, Cheng A, Goldenberg R et al. Insulin Matters: A Practical Approach to Basal Insulin Management in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):501–519. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0375-7>.
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. 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*. 2018;41(12):2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
19. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1645–1666. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00855-5>.
20. Генделека ГФ, Генделека АН. Инсулинотерапия сахарного диабета второго типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2020;16(1):63–68. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130>. Gendeleka GF, Gendeleka AN. Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2020;16(1):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130>.
21. Калягин АН, Максикова ТМ, Казакова РВ, Шистеева НР. Актуальные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа. *Альманах сестринского дела*. 2018;11(1):17–24. Режим доступа: https://www.ismu.baikal.ru/ismu/common.php?page_doc&doc=139239. Kalyagin AN, Maksikova TM, Kazakova RV, Shisteveva NP. Current opportunities of pharmacotherapy diabetes type 2. *Almanac of Nursing*. 2018;11(1):17–24. (In Russ.) Available at: https://www.ismu.baikal.ru/ismu/common.php?page_doc&doc=139239.
22. Mashitisho M, Mashitisho B. Early insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol, Metab Diabetes South Africa*. 2016;21(1):13–15. <https://doi.org/10.1080/16089677.2016.1160539>.
23. Polonsky WH, Arsenault J, Fisher L, Kushner P, Miller EM, Pearson TL et al. Initiating insulin: How to help people with type 2 diabetes start and continue insulin successfully. *Int J Clin Pract*. 2017;71(8):e12973. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12973>.
24. Inotai A, Csanadi M, Petrova G, Dimitrova M, Bochenek T, Tesar T et al. Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9597362. <https://doi.org/10.1155/2018/9597362>.
25. Gough S. Biosimilar insulins: opportunities and challenges. *Practical Diabetes*. 2013;30(4):146–147a. <https://doi.org/10.1002/pdi.1763>.
26. Вербовой АФ, Долгих ЮА, Шаронова ЛА. Биосимиляры инсулинов в клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):131–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-131-138>. Verbovoy AF, Dolgikh YA, Sharonova LA. Insulin biosimilars in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-1):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-131-138>.
27. Булгакова СВ, Саверская ЕН, Шаронова ЛА, Долгих ЮА, Косарева ОВ. Биосимилар аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость. *Медицинский совет*. 2022;16(23):207–214. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>. Bulgakova SV, Saverskaya EN, Sharonova LA, Dolgikh YA, Kosareva OV. Biosimilar of analogue of insulin glargine: proven safety, effectiveness interchangeability. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):207–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.
28. Майоров АЮ, Драй РВ, Каронова ТЛ, Авдеева ОИ, Макаренко ИЕ, Кокшарова ЕО и др. Оценка биоподобия препаратов РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмпа у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):304–315. <https://doi.org/10.14341/DM10095>. Mayorov AY, Drai RV, Karonova TL, Avdeeva OI, Makarenko IE, Koksharova EO et al. Evaluation of biosimilarity of RinGlar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany) using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique in patients with type 1 diabetes: double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):304–315. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
29. Karonova TL, Mosikian AA, Mayorov AY, Makarenko IE, Zyangirova ST, Afonkina OA et al. Safety and efficacy of GP40061 compared with original insulin glargine (Lantus®): a randomized open-label clinical trial. *J Comp Eff Res*. 2020;9(4):263–273. <https://doi.org/10.2217/ceer-2019-0136>.
30. Платонов ВВ, Дубинина ТА, Патракеева ЕМ, Резвык АМ, Казаченко НВ. Оценка эффективности применения отечественных биосимиляров инсулина для лечения сахарного диабета 1 типа у подростков. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(2):164–168. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-2-165-168>. Platonov VV, Dubinina TA, Patrakeeva EM, Rezvykh AM, Kazachenko NV. Efficacy of Russian insulin biosimilars for type 1 diabetes in adolescents. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(2):164–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-2-165-168>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова
Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова
Написание текста – Т.Ю. Демидова
Сбор и обработка материала – Т.Ю. Демидова
Обзор литературы – Т.Ю. Демидова
Перевод на английский язык – В.В. Титова
Анализ материала – В.В. Титова
Статистическая обработка – В.В. Титова
Редактирование – В.В. Титова
Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova
Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova
Text development – Tatiana Yu. Demidova
Collection and processing of material – Tatiana Yu. Demidova
Literature review – Tatiana Yu. Demidova
Translation into English – Victoria V. Titova
Material analysis – Victoria V. Titova
Statistical processing – Victoria V. Titova
Editing – Victoria V. Titova
Approval of the final version of the article – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Титова Виктория Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; meteora-vica@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Victoria V. Titova, Assistant of Endocrinology Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; meteora-vica@mail.ru

Как правильно описать клинический случай: для пытливых ученых и взыскательных врачей

О.В. Цыганкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, oksana_c.nsk@mail.ru

О.В. Тимошенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, lentis@yandex.ru

Л.Д. Латынцева¹, <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>, ludmilanov2010@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

В статье пошагово представлены международные методические рекомендации CARE (CAse REport), регламентирующие структуру описания клинического случая и включающие чек-лист из 13 пунктов. Данная форма изложения материала не создает каких-либо трудностей в понимании, не требует у автора много времени для подготовки публикации, но при этом демонстрирует уникальный персонализированный опыт и информирует медицинское сообщество об интересных клинических проявлениях, диагностических или лечебных подходах в рамках той или иной нозологии, а также описывает редкие или впервые зарегистрированные побочные эффекты препаратов или особенности их назначения. В качестве примера представлено клиническое наблюдение молодого мужчины с сахарным диабетом сложного генеза, диагноз которого был установлен при имеющемся исходно сахарном диабете 2-го типа с присоединившимся позже на фоне выраженной гипертриглицеридемии (до 67 ммоль/л) рецидивирующим панкреатитом, кистообразованием поджелудочной железы и злоупотреблением алкоголем. Учитывая ограничения в выборе сахароснижающей терапии, невозможность назначения метформина, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, нежелательность приема ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа и глифлозинов (эпизоды баланопостита в анамнезе), после обстоятельной беседы с пациентом было принято решение о назначении комбинированного препарата инсулина Лизпро двухфазного (РинЛиз Микс 25, компания «Герофарм», Россия), что вкупе с кардинальными изменениями образа жизни, отказом от крепких алкогольных напитков, регулярным врачебным наблюдением позволило достичь целевых показателей гликемии и уменьшить уровень триглицеридов плазмы, что еще раз подтверждает универсальность инсулина как сахароснижающего агента, удобство и всесторонний контроль гликемии при назначении готовых смесей аналога инсулина ультракороткого действия и его протаминизированного аналога. Назначение инсулинового премикса в данном случае оправдано и с позиций клинических рекомендаций, поскольку мужчина вел размеренный образ жизни, имел низкую физическую активность, уровень HbA_{1c} выше целевого более чем на 1,5%, а также гипергликемию натощак и постпрандиально.

Ключевые слова: методические рекомендации CARE, клинический случай, рукопись, гибридный тип сахарного диабета, гипертриглицеридемия, панкреатит, инсулин, сахарный диабет, готовая смесь аналогов инсулина

Благодарности. Работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы №122031700094-5.

Для цитирования: Цыганкова ОВ, Тимошенко ОВ, Латынцева ЛД. Как правильно описать клинический случай: для пытливых ученых и взыскательных врачей. *Медицинский совет.* 2023;17(23):218–226. <https://doi.org/10.21518/ms2023-440>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

How to describe a clinical case correctly: For inquiry scientists and demanding doctors

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, oksana_c.nsk@mail.ru

Olga V. Timoshchenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, lentis@yandex.ru

Lyudmila D. Latyntseva¹, <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>, ludmilanov2010@mail.ru

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

The article presents step by step international CARE guidelines (CAse REport), which regulate the structure of the description of a clinical case and include a checklist of 13 points. This form of presentation of the material does not create any difficulties in understanding, does not require a long period of time to prepare a publication for the author, demonstrating a unique personalized experience and informing the medical community about interesting clinical manifestations, diagnostic or therapeutic approaches within a particular nosology, as well as describing rare or newly reported side effects of drugs or features of their prescription. Below as an example presented a clinical observation of a young man with diabetes mellitus of complex origin, which was diagnosed after the initial diagnosis of type 2 diabetes mellitus, which was later supplemented with recurrent pancreatitis, pancreatic cyst development and alcohol abuse with underlying severe hypertriglyceridemia (up to

67 mmol/l). Given the limited choice of glucose-lowering therapy, inability to prescribe metformin, glucagon-like peptide-1 agonists, infeasibility to use dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and gliflozins (history of episodes of balanoposthitis), after a detailed discussion with the patient, a decision was made to prescribe a combination insulin drug – biphasic Lispro (RinLis Mix 25, Geropharm, Russia), which, together with fundamental lifestyle changes, strong alcohol avoidance, and regular medical follow-ups, allowed him to achieve glycemic targets and reduce plasma triglyceride levels, which once again supported the versatility of insulin as hypoglycemic agent, easiness to use and comprehensive glycemic control, if pre-mixed ultra-fast-acting insulin analogue and its protaminized analogue are prescribed. The prescription of insulin premix in this case is also justified in terms of clinical guidelines, as the man led a regular lifestyle, had low physical activity, an HbA1c level greater than 1.5% of the target value, as well as fasting and postprandial hyperglycemia.

Keywords: CARE guidelines, clinical case, manuscript, hybrid type of diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, pancreatitis, insulin, diabetes mellitus, pre-mixed insulin analogues

Acknowledgments. The work was partially carried out according to the state assignment within the framework of budget topic No. 122031700094-5.

For citation: Tsygankova OV, Timoshchenko OV, Latyntseva LD. How to describe a clinical case correctly: For inquiry scientists and demanding doctors. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):218–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-440>.

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

*Хочешь стать мастером, махай свое перо в правду.
Василий Шукшин*

ВВЕДЕНИЕ

В историческом аспекте сообщение в медицинской литературе о клиническом случае имеет давнюю традицию, поскольку с помощью подобного формата научных публикаций позволяет обеспечить широкий охват врачебной аудитории и внести заметный, порой революционный вклад в науку и практику. На развитие медицины большое влияние оказали публикации таких выдающихся клинических случаев, как первый в мире внутрикоронарный тромбоз при помощи инновационного на тот момент препарата фибринолизина, который был проведен Е.И. Чазовым [1]. Важно, что прежде чем применить фибринолитик у пациента, Евгений Иванович проверил его на себе и, рискуя своим здоровьем и жизнью, убедился по крайней мере в безопасности этого лекарственного средства. В 1961 г. тромболитическая терапия была введена в практическую медицину [2].

На траекторию развития целых разделов медицины большое влияние оказали также публикации таких выдающихся клинических случаев, как сообщение Кристиана Бернарда о первой пересадке сердца от человека человеку [3], который, к слову, считал своим учителем «главного ученого в мировой трансплантологии» – В.П. Демихова, поскольку он в 1954 г. разработал способ пересадки головы вместе с передними конечностями от щенка на шею взрослой собаки, реализовал и описал его. Обе головы дышали, играли, одновременно лакали молоко из мисок [4]. Нельзя не вспомнить в связи с этим первооткрывателей инсулина – Ф. Бантинга и Ч. Беста [5] или сообщение Уильяма Макбрайда о рождении детей с врожденными дефектами у матерей, принимавших талидомид во время беременности [6]. Даже если описание клинического случая представляется автору не столь масштабным, оно может сыграть значимую роль: например, демонстрируя уникальный персонализированный подход к решению сложной клинической проблемы, а также внося вклад в выявление побочных эффектов, распознавание новых

или редких заболеваний, а также необычных форм распространенных заболеваний [7] и информирование об этом медицинского сообщества (рис. 1).

Немаловажно и то, что данная форма изложения материала не создает каких-либо трудностей в понимании и не требует много времени для подготовки публикации, статистической обработки результатов и процедур, необходимых в других вариантах научных работ (отбор испытуемых, ведение базы данных, обязательная регламентация клинических испытаний). С позиций современных реалий, основанных на фундаменте доказательной медицины, клинические случаи могут послужить базой для полномасштабных рандомизированных клинических исследований.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ CARE

Для унификации представления клинических случаев и повышения точности, прозрачности и полезности публикаций международной группой экспертов в 2013 г. были разработаны [7] и впоследствии в 2017 г. дополнены [8] **методические рекомендации CARE (Case REport)**, включающие чек-лист из 13 пунктов (рис. 2). Рекомендации

- **Рисунок 1.** Почему важно составлять клинические случаи
- **Figure 1.** Why is case writing so important

Почему так важно составлять клинические случаи?	
1	Это незаменимые инструменты обучения медицинских работников
2	Наши выводы и гипотезы могут подхватить другие специалисты в области здравоохранения, что, возможно, приведет к разработке новых методов лечения
3	Способствует формулированию гипотез для будущих клинических исследований
4	Формирует текущую доказательную базу в медицине
5	Автор приобретает новые полезные навыки написания научных статей

CARE относятся к описанию результатов ретроспективно-го или проспективного наблюдения за состоянием здоровья и (или) медицинских вмешательств (профилактических, диагностических, лечебных) у одного или нескольких пациентов в соответствии со стандартными требованиями к научным публикациям, отвечающим критериям доказательной медицины¹. Существующие онлайн-сервисы, например CARE-writer, предоставляют возможность в режиме онлайн составить описание клинического случая в соответствии с рекомендациями CARE. Наличие пояснительных комментариев и примеров правильно написанного текста помогает авторам шаг за шагом составить свою рукопись. В рамках данной публикации мы также представим и прокомментируем все необходимые 13 пунктов (шагов) (рис. 2).

1. **Название** научной статьи может быть ярким, что играет большую роль в последующем цитировании публикации, но в то же время должно быть максимально корректным, без сенсационных и интригующих заявлений, жаргонизмов. В нем необходимо отметить *клинический феномен* (симптом, объективный признак, диагноз, исход и др.) и (или) медицинское вмешательство (профилактическое, диагностическое, терапевтическое, хирургическое и др.), которые представляют наибольший интерес в контексте описываемого клинического случая. Также в названии должно звучать словосочетание «*клинический случай*» (или «клинические случаи», если в рукописи представлено описание двух и более пациентов).

2. В разделе «**Ключевые слова**» требуется указать слова или словосочетания, содержащие указание на клинический феномен, медицинское вмешательство и (или) ключевые демографические характеристики пациента (например, возрастная категория, пол, социальная и (или) этническая группа и др.). В числе ключевых также необходимо использовать формулировку «*клинический случай*» [9].

3. В **аннотации** необходимо кратко (обычно 100–250 слов) и последовательно отобразить следующую информацию: во *вводной части* необходимо публично представить настоящий клинический случай; *собственно описание клинического случая* должно содержать характеристику демографических данных пациента, ключевых клинических, лабораторных, инструментальных параметров, их конкретных численных значений и результатов медицинских

вмешательств и (или) исходов болезни (если применимо); в *заключении* – перечисление выводов или уроков, вынесенных из клинического наблюдения. Следует проявлять осторожность при их распространении на значительные по числу группы пациентов, поскольку данный формат научных публикаций подразумевает анализ единичных клинических наблюдений. Нельзя пренебрегать грамотным *переводом русскоязычной аннотации на английский язык*, поскольку она будет самостоятельным источником информации для англоговорящих читателей, и должна по возможности давать исчерпывающее представление о проведенном исследовании, а также стимулировать поиск и чтение полнотекстового варианта описания для русскоговорящей аудитории с последующим цитированием при написании другой рукописи. Англоязычные ключевые слова должны быть взяты только из тезауруса MeSH².

4. Любая статья начинается с **введения**, которое имеет стандартную структуру и должно содержать общую информацию о случае и заболевании, подчеркивать уникальность представленного наблюдения или необходимость анализа типичной клинической ситуации, также может включать краткий обзор литературы. Этот раздел *необходимо завершить формулировкой цели*. Например, это описание:

- новой редкой или ранее известной болезни с необычным течением;
- преимуществ и (или) негативных последствий медицинского вмешательства у некоторых пациентов;
- анализа типичной клинической ситуации с целью медицинского образования или выдвижения альтернативных клинических гипотез.

Каждое утверждение авторов, за исключением тех, что содержат общеизвестные факты, должно сопровождаться ссылками на источники информации. Если утверждение основывается на мнении авторов рукописи, необходимо обозначить это такими выражениями, как «по нашему мнению», «мы считаем», или подобными [9].

Следующий блок – собственно описание клинического случая – должен включать описанные ниже пункты.

5. Информация о пациенте:

- временной период (дата) первого контакта с пациентом;
- социально-демографическая информация (возраст, пол, этническая принадлежность, место жительства и др.) с сохранением анонимности пациента;
- основные жалобы (локализация, выраженность, периодичность, продолжительность и др.), зафиксированные при первом контакте с пациентом в рамках описываемой клинической ситуации;
- анамнез болезни в хронологической последовательности ее возникновения и развития с указанием коморбидных состояний и заболеваний, выполненных медицинских вмешательств и их результатов, самолечения;
- история жизни пациента (перинатальный, семейный, аллергический, психосоциальный анамнез, особенности питания, окружающей среды, вредные привычки и пр.), но только те сведения, которые актуальны для описания клинического случая;
- информация о наследственной отягощенности.

¹ CARE. Case Reports Guidelines. Available at: <https://www.care-statement.org>.

- **Рисунок 2.** План представления клинического случая по рекомендациям CARE
- **Figure 2.** Clinical case presentation plan according to CARE recommendations



² MeSH. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Отмечайте источники информации (со слов пациента, родителей, близких родственников, медицинского персонала; медицинская документация).

6. Физикальные данные: актуальные для описываемого события результаты осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации, необходимые для получения более полной картины о состоянии здоровья пациента на момент первого контакта с медицинским работником (как правило, речь об авторах настоящей рукописи).

7. Хронология (сроки): укажите важные даты и сроки в этом клиническом случае (таблица или иллюстрация).

8. Диагностические исследования (как правило, речь об авторах настоящей рукописи):

- результаты актуальных для данного случая лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов, опросников, анкет с известной диагностической ценностью;

- при использовании коммерческих диагностических тестов или аппаратуры необходимо указывать производителя, страну происхождения, референсный интервал определяемого параметра, лабораторию, в которой выполнено исследование;

- *не игнорировать отрицательные результаты диагностических исследований;*

- указывать исследования, которые не были проведены или были отсрочены в силу объективных ограничений (финансовых, лингвистических, культурных и др., а также связанных с состоянием самого пациента);

- диагноз, включая дифференциальный диагноз и все сопутствующие состояния;

- прогностические факторы (такие, как стадия в онкологии), если применимо.

В разделе дифференциального диагноза следует описать *логику принятия решения* относительно установленного клинического диагноза, отметить диагностически ценные симптомы и физикальные признаки болезни или иного описываемого состояния, связанного со здоровьем пациента, а также значимые результаты лабораторного и (или) инструментального исследования. В ряде случаев не стоит ограничиваться доводами в пользу вынесенного диагностического решения и представить *альтернативное объяснение клиническим находкам*, если доводов для уверенного разграничения синдромосходных заболеваний недостаточно, подчеркнув сохраняющуюся неопределенность и подкрепив возможные диагностические сценарии цитированием медицинских источников.

9. Проведенное лечение (как правило, речь об авторах настоящей рукописи):

- перечислить все выполненные медицинские вмешательства (профилактические, диагностические, лечебные), а также использованные средства и методы альтернативной/комплементарной медицины и самолечения;

- подробно описать целевое (анализируемое) медицинское вмешательство с указанием дозы, концентрации, физических характеристик, периодичности, продолжительности и последовательности применения описываемых вмешательств и обоснованием выполненных действий (если необходимо), *в том числе с указанием ссылок*

на источники, в которых применение описываемых вмешательств зафиксировано на уровне рекомендаций;

- при упоминании фармацевтических препаратов следует указывать *международное непатентованное наименование* (для пищевых добавок и комплексных препаратов – состав и наименование компонентов на латинском языке);

- коммерческое наименование любой медицинской технологии может быть использовано не более чем один раз с указанием производителя и страны происхождения;
- необходимо *описывать все нежелательные явления*, возникшие на фоне медицинских вмешательств, отмечая возможную связь и последствия;

- обязательно указать *медицинские вмешательства, которые требовались, но не были выполнены* в силу объективных ограничений (финансовых, лингвистических, культурных и др., а также связанных с состоянием самого пациента).

10. Последующее наблюдение (динамика и исходы):

- описать последующее (как правило, после первого контакта с пациентом автора статьи) *развитие изучаемого состояния*, суммируя или разграничивая с учетом временных интервалов доступные данные: исходы болезни, фиксируемые медицинским работником или самостоятельно пациентом, результаты значимых исследований (лабораторных, инструментальных, психологических и др.), результаты лечебных и профилактических медицинских вмешательств, консультаций специалистов;

- оценить *приверженность пациента к проводимому лечению*, а также способы ее оценки (удаленно, дневник) с определением достоверности полученных данных;

- описать *все нежелательные и неожиданные события*, возникшие на фоне медицинских вмешательств, отмечая возможную связь и последствия;

- определить (если применимо) *прогноз* для пациента в аспекте его здоровья, социальной адаптации, жизни.

Авторам желательно конкретизировать прогностическую оценку, указав наиболее значимые предикторы (факторы риска и благоприятного прогноза). При наличии объективных причин допустима неопределенность в отношении прогноза. Структурирует и облегчит восприятие информации читателю *временная шкала* (на усмотрение авторов), которая позволяет суммировать описание ключевых событий клинического случая, расположив их в хронологическом порядке (рис. 3).

11. В разделе «Обсуждение» требуется:

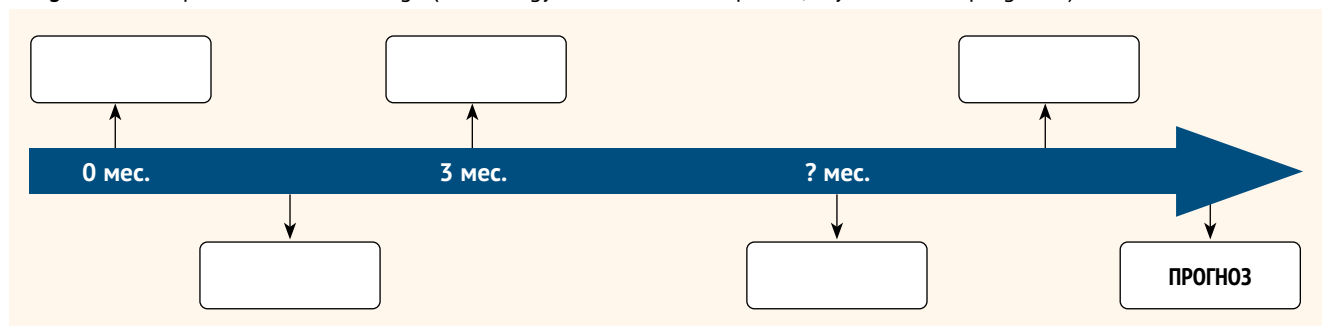
- отметить *ключевые особенности* описанного клинического случая, исходя из поставленной цели;

- подчеркнуть не только положительные результаты ведения пациента, но и недостатки оказанной медицинской помощи;

- *обсудить полученные результаты* с учетом возможных патогенетических механизмов, параллелей с рекомендациями профессиональных врачебных сообществ, данными наблюдательных и клинических исследований, подобными клиническими случаями, опубликованными ранее;

- внимание следует уделить и обсуждению альтернативных способов ведения пациентов в подобных клинических ситуациях;

- **Рисунок 3.** Пример оформления временной шкалы (хронология развития болезни, ключевые события и прогноз)
 ■ **Figure 3.** Example of a timeline design (chronology of disease development, key events and prognosis)



■ финализировать данный раздел логично *основными уроками*, вынесенными из его написания, собственным объяснением белых пятен в медицинских знаниях, выводами с перечислением успехов, ошибок и ограничений (в виде цельного текста, а не пронумерованных пунктов).

12. Авторы могут представить **мнение пациента**:

- об опыте, связанном с описываемым состоянием;
- уточнении, что явилось для него мотивацией к обращению за медицинской помощью, приверженности к врачебным рекомендациям;
- фиксируемых пациентом изменений состояния здоровья и качества жизни (может стать предметом профессионального анализа со стороны как самих авторов, так и врачебного сообщества).

13. **Информированное согласие.** Следует сохранять *анонимность пациента*, скрывая его фамилию, имя, отчество, цифровые, биометрические или иные идентификаторы. В случае если потребуются представить такие сведения, рукопись следует сопроводить подписанным информированным согласием пациента (или его законного представителя) на раскрытие данной информации.

Не оговорены в методических рекомендациях CARE, но, на наш взгляд, являются важными указания на три следующие дополнительные позиции в финальной части рукописи, посвященной описанию клинического случая (если применимо).

1. При упоминании **медицинских вмешательств, впервые примененных у человека или использованных по показаниям вне инструкции**, необходимо указать разрешение этического комитета (локального или независимого) на выполнение соответствующего медицинского вмешательства, представить в тексте номер протокола и дату его подписания. Например, «Применение... (международное непатентованное наименование лекарственного средства, наименование медицинского изделия с указанием производителя и страны происхождения, др.) разрешено... (независимый или локальный этический комитет), протокол №... (если имеется) от ДД.ММ.ГГГГ».

2. **Выражение признательности** тем, чей вклад в описание клинического случая и подготовку настоящей рукописи был недостаточен для признания их авторами, но вместе с тем считается значимым (консультации, техническая помощь, переводы).

3. **Конфликт интересов.** Укажите на наличие или отсутствие потенциального или имеющегося конфликта инте-

ресов авторов, т. е. условий и фактов, способных повлиять на результаты и выводы наблюдения (например, финансирование от заинтересованных лиц, коммерческих и некоммерческих компаний, участие заинтересованной стороны в обсуждении результатов, написании рукописи).

Логичным продолжением теоретической части повествования будет предпринятая авторами попытка описания нашего реального клинического случая согласно международным требованиям CARE.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГОТОВОЙ СМЕСИ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ СЛОЖНОГО ГЕНЕЗА, РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПАНКРЕАТИТОМ И ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ

Резюме и ключевые слова представлены в начале статьи.

Введение. Распространенность гипертриглицеридемии (гиперТГ) (триглицериды (ТГ) 1,7 ммоль/л и более) в Соединенных Штатах составляет около 30% [10], в России, по данным исследования ЭССЭ-РФ, у мужчин – $30,2 \pm 0,52\%$, среди женщин – $20,1 \pm 0,34\%$; в Западной Сибири (Кемеровская область) – 26,9% среди всей выборки [11]. Помимо того что нарушения липидного обмена имеют по Международной классификации болезней 10-го пересмотра шифр E, а значит, по формальным признакам относятся к прерогативе эндокринологов, профессиональный интерес эндокринного сообщества к этой проблеме может заключаться и в том, что, с одной стороны, гиперТГ может иметь вторичный генез и развиваться на фоне ожирения и сахарного диабета (СД) как 1-го, так и 2-го типа [12], а с другой – при значительном повышении уровня ТГ возрастают риски острого панкреатита, который может принимать рецидивирующий характер и приводить, в свою очередь, к панкреатогенному СД [13].

Не существует унифицированной классификации гиперТГ. Различные мировые экспертные сообщества трактуют повышение ТГ по-разному. Так, в руководстве ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) 2018 г. умеренным повышением считаются значения ТГ 1,7–5,6 ммоль/л (150–499 мг/дл) и выраженным – более 5,6 ммоль/л (более 500 мг/дл) (таблица) [14]. Эксперты NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP (Adult Treatment Panel) III (2002) выделяют легкую гиперТГ – 1,7–2,3 ммоль/л (150–199 мг/дл),

● **Таблица.** Гипертриглицеридемия по данным различных источников, ммоль/л

● **Table.** Hypertriglyceridemia according to various sources, mmol/l

Классификация	Легкая	Умеренная	Выраженная	Очень выраженная
ACC/ANA	1,7–5,6		>5,6	≥11,3
NCER ATP III	1,7–2,3	2,3–5,6	≥5,6	–
Европейское общество эндокринологов	2,3–11,3		>11,3	≥22,4

умеренную – 2,3–5,6 ммоль/л (200–499 мг/дл) и выраженную – 5,6 ммоль/л и более (500 мг/дл и более) [15]. Европейское общество эндокринологов дополнительно выделяет очень выраженную гиперТГ, при которой уровень ТГ составляет 2000 мг/дл и более (22,4 ммоль/л и более) [16]. Имеются скудные литературные данные и о частоте развития панкреатогенного СД на фоне выраженной гиперТГ, а также о подходах к сахароснижающей терапии у таких пациентов [17].

Целью данной публикации явилось описание клинического случая эффективного подбора сахароснижающей терапии – назначения инсулина Лизпро двухфазного у молодого мужчины с СД сложного генеза на фоне рецидивирующего панкреатита, ассоциированного с выраженной гиперТГ и злоупотреблением алкоголем.

Клинический случай. Пациент Р., 41 год, предприниматель, житель Новосибирска, в апреле 2021 г. обратился к эндокринологу для коррекции сахароснижающей терапии. На момент приема предъявлял жалобы на сухость во рту, жажду, дискомфорт в эпигастриальной области, преимущественно после еды, периодически опоясывающие боли. Беспокоили также болевые ощущения в икроножных мышцах без четкой связи с физической нагрузкой и временем суток, ощущение онемения, покалывания в стопах и голени, снижение аппетита, слабость, утомляемость.

По данным анамнеза, рецидивирующий абдоминальный болевой синдром после приема алкоголя, жирной пищи беспокоит в течение 17 лет, в связи с чем наблюдался у гастроэнтеролога с диагнозом «хронический гепатит алиментарно-токсического генеза», был исключен вирусный и аутоиммунный генез заболевания, паразитарная инвазия, желчнокаменная болезнь. При заборе крови, согласно медицинской документации, в течение 12 лет (с 29 лет) отмечался неоднократный хилез и наличие гиперТГ до 67 ммоль/л. В 30 лет был впервые верифицирован СД 2-го типа, назначен метформин 2000 мг/сут, который пациент не принимал, гликемия по данным самоконтроля – до 7 ммоль/л натощак и до 9 ммоль/л в течение дня.

В возрасте 33 лет после обильного употребления крепкого алкоголя был впервые госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом «острый панкреатит тяжелой степени тяжести». По данным биохимического анализа крови гиперТГ – 46 ммоль/л, гиперхолестеринемия – 15 ммоль/л, гипергликемия до 16 ммоль/л, амилаза – 370 Ед/л (27–100), аланинаминотрансфе-

раза (АЛТ) – 232 Ед/л (менее 41), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 286 Ед/л (менее 41). Учитывая выраженную гипергликемию, которая сохранилась и после выписки из стационара, был рекомендован прием гликлазида МВ в дозе 60 мг/сут и даны рекомендации не инициировать терапию метформином, учитывая злоупотребление алкоголем, синдром печеночного цитолиза и высокий риск рецидива панкреатита.

На протяжении последующих 7 лет, несмотря на наличие гипергликемии, гиперТГ, гиперхолестеринемии, липид- и сахароснижающую терапию не принимал, самоконтроль не проводил, не соблюдал диету и не ограничивал употребление крепких алкогольных напитков (до 700 мл водки одномоментно 2–4 раза в неделю), в связи с чем 2–3 раза в год госпитализировался в хирургическое отделение с обострением панкреатита, где фиксировалась гипергликемия до 15 ммоль/л. Несколько раз уточнялся структурно-функциональный статус щитовидной железы, патологии не выявлено.

В возрасте 40 лет стал отмечать повышенную потребность в жидкости, сухость во рту; прошел курс стационарного лечения в эндокринологическом отделении, где была зафиксирована гипергликемия до 24 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – 9,8%, был отменен гликлазид, назначена базис-болюсная инсулинотерапия: инсулин Гларгин 100 ЕД/мл с титрацией дозы до 22 ЕД в 21:00 и дополнительно 4–6 ЕД инсулина Аспарт на еду, липидснижающая терапия. Также настоятельно рекомендовано строгое соблюдение диеты с ограничением жиров, рафинированных углеводов и отказ от алкоголя. В связи с низкой комплаентностью пациента (применял только инсулин Гларгин 100 ЕД/мл 22 ЕД/сут), рецидивами панкреатита и высокой гликемией был направлен на консультацию к эндокринологу.

Из истории жизни известно, что алкоголь употребляет 2–4 раза в неделю, в основном крепкие алкогольные напитки, в количестве 14–16 единиц (700 мл водки), курение отрицает. Наследственный анамнез отягощен по раку предстательной железы (отец) и СД 2-го типа (отец и мать). Женат, имеет 2 детей.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела 30,6 кг/м². Окружность талии 105 см. Отмечается диффузный гипергидроз, красный дермографизм. Живот увеличен, подвздут, при пальпации мягкий, чувствительный в эпигастрии и левом подреберье. Печень +2 см из-под края реберной дуги. АД 130/70 мм рт. ст. на обеих руках. ЧСС 80 в минуту. Лодыжечно-плечевой индекс – 1,0, снижение поверхностной чувствительности по типу носков.

По результатам магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости в марте 2021 г. гепатоспленомегалия, минимальное увеличение размеров поджелудочной железы на уровне головки и тела с признаками изменения ячеистой структуры, неорганического кистозного включения на границе большой кривизны и хвоста поджелудочной железы размерами 3,4 × 3,5 × 4,1 см. Выраженные диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза.

По данным биохимического исследования крови от сентября 2021 г. глюкоза – 10,6 ммоль/л, HbA_{1c} – 9,1% (4,0–6,0), креатинин – 115 мкмоль/л (55–127), скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) – 66 мл/мин/1,73 м³, АЛТ – 105 Ед/л (6–41), АСТ – 89 Ед/л (9–34), щелочная фосфатаза – 85 Ед/л (37–116), мочевиная кислота – 257 мкмоль/л (238–506), гамма-глутамилтранспептидаза – 64 Ед/л (11–52), креатинкиназа – 77 Ед/л (25–210), лактатдегидрогеназа – 198 Ед/л (113–226), общий холестерин – 10,5 ммоль/л, ТГ – 51,6 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 0,29 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 7,5 ммоль/л, общий белок – 62 г/л (60–80), общий билирубин – 7,1 мкмоль/л (1,7–18,8), тиреотропный гормон – 1,88 мМЕ/л (0,40–4,0), свободный Т₄ – 15,6 пмоль/л (9,0–20,6). Общий анализ крови, общий анализ мочи – без патологии.

На основании предсуществующего СД 2-го типа, резко ухудшения гликемического контроля, ассоциированного с первым обострением панкреатита, потребовавшего госпитализации в хирургическое отделение, с последующими неоднократными рецидивами, неконтролируемой гиперТГ с ее феноменом липотоксичности [18], злоупотреблением алкоголем было принято решение расценить генез СД как сложный. Таким образом, пациенту выставлен следующий клинический диагноз: СД сложного генеза; целевой уровень HbA_{1c} менее 7,0%, фактический – 9,1%; выраженная гиперхолестеринемия, выраженная гиперТГ; хроническая алкогольная интоксикация; хронический дисметаболический, токсический панкреатит, непрерывно рецидивирующее течение, недостаточность экзо- и эндокринной функций поджелудочной железы, киста поджелудочной железы; сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей сочетанного генеза (токсическая, диабетическая, дисметаболическая); хронический гепатит алиментарно-токсического генеза, минимальной биохимической активности; начальные признаки портальной гипертензии; абдоминальное ожирение 1-й степени II стадии.

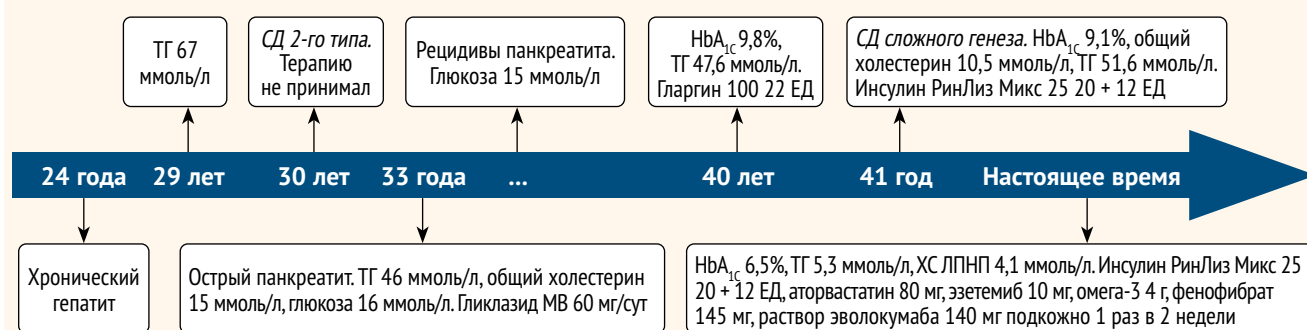
Обсуждение. Принимая во внимание низкую комплаентность пациента к врачебным рекомендациям в целом, в том числе категорический отказ от множественных инъекций инсулина, с ним были подробно обсуждены все возможные варианты сахароснижающей терапии, в том числе имеющиеся противопоказания и ограничения, в частности, невозможность назначения метформина, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, глитазонов, поскольку единственный представитель этого класса в Российской Федерации зарегистрирован в фиксированной комбинации с ингибитором дипептидилпептидазы-4, абсолютные противопоказания для инициации терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа. Учитывая нерегулярное соблюдение правил личной гигиены, множественные эпизоды баланопостита в анамнезе, терапия глифлозином также была признана неоптимальной. В заключение для обсуждения была предложена комбинация базального инсулина с сульфомочевинной или терапия комбинированным препаратом инсулина Лизпро двухфазным (РинЛиз Микс 25, компания «Герофарм», Россия).

Для минимизации числа принимаемых препаратов и потенциально лучшего контроля гликемии пациент после обстоятельной беседы с врачом предпочел второй вариант. Подобный подход поддерживается клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых», поскольку имеется соответствие критериям для назначения готовой смеси аналога инсулина ультракороткого действия и протаминизированного аналога инсулина ультракороткого действия в плане образа жизни: неохотно обсуждает необходимость инсулинотерапии, проявляет готовность использовать более простой режим, имеет размеренный образ жизни, низкую физическую активность, не может справиться с интенсивным режимом инсулинотерапии, присутствуют также соответствующие данной схеме особенности течения заболевания: неэффективность или невозможность назначения оптимальных доз других сахароснижающих препаратов или их комбинаций, уровень HbA_{1c} выше целевого более чем на 1,5%, гипергликемия натощак и после еды [19]. Согласно тем же рекомендациям, обычно готовые смеси/комбинации инсулина назначают 1–2 раза в сутки в дозе 10–12 ЕД в сутки, или 0,3 ЕД на 1 кг массы тела, титрация индивидуальна, зависит от вида инсулина и проводится по уровню глюкозы плазмы натощак и (или) перед ужином.

В нашем случае пациент уже получал инсулин Гларгин 100 ЕД/мл 22 ЕД/сут, на фоне чего HbA_{1c} в сентябре 2021 г. был 9,1%, в связи с этим стартовая эмпирическая доза протаминизированного аналога инсулина ультракороткого действия 25% составила 16 + 10 ЕД и была дотитрована до 20 + 12 ЕД за 15 мин до завтрака и ужина подкожно, что позволило нормализовать уровни гликемии в течение 4 нед. с момента инициации терапии комбинированным препаратом инсулина Лизпро двухфазным 25. Вплоть до июля 2022 г. доза инсулина (последний визит пациента) оставалась неизменной. Важно подчеркнуть, что доверительный контакт пациента и врача и подробное, детальное, с ответом на вопросы обсуждение схемы терапии впервые за долгие годы течения заболевания мотивировали его сделать стратегические шаги в управлении болезнью: минимизировать прием алкоголя до 1–2 единиц 1–2 раза в месяц, полностью исключить крепкие алкогольные напитки, пересмотреть характер питания, а также начать проводить самоконтроль и фиксировать его результаты в дневнике. Такой комплексный подход позволил достигнуть целевых значений гликемии и HbA_{1c} – в январе 2022 г. уже 6,5% (рис. 4). Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

С целью коррекции липидных нарушений пациент принимает на постоянной основе ежедневно таб. аторвастатин 80 мг, таб. эзетимиб 10 мг, таб. омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты 4 г, таб. фенофибрат 145 мг и раствор эволюкумаба 140 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Через 3 мес. терапии (июль 2022 г.) ТГ 5,3 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 4,1 ммоль/л, что позволяет строить осторожные оптимистичные прогнозы в отношении течения панкреатита. Также обращает на себя внимание отсутствие сердечно-сосудистых

● **Рисунок 4.** Хронология развития болезни
● **Figure 4.** Chronology of disease development



СД – сахарный диабет; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

заболеваний при столь выраженных нарушениях липидного обмена, в связи с чем можно предположить I или V тип дислипидемии по Фредриксону, которые характеризуются малой атерогенностью [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным уроком, извлеченным из данного клинического случая, хотелось бы назвать важность персонализированного подхода, который в настоящее время приобретает характер ведущей доктрины в клинических рекомендациях ведущих мировых сообществ и включает в себя не только профессиональное видение врача, но и детальную проработку с пациентом всех особенностей терапевтических стратегий с выбором оптимальной с обязательной модификацией факторов риска и образа жизни, коморбидных заболеваний и состояний, что приобретает

принципиальное значение у длительно некомплаентных пациентов [21, 22]. Опираясь на данные литературы и собственное клиническое наблюдение, можно утверждать, что наличие современных инсулинов и их комбинаций в большинстве случаев позволяет подобрать необходимый вариант и дозу препаратов независимо от типа СД, в том числе при наличии нетипичных форм заболевания.

Представленный клинический случай соответствует всем 13 пунктам международных методических рекомендаций CARE (Case REport) и может быть использован как образец при описании и подготовке к публикации аналогичных или иных клинических случаев, например терапии коморбидных заболеваний у длительно некомплаентных пациентов с СД сложного генеза.

Поступила / Received 30.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2023
Принята в печать / Accepted 11.11.2023

Список литературы / References

1. Чазов ЕИ, Андреев ГВ. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизин. *Кардиология*. 1962;(4):59–64. Chazov EI, Andreenko GV. The first experience of thrombosis therapy with domestic fibrinolysin. *Kardiologiya*. 1962;(4):59–64. (In Russ.)
2. Ощепкова ЕВ. Вклад академика Е.И. Чазова в кардиологию. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):8–10. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000292>. Oshchepkova EV. Academician E.I. Chazov's contribution to cardiology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(6):8–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000292>.
3. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967;41(48):1271–1274. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4170370/>.
4. Глянцев С.П. Феномен Демикова. В Институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.). В.П. Демиков и мировая трансплантология в 1968–1969 гг. *Трансплантология*. 2021;13(4):398–416. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-398-416>. Glyantsev SP. Phenomenon of Demikhov. At N.V. Sklifosovsky Institute (1960–1986). V.P. Demikhov and World Transplantation in 1968–1969. *Transplantologiya*. 2021;13(4):398–416. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-398-416>.
5. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J*. 1922;12(3):141–146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1524425/>.
6. McBride WG. Thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1977;16(1):79–82. <https://doi.org/10.1002/tera.1420160113>.
7. Gagnier JJ, Kientle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med*. 2013;2(5):38–43. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.008>.
8. Riley DS, Barber MS, Kientle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:218–235. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>.
9. Сайтигов РТ, Островская АС. Описание клинического наблюдения: шаблон рукописи. *Клиническая практика*. 2018;(4):92–99. Режим доступа: <https://www.clinpractice.ru/upload/iblock/7ae/7ae0e4930c646a26098a7c4fef8dc79b.pdf>.
10. Saigonty RT, Ostrovskaya AS. Description of clinical observation: manuscript template. *Journal of Clinical Practice*. 2018;(4):92–99. (In Russ.) Available at: <https://www.clinpractice.ru/upload/iblock/7ae/7ae0e4930c646a26098a7c4fef8dc79b.pdf>.
11. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. 2020;371:m3109. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3109>.
12. Артамонова ГВ, Максимов СА, Цыганкова ДП, Баздырев ЕД, Индукаева ЕВ, Мулерова ТА и др. Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у жителей Сибирского региона (по данным эпидемиологических исследований). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(3):362–368. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-06-02>. Artamonova GV, Maksimov SA, Tsygankova DP, Bazdyrev ED, Indukaeva EV, Mulerova TA et al. Changes in Cardiovascular Risk Factors in Residents of the Siberian Region (According to Epidemiological Studies). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):362–368. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-06-02>.
13. Viñals C, Zambón D, Yago G, Domenech M, Ortega E. Secondary hypertriglyceridemia. *Clin Invest Arterioscler*. 2021;33(Suppl. 2):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.jarteri.2021.02.006>.
14. Guo YY, Li HX, Zhang Y, He WH. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discov Med*. 2019;27(147):101–109. Available at: <https://www.discoverymedicine.com/Yao-Yao-Guo/2019/02/hypertriglyceridemia-induced-acute-pancreatitis-disease-mechanisms-treatment-modalities/>.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment

- Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–3421. <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>.
16. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2969–2989. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3213>.
 17. Тарасова ЖС, Бордин ДС, Килейников ДВ, Кучерявый ЮА. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(15):92–100. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100>.
Tarasova ZhS, Bordin DS, Kileynikov DV, Kucheryavyy YuA. Pancreatogenic Diabetes mellitus: endocrinologist's and gastroenterologist's point of view. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(15):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100>.
 18. Аметов АС. Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 2 типа: β-клетка, что с тобой? *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(4):8–20. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-8-20>.
Ametov AS. Modern aspects of type 2 diabetes mellitus pathogenesis: β-cell, what's wrong with you? *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(4):8–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-8-20>.
 19. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2022. 228 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2.
 20. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелев АА и др. *Нарушения липидного обмена: клинические рекомендации*. М.; 2023. 103 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1.
 21. Цыганкова ОВ, Худякова АД, Латынцева ЛД, Ложкина НГ. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*. 2017;13(4):42–46. <https://doi.org/10.15372/ATER20170407>.
Tsygankova OV, Khudyakova AD, Latyntseva LD, Lozhkina NG. Cardiovascular continuum: from risk factors to the systolic heart failure (the clinical case). *Atheroscleraz*. 2017;13(4):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/ATER20170407>.
 22. Платонов ДЮ, Костюк ТА, Брандт АИ, Цыганкова ОВ. Комплексная оценка профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Профилактическая медицина*. 2012;15(1):26–31. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-medsina/2012/1/031726-6130201215>.
Platonov DY, Kostyuk TA, Brandt AI, Tsygankova OV. Comprehensive evaluation of preventive behavior related to cardiovascular diseases and their risk factors in patients with hypertensive disease and chronic coronary heart disease. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(1):26–31. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-medit-sina/2012/1/031726-6130201215>.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Цыганкова

Концепция и дизайн исследования – О.В. Цыганкова

Написание текста – О.В. Цыганкова, О.В. Тимошенко

Обзор литературы – О.В. Тимошенко

Перевод на английский язык – О.В. Тимошенко

Анализ материала – О.В. Тимошенко, О.В. Цыганкова

Редактирование – О.В. Цыганкова, Л.Д. Латынцева

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Цыганкова, Л.Д. Латынцева

Contribution of authors:

Concept of the article – Oksana V. Tsygankova

Study concept and design – Oksana V. Tsygankova

Text development – Oksana V. Tsygankova, Olga V. Timoshchenko

Literature review – Olga V. Timoshchenko

Translation into English – Olga V. Timoshchenko

Material analysis – Olga V. Timoshchenko, Lyudmila D. Latyntseva

Editing – Oksana V. Tsygankova, Lyudmila D. Latyntseva

Approval of the final version of the article – Oksana V. Tsygankova, Lyudmila D. Latyntseva

Информация об авторах:

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; oksana_c.nsk@mail.ru

Тимошенко Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; lentis@yandex.ru

Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; ludmilanov2010@mail.ru

Information about the authors:

Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; oksana_c.nsk@mail.ru

Olga V. Timoshchenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher in the Sector of Analytical and Methodological Problems of Therapeutic Diseases, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; lentis@yandex.ru

Lyudmila D. Latyntseva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Emergency Therapy, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; ludmilanov2010@mail.ru

Роль контроля гликемии в развитии поздних осложнений сахарного диабета

С.В. Булгакова, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

О.В. Косарева, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>, o.v.kosareva@samsmu.ru

Ю.А. Долгих, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Л.А. Шаронова, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, la.sharonova@samsmu.ru

А.Г. Мамедова, Aytage2001@gmail.com

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

Резюме

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа характеризуется неизменным ростом во всем мире. Известно, что СД 2-го типа ассоциирован с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек. Современная терапия СД 2-го типа требует комплексного подхода и должна быть направлена не только на снижение показателей гликемии, но и на управление рисками сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Результаты крупных научных исследований ADVANCE, ACCORD и VADT однозначно доказали роль гликемического контроля в предотвращении микрососудистых осложнений СД. В ряде исследований установлено, что самостоятельное значение в прогнозировании диабетической ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистых осложнений имеют параметры вариабельности гликемии. Гипергликемия также играет важную роль в развитии макрососудистых осложнений. Современный подход к управлению СД как к одному из важнейших методов профилактики микро- и макроангиопатий включает необходимость обязательного проведения самоконтроля глюкозы крови. Самоконтроль гликемии должен быть точным, простым и удобным, позволяя пациенту проводить эффективную и безопасную сахароснижающую терапию. Одним из главных аспектов самоконтроля глюкозы крови является выбор глюкометра. С точки зрения врача наиболее важным критерием для выбора глюкометра является соответствие стандартам точности, а с точки зрения пациента – удобство и простота использования. Благодаря совершенствованию технологий возрастает точность измерений глюкозы крови, упрощается процедура самоконтроля гликемии, что приводит к повышению приверженности лечению и эффективности сахароснижающей терапии. Достижение и поддержание целевого уровня гликемии, профилактика микро- и макрососудистых осложнений невозможны без активного полноценного участия самого пациента в лечении СД и самоконтроля глюкозы крови с помощью точного и удобного для пациента глюкометра, например, Контур Плюс Уан.

Ключевые слова: глюкометр, самоконтроль гликемии, вариабельность гликемии, микроангиопатии, макроангиопатии

Для цитирования: Булгакова СВ, Косарева ОВ, Долгих ЮА, Шаронова ЛА, Мамедова АГ. Роль контроля гликемии в развитии поздних осложнений сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2023;17(23):228–233. <https://doi.org/10.21518/ms2023-461>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of glycemic control in the development of late complications of diabetes mellitus

Svetlana V. Bulgakova, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

Olga V. Kosareva, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>, o.v.kosareva@samsmu.ru

Yulia A. Dolgikh, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Lyudmila A. Sharonova, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, la.sharonova@samsmu.ru

Aytach G. Mamedova, Aytage2001@gmail.com

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

Abstract

The incidence of type 2 diabetes mellitus is constantly increasing throughout the world. It is known that type 2 diabetes is associated with the development of atherosclerotic cardiovascular diseases, chronic heart failure, and chronic kidney disease. Modern therapy for type 2 diabetes mellitus requires complex treatment and should be aimed not only at reducing glycemia, but also at managing the risks of cardiovascular and renal complications. The results of large scientific studies ADVANCE, ACCORD and VADT have clearly proven the role of glycemic control in the prevention of microvascular complications of diabetes. A number of studies have established that the parameters of glycemic variability are of independent importance in predicting diabetic retinopathy, nephropathy and cardiovascular complications. Hyperglycemia also plays an important role in the development of macrovascular complications. The modern approach to the management of diabetes as one of the most important methods of preventing micro- and macroangiopathies includes the need for mandatory self-monitoring of blood glucose. Self-monitoring of glycemia should be accurate, simple and convenient, allowing the patient to carry out effective

and safe glucose-lowering therapy. One of the main aspects of self-monitoring of blood glucose is the choice of a glucometer. From the doctor's point of view, the most important criterion for choosing a glucometer is compliance with accuracy standards, and from the patient's point of view, convenience and ease of use. Thanks to the improvement of technology, the accuracy of blood glucose measurements increases, the procedure for self-monitoring of glycemia is simplified, which leads to increased adherence to treatment and the effectiveness of glucose-lowering therapy. Achieving and maintaining the target glycemic level, preventing micro- and macrovascular complications are impossible without the active full participation of the patient himself in the treatment of diabetes, self-monitoring of blood glucose using an accurate and patient-friendly glucometer, i.e., Contour Plus One.

Keywords: glucometer, self-monitoring of glycemia, glycemic variability, microangiopathy, macroangiopathy

For citation: Bulgakova SV, Kosareva OV, Sharonova LA, Dolgikh YuA, Mamedova AG. The role of glycemic control in the development of late complications of diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):228–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-461>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет (СД) занимает лидирующие позиции в структуре неинфекционных заболеваний. В Российской Федерации, как и во всем мире, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в России на 01.01.2023 г. на диспансерном учете состояло 4 962 762 чел. (3,42% населения), из которых 92,3% (4 581 990) – с СД 2-го типа, 5,6% (277 092) – с СД 1-го типа и 2,1% (103 680) – с другими типами СД, в том числе 8758 женщин с гестационным СД [1].

Однако эти данные значительно занижены, о чем свидетельствует исследование NATION, проведенное в 2013–2015 гг. в 8 федеральных округах России. В ходе данного исследования СД 2-го типа был диагностирован у 5,4% участников. Из них ранее уже имели установленный диагноз 46% чел. (2,5% от общего числа участников), а у 54% участников СД 2-го типа был выявлен впервые (2,9% всей выборки) [2]. Таким образом, более половины участников исследования, имеющих СД 2-го типа, ранее не знали о наличии у них данного заболевания, не получали лечения и имели высокий риск развития сосудистых осложнений. Системные сосудистые осложнения, такие как нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей, являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Развитие и прогрессирование специфических сосудистых осложнений у пациентов с СД напрямую связывают с качеством метаболического контроля, включающего контроль углеводного, жирового обмена и артериального давления. Микрососудистые осложнения (нефро- и ретинопатия) в первую очередь зависят от контроля уровня глюкозы крови. По данным ряда исследований, при длительности СД 1-го типа более 20 лет частота развития ретинопатии составляет от 36 до 91% [3], нефропатии – от 15 до 40% [4].

Проспективное 20-летнее клиническое наблюдение за пациентами с СД 1-го типа, заболевшими в детском

возрасте, показало, что диабетические микроангиопатии развиваются при длительном сохранении неудовлетворительного контроля уровня глюкозы в крови, начиная с дебюта заболевания. Микрососудистые осложнения развились у 86 из 155 пациентов: диабетическая ретинопатия – у 86 (55,5%), диабетическая нефропатия – у 24 (15,5%), при этом сочетание ретинопатии и нефропатии отмечалось у 20 пациентов. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в дебюте заболевания у этих пациентов составил $10,2 \pm 0,6\%$; в течение 5, 10, 15 лет наблюдения $9,2 \pm 1,5$, $9,7 \pm 0,9$ и $8,1 \pm 0,7\%$ соответственно, что свидетельствует о неудовлетворительном контроле углеводного обмена в течение длительного времени. При этом прогрессирование осложнений до более тяжелых стадий происходит, несмотря на отчетливую тенденцию к улучшению контроля уровня глюкозы крови [5].

Пациенты с СД 2-го типа на момент постановки диагноза уже имеют ряд осложнений со стороны микро- и макрососудистого русла. Ишемическая болезнь сердца у пациентов с СД 2-го типа встречается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции и составляет до 90%. Такие осложнения ишемической болезни сердца, как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, прогрессирующее развитие хронической сердечной недостаточности выявляются у 50% пациентов и могут явиться причиной инвалидизации и смерти пациентов. Факторами риска макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа, кроме общих для всей популяции гиперлипидемии, малоподвижного образа жизни, ожирения, артериальной гипертензии, отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям и курения, являются и специфические для СД – гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, наличие микроальбуминурии, нарушение гемостаза [6].

Результаты исследования UKPDS убедительно продемонстрировали значение интенсивного контроля гликемии в предупреждении ряда неблагоприятных исходов СД. Так, снижение уровня HbA_{1c} на 0,9% (с 7,9 до 7%) за 10-летний период наблюдения приводило к значимому снижению риска развития любого осложнения или смерти, связанных с СД, на 12%. Также в ходе 10-летнего наблюдения после окончания UKPDS было установлено, что

строгий длительный контроль гликемии сразу после выявления СД 2-го типа и поддержание его в течение 9 лет приводят к снижению риска не только микро-, но и макроангиопатий. Снижение уровня HbA_{1c} на 1% у больных СД 2-го типа приводит к уменьшению риска развития инфаркта миокарда на 14%, а общей летальности – на 21% [7].

Также одним из распространенных и недостаточно диагностируемых осложнений СД является кардиоваскулярная нейропатия, являющаяся причиной прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД. Кардиоваскулярная нейропатия сопровождается плохой переносимостью физических нагрузок, безболевой ишемией миокарда, ортостатической гипотонией, внезапной остановкой сердца [8]. Ее распространенность достигает 17–66% у пациентов с СД 1-го типа и 31–73% – 2-го типа. Прогноз при развитии диабетической кардиоваскулярной нейропатии неблагоприятен: с момента появления первых клинических признаков нарушения автономной иннервации сердца ожидаемая смертность в течение 5–6 лет может достигать 56% в результате внезапной остановки сердца, нарушения ритма и апноэ во сне [9]. По данным DCCT/EDIC, наиболее значимыми факторами риска развития кардиоваскулярной нейропатии были возраст пациента, длительность СД, более высокий средний показатель HbA_{1c} [10].

Гипергликемия играет важную роль в патогенезе связанных с диабетом микрососудистых осложнений и, следовательно, оказывает неблагоприятное влияние на развитие и прогрессирование кардиальной автономной нейропатии [6]. В исследовании DCCT показано 50%-е снижение частоты кардиальной автономной нейропатии в течение 6,5 года наблюдения в когорте интенсивной терапии. Преимущества интенсивного гликемического контроля во время этого исследования сохранялись в течение по крайней мере 14 лет после окончания исследования. Кроме того, у участников в группе интенсивной терапии, у которых не было диагностировано кардиальной автономной нейропатии в конце исследования, был снижен риск возникновения данного осложнения на 31% по сравнению с контрольной группой (отношение шансов 0,69; 95%-й доверительный интервал 0,51–0,93) [11, 12].

Одним из опасных хронических осложнений СД 2-го типа является синдром диабетической стопы (СДС), при котором язвенные дефекты являются наиболее частым проявлением. В многоцентровом исследовании, организованном European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity (Eurodiale), показано, что среди впервые обратившихся пациентов в 51% случаев диагностируется нейропатическая форма СДС (в том числе с инфицированными язвами – 27%), в 31% – нейроишемическая форма с признаками инфицирования язвы и в 18% – ишемическая. Язвы могут образоваться на любой части стопы, но примерно половина образуется на подошвенной поверхности (включая пальцы), остальные – в других областях. Тяжелым исходом язвенного поражения стоп является ампутация нижней конечности, которая

у больных СД 2-го типа проводится в 10–30 раз чаще по сравнению со всем населением. После первой значительно возрастает риск повторной ампутации и смерти. Несмотря на наличие разработанных протоколов и стандартов, желаемой высокой эффективности лечения язв при СДС в настоящее время достичь не удастся. Лечение СДС в большинстве случаев остается длительным, трудоемким и высокочастотным [13].

Также в ходе широкомасштабных исследований установлено, что СД 2-го типа повышает риск развития мозгового инсульта в 2–6 раз, транзиторных ишемических атак – в 3 раза по сравнению с риском в общей популяции. К традиционным факторам риска развития инсульта относятся артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, ожирение, курение, перенесенные ранее инсульты, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям. К специфическим факторам риска инсульта при СД 2-го типа относят состояние хронической гипергликемии, рецидивирующие эпизоды гипогликемии вследствие несбалансированной сахароснижающей терапии и инсулинорезистентность [14].

Интегральным показателем хронической гипергликемии является степень связывания гемоглобина с глюкозой, определяемая по процентному содержанию HbA_{1c} . Одно из крупнейших исследований в диабетологии – UKPDS, в котором прослеживалась судьба больных СД 2-го типа в течение 10 лет от дебюта заболевания, продемонстрировало прямую зависимость развития сосудистых осложнений СД 2-го типа от уровня HbA_{1c} . В этом исследовании было показано, что увеличение HbA_{1c} на каждый 1% повышает риск развития инсульта на 17%, и, напротив, снижение HbA_{1c} на 1% уменьшает риск инсульта на 12%. В недавно проведенном китайском исследовании ACROSS-China были получены данные о тесной связи уровня HbA_{1c} и частоты повторного инсульта через 3 мес. и 1 год после первого события. При уровне HbA_{1c} более 7,2% частота повторного инсульта через 3 мес. составляла 17,7%, а через 1 год – почти 23% [15].

СД 2-го типа, будучи независимым фактором риска как острых сосудистых эпизодов, так и прогрессирующего снижения когнитивных функций, приводит к повреждению центральной нервной системы. Оба осложнения СД 2-го типа потенциально несут в себе угрозу жизни и способствуют снижению качества жизни пациентов. Например, пациенты с диабетической энцефалопатией вследствие когнитивных нарушений не могут адекватно поддерживать уровень гликемии (следовать гипогликемической диете, вовремя принимать препараты, правильно рассчитать необходимую дозу инсулина), что приводит к ухудшению течения СД и прогрессированию его осложнений. Частота диабетической энцефалопатии варьирует в широких пределах. Скорее всего, это связано с наличием у больных СД 2-го типа других сердечно-сосудистых факторов риска поражения головного мозга. Так, в исследовании D. Brunce et al. у 17,5% пожилых пациентов с СД 2-го типа наблюдалось снижение повседневной активности, у 11,3% – когнитивные нарушения [16].

КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ

В настоящее время одним из важнейших компонентов лечения СД является обучение пациентов, которое стало неотъемлемой частью системы организации диабетологической помощи во многих странах мира. Цель обучения пациентов, страдающих диабетом, – не просто передача знаний, а формирование мотивации и новых психологических установок с тем, чтобы они смогли взять на себя часть ответственности за лечение своего заболевания и научились грамотно управлять своим состоянием путем активного вовлечения в лечебный процесс. Эффективное управление диабетом способствует улучшению общего самочувствия, снижению риска возникновения и прогрессирования специфических микро- и макрососудистых осложнений, позволяет приблизить образ жизни пациента к образу жизни здорового человека, способствует адаптации больных диабетом в обществе и улучшению качества их жизни [17].

Также чтобы видеть картину заболевания в целом, своевременно оценивать и контролировать все важные факторы, необходимо регулярное определение пациентом уровня глюкозы в крови с помощью портативного глюкометра и ведение персонального дневника самоконтроля. В качестве примера такого индивидуального устройства можно привести инновационную систему мониторинга гликемии Контур Плюс Уан (Contour Plus One) от компании Ascensia Diabetes Care, состоящую из глюкометра с тест-полосками Контур Плюс, приложения Контур Диабитис и облака Контур. Глюкометр может передавать данные в приложение Контур Диабитис и далее – в облако Контур.

Характеристики системы мониторинга в полной мере соответствуют концепции персонализированной медицины (стратегии, предусматривающей целый комплекс мероприятий, организованных индивидуально для каждого конкретного пациента). Технология «Без кодирования» сводит к минимуму ошибки измерения, связанные с неверным введением кода пользователем. Глюкометр Контур Плюс Уан не требует ввода цифрового кода или установки кодированного чипа, автоматически программируется с помощью тест-полоски: достаточно просто установить ее в порт прибора серым концом с электродом вверх, и Контур Плюс Уан настроится сам [18].

Точность глюкометра Контур Плюс Уан также обусловлена применением мультимпульсной технологии, которая позволяет многократно оценивать образец крови, используя для анализа образца несколько электрических импульсов, тем самым компенсируя влияние различных факторов на результат измерения, благодаря чему его точность сравнима с лабораторной. По данным T. Bailey et al., глюкометр Контур Плюс Уан превысил критерии точности ISO 15197:2013 как в лабораторных, так и в клинических условиях при использовании пациентами с СД [19]. При этом пациенты, которые впервые пользовались глюкометром, отмечали простоту использования данного глюкометра.

Технология «Второй шанс» дает возможность добавлять каплю крови на тест-полоску в течение 60 сек от первого забора в случае, если первичного объема было недостаточно для измерения [17]. Дополнительно глюкометр Контур Плюс Уан оснащен функцией «Умная подсветка», которая предоставляет мгновенную обратную связь после каждого измерения: если после измерения загорается зеленый цвет – уровень глюкозы в пределах диапазона целевого значения, желтый – выше диапазона целевого значения, красный – ниже.

Важным аспектом удобства использования глюкометра Контур Плюс Уан является его интеграция с мобильным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes), которое напрямую регистрирует данные с глюкометра, используя технологию Bluetooth® [20]. В нем можно хранить неограниченное количество результатов измерений уровня глюкозы в крови. Приложение Контур Диабитис обеспечивает безопасность хранения показателей пациента в центре данных, соответствующем сертификату ISO 27001. Данные хранятся и передаются в зашифрованном виде, и дополнительный многоступенчатый брандмауэр защищает их от несанкционированного доступа извне.

В приложении Контур Диабитис пациент может настроить под себя ряд параметров, например, индивидуальные показатели низких и высоких значений глюкозы крови, что является еще одним шагом к организации персонализированной медицинской помощи больным СД [21]. С помощью приложения производится регистрация показаний уровня глюкозы в крови в персонализированном профиле, в котором можно редактировать параметры измерения уровня глюкозы в крови. Так, можно редактировать метки приема пищи, тип еды, добавлять физическую нагрузку, лекарственные препараты, фотографии пищи, примечания и даже голосовые заметки. Но при этом невозможно изменить сам результат измерения, время или дату. Приложение Контур Диабитис имеет ряд полезных функций, которые могут помочь пациенту качественнее следить за своими показателями глюкозы крови. Так, в приложении имеется функция «Мои тенденции», которая позволяет определить тренды уровня глюкозы в крови и уведомляет пациентов о возможных причинах. Благодаря этому пациенты лучше понимают свое состояние и могут принимать более осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни [22, 23]. Приложение позволяет получать предупреждения, когда уровень глюкозы в крови достигает критически высоких или низких значений, и устанавливать напоминания. Также существует функция удаленного контроля, которая дает возможность просмотра результата удаленно, что актуально, например, для родителей, которые следят за здоровьем ребенка. В приложении можно сформировать отчет, который пациент может анализировать самостоятельно и (или) вместе со своим лечащим врачом. Это позволяет более качественно управлять СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика и прогрессирование осложнений СД, несомненно, зависят от контроля метаболических показателей и в первую очередь – от контроля гликемии. Необходимо подчеркнуть, что самоконтроль в домашних условиях увеличивает мотивацию и приверженность к здоровому образу жизни и профилактике осложнений. В настоящее время самоконтроль глюкозы крови – лучший метод оценки качества регулярного контроля глюкозы крови и полезен всем пациентам с СД [24]. Современные

методы самоконтроля, безусловно, способствуют улучшению комплаентности пациентов. Точность измерений, удобство использования глюкометра Контур Плюс Уан и его связь с приложением Контур Диабитис позволяют увеличить приверженность к контролю показателей глюкозы в крови пациентами с СД, а также улучшить понимание своего заболевания, что будет способствовать более качественной компенсации углеводного обмена.



Поступила / Received 21.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2023

Принята в печать / Accepted 27.11.2023

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып.* М.; 2023. 234 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. 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>.
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:17. <https://doi.org/10.1186/s40662-015-0026-2>.
- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004;328(7448):1105. <https://doi.org/10.1136/bmj.38070.450891.FE>.
- Болотская ЛЛ, Бессмертная ЕГ, Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Никанкина ЛВ, Ильин АВ и др. Проспективное 20-летнее наблюдение, оценивающее развитие ретинопатии и нефропатии от момента дебюта сахарного диабета 1-го типа: вклад контроля гликемии и «метаболической памяти». *Терапевтический архив*. 2017;89(10):17–21. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891017-21>.
- Bolotskaya LL, Bessmertnaya EG, Shestakova MV, Shamkhalova MS, Nikankina LV, Ilyin AV et al. A 20-year prospective follow-up study to evaluate the development of retinopathy and nephropathy after the onset of type 1 diabetes mellitus: Contribution of glycemic control and metabolic memory. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(10):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891017-21>.
- Шаронова ЛА, Вербовой АФ. Особенности сердечно-сосудистой патологии и роль самоконтроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2015;(11):72–75. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/294>.
- Sharonova LA, Verbovoy AF. The specifics of cardiovascular disease and the role of self-monitoring in patients with type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(11):72–75. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/294>.
- Ушкалова ЕА, Гушина ЮС. Значение раннего интенсивного контроля гликемии в профилактике осложнений сахарного диабета 2-го типа (результаты исследования UKPDS и последующего 10-летнего наблюдения за его участниками). *Ожирение и метаболизм*. 2009;6(2):12–18. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5312>.
- Ushkalova EA, Gushchina YuS. The impact of early intensive glucose control for prophylaxis of complications of type 2 diabetes mellitus (results of UKPDS study and 10-year follow-up study). *Obesity and Metabolism*. 2009;6(2):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5312>.
- Вербовой АФ, Шаронова ЛА. Диабетическая автономная нейропатия – препятствие на пути достижения гликемического контроля. *Медицинский совет*. 2020;(4):144–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-144-151>.
- Verbovoy AF, Sharonova LA. Diabetic autonomic neuropathy is a barrier to achieving glycemic control. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(4):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-144-151>.
- Холупко НВ, Мохорт ТВ, Навменова ЯЛ, Русаленко МГ, Малков АВ. Особенности проявлений диабетической кардиальной нейропатии и синдромом обструктивного апноэ сна. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2019;(2):6–12. Режим доступа: <https://medbio.ejournal.by/jour/article/view/20>.
- Kholupko NV, Mokhort TV, Navmenova YaL, Rusalenko MG, Malkov AB. Peculiarities of manifestations of diabetic cardiac neuropathy and obstructive sleep apnea syndrome. *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2019;(2):6–12. (In Russ.) Available at: <https://medbio.ejournal.by/jour/article/view/20>.
- Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, Feldman EL, Martin CL, White NH et al. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000–1010. <https://doi.org/10.2337/db19-1046>.
- Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119(22):2886–2893. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369>.
- Беляев АА, Котова ОВ, Акарачкова ЕС. Кардиальная автономная невропатия у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2019;(1):52–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-52-56>.
- Belyaev AA, Kotova OV, Akarachkova ES. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(1):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-52-56>.
- Максимова Н. Синдром диабетической стопы: проблемы лечения и возможные пути решения. *Актуальная эндокринология*. 2016;(3):53–70. Режим доступа: <https://actendocrinology.ru/archives/4651>.
- Maksimova N. Diabetic foot syndrome: treatment issues and possible solutions. *Relevant Endocrinology*. 2016;(3):53–70. (In Russ.) Available at: <https://actendocrinology.ru/archives/4651>.
- Есин РГ, Хайруллин ИХ, Есин ОР. Диабетическая энцефалопатия: современные представления и потенциальные терапевтические стратегии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7):49–54. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112107149>.
- Esin RG, Khayrullin IKh, Esin OR. Diabetic encephalopathy: current insights and potential therapeutic strategies. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112107149>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сосудистые поражения головного мозга при сахарном диабете: решенные и нерешенные вопросы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):79–82. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156179-82>.
- Dedov II, Shestakova MV. Cerebral vascular lesions in diabetes mellitus: solved and unresolved questions. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(8):79–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156179-82>.
- Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА. Диабетические полиневропатия и энцефалопатия: алгоритм ведения пациентов. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(29):46–54. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/diabeticheskie_polinevropatiya_i_entsfalopatiya_algoritm_vedeniya_patsientov.html.
- Akhmedzhanova LT, Solokha OA. Diabetic polyneuropathy and encephalopathy: the algorithm for management of patients. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(29):46–54. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/diabeticheskie_polinevropatiya_i_entsfalopatiya_algoritm_vedeniya_patsientov.html.
- Мкртумян АМ, Соловьева ИВ. Лучшее средство профилактики осложнений сахарного диабета – достижение целевых показателей гликемии. *Медицинский совет*. 2017;(12):170–174. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-170-174>.
- Mkrtyumyan AM, Solovieva IV. Best method to prevent complications of diabetes mellitus is to achieve target glycaemia values. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(12):170–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-170-174>.

18. Колесниченко О, Литвак Н. Контур Плюс – индивидуальная портативная система. *Ремедиум*. 2017;(3):38–39. Режим доступа: https://remedium-journal.ru/journal/issue/viewIssue/80/pdf_28.
Kolesnichenko O, Litvak N. Kontur Plus – an individual portable system. *Remedium*. 2017;(3):38–39. (In Russ.) Available at: https://remedium-journal.ru/journal/issue/viewIssue/80/pdf_28.
19. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, Warchal-Windham ME, Harrison B, Morin R, Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.
20. Ларина ВН. Четыре факта о контроле гликемии при сахарном диабете в амбулаторной практике, которые должен знать врач-терапевт. *FOCUS Эндокринология*. 2021;2(3):31–38. Режим доступа: <https://endo-club.ru/upload/iblock/a24/a248655cb06a876e97d4137337d2bc6.pdf>.
Larina VN. Four facts about glycemic control in diabetes mellitus for physician in outpatient practice. *FOCUS Endocrinology*. 2021;2(3):31–38. (In Russ.) Available at: <https://endo-club.ru/upload/iblock/a24/a248655cb06a876e97d4137337d2bc6.pdf>.
21. Школа диабета как элемент терапии сахарного диабета. *Consilium Medicum*. 2017;19(5):72–74. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_5_cardio/shkola-diabeta-kak-element-terapii-sakharnogo-diabeta/.
School of diabetes as an element of DM therapy. *Consilium Medicum*. 2017;19(5):72–74. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_5_cardio/shkola-diabeta-kak-element-terapii-sakharnogo-diabeta/.
22. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsy Z et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262–267. <https://doi.org/10.2337/dc10-1732>.
23. Otto EA, Tannan V. Evaluation of the utility of a glycemic pattern identification system. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(4):830–838. <https://doi.org/10.1177/1932296814532210>.
24. Мамедов МН. Самоконтроль при сахарном диабете: применение современных технологий в домашних условиях. *Медицинский совет*. 2016;(13):95–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-95-98>.
Mamedov MN. Self-control at diabetes mellitus: modern technologies application in domestic conditions. *Meditinskiy Sovet*. 2016;(13):95–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-95-98>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова
 Написание текста – О.В. Косарева, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова
 Обзор литературы – О.В. Косарева, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, А.Г. Мамедова
 Перевод на английский язык – О.В. Косарева, А.Г. Мамедова
 Анализ материала – О.В. Косарева, Ю.А. Долгих
 Редактирование – С.В. Булгакова
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova
 Text development – Olga V. Kosareva, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova
 Literature review – Olga V. Kosareva, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Aytach G. Mamedova
 Translation into English – Olga V. Kosareva, Aytach G. Mamedova
 Material analysis – Olga V. Kosareva, Yulia A. Dolgikh
 Editing – Svetlana V. Bulgakova
 Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; osteoporosis63@gmail.com
Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.v.kosareva@samsmu.ru
Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yu.a.dolgikh@samsmu.ru
Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; la.sharonova@samsmu.ru
Мамедова Айтач Габил кызы, студентка Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; Aytage2001@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; osteoporosis63@gmail.com
Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.kosareva@samsmu.ru
Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yu.a.dolgikh@samsmu.ru
Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; la.sharonova@samsmu.ru
Aytach G. Mamedova, Student of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Aytage2001@gmail.com

Влияние тиазолидиндионов на печень: от гепатотоксичности до терапевтического эффекта

Л.А. Суплотова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Л.В. Каплина, <https://orcid.org/0000-0002-6138-5659>, lui.vik.27111996@mail.ru

Т.С. Душина, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

О.Б. Макарова, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Тиазолидиндионы (ТЗД) – группа сахароснижающих препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа. ТЗД являются синтетическими лигандами PPAR-γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом. При соединении ТЗД с PPAR-γ-рецепторами запускается транскрипция генов, регулирующих углеводный и липидный обмен. ТЗД обладают протективными свойствами в отношении β-клетки поджелудочной железы, т. к. уменьшают глюкозо- и липотоксичность. Данные препараты уменьшают инсулинорезистентность, положительно влияют на метаболизм жиров. Этот эффект позволяет применять одного из представителей класса в лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что подтверждают клинические рекомендации разных стран. СД2 и НАЖБП – заболевания, тесно связанные друг с другом общими патогенетическими закономерностями. При их сочетании у пациентов наблюдается высокий риск развития неалкогольного стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также ухудшение течения сахарного диабета. Долгие годы препараты класса «тиазолидиндионы» оставались в тени вследствие негативного опыта применения конкретных представителей – гепатотоксичного троглитазона и увеличивающего риски развития сердечно-сосудистых осложнений росиглитазона. Забытым остался представитель класса пиоглитазон, обладающий множеством доказанных положительных эффектов на сердечно-сосудистую систему, липидный обмен и течение НАЖБП. Необходимо выяснить, является ли гепатотоксичность на самом деле класс-эффектом ТЗД или же частным эффектом конкретных препаратов. Проведен литературный поиск информации за период с 1982 по 2023 г. в электронных базах PubMed, Elibrary.ru. В данной статье будут рассматриваться историческое развитие класса ТЗД, исследования в области эффектов пиоглитазона на печень.

Ключевые слова: пиоглитазон, неалкогольная жировая болезнь, неалкогольный стеатогепатит, фиброз, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность

Для цитирования: Суплотова ЛА, Каплина ЛВ, Душина ТС, Макарова ОБ. Влияние тиазолидиндионов на печень: от гепатотоксичности до терапевтического эффекта. *Медицинский совет*. 2023;17(23):234–242. <https://doi.org/10.21518/ms2023-462>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of thiazolidinediones on the liver: from hepatotoxicity to therapeutic effect

Lyudmila A. Suplotova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Luiza V. Kaplina, <https://orcid.org/0000-0002-6138-5659>, lui.vik.27111996@mail.ru

Tatyana S. Dushina, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Thiazolidinediones (TDD) are a group of hypoglycemic drugs used for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM). TDD are synthetic ligands of PPAR-γ-receptors activated by the proliferator peroxisome. When TDD is combined with PPAR-γ-receptors, transcription of genes regulating carbohydrate and lipid metabolism is triggered. TDD has protective properties against pancreatic β-cells, as it reduces glucose and lipotoxicity. These drugs reduce insulin resistance, have a positive effect on fat metabolism. This effect makes it possible to use one of the representatives of the class in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is confirmed by clinical recommendations from different countries. Type 2 diabetes and NAFLD are diseases closely related to each other by common pathogenetic patterns. When combined, patients have a high risk of developing non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma, as well as worsening of the course of diabetes mellitus. For many years, drugs of the thiazolidinedione class remained in the shadows due to the negative experience of using specific representatives – hepatotoxic troglitazone and increasing the risk of cardiovascular complications of rosiglitazone. The representative of the pioglitazone class, which has many proven positive effects on the cardiovascular system, lipid metabolism and the course of NAFLD, remained forgotten. It is necessary to find out whether hepatotoxicity is

actually a class-effect of TDD or a particular effect of specific drugs. A literary search for information for the period from 1982 to 2023 was carried out in PubMed electronic databases, Elibrary.ru. This article will consider: the historical development of the TDD class, research in the field of the effects of pioglitazone on the liver.

Keywords: pioglitazone, non-alcoholic fatty disease, non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance

For citation: Suplotova LA, Kaplina LV, Dushina TS, Makarova OB. The effect of thiazolidinediones on the liver: from hepatotoxicity to therapeutic effect. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):234–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-462>.

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

ВВЕДЕНИЕ

СД2 и НАЖБП – ассоциированные заболевания, имеющие высокую распространенность¹ [1, 2]. НАЖБП встречается среди пациентов с СД2 в два раза чаще (на 55%), чем в общей популяции [3]. Сочетание СД2 и НАЖБП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в два раза [4]. Это обусловлено повышением активности проатерогенных цитокинов, инсулинорезистентностью кардиомиоцитов, атерогенным липидным профилем. Вследствие этого увеличивается толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий, формируются атеросклеротические бляшки [5]. Однако СД2 и НАЖБП не только сходны по эпидемиологическим трендам распространенности и отягчающему влиянию друг на друга, но и имеют и общие патогенетические особенности. Инсулинорезистентность, иммунная дисфункция, системное воспаление, генетическая предрасположенность являются общими звеньями в патогенезе этих двух заболеваний [6]. У пациентов, страдающих НАЖБП, отмечается полиморфизм генов ENPP1/PC-1 и IRS-1, которые регулируют активность рецептора инсулина-1. Нарушение связывания этого рецептора с инсулином служит причиной инсулинорезистентности – основной из причин развития и прогрессирования и НАЖБП, и СД2 [7].

Для коррекции инсулинорезистентности используют различные сахароснижающие препараты, в частности бигуаниды и ТЗД. ТЗД являются синтетическими лигандами PPAR-γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом. Активация PPAR-γ при соединении с ТЗД запускает транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что в присутствии эндогенного инсулина ведет к повышению транспорта глюкозы мышечной и жировой тканью [8]. ТЗД увеличивают экспрессию и транслокацию транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4, повышая утилизацию глюкозы жировой и мышечной тканями [9]. Повышается соотношение более чувствительных к инсулину мелких адипоцитов по сравнению с крупными [10]. Стимуляция рецепторов PPAR-γ в жировой ткани приводит к более интенсивному делению адипоцитов в подкожно-жировой клетчатке. Свободные жирные кислоты активно захватываются вновь сформированными адипоцитами, что приводит к их значительному снижению транспорта в клетки печени и скелетных мышц. Поглощение жировой тканью свободных жирных кислот позволяет их «изолировать»

от тканей печени, поджелудочной железы и скелетных мышц, где их накопление ранее формировало нарушение инсулинового сигнала и развитие липотоксичности [11].

ТЗД – лекарственные препараты, которые воздействуют на одни и те же звенья патогенеза НАЖБП и СД2, что означает их потенциальную возможность управлять сразу двумя этими заболеваниями и улучшать их исход. Однако негативный опыт применения отдельных представителей данной группы препаратов на долгие годы ограничил использование во врачебной практике всего класса. Вследствие известных данных о гепатотоксичности троглитазона врачебное общество вытеснило и такого представителя ТЗД, как пиоглитазон. Но действительно ли этот препарат обладает свойством лекарственного повреждения печени?

ИСТОРИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ КЛАССА ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ

Первые упоминания о сахароснижающем эффекте ТЗД датируются 1982 г. [12]. Самым первым препаратом из класса ТЗД был синтезирован циглитазон. Он никогда не использовался в качестве лекарства, но вызвал интерес к эффектам ТЗД [13]. Позднее был синтезирован представитель класса троглитазон. Этот препарат был запатентован в 1983 г. и одобрен для медицинского применения в 1997 г. Однако он был снят с фармацевтических рынков Великобритании в декабре 1997 г., Соединенных Штатов Америки – в 2000 г. Отзыв регистрационного удостоверения троглитазона был связан с получением данных о его гепатотоксичности, проявлении идиосинкразических реакций, приводящих к лекарственно-индуцированному гепатиту. Вероятно, токсичность в отношении клеток печени была обусловлена ингибированием транспорта желчных кислот и их накоплением. У пиоглитазона, еще одного представителя класса ТЗД, такого эффекта не наблюдалось [14]. Во время клинических испытаний с троглитазоном у 0,68% пациентов отмечалось повышение уровня АЛТ в 10 раз выше верхней границы референсного диапазона, а у 0,08% развилась желтуха. Основываясь на этих данных, можно сказать, что печеночная недостаточность возникала у 80 из 100 000 пациентов, получавших троглитазон [15].

Другой представитель класса, росиглитазон, был запатентован в 1987 г. и одобрен Food and Drug Administration (FDA) США для медицинского применения в 1999 г. Росиглитазон метаболизируется почками и не подвергается энтерогепатической рециркуляции

¹ IDF Diabetes Atlas, 10th ed. International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org>.

в отличие от троглитазона, который выводится преимущественно через печень [16, 17]. Как агонист PPAR-γ-рецепторов росиглитазон в 100 раз более эффективен, чем троглитазон [18]. Действие росиглитазона аналогично действию других представителей класса, оно характеризуется рядом положительных эффектов в отношении чувствительности клеток к инсулину, функции β-клеток, метаболических процессов в адипоцитах. Однако в 2007 г. в ходе метаанализа, проведенного S.E. Nissen et al., были выявлены повышенные риски развития инфаркта миокарда (коэффициент вероятности 1,43; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,98; $p = 0,03$) и смерти от сердечно-сосудистых событий (коэффициент вероятности 1,64; 95 ДИ 0,98–2,744; $p = 0,06$) среди больных СД2, получавших росиглитазон [19]. Из-за опасений в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений применение данного препарата в США было ограничено, а в европейских и других странах было отозвано его регистрационное удостоверение. Тем не менее в ноябре 2013 г. FDA США сняло все ограничения на продажу росиглитазона, обратив внимание на исследование RECORD 2009 г. В этом исследовании было показано, что частота госпитализаций и летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам статистически значимо не различалась между группой росиглитазона в сочетании с метформином и сульфонилмочевинной и контрольной группой (метформин и сульфонилмочевина) [20].

В сентябре 2010 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендовало приостановить использование росиглитазона, поскольку его терапевтическая польза не превышала риски. Он был снят с рынка в Великобритании, Испании и Индии в 2010 г., а также в Новой Зеландии и Южной Африке в 2011 г. В 2005 г. S.E. Nissen et al. в своей статье указали на патологическое влияние муроглитазара – двойного агониста PPAR-α и γ-рецепторов на развитие сердечно-сосудистых катастроф. Это было ошибочно расценено клиницистами как класс-эффект ТЗД, хотя по другим современным представителям этого класса таких данных получено не было [21]. После выхода публикации с данными проведенного метаанализа S.E. Nissen et al. в 2007 г. препараты класса ТЗД стали еще больше вызывать опасения у клиницистов [19]. Около десятилетия продолжалось настороженное отношение врачей к классу ТЗД, однако за это время получили распространение новые, безопасные и эффективные сахароснижающие средства.

Представитель класса пиоглитазон был запатентован в 1985 г. и получил медицинское применение в 1999 г. Наибольший интерес в настоящее время представляет именно он, т. к. имеет доказанный кардиопротективный и антиатерогенный эффект. В результате исследования PROactive стало известно, что пиоглитазон достоверно снижает риск наступления комбинированной конечной точки смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском [22]. Данные исследования CHICAGO показали, что пиоглитазон также уменьшает комплекс «интима – медиа» [23].

В исследовании PERISCOPE измерялся объем атеросклеротической бляшки до и после 18 мес. терапии пиоглитазоном или глимепиридом у пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца (ИБС). Выяснилось, что пиоглитазон по сравнению с глимепиридом в большей степени замедляет прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов с СД2 и ИБС [24].

Проводились и сравнительные исследования среди некоторых препаратов класса ТЗД: Charles M. Gerrits et al. провели крупное ретроспективное когортное исследование пациентов, которые по поводу терапии СД2 принимали пиоглитазон (14 807 человек) или росиглитазон (15 104 человека) в течение 11 мес. Исследование показало, что применение пиоглитазона привело к снижению риска госпитализации пациентов с СД2 по поводу острого инфаркта миокарда на 22% по сравнению с росиглитазоном. Снижению уровня триглицеридов (ТАГ) способствовал пиоглитазон, в то время как росиглитазон увеличивал этот показатель. Уровень холестерина ЛПВП пиоглитазон увеличивал в большей степени, чем росиглитазон [25].

Несмотря на множество положительных эффектов пиоглитазона, таких как снижение ТАГ, увеличение фракции ЛПВП, уменьшение комплекса «интима – медиа», замедление прогрессирования атеросклероза коронарных артерий, снижение риска развития осложнений атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, его применение в медицинской практике так и осталось ограниченным.

БЕЗОПАСЕН ЛИ ПИОГЛИТАЗОН ДЛЯ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ?

Для изучения аспектов безопасности в отношении печени при приеме пиоглитазона в 2009 г. проводилось крупное рандомизированное двойное слепое исследование. Пациенты получали пиоглитазон по 15–45 мг один раз в день (1 051 человек) либо глибенкламид по 5–15 мг один раз в день (1 046 человек) в течение трех лет. За первичную конечную точку был взят уровень аланин-аминотрансферазы (АЛТ), более чем в три раза превышающий верхнюю границу нормы, за вторичную – уровень АЛТ, в 8 раз превышающий норму, и другие параметры. Частота гепатоцеллюлярного повреждения составила 0 при применении пиоглитазона и 4 (0,38%) при применении глибенкламида. Анализ не выявил достижения вторичной точки для пиоглитазона, однако при применении глибенкламида наблюдался единичный случай повышения АЛТ в 8 раз выше референсного диапазона. Вторичные результаты показали, что повышение АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы референсных значений при применении пиоглитазона наблюдалось у трех человек, при приеме глибенкламида – у девяти. Значительно ($p < 0,05$) меньше случаев повышения АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ) наблюдалось при применении пиоглитазона по сравнению с глибенкламидом (табл. 1). Изменения показателей печени от первого дня

исследования до 156-й нед. представлены в табл. 2. Ни в одной из групп лечения не было зарегистрировано ни одного случая печеночной недостаточности. Это исследование продемонстрировало отсутствие гепатотоксичности пиоглиитазона [26].

Немногим ранее, в 2005 г., проводилось проспективное рандомизированное контролируемое исследование с участием 5 238 пациентов с СД2 с макрососудистыми

осложнениями. Назначался пероральный прием пиоглиитазона в дозе от 15 до 45 мг (n = 2 605) или плацебо (n = 2 633). В этом исследовании не было отмечено случаев лекарственного повреждения печени. Наблюдалось небольшое снижение (медиана 5%, межквартильный размах от 27 до 20) уровня АЛТ в группе пиоглиитазона по сравнению с небольшим увеличением (медиана 8%, межквартильный размах от 17 до 38) в группе плацебо,

● **Таблица 1.** Сводная информация о частоте нарушений функции печени (первичные и вторичные конечные точки) через 156 нед. (адапт. из [24])

● **Table 1.** Summary of the frequency of liver dysfunction (primary and secondary endpoints) after 156 weeks (adapted from [24])

Параметры	Частота встречаемости (%)		Разница в частоте встречаемости (пиоглитазон/глибенкламид) (%)	p-критерий
	Пиоглитазон 15–45 мг (n = 1 051)	Глибенкламид 5–15 мг (n = 1 046)		
Первичный результат				
АЛТ в 3 раза больше верхней границы референсного диапазона	0 (0,0)	4 (0,38)	-0,38	0,0617
Вторичный результат				
АЛТ в 3 раза выше верхней границы референсного диапазона	3 (0,29)	9 (0,86)	-0,58	0,0907
АЛТ в 8 раз выше верхней границы референсного диапазона	0 (0,0)	1 (0,10)	-0,10	0,4988
АЛТ в 3 раза + общий билирубин в 2 раза выше верхних границ референсного диапазона	0 (0,0)	1 (0,10)	-0,10	0,4988
АЛТ в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	26 (2,47)	75 (7,17)	-4,70	<0,0001 (95% CI -6,52, -2,87)
АСТ в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	22 (2,09)	45 (4,30)	-2,21	0,0040 (95% CI -3,71, -0,71)
Общий билирубин в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	7 (0,67)	4 (0,38)	0,28	0,5478
Прямой билирубин в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	3 (0,29)	1 (0,10)	0,19	0,6246
ЩФ в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	8 (0,76)	14 (1,34)	-0,58	0,1947
ГГТ в 1,5 раза выше верхней границы референсного диапазона	36 (3,43)	79 (7,55)	-4,13	<0,0001 (95% CI -6,07, -2,18)

Примечание. Р-критерий был получен с помощью метода Кохрана – Мантеля – Хензеля, когда количество пациентов составляло не менее пяти в обеих группах лечения, в ином случае с помощью критерия Фишера. Доверительные интервалы указаны только для статистически значимых различий. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

● **Таблица 2.** Изменения показателей печени от исходного уровня до 156-й нед. исследования (адапт. из [24])

● **Table 2.** Changes in liver parameters from baseline to the 156th week of the study (adapted from [24])

Показатели	Пиоглиитазон 15–45 мг (n = 1 051)			Глибенкламид 5–15 мг (n = 1 046)		
	Начало исследования	Изменение показателя	p-критерий	Начало исследования	Изменение показателя	p-критерий
АЛТ	28,0	-6,1	<0,0001	28,3	2,4	CH
АСТ	22,1	-0,6	0,0051	22,3	3,4	CH
Общий билирубин (мг/дл)	0,49	-0,06	0,0657	0,48	-0,04	CH
ЩФ	92,3	-12,6	0,0002	91,2	-6,4	CH
ГГТ	37,3	-11,9	0,0005	36,5	4,0	CH

Примечание. Данные показателей печени в начале исследования представлены в виде средних значений. Изменение показателя представляет собой среднее отклонение от первого до последнего дня исследования. Значения p были получены методом дисперсионного анализа. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; CH – статистически незначимо.

что также говорит о том, что пиоглитазон не обладает свойством лекарственного повреждения печени [22]. Вместе с тем крупное проспективное наблюдательное исследование влияния пиоглитазона на печень проводилось в Японии (2006 г.). Оно включало 20 тыс. пациентов, страдающих СД2. Его результаты: средний уровень изменения АЛТ у пациентов с НАЖБП ($n = 1\,638$) от исходного уровня составил $-10,2$ (95% ДИ от $-11,6$ до $-8,7$), не было обнаружено зависимости между длительностью приема, дозой пиоглитазона и повышением печеночных трансаминаз, а также не было зарегистрировано ни одного случая печеночной недостаточности [27].

Согласно данным FDA, развитие острой печеночной недостаточности при приеме пиоглитазона составляет 3–4 случая на миллион пациенто-лет, что является крайне редким событием [28]. Однако следует помнить, что, согласно официальной инструкции препарата пиоглитазон, его применение противопоказано при повышении активности ферментов печени в 2,5 раза выше верхней границы нормы, тяжелой почечной недостаточности, а также его следует применять с осторожностью при нарушениях функции печени².

АСПЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ ПИОГЛИТАЗОНА

Существует множество исследований и метаанализов, доказывающих отсутствие гепатотоксичности пиоглитазона, но также опубликовано и немало статей про его особый эффект – улучшение гистологических показателей печени и разрешение НАЖБП. Гистологически НАЖБП представлена стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). НАСГ может прогрессировать до фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Пиоглитазон в настоящее время внесен во многие клинические рекомендации по лечению НАЖБП. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендовали использовать пиоглитазон у пациентов с СД2 и НАСГ, подтвержденным гистологически [29, 30]. Клинические рекомендации Российской Федерации аналогичны вышеперечисленным, однако ограничивают в дозе препарата – рекомендуется применять 30 мг пиоглитазона [31]. Такие рекомендации были сформулированы на основе метаанализов и исследований, некоторые из них будут представлены ниже.

Улучшение гистологических показателей печени при приеме пиоглитазона было описано в результатах проведенного в 2010 г. двойного плацебо-контролируемого исследования PIVENS, в котором участвовало 247 пациентов с подтвержденным диагнозом «НАСГ» без СД. Пациенты получали или пиоглитазон, или витамин Е, или плацебо в течение 96 нед. Первичный результат оценивался по улучшению гистологических характеристик и показателей активности НАСГ, отсутствию прогрессирования фиброза. Пациенты, получавшие пиоглитазон, обладали лучшими результатами по сравнению

с плацебо (34% против 19%, $p = 0,004$) при анализе первичных результатов, но разница между этими двумя группами не достигла заранее определенного уровня значимости 0,025. Одной из возможных причин неспособности достичь первичного результата с помощью терапии пиоглитазоном является то, что в группе, принимающей пиоглитазон, изначально было больше пациентов без баллонной дистрофии печени по гистологическим образцам, чем в группах, принимающих плацебо или витамин Е (28% по сравнению с 17 и 18% соответственно). Ни пиоглитазон, ни витамин Е существенно не уменьшили степень фиброза. Однако вторичные результаты исследования, которые оценивались по активности и гистологическим характеристикам НАСГ, изменению уровней АЛТ, АСТ в сыворотке крови, инсулинорезистентности и липидному профилю, показали, что пиоглитазон очень существенно снижал уровень стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии печени, а также уменьшал инсулинорезистентность и уровни печеночных ферментов, что привело к разрешению НАСГ у значительной части испытуемых (47% в группе принимающих пиоглитазон по сравнению с 21% принимающих плацебо; $p = 0,001$) (табл. 3) [32].

Рандомизированное контролируемое исследование TOSCA.IT, изначально оценивающее долгосрочную эффективность двойной терапии (метформин + пиоглитазон или метформин + препараты сульфонилмочевины) в отношении сердечно-сосудистых событий, использовали для своего анализа G. Della Pera et al. в 2021 г. Они провели оценку влияния пиоглитазона и препаратов сульфонилмочевины на печень (исследовали уровень печеночных ферментов), а также изучили различные показатели, связанные с НАЖБП у пациентов с СД2 (выраженность жировой инфильтрации печени (LFE), индекс стеатоза печени (HSI), индекс НАЖБП (ION), показатель системной резистентности к инсулину). Исследователи получили следующие результаты: АЛТ, АСТ, ГГТ снижались, показатели выраженности жировой инфильтрации печени, индекс стеатоза печени, индекс НАЖБП улучшались в группе, принимающей пиоглитазон (рис.). Изменения показателей НАЖБП были одинаковыми при приеме разных доз пиоглитазона (15, 30 или 45 мг/сут). Прием пиоглитазона в течение 1 года даже в низких дозах значительно улучшает структурное состояние печени, стеатоз, снижает общую инсулинорезистентность у пациентов с СД2 [33].

В 2022 г. Yan Zhao провел систематический обзор и метаанализ пятнадцати рандомизированных клинических исследований, связанных с лечением пациентов с НАСГ пиоглитазоном. В исследованиях участвовали в общей сложности 623 пациента в группе лечения пиоглитазоном и 594 пациента в контрольной группе (лечение плацебо либо диетой и физической нагрузкой). Общая эффективность лечения НАСГ пиоглитазоном оказалась выше на 78%, чем в контрольной группе (отношение рисков (risk ratio) = 1,78; 95% ДИ 1,31–2,43, $p = 0,0003$). Уровни АЛТ (критерий Фишера (Z) = 3,69; 95% ДИ: $-11,76$ (от $-18,01$ до $-5,51$), $p = 0,0002$), АСТ (Z = 7,40, 95% ДИ:

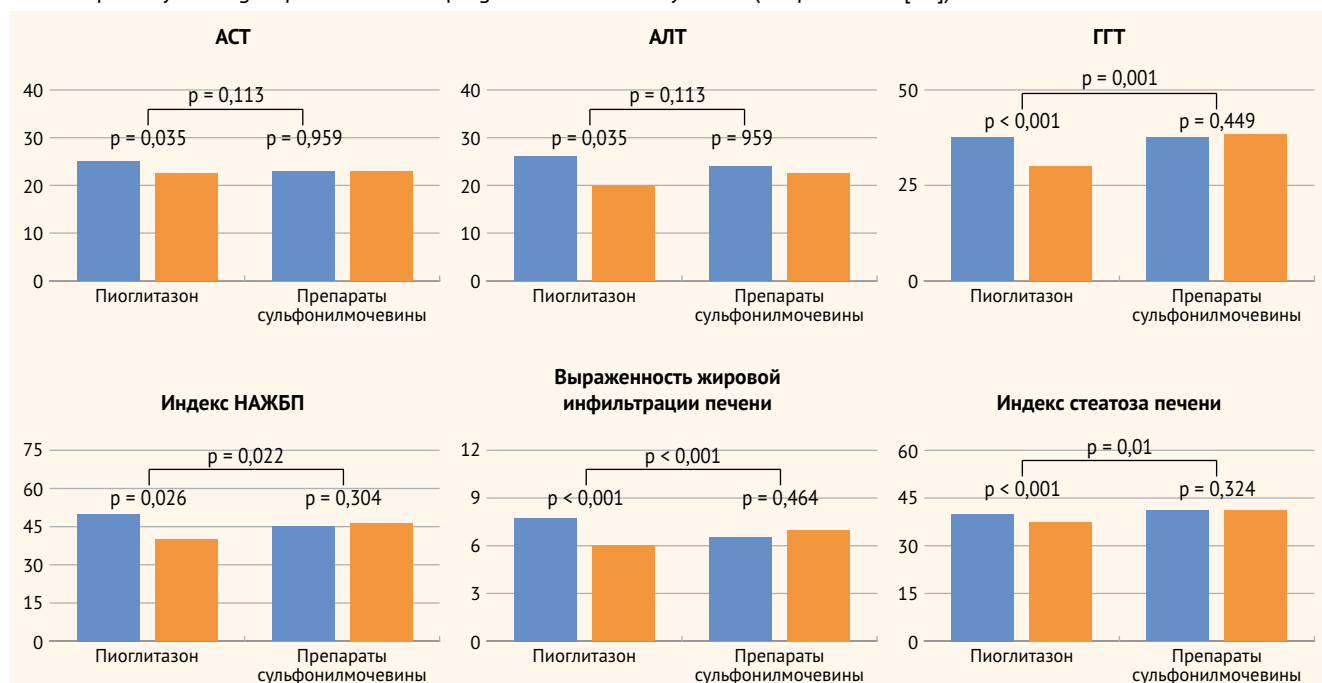
² Государственный реестр лекарственных средств [доступ от 26.11.2023]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

- **Таблица 3.** Изменения гистологических характеристик печени после 96 нед. лечения в исследовании PIVENS (адапт. из [32])
- **Table 3.** Changes in histological characteristics of the liver after 96 weeks of treatment in the PIVENS study (adapted from [32])

	Плацебо	Витамин Е	Пиоглитазон	p-критерий	
				Витамин Е и плацебо	Пиоглитазон и плацебо
Количество пациентов с образцами биопсии печени	72	80	70		
Стеатоз печени					
Пациенты с улучшением (%)	31	54	69	0,005	<0,001
Среднее изменение показателя	-0,1	-0,7	-0,8	<0,001	<0,001
Лобулярное воспаление					
Пациенты с улучшением (%)	35	54	60	0,02	0,004
Среднее изменение показателя	-0,2	-0,6	-0,7	0,008	<0,001
Гепатоцеллюлярная баллонная дистрофия					
Пациенты с улучшением (%)	29	50	44	0,01	0,08
Среднее изменение показателя	-0,2	-0,5	-0,4	0,03	0,01
Общая оценка активности НАЖБП (усредненные результаты изменений)	-0,5	-1,9	-1,9	<0,001	<0,001
Фиброз					
Пациенты с улучшением (%)	31	41	44	0,24	0,12
Среднее изменение показателя	-0,1	-0,3	-0,4	0,19	0,10
Разрешение неалкогольного стеатогепатита	21	36	47	0,05	0,001

- **Рисунок.** Изменения печеночных ферментов и показателей, связанных с НАЖБП, у пациентов с СД2 от начала наблюдения до 1 года в группах, получавших пиоглитазон или препараты сульфонилмочевины (адапт. из [33])

- **Figure.** Changes in liver enzymes and indicators associated with NAFLD in patients with type 2 diabetes from the beginning of follow-up to 1 year in groups treated with pioglitazone or sulfonylureas. (adapted from [33])



Выраженность жировой инфильтрации печени оценивалась по формуле: $10 \times (-0,805 + 0,282 \times \text{метаболический синдром (да = 1 / нет = 0)} + 0,078 \times \text{СД2 (да = 2 / нет = 0)} + 0,525 \times \text{логарифмический уровень инсулина в сыворотке крови натощак (мЕ/л)} + 0,521 \times \text{логарифмический уровень АСТ в сыворотке крови натощак (Ед/л)} - 0,454 \times \text{логарифмический уровень АСТ/АЛТ}$. Индекс стеатоза печени рассчитывался по формуле: $8 \times \text{АЛТ/АСТ} + \text{ИМТ (+2, если сахарный диабет; +2, если женский пол)}$. Индекс НАЖБП рассчитывался по формуле: для мужчин $1,33 + 0,03 \times \text{триацилглицеролы (мг/дл)} + 0,18 \times \text{АЛТ (Ед/л)} + 8,53 \times \text{индекс НОМА} - 13,93$; для женщин: $0,02 \times \text{триацилглицеролы (мг/дл)} + 0,24 \times \text{АЛТ (Ед/л)} + 9,61 \times \text{индекс НОМА} - 13,99$

-3,01 (от -3,81 до -2,22), $p < 0,00001$), ГГТ ($Z = 2,43$; 95% ДИ: -23,77 (от -42,98 до -4,57), $p = 0,02$) и ТАГ ($Z = 3,06$; 95% ДИ: -0,62 (от -1,01 до -0,22), $p = 0,002$) были ниже в группе, принимающей пиоглитазон. Кроме того, в исследовании не было выявлено серьезных побочных эффектов среди пациентов, принимающих пиоглитазон [34].

Данные по влиянию пиоглитазона на фиброз печени противоречивы. Ряд исследователей не выявили положительного эффекта пиоглитазона на фиброз печени [35–37]. Однако также существует множество исследований, результаты которых показывают, что пиоглитазон уменьшает выраженность фиброза [38–42]. Например, в метаанализе G. Musso продемонстрировано уменьшение степени фиброза на любой стадии, включая прогрессирующий фиброз у пациентов с НАЖБП и СД2, а также были получены аналогичные результаты и у пациентов без диабета [43].

По данным вышеперечисленных исследований не было выявлено ни одного случая печеночной недостаточности при приеме пиоглитазона, так же как и не было зарегистрировано зависимости между дозой и длительностью его приема и повышением печеночных ферментов. По сравнению с препаратами сульфонилмочевины, лечением физической нагрузкой и диетой или плацебо пиоглитазон показал значительно большее снижение уровня печеночных ферментов. Также на фоне приема данного препарата наблюдалось снижение инсулинорезистентности, разрешение НАЖБП, уменьшение степени фиброза печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Становится все более очевидным, что лекарственное повреждение печени является не классовой характеристикой ТЗД, а именно свойством одного из его представителей – троглитазона. Многочисленные исследования подтверждают безопасность пиоглитазона в отношении печени. Кроме того, пиоглитазон осуществляет положительное воздействие на печень: улучшает гистологические показатели (уменьшает степень стеатоза, лобулярного воспаления, баллонной дистрофии), уменьшает уровень печеночных трансаминаз, приводит к разрешению НАЖБП, НАСГ и, по некоторым данным, уменьшению фиброза печени. Как сахароснижающий препарат пиоглитазон снижает общую инсулинорезистентность, содержание ТАГ в крови, риск развития осложнений атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Пиоглитазон не обладает свойством лекарственного повреждения печени, имеет множество положительных эффектов как на сердечно-сосудистую систему, липидный обмен, так и на сами клетки печени. Пиоглитазон рекомендуется использовать в лечении НАЖБП при сочетании с СД2 в клинических рекомендациях Российской Федерации, а также Американской и Европейской ассоциаций по изучению заболеваний печени. Применение пиоглитазона при НАЖБП без СД нуждается в дополнительных исследованиях.

Поступила / Received 28.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023
Принята в печать / Accepted 10.11.2023



Список литературы / References

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
2. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маев ИВ, Трухманов АС, Блинов ДВ, Пальгова ЛК и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. <https://doi.org/10.12691/ajcmr-3-2-3>.
3. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Palgova LK et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.12691/ajcmr-3-2-3>.
4. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792–798. <https://doi.org/10.1002/hep.22429>.
5. Schuppan D, Gorrell MD, Klein T, Mark M, Afdhal NH. The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2010;30(6):795–808. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02264.x>.
6. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med*. 2005;22(10):1354–1358. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01646.x>.
7. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med*. 2009;9(3):299–314. <https://doi.org/10.2174/156652409787847191>.
8. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, Daly AK, Nobili V, Mozzi E et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(2):267–273. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.190801>.
9. Yamanouchi T. Concomitant therapy with pioglitazone and insulin for the treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:189–197. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s5838>.
10. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res*. 2011;2(4):236–240. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.90879>.
11. Дедов ИИ. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плечная лекция). *Сахарный диабет*. 2010;(3):6–13. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_15600463_13067605.pdf.
12. Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. *Diabetes Mellitus*. 2010;(3):6–13. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_15600463_13067605.pdf.
13. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *New Engl J Med*. 2004;351(11):1106–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041001>.
14. Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, Sugiyama Y, Fujita T, Kawamatsu Y. Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl] thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1982;30(10):3580–3600. <https://doi.org/10.1248/cpb.30.3580>.
15. Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, Sohda T, Kawamatsu Y, Iwatsuka H, Suzuoki Z. Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878, U-63,287, ciglitazone), a new antidiabetic agent. *Diabetes*. 1983;32(9):804–810. <https://doi.org/10.2337/diab.32.9.804>.
16. Yang K, Woodhead JL, Watkins PB, Howell BA, Brouwer KLR. Systems pharmacology modeling predicts delayed presentation and species differences in bile acid-mediated troglitazone hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(5):589–598. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.158>.
17. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care*. 2002;25(5):815–821. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.5.81>.

16. Bolton GC, Keogh JP, East PD, Hollis FJ, Shore FD. The fate of a thiazolidinedione antidiabetic agent in rat and dog. *Xenobiotica*. 1996;26(6):627–636. <https://doi.org/10.1019/00498259609046738>.
17. Shibata H, Nii S, Kobayashi M, Izumi T, Maeda E. Phase I study of a new hypoglycemic agent CS 045 in healthy volunteers: safety and pharmacokinetics in single administration. *Rinsho Riinsho Iyaku*. 1993;9:1503–1518. Available at: https://www.researchgate.net/publication/286392580_Phase_I_study_of_a_new_hypoglycemic_agent_CS-045_in_healthy_volunteers_Safety_and_pharmacokinetics_in_single_administration.
18. Young PW, Buckle DR, Cantello BC, Chapman H, Clapham JC, Coyle PJ et al. Identification of high-affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BRL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisomal proliferator-activated receptor gamma. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284:751–759. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9454824/>.
19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>.
20. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373(9681):2125–2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3).
21. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005;294(20):2581–2586. <https://doi.org/10.1001/jama.294.20.joc50147>.
22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitazone clinical trial in macroVascular events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9).
23. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino Sr RB et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572–2581. <https://doi.org/10.1001/jama.296.21.joc60158>.
24. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561–1573. <https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561>.
25. Gerrits CM, Bhattacharya M, Manthena S, Baran R, Perez A, Kupfer S. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2007;16(10):1065–1071. <https://doi.org/10.1002/pds.1470>.
26. Tolman KG, Freston JW, Kupfer S, Perez A. Liver safety in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone: results from a 3-year, randomized, comparator-controlled study in the US. *Drug Saf*. 2009;32(9):787–800. <https://doi.org/10.2165/11316510-000000000-00000>.
27. Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y. Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: Postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(2):229–35. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.08.017>.
28. Ahmad SR. Adverse drug monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med*. 2003;18(1):57–60. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2003.20130.x>.
29. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
30. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
31. Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ, Маев ИВ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/неалкогольная-жировая-болезнь-печени-у-взрослых-кп-рф-2022/17468>.
32. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18):1675–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
33. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, Carli F, Vetrani C, Masulli M et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108984. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108984>.
34. Zhao Y, Zhao W, Wang H, Zhao Y, Bu H, Takahashi H. Pioglitazone on nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of 15 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(46):e31508. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031508>.
35. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Hepatology*. 2015;62(5):1417–1432. <https://doi.org/10.1002/hep.27999>.
36. He L, Liu X, Wang L, Yang Z. Thiazolidinediones for Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Med (Baltimore)*. 2016;95(42):e4947. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004947>.
37. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Summary of NICE Guidance. *BMJ*. 2016;354:i4428. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4428>.
38. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco RS. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(4):558–566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.001>.
39. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):66–75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x>.
40. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1369–1371. <https://doi.org/10.2337/dc10-2412>.
41. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297–2307. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>.
42. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2011;55(6):1383–1390. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.016>.
43. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633–640. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.А. Суплотова
 Концепция и дизайн исследования – Л.А. Суплотова
 Написание текста – Л.В. Каплина, Л.А. Суплотова, Т.С. Душина, О.Б. Макарова
 Сбор и обработка материала – Л.В. Каплина
 Обзор литературы – Л.А. Суплотова, Л.В. Каплина
 Перевод на английский язык – Л.В. Каплина
 Анализ материала – Л.В. Каплина, Л.А. Суплотова, Т.С. Душина, О.Б. Макарова
 Редактирование – Л.А. Суплотова, Л.В. Каплина, Т.С. Душина, О.Б. Макарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.А. Суплотова

Contribution of authors:

Concept of the article – Lyudmila A. Suplotova
 Study concept and design – Lyudmila A. Suplotova
 Text development – Luiza V. Kaplina, Lyudmila A. Suplotova, Tatiana S. Dushina, Olga B. Makarova

Collection and processing of material – **Luiza V. Kaplina**

Literature review – **Lyudmila A. Suplotova, Luiza V. Kaplina**

Translation into English – **Luiza V. Kaplina**

Material analysis – **Luiza V. Kaplina, Lyudmila A. Suplotova, Tatiana S. Dushina, Olga B. Makarova**

Editing – **Lyudmila A. Suplotova, Luiza V. Kaplina, Tatiana S. Dushina, Olga B. Makarova**

Approval of the final version of the article – **Lyudmila A. Suplotova**

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; Scopus Author ID: 0000-0001-9253-8075; SPIN-код: 1212-5397; Researcher ID: J-3596-2014; suplovala@mail.ru

Каплина Луиза Викторовна, клинический ординатор курса эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; SPIN-код: 7461-7537; lui.vik.27111996@mail.ru

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru

Макарова Ольга Борисовна, к.м.н., доцент, доцент курса эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.makarova@yahoo.com

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Scopus Author ID: 0000-0001-9253-8075; Researcher ID J-3596-2014; suplovala@mail.ru

Luiza V. Kaplina, Clinical Resident of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; lui.vik.27111996@mail.ru

Tatiana S. Dushina, Assistant of the Department the Course Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.makarova@yahoo.com

Целевые группы молодых женщин для выбора трехфазной комбинированной гормональной контрацепции

И.В. Кузнецова, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

Клиника «Витбиомед+»; 117593, Москва, Россия, Большая Марфинская ул., д. 2

Резюме

Гормональная контрацепция широко применяется для предохранения от нежелательной беременности и представлена большим числом препаратов, позволяющих персонализировать выбор для каждой женщины. Варианты комбинированных оральных контрацептивов (КОК) включают не только разные по качественному составу препараты, но и модификации режима приема. В числе нетривиальных режимов заслуживает внимание трехфазное дозирование активных компонентов, позволяющее добиться снижения прогестагенной нагрузки при сохранении контрацептивной эффективности. Этот подход важен при назначении КОК женщинам, у которых ранее были отмечены или потенциально могут появиться побочные реакции на прием прогестагенов. Выделение целевых групп женщин с предрасположенностью к прогестаген-зависимым побочным эффектам помогает сделать корректное назначение КОК и увеличить приверженность к использованию контрацептивного метода. Так, к отказу от КОК могут приводить изменения характеристик кровотечений на фоне приема гормональной контрацепции. За исключением пациенток, которым КОК назначаются с дополнительной лечебной целью для контроля ритма или обильности менструаций, женщины ожидают сохранения привычной картины своего цикла и негативно реагируют на любые его изменения, отклонения от нормы. Между тем профиль кровотечений во время использования гормональной контрацепции может существенно меняться. При оценке воздействия противозачаточного средства на маточные кровотечения важны такие характеристики, как обильность и предсказуемость маточных кровотечений. В данном аналитическом обзоре представлены группы молодых женщин, для которых первичное назначение трехфазных КОК может быть наилучшим вариантом выбора.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, трехфазные комбинированные оральные контрацептивы, этинилэстрадиол, дезогестрел, аменорея, вагинальная сухость у молодых женщин, кровотечения прорыва

Для цитирования: Кузнецова ИВ. Целевые группы молодых женщин для выбора трехфазной комбинированной гормональной контрацепции. *Медицинский совет*. 2023;17(23):243–249. <https://doi.org/10.21518/ms2023-435>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Target groups of young women for triphasic combined hormonal contraception

Irina V. Kuznetsova, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

Vitbiomed+ LLC; 2, Bolshaya Marfinskaya St., Moscow, 117593, Russia

Abstract

Hormonal contraception is widely used to prevent unintended pregnancies and is represented by a large number of drugs that allow to personalize the choice of contraceptives for each woman. Combined oral contraceptive (COC) variants include not only drugs that differ in qualitative composition, but also modifications of the dosage regimen. Among the non-trivial regimens are triphasic active ingredient dosing that enables to achieve a reduction in progestogen burden while maintaining contraceptive efficacy. This approach is important in prescribing COCs to women who have previously experienced or may potentially experience adverse reactions to progestogens. Identification of target groups of women predisposed to progestogen-dependent side effects helps to correctly prescribe COCs and improve adherence to the contraceptive method. Thus, changes in bleeding characteristics during the use of hormonal contraceptives may lead to refusal of COCs. With the exception of patients who are prescribed COCs for additional therapeutic purposes to control the menstrual cycle rhythmicity and intensity, women expect that they keep the usual pattern of their cycle and react negatively to any changes or deviations from the reference ranges. Meanwhile, the bleeding profile during the use of hormonal contraceptives can change significantly. Characteristics such as the intensity and predictability of uterine bleeding are important for the assessment of the effect of a contraceptive on uterine bleeding. This analytical review presents groups of young women for whom initial use of triphasic COCs may be the best choice.

Keywords: hormonal contraception, triphasic combined oral contraceptives, ethinyl estradiol, desogestrel, amenorrhea, vaginal dryness in young women, breakthrough bleeding

For citation: Kuznetsova IV. Target groups of young women for triphasic combined hormonal contraception. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):243–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-435>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Применение контрацепции у женщин репродуктивно-го возраста расширяет их экономические и социальные права и возможности, а также благотворно сказывается на здоровье. Несмотря на разное отношение к применению контрацепции, ее распространенность прогрессивно увеличивается, причем наиболее высокие показатели охвата женской популяции противозачаточными средствами регистрируются в регионах, где представлен самый широкий выбор контрацептивных методов [1]. В России показатели использования контрацепции также растут, но темпы этого роста меньше, чем в странах Западной Европы и Америки, и спрос на эффективное предохранение от нежеланной беременности чаще остается неудовлетворенным. В целом, по данным исследования, проведенного в 204 странах, в 2019 г. более полутора миллионов женщин, нуждавшихся в предохранении от беременности, не получили соответствующую помощь. В зоне наименьшей обеспеченности по всему миру без сюрпризов оказались женщины в возрасте 15–19 и 20–24 лет: 64,8 и 71,9% неудовлетворенных потребностей в контрацепции соответственно [1].

В чем причина недостаточной распространенности контрацепции среди молодых женщин, в наибольшей степени нуждающихся в предохранении от нежеланной беременности? Однозначный ответ на этот вопрос дать нельзя. Но, вне всяких сомнений, приверженность пациенток к методу, его переносимость и доступность играют большую роль в осуществлении программ эффективного контроля фертильности. С другой стороны, недостаточная информированность как женщин, так и врачей о методах контрацепции выстраивает барьеры на пути использования противозачаточных препаратов в виде страха перед осложнениями и побочными реакциями. К сожалению, эти опасения часто небезосновательны, но главным фактором осложнений и отказов от противозачаточного метода являются не его особенности, а некорректный выбор.

Существующие клинические рекомендации о консультировании супружеских пар по вопросам планирования семьи предлагают комбинированную гормональную контрацепцию (КГК) как метод первого выбора предохранения от нежеланной беременности. Эффективность КГК в совокупности с быстрой обратимостью, хорошей переносимостью и удобством применения делает этот метод наиболее подходящим для молодых женщин. Группа гормональных противозачаточных препаратов предоставляет возможность широкого выбора, который зависит от особенностей клинического статуса и предпочтений женщины.

Основным действующим веществом гормональной контрацепции являются прогестины. Мультиmodalный механизм действия прогестинов обеспечивается тремя основными факторами: 1) сильным антигонадотропным эффектом, приводящим к ингибированию овуляции (суточная доза, необходимая для подавления овуляции, представляет собой фиксированное значение,

индивидуальное для каждого прогестина и не зависящее от дозы эстрогена, парциальных активностей прогестина или способа применения контрацептива); 2) сгущением цервикальной слизи, затрудняющим проникновение сперматозоидов и 3) десинхронизацией необходимых для имплантации изменений эндометрия [2].

В самом механизме действия прогестинов заложены и полезные лечебные/профилактические эффекты, и вероятность развития побочных реакций [3]. Антигонадотропное действие в своем чрезмерном проявлении может привести к длительному торможению секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и развитию т. н. post-pill-амеории. Влияние на функциональный ответ слизистых оболочек нижнего отдела половых путей связано с ухудшением увлажненности влагалища, что может выражаться в вагинальной сухости и сексуальной дисфункции. Десинхронизация процессов созревания эндометрия приводит к непредсказуемому паттерну кровяных выделений.

С целью предотвращения прогестаген-зависимых побочных эффектов к прогестинам добавляются эстрогены (этинилэстрадиол, эстрадиол или эстетрол). Это позволяет обеспечить оптимальную переносимость и повышение приверженности к применению гормональной контрацепции. Однако проблема прогестаген-зависимых побочных эффектов остается актуальной у женщин, имеющих предрасположенность к условной (функциональной) эстрогенной недостаточности, которая может рассматриваться в контексте как снижения синтеза эстрогенов, так и уменьшения их влияний на целевые ткани.

Разрешение проблемы прогестаген-зависимых побочных эффектов у чувствительных к ним женщин возможна с помощью уменьшения суммарной (цикло-вой) дозы прогестина. Простое снижение дозировки прогестина неприемлемо, потому что сопряжено с потерей антигонадотропного эффекта [2], однако создание трехфазного режима дозирования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) позволяет избежать уменьшения контрацептивной эффективности препарата. В трехфазных КОК, например комбинации дезогестрела и этинилэстрадиола в противозачаточном средстве Три-Мерси®, суммарная (цикловая) доза прогестина уменьшается почти на 40% за счет редукции количества активной субстанции в таблетках первой и второй фазы. Этинилэстрадиол, напротив, сохраняет суммарную дозу, соответствующую низкодозированным монофазным КОК, благодаря ее последовательному снижению от таблеток первой фазы к третьей фазе. Такой режим дозирования прогестина и этинилэстрадиола позволяет уменьшить прогестагенную нагрузку при сохранении противозачаточной эффективности, которая у трехфазных КОК сопоставима с эффективностью монофазных низкодозированных препаратов [4, 5].

Самым очевидным поводом для назначения трехфазных КОК является возникновение прогестаген-зависимых побочных эффектов во время использования монофазных комбинаций [6]. Однако встречаются

ситуации, когда клинический портрет женщины предполагает первоначальный выбор КОК в пользу трехфазных комбинаций.

Прогестаген-зависимые побочные эффекты связаны с противодействием пролиферативным сигналам эндогенных эстрогенов. Эстрогенная недостаточность на уровне тканей, вызванная использованием монофазной контрацепции, играет двойную как позитивную, так и негативную роль [7]. Для женщин со склонностью к аномальной пролиферации эндометрия или эстроген-зависимому воспалению подавление сигналов эстрогена несет в себе лечебный потенциал. Но у женщин со сниженными регенеративными способностями эстроген-зависимых слизистых оболочек этот эффект монофазных КОК может сопровождаться побочными реакциями.

Подавление роста слизистой оболочки тела матки приводит к ее закономерному утончению и сокращению числа желез. Одновременно в строме эндометрия происходит децидуоподобная трансформация [6]. На протяжении нескольких циклов от начала приема КОК пролиферативные и децидуоподобные изменения сосуществуют, создавая условия для возникновения метроррагий. Со временем стойкая down-регуляция эстрогеновых рецепторов прогестином приводит к атрофии железистого эпителия и частота межменструальных кровяных выделений снижается [6, 8]. Но у предрасположенных женщин побочные эффекты, связанные с избыточным действием прогестагенов, могут наблюдаться продолжительное время или возникать уже после завершения периода физиологической адаптации, когда пролиферация эндометриального эпителия становится стабильно низкой.

Изменения характеристик кровотечений на фоне приема гормональной контрацепции являются одной из самых частых причин отказа от данного метода [8]. За исключением пациенток, которым КОК назначаются с дополнительной лечебной целью для контроля ритма

или обильности менструаций, женщины ожидают сохранения привычной картины своего цикла и негативно реагируют на любые его изменения. Между тем профиль кровотечений во время использования гормональной контрацепции может существенно меняться. При оценке воздействия противозачаточного средства на маточные кровотечения важны такие характеристики, как обильность и предсказуемость маточных кровотечений. Параметры тяжести кровотечения можно определять по критериям для аномальных маточных кровотечений (АМК) [9]. Терминология маточных кровотечений, возникающих во время приема гормональных препаратов, напротив, не должна использовать понятия, принятые для определения характеристик спонтанных менструаций, по крайней мере внутри медицинских коммуникаций (*табл.*) [10, 11].

Возникновение побочных эффектов в виде непредсказуемых кровотечений зависит от того, насколько эстрогенный компонент сможет контролировать провоцируемую прогестином нестабильность эндометрия. В систематическом обзоре, сравнившем эффекты разных вариантов КОК с этинилэстрадиолом [12], было отмечено, что частота досрочного прекращения исследований из-за неприемлемого профиля кровотечений или побочных эффектов в целом была выше в клинических испытаниях, которые оценивали КОК, содержащие 20 мкг эстрогена. Использование микродозированных КОК было связано с повышением риска неплановых, продолжительных (более 7 дней) кровотечений и кровомазания, а также отсутствием кровотечений по сравнению с препаратами, содержащими более 20 мкг этинилэстрадиола в каждой таблетке. Из этого следует, что профиль кровотечений определяет в первую очередь доза эстрогенного компонента, балансирующая прогестагенные влияния.

Можно предположить, что дополнительное улучшение контроля кровяных выделений будет достигнуто при снижении прогестагенной нагрузки. Действительно,

● **Таблица.** Дефиниции паттернов кровотечений во время использования КГК [10]

● **Table.** Definitions for bleeding patterns during the use of CHCs [10]

Разновидность	Описание
Кровотечение	Кровяные выделения, для контроля которых требуется дополнительная протекция, кроме ежедневной гигиенической прокладки
Кровомазание	Минимальные кровяные выделения, не требующие дополнительной протекции
Эпизод кровотечения	Кровотечение/кровомазание, отделенное от другого эпизода не менее чем двумя днями отсутствия кровяных выделений
Плановые кровотечения и кровотечения отмены	Любое кровотечение или кровомазание, которое возникает в период безгормонального интервала (БГИ) и может продолжаться в пределах первых 4 дней следующего цикла приема КГК
Неплановое кровотечение или кровомазание	Любое кровотечение или кровомазание, возникающее во время приема активных компонентов КГК (гормонов), за двумя исключениями: • кровотечение/кровомазание, которое началось в период БГИ и продолжается в течение первых 4 дней следующего цикла, • кровотечение/кровомазание, которое возникает в течение первой недели приема первого цикла КГК
Отсутствие кровотечений (амеорея)	Следует отказаться от использования термина «амеорея» в контексте применения КГК и заменить его на «отсутствие кровотечений», включая плановые и неплановые кровяные выделения из половых путей

клинические исследования, обобщенные в систематическом обзоре и метаанализе [5], показали преимущество трехфазных комбинаций по сравнению с монофазными в отношении числа эпизодов и продолжительности неплановых кровотечений/кровомазания. Отношение шансов (ОШ) развития кровомазания при использовании трехфазных КОК составило 0,57 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,48–0,67), кровотечения – 0,63 (95% ДИ 0,5–0,8).

Предсказать неблагоприятный профиль кровотечений на фоне приема КОК до назначения контрацепции довольно трудно. Поэтому трехфазные КОК чаще назначаются уже после неудач применения монофазной контрацепции. Тем не менее предположить этот побочный эффект можно у женщин, ранее отмечавших непредсказуемые реакции на прием прогестагенов или содержащих их препаратов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОГЕСТАГЕНОВ

Формирование предрасположенности к негативным реакциям на прогестагенную нагрузку может возникать под влиянием внешних факторов. Известно, что частоту неплановых кровотечений у пользовательниц КОК повышают курение и избыточный вес [13, 14]. Механизм, связывающий ожирение с аномальным паттерном кровотечений, сложен, и, поскольку ожирение само по себе ассоциировано с множеством рисков приема КОК, выбор контрацепции в данном случае вряд ли будет определяться возможностью плохого контроля цикла. В отличие от ожирения курение табака предоставляет довольно очевидный механизм развития неплановых кровяных выделений, реализуя свой эффект через нарушение метаболизма эстрогенов и тканевую гипоестрогению [15]. Важно, что у молодых женщин курение не повышает риск артериального тромбоза, поэтому назначение КОК, в т. ч. трехфазных препаратов, не ограничивается. Вероятно, трехфазный КОК может служить хорошим вариантом первичного выбора для курящей молодой женщины без дополнительных отягощений по состоянию здоровья.

Эндометрий – не единственная слизистая оболочка половых путей, реагирующая на относительный избыток прогестагенов. Недостаточная увлажненность влагалища и вследствие этого неприятные ощущения во время полового акта также являются побочными эффектами высокой прогестагенной нагрузки.

Вопросы влияния гормональных контрацептивов на сексуальную функцию плохо изучены, и здесь многое остается спорным. Изменения наблюдаются у небольшой доли женщин и относятся к общей сексуальной реакции, либидо, смазке, оргазму и удовлетворенности половым актом [16]. Два основных фактора рассматриваются в контексте сексуальных нарушений, связанных с гормональной контрацепцией, и оба они прогестаген-зависимы: снижение либидо и вульвовагинальная атрофия. Патологические механизмы, реализующие действие этих факторов, остаются до конца не ясными.

Но, несмотря на недостаточную доказательную базу взаимосвязи гормональных контрацептивов и функции тазового дна, роль снижения увлажненности влагалища в ухудшении качества половой жизни не оспаривается.

Вагинальная сухость доставляет неудобства, ухудшает качество сексуальной жизни и может быть предвестником заболеваний вульвы и влагалища, зависящих от локальной гипоестрогении [17]. Женщинам, испытывающим этот симптом во время использования гормональной контрацепции, надо оказывать соответствующую помощь, в рамках которой можно предлагать переход на трехфазные КОК, оправданный снижением уровня прогестагенных влияний, для улучшения качества половой жизни. В тех случаях, когда у женщины исходно наблюдается склонность к недостаточной увлажненности влагалища и связанные с этим затруднения при половой жизни, трехфазные гормональные контрацептивы можно рекомендовать как средство первого выбора.

Трехфазная контрацепция также имеет преимущества у женщин со склонностью к системной гипоестрогении. Для первичного выбора трехфазного КОК данной категории пациенток необходимо правильно их идентифицировать. В клиническом портрете женщины, склонной к гипоестрогении, наблюдаются позднее менархе, длительное установление менструального цикла, продолжительные межменструальные интервалы, эпизоды аменореи [18], и все эти данные свидетельствуют о вероятном развитии гипогонадотропных нарушений в ответ на использование прогестагенов в дозе, подавляющей секрецию ЛГ [19]. Применение КОК у таких женщин имеет I категорию приемлемости, но выбирать препарат следует с учетом возможной минимизации прогестагенных влияний, как это происходит при использовании трехфазных КОК. Подтверждение меньшего риска гипогонадотропных нарушений при приеме трехфазных КОК было получено в сравнительных исследованиях, где применение трехфазных комбинаций сопровождалось значительно меньшей частотой аменореи по сравнению с монофазными КОК (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,17–0,45) [5].

Одним из недооцененных обстоятельств, которое следует учитывать при выборе КОК, является риск остеопороза. Системная гипоестрогения даже в преходящем ее варианте относится к независимым факторам риска накопления недостаточной пиковой костной массы [20], а при наличии дополнительных обстоятельств, свидетельствующих о повышенной вероятности развития остеопороза, например семейной истории заболевания или нарушений питания, риск переломов в будущем становится реальным.

Эстрогены играют важную роль в сохранении минеральной плотности кости (МПК): она иллюстрируется, в частности, снижением риска остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе, получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Но способны ли на такую же протекцию КОК, основным компонентом которых являются прогестагены?

Гормональная контрацепция оказывает неоднозначное действие на МПК здоровых женщин, которое, безусловно, определяется видом гормонального препарата и возрастом пациентки. Применение медроксипрогестерона ацетата, чисто прогестагенного контрацептива, у подростков и молодых женщин ассоциировалось с повышением риска остеопоротических переломов в последующие годы [21]. Другие виды прогестагенов, по-видимому, не влияют существенно на процесс накопления МПК у молодых здоровых женщин без нарушений гормонального гомеостаза [22].

В отличие от чистых прогестагенов, в лучшем случае нейтральных по отношению к риску остеопороза, КОК могут претендовать на профилактический эффект. Кохрановский обзор, посвященный этой теме, не собрал достаточное число доказательств протективной роли КОК по редукции частоты низкотравматичных переломов в отдаленной перспективе, но в более позднем исследовании, включившем 12 970 женщин, такие свидетельства были получены [23]. Результаты данного исследования показали, что прием контрацептивов в молодом возрасте достоверно снижает риск переломов (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,74–0,90). Эффект был наиболее выраженным в группах 18–25 и 26–35 лет у женщин, принимавших КОК более года, дополнительная редукция риска наблюдалась при продолжении приема комбинированной контрацепции. В другом исследовании среди подростков с гипогонадотропной аменореей было продемонстрировано, что применение КОК вместе с дегидроэпиандростероном способствует повышению МПК [24].

Выбор КОК между тем может повлиять на эффективность протекции, поскольку существует разница в действии на костную ткань КОК, содержащих разную дозу этинилэстрадиола. Микродозированные комбинации далеко не так полезны с позиций сохранения МПК, их эффект не распространяется на женщин младше 30 лет, а у девушек 18–20 лет прием комбинаций с 20 мкг этинилэстрадиола связан с более низким МПК по сравнению со сверстницами, не использующими КОК [25]. Дополнительными факторами, повышающими риск недостаточного накопления пиковой костной массы у подростков, принимающих микродозированные КОК, является их раннее, менее чем через 4 года после менархе, начало приема и длительное, более года, использование [25].

ТРЕХФАЗНЫЕ КОК

Эти наблюдения позволяют говорить о предпочтительном назначении трехфазных КОК молодым женщинам с риском недостаточного накопления костной ткани. Преимущества КОК в отношении костного метаболизма можно рассматривать также с позиций прогестагенного компонента. Например, КОК Три-Мерси содержит дезогестрел, представитель класса 19-норстероидов, известных своей способностью оказывать анаболическое действие. Дезогестрел в составе трехфазного КОК

привлекает также высокой избирательностью действия в отношении рецепторов прогестерона: 3-кето-дезогестрел, активный метаболит дезогестрела, имеет максимальный индекс селективности. Гормональные контрацептивы, содержащие дезогестрел, не имеют глюкокортикоидной, минералокортикоидной и прямой андрогенной активности и существенного влияния на жировой и углеводный обмен [26].

Сочетание этинилэстрадиола в суммарной дозе, соответствующей низкодозированным КОК, и селективного прогестина дезогестрела в составе Три-Мерси позволяет снизить риск прогестаген-зависимых побочных эффектов при сохранении положительных групповых свойств КОК. Гормональные контрацептивные препараты обладают общим для всей группы эффектом редуцировать менструальную кровопотерю [27], в т. ч. у пациенток с миомой матки. Более того, КОК обладают защитным действием, снижая риск развития лейомиомы [28, 29]. Потенциал трехфазных КОК в этом отношении эквивалентен монофазным комбинациям.

Помимо контроля менструальной кровопотери, КОК могут использоваться для терапии идиопатической дисменореи [30], и в данном случае Три-Мерси может стать хорошим решением для молодых женщин, у которых идиопатическая дисменорея наиболее распространена, а прогестаген-зависимые побочные эффекты, к сожалению, тоже нередки.

Известен еще один групповой позитивный эффект КОК – положительное влияние на кожу и ее производные. Бесспорно, лидерами среди КОК, назначаемых женщинам с проблемной кожей, закономерно являются препараты, включающие в свой состав антиандрогенный прогестин, но, если в силу тех или иных обстоятельств выбор приходится делать за пределами КОК с дроспиреноном или хлормадинона ацетатом, Три-Мерси заслуживает первоочередного внимания.

Среди прогестинов своего ряда дезогестрел обладает наименьшей степенью взаимодействия с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), которая составляет 30–35% от уровня взаимодействия тестостерона по сравнению с 50% у левоноргестрела и 75% у гестодена [31]. При использовании трехфазного КОК повышение печеночного синтеза ГСПГ эквивалентно таковому при применении низкодозированных КОК [32], но благодаря редуцированной дозе прогестина занимает меньше мест связывания тестостерона с белком-переносчиком. В результате уменьшается уровень свободного тестостерона и это позволяет добиться дополнительного позитивного эффекта в отношении кожи. Клинические исследования подтвердили, что трехфазные КОК имеют доказанные преимущества по сравнению с монофазными, содержащими тот же прогестин ($p < 0,05$) [33]. Трехфазная комбинация этинилэстрадиола с дезогестрелом продемонстрировала свое положительное влияние на кожу у пациенток с акне и себореей в плацебо-контролируемых испытаниях [34, 35].

Все отмеченные положительные групповые эффекты КОК могут быть поводом для выбора трехфазной

комбинации для женщин с риском прогестаген-зависимых побочных эффектов. Представленный в России трехфазный КОК с прогестином третьего поколения дезогестрелом Три-Мерси дает возможность выбрать контрацепцию с хорошей переносимостью для молодых женщин¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная группа комбинированных гормональных контрацептивов предоставляет широкий выбор средств с возможностью индивидуализации под запросы женщины, имеющей особенности здоровья или

специальные потребности. В этом ряду трехфазный КОК с дезогестрелом имеет свою уникальную нишу, поскольку достаточно большая доля женщин, нуждающихся в контрацепции, сталкиваются или могут столкнуться с прогестаген-зависимыми побочными эффектами. Применение КОК со смещенным в сторону эстрогенов балансом эстроген-гестагенных влияний в таких случаях является оптимальным выбором. К данной категории пациенток относятся женщины с гипогонадотропным нарушением менструального цикла или тканевой гипоестрогении. Появление прогестаген-зависимых побочных эффектов на фоне приема монофазных КОК также является поводом для замены препарата на трехфазный КОК.

¹ Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. М.: 2023. 269 с. Режим доступа: <https://phlebunion.ru/files/uploads/News/files/2023%20Национальные%20критерии%20приемлемости%20контрацепции%202023.pdf?ysclid=lp0ttsso6e686338716>.

Поступила / Received 09.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.11.2023
Принята в печать / Accepted 14.11.2023

Список литературы / References

- Haakenstad A, Angelino O, Irvine CMS, Bhutta ZA, Bienhoff K, Bintz C et al. Measuring contraceptive method mix, prevalence, and demand satisfied by age and marital status in 204 countries and territories, 1970–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10348):295–327. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00936-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00936-9).
- Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget*. 2018;9(77):34628–34638. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26015>.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(1):41–47. <https://doi.org/10.5812/ijem.4158>.
- Carr BR. Cycle control with desogestrel-containing oral contraceptives-comparison of a monophasic and triphasic regimen. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1993;38(5):274–279. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8298666>.
- Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(11):CD003553. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003553.pub3>.
- Bastianelli C, Farris M, Bruni V, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 4. Effects on uterine and cervical epithelia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(2):163–182. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1721280>.
- Моргунов РА, Кравченко ЕН. Лечебные эффекты комбинированных оральных контрацептивов. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017;2(4):4–8. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/35>.
- Morgunov RA, Kravchenko EN. Therapeutic effects of combined oral contraceptives. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017;2(69):4–8. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/35>.
- Villavicencio J, Allen RH. Unscheduled bleeding and contraceptive choice: increasing satisfaction and continuation rates. *Open Access J Contracept*. 2016;7:43–52. <https://doi.org/10.2147/OAJC.S85565>.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
- Mishell DR Jr, Guillebaud J, Westhoff C, Nelson AL, Kaunitz AM, Trussell J, Davis AJ. Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone contraceptive trials. *Contraception*. 2007;75(1):11–15. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.08.012>.
- Creinin MD, Vieira CS, Westhoff CL, Mansour DJA. Recommendations for standardization of bleeding data analyses in contraceptive studies. *Contraception*. 2022;112:14–22. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.05.011>.
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD003989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003989.pub5>.
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(2):628–632. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70440-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70440-4).
- Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):516–527. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010>.
- Marom-Haham L, Shulman A. Cigarette smoking and hormones. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(4):230–235. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000283>.
- Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, Sartorius G, Maseroli E, Tripodi F et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019;16(11):1681–1695. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.08.005>.
- Снарская ЕС, Семенчук ЮА. Склероатрофический лихен аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(12):9–13. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Skleroatroficheskiy_lihen_anogenitalnoy_lokalizacii_kliniko-morfologicheskie_differencialno-diagnosticheskie_osobennosti_i_kompleksnyy_metod_lecheniya/?ysclid=lozepiln2j60418825.
- Snarskaya ES, Semenchuk YuA. Anogenital lichen sclerosis: clinicopathologic, differential diagnostic features and complex treatment method. *RMJ. Medical Review*. 2019;(12):9–13. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Skleroatroficheskiy_lihen_anogenitalnoy_lokalizacii_kliniko-morfologicheskie_differencialno-diagnosticheskie_osobennosti_i_kompleksnyy_metod_lecheniya/?ysclid=lozepiln2j60418825.
- Herbison AE. A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol*. 2020;57:100837. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100837>.
- Sondheimer SJ. Oral contraceptives: mechanism of action, dosing, safety, and efficacy. *Cutis*. 2008;81(1 Suppl):19–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18338654>.
- Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413–1439. <https://doi.org/10.1210/nc.2017-00131>.
- Kyvernitis I, Kostev K, Nassour T, Thomasius F, Hadji P. The impact of depot medroxyprogesterone acetate on fracture risk: a case-control study from the UK. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):291–297. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3714-4>.
- Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int*. 2019;30(12):2391–2400. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05103-6>.
- Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. Oral contraceptive use and fracture risk – a retrospective study of 12,970 women in the UK. *Osteoporos Int*. 2017;28(8):2349–2355. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4036-x>.
- DiVasta AD, Feldman HA, Beck TJ, LeBoff MS, Gordon CM. Does hormone replacement normalize bone geometry in adolescents with anorexia nervosa? *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):151–157. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2005>.
- Almstedt HC, Cook MM, Bramble LF, Dabir DV, LaBrie JW. Oral contraceptive use, bone mineral density, and bone turnover markers over 12 months in college-aged females. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(4):544–554. <https://doi.org/10.1007/s00774-019-01081-1>.
- Grandi G, Cagnacci A, Volpe A. Pharmacokinetic evaluation of desogestrel as a female contraceptive. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(1):1–10. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.844229>.
- Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD000154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000154.pub3>.

28. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100–107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084714>.
29. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501–1512. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>.
30. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(7):585–595. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.12.023>.
31. Lobo RA, Stanczyk FZ. New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5):1499–1507. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)05011-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(94)05011-8).
32. Archer DF, Timmer CJ, Lammers P. Pharmacokinetics of a triphasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinyl estradiol. *Fertil Steril*. 1994;61(4):645–651. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56640-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56640-0).
33. Lortscher D, Admani S, Satur N, Eichenfield LF. Hormonal Contraceptives and Acne: A Retrospective Analysis of 2147 Patients. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):670–674. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27272072>.
34. Katz HI, Kempers S, Akin MD, Dunlap F, Whiting D, Norbart TCJ. Effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on the skin. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5:248–255. <https://doi.org/10.1080/13625180008500411>.
35. Kranzlin HT, Nap MA. The effect of a phasic oral contraceptive containing Desogestrel on seborrhea and acne. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006;11(1):6–13. <https://doi.org/10.1080/13625180500252638>.

Информация об авторе:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе, клиника «Витбиомед+»; 117593, Россия, Москва, Большая Марфинская ул., д. 2; ms.smith.ivk@gmail.com

Information about the author:

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Research, Vitbiomed+ LLC; 2, Bolshaya Marfinskaya St., Moscow, 117593, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com

Изменения липидома влагалищного секрета в результате терапии у пациенток с вульвовагинальной атрофией

С.Н. Казакова¹, А.О. Токарева¹, А.В. Новоселова¹, В.В. Чаговец¹, И.А. Аполихина^{1,2}, В.Е. Франкевич^{1✉}, vfrankevich@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

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

Резюме

Введение. Вульвовагинальная атрофия – хроническое прогрессирующее заболевание, включающее физиологические и анатомические изменения в результате снижения уровня половых гормонов. ВВА оказывает пагубное влияние на межличностные отношения, сексуальное здоровье и общее качество жизни. Динамическая квадриполярная радиочастота (ДКРЧ) – неинвазивная процедура, которая может применяться в качестве средства для лечения заболеваний вульвы.

Цель. Изучить метаболиты вагинальных смывов у женщин в постменопаузе при лечении ДКРЧ.

Материалы и методы. Было исследовано 180 женщин, разбитых на 3 группы: лечение ДКРЧ; лечение комбинацией ДКРЧ и эстрадиола; лечение эстрадиолом. Перед началом лечения и спустя месяц после лечения осуществлялся забор смывов из влагалища и в 6 временных точках производилась оценка клинических параметров. Из смывов липиды экстрагировались с последующим жидкостным хромато-масс-спектрометрическим анализом. Также был проведен сравнительный и корреляционный анализ клинических данных и клинических показателей каждой группы и уровней липидов до и после лечения.

Результаты. Было отмечено статистически значимое снижение степени тяжести симптомов ВВА через 1 мес. после лечения во всех группах. Наиболее выраженный эффект наблюдался после применения ДКРЧ с сохранением эффекта до 12 мес. В первой и второй группах было обнаружено статистически значимое различие в уровнях 2 липидов, в третьей – у 4. В первой группе была выявлена корреляция с липидами, связанными с болью и смазкой, во второй – с pH влагалища, в третьей – с ИВЗ, ИЖСФ, оргазмом, удовлетворением и болью.

Выводы. При терапии ВВА путем ДКРЧ и гормонального лечения происходит запуск воспалительного каскада в тканях. Применение стратегии лечения физическими методами воздействия имеет схожий с местным применением эстрогенов механизм влияния при ВВА. Терапия ДКРЧ приводит к нормализации микробиоты влагалища и может конкурировать по терапевтическому эффекту с применением эстрогенов.

Ключевые слова: липидный профиль, влагалищный секрет, вульвовагинальная атрофия, молекулярные маркеры, масс-спектрометрия, терапия ДКРЧ

Для цитирования: Казакова СН, Токарева АО, Новоселова АВ, Чаговец ВВ, Аполихина ИА, Франкевич ВЕ. Изменения липидома влагалищного секрета в результате терапии у пациенток с вульвовагинальной атрофией. *Медицинский совет.* 2023;17(23):250–258. <https://doi.org/10.21518/ms2023-479>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in vaginal secretion lipidom as a result of therapy in patients with vulvovaginal atrophy

Svetlana N. Kazakova¹, Alisa O. Tokareva¹, Anastasia V. Novoselova¹, Vitaliy V. Chagovets¹, Inna A. Apolikhina^{1,2}, Vladimir E. Frankevich^{1✉}, vfrankevich@gmail.com

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

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

Abstract

Introduction. Vulvovaginal atrophy is a chronic progressive disease that includes physiological and anatomical changes as a result of a decrease in the level of sex hormones. VVA affects approximately 50% of middle-aged and older women and has a detrimental effect on interpersonal relationships, sexual health, and overall quality of life. Dynamic quadripolar radiofrequency (DRF) is a non-invasive procedure that may be a potential treatment for vulvar diseases.

Aim. To study the metabolites of vaginal swabs in postmenopausal women treated with DRF.

Materials and methods. The study included 180 women divided into 3 groups: treatment with DRF; treatment with a combination of DRF and estradiol, and estradiol treatment. In all patients, vaginal swabs were taken before the start of treatment and a month after treatment, and clinical parameters were assessed at 6 time points. Lipids were extracted from the cervico-vaginal fluid by the Folch method followed by liquid chromatography-mass spectrometric analysis. A comparative analysis of the

clinical data of each of the groups and lipid profiles after treatment with a zero time point and their changes and a correlation analysis of changes in lipid levels and changes in clinical parameters before treatment and after 1 month was carried out.

Results. There was a statistically significant reduction in the severity of VVA symptoms one month after treatment in all groups. The most pronounced effect of the therapy was observed in groups with the use of DRF with the preservation of the effect up to 12 months. In the first and second groups, a statistically significant difference was found in the levels of 2 lipids, in the third – in 4. In the first group, a correlation was found with lipids related with pain and lubrication, in the second – with vaginal pH, in the third – with the index of vaginal health, orgasm, satisfaction and pain.

Conclusions. VVA therapy by DRF and local hormonal treatment triggers an inflammatory cascade in tissues. The use of the strategy of treatment with physical methods of influence has a mechanism of influence similar to the local application of estrogen in VVA. DRF therapy leads to the normalization of the vaginal microbiota and can compete with the use of estrogen in this therapeutic effect.

Keywords: lipid profile, vaginal secretions, vulvovaginal atrophy, molecular markers, mass spectrometry, DRF therapy

For citation: Kazakova SN, Tokareva AO, Novoselova AV, Chagovets VV, Apolikhina IA, Frankevich VE. Changes in vaginal secretion lipidom as a result of therapy in patients with vulvovaginal atrophy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):250–258. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-479>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) – это хроническое прогрессирующее заболевание, которое включает физиологические и анатомические изменения, затрагивающие большие/малые половые губы, преддверие/вход, клитор, влагалище и ткани нижних мочевыводящих путей в результате снижения уровня половых гормонов [1].

Хотя вазомоторные симптомы со временем обычно исчезают, вульвовагинальные симптомы чаще усиливаются и не купируются без лечения. ВВА поражает примерно 50% женщин среднего и старшего возраста [2] и, как сообщается, оказывает пагубное влияние на внешний облик наружных половых органов, межличностные отношения, сексуальное здоровье и общее качество жизни [3]. Женщины зачастую не знают о безопасных и простых подходах в лечении ВВА и, как правило, редко обращаются за медицинской помощью [2].

Половые стероиды являются важными модуляторами развития и поддержания здоровья в целом и половых органов. При их недостатке мочеполовые органы претерпевают изменения. Несмотря на то что низкий уровень эстрогенов после наступления менопаузы приводит к симптомам и признакам ВВА, ряд исследований показывает, что андрогены также важны для физиологии мочеполовой системы женщины [4]. Действительно, недавние исследования показали, что рецепторы к андрогенам уже экспрессируются в структурах, производных из урогенитального синуса, включая влагалище, начиная с первых недель гестации [5].

Клинические проявления ВВА заключаются в снижении тургора и эластичности влагалища, уменьшении размеров малых половых губ, исчезновении складчатости стенок влагалища, эритеме и повышенной рыхлости влагалища с экхимозами и петехиями [6]. Мочевая симптоматика обусловлена общностью эмбриологического происхождения ткани влагалища и уретры/мочевого пузыря, образующих мочеполовой синус [5]. Женщины, страдающие от ВВА, часто сообщают о сухости, уменьшении

смазки, дискомфорте или боли при сексуальной активности, посткоитальном кровотечении, раздражении/жжении/зуде вульвы и/или влагалища и тазовой боли [1].

Терапевтические стратегии первой линии при сексуальной дисфункции, связанной с менопаузой, направлены на устранение модифицируемых факторов риска, но в настоящее время доступно множество вариантов гормонального и негормонального, местного и системного лечения. Лечение следует подбирать индивидуально и своевременно, принимая во внимание тяжесть симптомов, возможные побочные эффекты и личные предпочтения.

Динамическая квадриполярная радиочастота (ДКРЧ) – это неинвазивная процедура, которая используется в различных медицинских и косметических целях, включая лечение снижения тургора кожи, морщин и рубцов. В последние годы ДКРЧ также изучалась в качестве потенциального средства для лечения заболеваний вульвы, таких как вульвовагинальная атрофия (ВВА). В исследовании, опубликованном в журнале женского здоровья в 2017 г., оценивалась эффективность ДКРЧ для лечения ВВА [7]. Исследование показало, что после шести месяцев лечения у женщин наблюдалось значительное улучшение вульвовагинальных симптомов, сексуальной функции и других аспектов качества жизни. Исследователи пришли к выводу, что ДКРЧ является безопасным и эффективным вариантом лечения женщин с ВВА. В другом исследовании оценивалась эффективность ДКРЧ для лечения сухости влагалища и сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе [8]. Было показано, что после трех месяцев лечения у женщин наблюдалось значительное уменьшение сухости влагалища, улучшение сексуальной функции и общего качества жизни. Было подтверждено, что ДКРЧ является безопасным и эффективным методом лечения для женщин в постменопаузе с сухостью влагалища и сексуальной дисфункцией. Лечение ДКРЧ обычно хорошо переносится и не имеет побочных эффектов. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA)

еще не определило безопасность и эффективность использования энергетических устройств, таких как ДКРЧ и лазеры, для терапии симптомов ВВА [9].

ДКРЧ является многообещающим методом лечения заболеваний вульвы, таких как ВВА, и необходимы дальнейшие исследования для определения его безопасности и эффективности в долгосрочной перспективе.

Широкое применение омиксных технологий в настоящее время может способствовать пониманию происходящих процессов на молекулярном уровне. Исследование метаболитов, выделенных из нижних отделов мочеполовой системы женщин в постменопаузе, прошедших лечение ДКРЧ, методом масс-спектрометрии позволит не только определить эффективность и безопасность технологии, но и выявить основные пути патогенеза ВВА, модулируемые данным методом физического воздействия.

Цель исследования – определение особенности липидного профиля влагалищного секрета и его динамические изменения в результате терапии ДКРЧ у пациенток с ВВА в постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводилось на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с декабря 2019 г. по декабрь 2022 г. Все пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Группы наблюдения составили пациентки, обратившиеся за терапией ВВА в климактерическом периоде, прошедшие обследование и соответствующие критериям включения/исключения. В исследовании приняли участие 180 женщин. Средний возраст пациентов составил $52 \pm 4,3$ года.

В 1-ю группу вошло 60 женщин. Было проведено 4 сеанса радиочастотного лечения на аппарате EVATM (Novaclinical, Италия) с вагинальной насадкой по технологии DCRF с временем воздействия 15 мин, температура 38–42 °С, частота 1–1,3 МГц с интервалом 14–16 дней.

Во 2-ю группу вошло 58 женщин. Было проведено 4 сеанса радиочастотного воздействия на аппарате EVATM (Novaclinical, Италия) с вагинальной насадкой по технологии DCRF в режиме радиопорации с кремом эстрадиола 0,5 мг – время воздействия 15 мин, температура 38–42 °С, частота 1–1,3 МГц с интервалом 14–16 дней.

В 3-ю группу вошло 62 женщины. Применялся крем эстрадиола по 0,5 мг по схеме: через день в течение 2 нед., затем 2 раза в неделю до 8 нед.

Всем пациенткам были взяты смывы из влагалища как до лечения, так и через один месяц после курса проводимого лечения.

Критерии включения:

- Возраст пациенток 45–65 лет
- Менопауза в течение 12 мес.
- Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- Неудовлетворительное состояние кожи и слизистых оболочек после предшествующих процедур лазерными, импульсными и низкочастотными радиочастотными аппаратами (фиброз, истончение «пергаментной» кожи)
- Системные заболевания соединительной ткани
- Инфекционные заболевания и заболевания кожи и слизистых оболочек в местах предполагаемого лечения
- Онкологические заболевания
- Предраковые заболевания вульвы
- Сахарный диабет в стадии декомпенсации
- Наличие кардиостимулятора
- Прием обезболивающих в день процедуры.

Перед началом терапии всем пациенткам проводился комплекс стандартных обследований, включающий сбор анамнеза, физикальное и лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза, мазок на флору половых путей (С, В, У) и мазок на онкоцитологию.

Также всем пациентам, включенным в исследование, были проведены следующие специальные методы обследования в 6 точках (до начала лечения и через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после лечения):

- Оценка pH влагалища
- Расчет индекса вагинального здоровья (VH)
- Определение индекса созревания вагинального эпителия
- Исследование сексуальной функции (опросники и анкеты – индекс женской сексуальной функции (FSFI) и анкета по вульвовагинальным симптомам (VSQ))
- Пробы Вальсальвы и кашель
- Степень пролапса и/или пролапса по POP-Q
- Перинеометрия (тонус мышц тазового дна).

В рамках ответов на анкету FSFI пациентка оценивает качество своей сексуальной жизни за последние 4 нед. Полученный индекс позволяет оценить состояние половой функции в баллах с учетом шести ее основных компонентов: наличия полового влечения, степени чувствительности и возбудимости, а также удовлетворенности сексуальной жизнью, интенсивности смазки, оргазмичность, выраженность коитального/посткоитального дискомфорта и боли. Анкета включает 19 вопросов. Максимальный балл – 63 балла, минимальный – 2 балла. Снижение индекса ниже 26,55 пунктов указывает на признаки сексуальной дисфункции.

Для клинических данных каждой группы параметры после лечения (каждая из 5 временных точек) сравнивались с нулевой временной точкой с использованием парных и непарных тестов Манна – Уитни. Изменение клинических параметров для каждой группы в каждый момент времени относительно нулевой точки проверяли на равенство нулю с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение изменений клинических показателей групп 1 и 2 с контрольной группой в каждый момент времени проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Экстракцию липидов из КВС проводили модифицированным методом Фолча [10]: к 200 мкл КВС добавляли 1000 мкл смеси $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2/1 по объему

и выдерживали в ультразвуковой бане 10 мин. После 10 сек пребывания в Vortex образец помещали в центрифугу на 5 мин при 15000 об/мин. Нижний органический слой (100 мкл) переносили в отдельный флакон. К оставшейся смеси добавляли 500 мкл $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2/1 и центрифугировали в течение 5 мин при 15000 об/мин. Нижний органический слой (100 мкл) переносили в заранее выбранный слой и сушили в токе азота, после чего повторно растворяли в 200 мкл IPA/ACN 1/1 по объему. Химические вещества, участвовавшие в экстракции, были марки LC-MS производства Sigma Aldrich, США.

Липидные экстракты анализировали на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия), соединенном с масс-анализатором Maxis Impact qTOF с источником ионов электрораспылением (ESI) (Bruker Daltonics, Германия). Пробы разделяли методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке Zorbax C18 (150 x 2,1 мм, 5 мкм, Agilent, США) с линейным градиентом от 30 до 90%, элюент В (раствор ацетонитрил/изопропанол/вода, 90/8/2 о/о/о, с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония) в течение 20 мин. В качестве элюента А использовали раствор ацетонитрил/вода (60/40, по объему) с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония. Скорость элюирования составляла 40 мкл/мин, а объем вводимого образца составлял 3 мкл. Масс-спектры получали в режиме положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z 100–1700 при следующих настройках: капиллярное напряжение – 4,1 кВ, давление распыляющего газа – 0,7 бар, скорость потока сушильного газа – 6 л/мин, температура сушильного газа – 200 °C.

Обработку данных проводили с помощью свободно распространяемой программы MzMine 3.1 с идентификацией липидов по базам данных LipidMaps [11]. Сравнение липидных профилей в первой и второй точках проводили на основании теста Манна – Уитни. Сравнительный анализ изменения уровня липидов после лечения в каждой группе проводился на основе теста Манна – Уитни. Предельное значение статистической значимости было принято равным 0,05. Уровни липидов описывались в формате $\text{Me} (Q1;Q3)$, где Me – медианное значение, $Q1$ – значение первого квартиля, $Q3$ – значение третьего квартиля. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка R 4.3.1 в среде Rstudio.

Корреляционный анализ изменения уровня липидов между двумя точками и изменения клинических показателей между двумя точками (до лечения и через 1 мес.) проводился в каждой из трех групп отдельно с помощью теста Спирмена. Статистически значимой считали корреляцию с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Целью данной работы являлось определение уровня липидов в отделяемом вагинального секрета. Для этого из каждой группы случайно было выделено по 20 человек, чьи биологические образцы в дальнейшем прошли

масс-спектрометрическое исследование. Клинико-анамнестические данные пациенток, включенных в исследование, представлены в *табл. 1*.

Для оценки значимых изменений клинических симптомов ВВА после проведенного лечения были проанализированы данные анкет опросников, заполненных пациентками через 1, 3, 6, 9, 12 мес. после проведенного лечения. Подробно результаты и табличные данные этого этапа работы были опубликованы нами в 2022 и 2023 гг. [11, 12] а в данном исследовании мы использовали полученные ранее результаты клинических шкал опросников для оценки наличия и силы корреляционной зависимости с компонентами липидома отделяемого влагалища от тех же пациенток в двух точках. Сеансы ДКРЧ хорошо переносились пациентками и были выполнены в полном объеме. Побочных эффектов и/или осложнений во время всех процедур отмечено не было.

В отделяемом вагинального секрета были идентифицированы 69 липидов. Липиды, статистически значимо отличающиеся в 1–3 группах, представлены в *табл. 2, 3, 4* [12].

При анализе полученных данных 1-й группы сильная обратная корреляционная связь была выявлена для Ацетил-L-карнитина и боли, сильная прямая корреляционная связь – для N-гексаноил-гомосеринлактона и lubricации, а слабая – с удовлетворением (*рис. 1*).

● **Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

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

Группа	Возраст, годы	Индекс массы тела, кг/м ²	Длительность менопаузы (годы)
1-я группа (n = 20)	53,9 (5,1)	23,1 (1,4)	5,3 (3,1)
2-я группа (n = 20)	55,8 (5,5)	22,1 (1,2)	5,7 (3,5)
3-я группа (n = 20)	54,9 (4,8)	22,4 (1,1)	5,2 (3,4)

● **Таблица 2.** Первая группа. Статистически значимо различающиеся липиды между двумя точками

● **Table 2.** Group I. Statistically significantly different lipids between two points

Липид	Точка 1	Точка 2	p
PG(12:0/18:4 (6Z,9Z,12Z,15Z))	4,22E5 (3,76E5; 4,57E5)	4,61E05 (4,06E5; 5,27E5)	0,02
N-гексаноил-гомосеринлактон	9,52E3 (4,98E3; 2,03E4)	9,74E3 (5,16E3; 2,55E4)	0,04

● **Таблица 3.** Вторая группа. Статистически значимо различающиеся липиды между двумя точками

● **Table 3.** Group II. Statistically significantly different lipids between two points

Липид	Точка 1	Точка 2	p
LTV4-диметиламид	1,85E6 (1,26E6; 2,76E6)	1,23E6 (1,17E6; 1,39E6)	0,005
N-гидрокси-арахидоноиламин	1,54E6 (8,72E5; 2,53E6)	9,05E5 (8,55E05; 9,78E05)	0,006

● **Таблица 4.** Третья группа. Статистически значимо различающиеся липиды между двумя точками

● **Table 4.** Group III. Statistically significantly different lipids between two points

Липид	Точка 1	Точка 2	p
DG 18:0/16:0	1,17E5 (1,04E5; 1,24E5)	1,28E5 (1,24E5; 1,36E5)	0,01
PC 12:0/14:1	2,94E7 (2,23E7; 3,42E7)	2,49E7 (1,92E7; 2,85E7)	0,02
PC 12:0/18:2	3,08E3 (1,22E3; 8,89E3)	1,10E4 (5,93E3; 6,91E4)	0,01
8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновая кислота	6,47E3 (1,00E2; 1,02E5)	1,00E2 (1,00E2; 8,84E4)	0,01

Во второй группе сильная прямая корреляционная связь была выявлена для pH и FАНFА 18:0/5-О-18:0, средняя – для LPS О-20:0; сильная обратная корреляционная связь – для pH и N-гидрокси-арахидоноламина, средняя – для PS 14:0/12:0, слабая – для PC 12:0/14:1 и LTB4 диметиламида (рис. 2).

В 3-й группе корреляционная связь была выявлена для индекса вагинального здоровья (ИВЗ), ИЖСФ, оргазма, удовлетворения и боли с рядом соединений, представленных на рис. 3, а именно: средняя прямая корреляционная связь между ИВЗ и DG 18:0/16:0/0:0, оргазма и боли с PC 12:0/18:3; слабая – боли и PC 12:0/18:2; средняя обратная корреляционная связь ИЖСФ, оргазма, удовлетворения и PC 12:0/14:1, PG 12:0/18:4, оргазма, удовлетворения и 8,12-дигидрокси-9-хлор-5Z,10Z,14Z,17Z-эйкозатетраеновой кислоты; слабая обратная корреляционная связь удовлетворения и PG 12:0/18:4 (рис. 3).

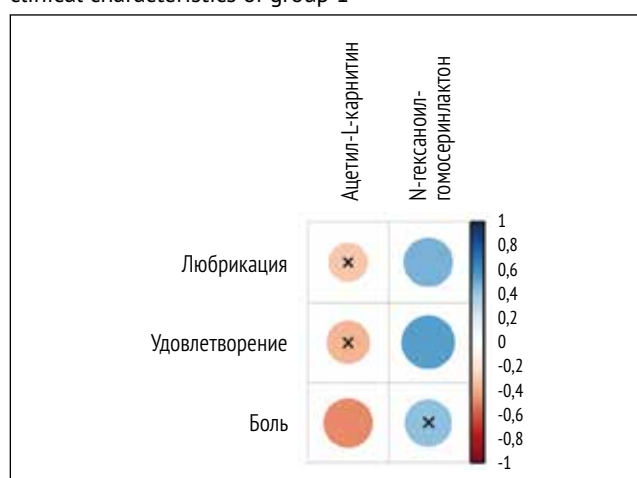
ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных лабораторных данных обращает на себя внимание увеличение во всех трех группах относительной концентрации липидов, являющихся предшественниками арахидоновой кислоты. Появление воспалительного ответа во влагалище после проведенного лечения как местными эстрогенами, так и ДКРЧ несет ключевую роль в восстановлении слизистой и подлежащих тканей от атрофических процессов. При использовании ДКРЧ мы обнаружили схожие процессы, что и при местном воздействии эстрогенов, являющихся вазоактивными гормонами. Воздействие радиочастотной волны, так же как и терапия эстрогенами, затрагивает коллаген, входящий в состав влагалищной стенки и эндотелия сосудов, что способствует улучшению кровоснабжения. При проведении ДКРЧ терапевтический эффект удастся достичь благодаря процессам, основанным на управляемом воспалительном ответе в стенке влагалища. Анализ липидома влагалища в группах, прошедших местную терапию эстрогенами и ДКРЧ, наглядно отображает эти процессы [11].

Нами была обнаружена важная роль 8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновой кислоты в смывах влагалища. Этот эйкозаноид, полученный в результате

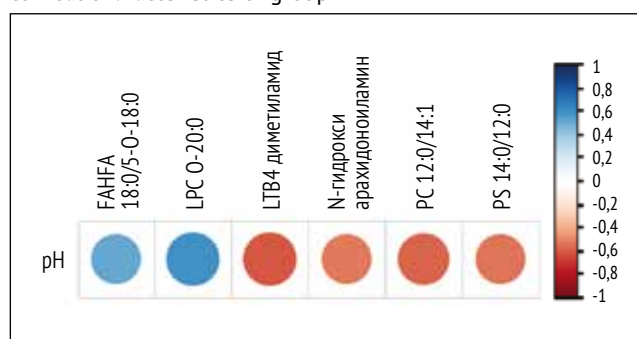
● **Рисунок 1.** Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик 1-й группы

● **Figure 1.** Correlation analysis between the metabolites and clinical characteristics of group 1



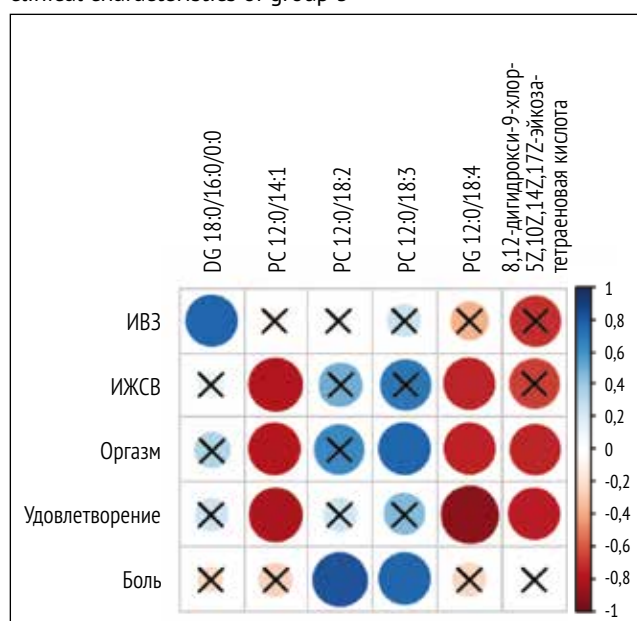
● **Рисунок 2.** Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик 2-й группы

● **Figure 2.** Correlation analysis between the metabolites and clinical characteristics of group 2



● **Рисунок 3.** Корреляционный анализ метаболитов и клинических характеристик 3-й группы

● **Figure 3.** Correlation analysis between the metabolites and clinical characteristics of group 3



метаболизма арахидоновой кислоты, может играть роль в регуляции воспаления и иммунных реакций в тканях влагалища. В целом известно, что эйкозаноиды, такие как простагландины и лейкотриены, играют решающую роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов в женской репродуктивной системе, включая овуляцию, имплантацию, беременность и роды. Например, простагландины, продуцируемые телом и шейкой матки, участвуют в инициировании и течении родов, а лейкотриены вовлечены в патогенез эндометриоза и других гинекологических заболеваний. В то время как конкретная роль 8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновой кислоты в физиологии и патологии влагалища еще предстоит определить, ее потенциальное участие в регуляции воспаления и иммунных реакций позволяет предположить, что это может быть релевантной молекулой для изучения в контексте вагинального здоровья [13]. Влагалище представляет собой сложный и динамичный орган, который подвергается циклическим изменениям в ответ на гормональные колебания и населен разнообразными микробными сообществами. Состав и активность этой микробиоты могут влиять на здоровье и заболевания влагалища, а дисбактериоз или дисбаланс в этих сообществах связаны с такими состояниями, как бактериальный вагиноз и вагинальные дрожжевые инфекции. Учитывая известную роль арахидоновой кислоты и ее метаболитов в воспалении и иммунной регуляции, возможно, что 8,12-дигидрокси-9-хлор-эйкозатетраеновая кислота может играть роль в модуляции иммунных реакций или микробных сообществ во влагалище.

Кроме того, еще одно статистически значимое соединение – диметиламид LTB₄ (LTB₄-DM) представляет собой синтетическое производное лейкотриена B₄ (LTB₄), мощного провоспалительного эйкозаноида, который участвует в различных физиологических и патологических процессах, включая иммуномодуляцию, воспаление и инфекцию [14]. LTB₄-DM может оказывать противомикробное и иммуномодулирующее действие на влагалище, что может сделать его перспективным кандидатом для разработки новых методов лечения гинекологических инфекций [15].

Статистически значимое соединение PG 12:0/18:4 относится к простагландину E₁ (PGE₁), который представляет собой эйкозаноид, полученный в результате метаболизма арахидоновой кислоты, и играет критическую роль в регуляции различных физиологических процессов в женских половых путях. В матке PGE₁ участвует в регуляции менструального цикла, имплантации и родах. Во время менструального цикла PGE₁ действует совместно с другими гормонами, чтобы подготовить матку к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Во влагалище PGE₁ участвует в регуляции вагинальной смазки и предотвращении сухости влагалища, которая является распространенным симптомом менопаузы, что и показывают наши данные. Было высказано предположение, что PGE₁ может быть полезным терапевтическим средством для лечения сухости влагалища и других симптомов менопаузы. В целом PGE₁ играет критическую роль в регуляции

различных физиологических процессов в женских половых путях, и его нарушение регуляции связано с различными гинекологическими расстройствами, включая бесплодие, эндометриоз и преждевременные роды [16].

Статистически значимый липид PC 12:0/14:1 относится к классу фосфатидилхолинов, типу фосфолипидов, являющихся основным компонентом клеточных мембран. Фосфатидилхолины присутствуют во всех тканях, включая женские половые пути, и исследования показывают, что они могут играть большую роль в различных процессах, связанных с репродуктивным здоровьем женщин [17].

Таким образом, можно предположить, что стратегии терапии ВВА, включающие как радиочастотное воздействие (ДКРЧ), так и местное гормональное лечение, приводят к воспалительному ответу в тканях мочевого пузыря и, вероятно, способствуют этим увеличению количества фибробластов, росту кровеносных сосудов (неоангиогенез) и жировой ткани, экспрессии коллагена. Можно предположить, что воспалительный компонент является ключевым в достижении эффективности при терапии ВВА. Присутствие воспалительного ответа во всех группах исследования наглядно демонстрирует, что стратегия лечения физическими методами воздействия имеет схожий с местным применением эстрогенов механизм влияния при ВВА и тем самым доказывает эффективность ДКРЧ у данного контингента пациенток. При этом исключается влияние гормональной терапии, включающее риск для группы женщин с онкологической и тромбогенной настроенностью.

Очень важным отличием группы ДКРЧ от группы местного лечения эстрогенами явилось выделение у нее двух специфических липидов: Ацетил-L-карнитина и N-гексаноил-гомосеринлактона.

N-гексаноил-гомосеринлактон (C6-HSL) представляет собой тип молекулы-аутоиндуктора, который играет важную роль в регуляции экспрессии генов у некоторых бактерий, особенно у грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*. Аутоиндукторы – это небольшие сигнальные молекулы, которые вырабатываются и высвобождаются бактериями для связи с другими бактериями в их популяции посредством процесса, называемого чувством кворума [18]. Чувство кворума позволяет бактериям отслеживать плотность своей популяции и координировать свое поведение в ответ на изменения в окружающей среде. Когда концентрация молекул-аутоиндукторов, таких как C6-HSL, достигает определенного порога, это вызывает изменения в экспрессии генов и поведении, которые координируются во всей популяции бактерий.

Исследования показали, что *G. vaginalis* и другие бактерии, связанные с БВ, продуцируют аутоиндукторы, в т. ч. N-ацилгомосеринлактоны, которые могут модулировать экспрессию факторов вирулентности и образование биопленок [19]. Было высказано предположение, что чувство кворума может играть роль в переходе от здорового микробиома влагалища к дисбиотическому, а также в сохранении БВ.

Кроме того, воспаление вагинального эпителия может влиять на чувство кворума в вагинальной микробиоте.

Например, исследование, опубликованное в *Journal of Infectious Diseases*, показало, что вагинальные эпителиальные клетки могут продуцировать сигнальные молекулы, которые могут модулировать чувство кворума у *G. vaginalis*, потенциально влияя на его поведение в вагинальной среде [20]. В целом, хотя роль чувства кворума во влагалище все еще является областью активных исследований, есть основания полагать, что оно может играть роль в патогенезе бактериального вагиноза и регуляции вагинальной микробиоты.

Таким образом, можно предположить, что терапия ДКРЧ путем регуляции местного воспалительного ответа способствует нормализации микробиоты влагалища и может конкурировать по данному терапевтическому эффекту с применением эстрогенов. Прямая корреляционная зависимость таких субъективных характеристик, как lubricация и чувство удовлетворения и метаболита C6-HSL, наглядно отображают нормализацию вагинального биотопа в результате терапии ДКРЧ.

Ацетил-L-карнитин (ALCAR) представляет собой природное производное аминокислоты, которое участвует в энергетическом обмене и транспорте липидов в организме. Он синтезируется в митохондриях, клеточных органеллах, ответственных за выработку энергии, и играет роль в транспорте жирных кислот через митохондриальную мембрану. ALCAR изучали на предмет его потенциальной роли в лечении женской сексуальной дисфункции. Исследование, опубликованное в журнале женского здоровья, показало, что добавки ALCAR улучшают сексуальную функцию, включая возбуждение и lubricацию, у женщин с гипоактивным расстройством полового влечения [21]. Было показано, что ALCAR может усиливать функцию нервов и кровеносных сосудов, участвующих в сексуальной реакции, он может иметь потенциальное терапевтическое применение при лечении вульводинии, хронического болевого расстройства, поражающего вульву или наружные половые органы у женщин [22].

Интерес представляет результат корреляционного анализа второй группы, включающей как терапевтическое воздействие ДКРЧ, так и местное применение эстрогенов. Данная стратегия лечения отображает совокупность патогенетических механизмов радиоволнового и гормонального воздействия. Сильная обратная корреляционная связь pH и N-гидрокси-арахидоноиламина, средняя – для PS 14:0/12:0, слабая – для PC 12:0/14:1 и LTB4 диметиламида отображают позитивный вклад воспалительного ответа, описанного нами выше. Сильная же прямая корреляционная связь pH и FАНFА 18:0/5-О-18:0 и средняя – для LPC О-20:0 отображают воздействие проводимой комбинированной терапии на микробиом влагалища.

Лизофосфатидилхолин (LPC) представляет собой тип фосфолипидов, который играет решающую роль в различных физиологических и патологических процессах в организме человека. Было показано, что LPC участвует в регуляции воспаления, клеточной пролиферации и апоптоза, помимо других функций. В женской репродуктивной системе LPC был определен как важный игрок

в вагинальном микробиоме, который играет решающую роль в поддержании здоровья влагалища. LPC О-20:0 представляет собой специфическую форму LPC, которая, как было обнаружено, присутствует в значительных количествах в вагинальных выделениях здоровых женщин. Исследования показали, что уровни LPC О-20:0 в вагинальных выделениях значительно выше у женщин со здоровым микробиомом влагалища по сравнению с женщинами с дисбактериозом или другими вагинальными инфекциями. Это говорит о том, что LPC О-20:0 может играть роль в поддержании здорового микробиома влагалища [23].

Вагинальный микробиом состоит из сложного сообщества микроорганизмов, включая бактерии, грибы и вирусы. Эти микроорганизмы играют решающую роль в поддержании здоровья влагалища, регулируя pH, предотвращая колонизацию патогенными организмами и модулируя иммунный ответ. Нарушения вагинального микробиома, например, вызванные приемом антибиотиков или гормональными изменениями, могут привести к чрезмерному росту патогенных бактерий и повышенному риску вагинальных инфекций и других проблем с репродуктивным здоровьем [24]. Наличие корреляционной связи LPC О-20:0 с pH в нашем исследовании подтверждает значимость лизофосфатидилхолинов в вагинальном микробиоме и его зависимость от воздействия ДКРЧ.

Эфиры жирных кислот и гидроксигирных кислот (FАНFА) представляют собой недавно открытый класс липидов, которые, как было показано, играют важную роль в метаболизме и воспалении. Среди различных типов FАНFА, FАНFА 18:0/5-О-18:0 является уникальным липидом, который, как было установлено, играет решающую роль в репродуктивном здоровье женщин. FАНFА 18:0/5-О-18:0 вырабатывается жировой тканью и играет роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, а также чувствительности к инсулину. Недавние исследования также показали, что FАНFА 18:0/5-О-18:0 может играть роль в регулировании женской репродуктивной функции, включая функцию яичников, фертильность и исходы беременности. FАНFА 18:0/5-О-18:0 присутствует во влагалище и может играть роль в регуляции вагинального микробиома [25].

Таким образом, липидом группы комбинированного лечения (ДКРЧ и эстрогены) отображает те же процессы, которые описаны отдельно в группах изолированного радиоволнового лечения ДКРЧ и местной монотерапии эстрогенами, а именно увеличение воспалительного компонента, необходимого для достижения целей лечения ВВА и стабилизации микробиома влагалища.

Опираясь на полученные данные, можно предполагать, что ДКРЧ, помимо терапевтических эффектов, опосредованных реализацией местного воспаления, оказывает влияние и на микробиом влагалища. Данное наблюдение доказывает, что эффективность лечения ДКРЧ может быть сопоставима с применением эстрогенов, но исключает побочное воздействие последних.

Современный подход к анализу полученных данных, основанный на классическом клиническом наблюдении

и омиксных технологиях, позволил достичь поставленной цели исследования и наглядно показать высокую эффективность ДКРЧ на фоне отсутствия каких-либо побочных эффектов и выявить основные патогенетические звенья при радиоволновом воздействии на биотоп влагалища в постменопаузе.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование было направлено на изучение метаболитов методом масс-спектрометрии, выделенных из нижних отделов мочеполовой системы женщин в постменопаузе, прошедших лечение ДКРЧ. Данный подход позволил нам не только определить эффективность и безопасность технологии, но и выявить основные пути патогенеза ВВА, модулируемые данным методом физического воздействия.

Анализ полученных данных, сочетающий классическое клиническое наблюдение и омиксные технологии, позволил достичь поставленной цели исследования и наглядно показал высокую эффективность ДКРЧ на фоне отсутствия каких-либо побочных эффектов и выявил основные патогенетические звенья при радиоволновом воздействии на биотоп влагалища в постменопаузе.

При терапии ВВА путем радиочастотного воздействия (ДКРЧ) и местного гормонального лечения происходит запуск воспалительного каскада в тканях

мочевыделительных путей что, вероятно, приводит к увеличению количества фибробластов, росту кровеносных сосудов (неоангиогенез) и жировой ткани, экспрессии коллагена. Воспалительный компонент с большой вероятностью является ключевым в достижении эффективности при терапии ВВА. Применение стратегии лечения физическими методами воздействия имеет схожий с местным применением эстрогенов механизм влияния при ВВА. При этом исключаются возможные осложнения от гормональной терапии, включающие риск для группы женщин с онкологической и тромбогенной настроженностью. Также радиоволновая терапия ДКРЧ посредством регуляции местного воспалительного ответа приводит к нормализации микробиоты влагалища и может конкурировать по данному терапевтическому эффекту с применением эстрогенов.

Современный подход к анализу полученных данных, основанный на классическом клиническом наблюдении и омиксных технологиях, позволил достичь поставленной цели исследования и наглядно показать высокую эффективность ДКРЧ на фоне отсутствия каких-либо побочных эффектов и выявить основные патогенетические звенья при радиоволновом воздействии на биотоп влагалища в постменопаузе.

Поступила / Received 10.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.11.2023
Принята в печать / Accepted 21.11.2023



Список литературы / References

- Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014;17(5):557–563. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.946279>.
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>.
- Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36–44. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.647840>.
- Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, Goldstein I, Kim NN. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):558–571. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.005>.
- Cunha GR, Kurita T, Cao M, Shen J, Robboy S, Baskin L. Molecular mechanisms of development of the human fetal female reproductive tract. *Differentiation*. 2017;97:54–72. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2017.07.003>.
- DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakina AG, Kumar M, Bobula J. The Association between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *J Women's Heal*. 2015;24(9):713–722. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5177>.
- Vicariotto F, Seta FDE, Faoro V, Raichi M. Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):342–349. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04072-2>.
- Maia RR, Sarmento AC, Silva RMVD, Carreiro EM, Farias SLQ, Soares CD et al. Comparative effects of fractional radiofrequency and microneedling on the genitalia of postmenopausal women: Histological and clinical changes. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100117. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100117>.
- ACOG Committee Opinion No. 378: Vaginal "rejuvenation" and cosmetic vaginal procedures. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):737–738. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000263927.82639.9b>.
- Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957;226(1):497–509. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)64849-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)64849-5).
- Казакова СН, Аполихина ИА, Чаговец ВВ, Франкевич ВЕ, Тетерина ТА, Токарева АО. Липидомный анализ цервикального жидкости у пациенток с вульвовагинальной атрофией при воздействии динамической квадриполярной радиочастоты. *Акушерство и гинекология*. 2022;12(1):132–139. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.251>.
- Казакова СН, Аполихина ИА, Чаговец ВВ, Франкевич ВЕ, Тетерина ТА, Токарева АО. Lipidome analysis of cervicovaginal fluid in patients with vulvovaginal atrophy under exposure to dynamic quadripolar radiofrequency. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;12(1):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.251>.
- Казакова СН, Аполихина ИА, Тетерина ТА, Макарова ЛН. Клиническая эффективность применения динамической квадриполярной радиочастотной терапии у женщин с вульвовагинальной атрофией в постменопаузе. *Фарматека*. 2023;30(4-5):43–54. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.43-54>.
- Казакова СН, Аполихина ИА, Тетерина ТА, Макарова ЛН. Clinical effectiveness of dynamic quadripolar radiofrequency therapy in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *Pharmateca*. 2023;30(4-5):43–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.43-54>.
- Powell WS, Rokach J. Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5-oxo-EET. *Prog Lipid Res*. 2005;44(2-3):154–183. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2005.04.002>.
- Crooks SW, Stockley RA. Leukotriene B4. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998;30:173–178. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(97\)00123-4](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(97)00123-4).
- Borgdorff H, van der Veer C, van Houdt R, Alberts CJ, de Vries HJ, Bruisten SM et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS ONE*. 2017;12(7):1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181135>.
- Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J Biol Chem*. 2007;282(16):11613–11617. <https://doi.org/10.1074/jbc.R600038200>.
- Vance DE, Vance JE. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Amsterdam: Elsevier Science; 2008.
- Schauder S, Shokat K, Surette MG, Bassler BL. The LuxS family of bacterial auto-inducers: Biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule. *Mol Microbiol*. 2001;41(2):463–476. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02532.x>.
- Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial quorum sensing: Its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11):a012427. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012427>.
- Donabedian H. Quorum sensing and its relevance to infectious diseases. *J Infect*. 2003;46(4):207–214. <https://doi.org/10.1053/jinf.2002.1120>.
- Steiner AZ, Long DL, Tanner C, Herring AH. Effect of vaginal lubricants on natural fertility. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):44–51. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825b87ae>.

22. Dehpahni MF, Chehri K, Azadbakht M. Therapeutic effects of silver nanoparticle and L-carnitine on aerobic vaginitis in mice: an experimental study. *BiolImpacts*. 2022;12(1):33–42. <https://doi.org/10.34172/bi.2021.22037>.
23. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial Vaginosis and the Cervicovaginal Immune Response. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(6):555–563. <https://doi.org/10.1111/aji.12264>.
24. Mirmonsef P, Gilbert D, Zariffard MR, Hamaker BR, Kaur A, Landay AL et al. The Effects of Commensal Bacteria on Innate Immune Responses in the Female Genital Tract. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(3):190–195. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00943.x>.
25. Amabebe E, Anumba DOC. The vaginal microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – С.Н. Казакова, И.А. Аполихина
 Написание текста – С.Н. Казакова, А.О. Токарева, А.В. Новоселова
 Сбор и обработка материала – С.Н. Казакова, А.О. Токарева, А.В. Новоселова
 Статистическая обработка – А.О. Токарева, А.В. Новоселова, В.В. Чаговец, В.Е. Франкевич
 Редактирование – И.А. Аполихина

Contribution of the authors:

Study concept and design – Svetlana N. Kazakova, Inna A. Apolikhina
 Text development – Svetlana N. Kazakova, Alisa O. Tokareva, Anastasia V. Novoselova,
 Collection and processing of material – Svetlana N. Kazakova, Alisa O. Tokareva, Anastasia V. Novoselova
 Statistical processing – Alisa O. Tokareva, Anastasia V. Novoselova, Vitaliy V. Chagovets, Vladimir E. Frankevich
 Editing – Inna A. Apolikhina

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Казакова Светлана Николаевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-1273-213X>; s-juice@mail.ru

Токарева Алиса Олеговна, к.ф.-м.н., специалист лаборатории метаболомики и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5918-9045>; alisa.tokareva@phystech.edu

Новоселова Анастасия Викторовна, научный сотрудник лаборатории метаболомики и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4023-5256>; aequus@ro.ru

Чаговец Виталий Викторович, к.ф.-м.н., заведующий лабораторией метаболомики и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-5120-376X>; v_chagovets@oparina4.ru

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>; i_apolikhina@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич, д.ф.-м.н., заместитель директора по науке, заведующий отделом системной биологии в репродукции Института трансляционной медицины, Национальный исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>; v_frankevich@oparina4.ru

Information about the authors:

Svetlana N. Kazakova, Postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1273-213X>; s-juice@mail.ru

Alisa O. Tokareva, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Specialist of the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5918-9045>; alisa.tokareva@phystech.edu

Anastasia V. Novoselova, Researcher at the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4023-5256>; aequus@ro.ru

Vitaliy V. Chagovets, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Head of the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5120-376X>; v_chagovets@oparina4.ru

Inna A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology at the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>; i_apolikhina@oparina4.ru

Vladimir E. Frankevich, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Deputy Director of Science, Head of the Department of Systems Biology in Reproduction at the Institute of Translational Medicine, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>; v_frankevich@oparina4.ru

Акушерские и перинатальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции в I и II триместрах беременности

Н.Ф. Хворостухина[✉], Khvorostukhina-NF@yandex.ru, Д.И. Шевелева, Д.А. Новичков, Н.Н. Степанова, Г.С. Суворова, О.С. Однокозова, Ю.К. Ахмедова

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Резюме

Введение. Ведение беременных в условиях распространения новой коронавирусной инфекции стало приоритетной задачей врачей всех специальностей, поскольку именно с этой патологией в настоящее время ассоциируется увеличение частоты неблагоприятных исходов гестации.

Цель. Изучить акушерские и перинатальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции в I и II триместрах беременности.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование историй родов женщин после перенесенной коронавирусной инфекции за 2021 г. 1-ю группу (n = 26) составили пациентки с перенесенной инфекцией COVID-19 в I триместре, 2-ю группу (n = 30) – во II. 3-я группа представлена относительно здоровыми женщинами (n = 35). Статистический анализ выполнен при помощи пакетов Statistica 7.0, SPSS 17, а также статистических функций MS Excel 2013.

Результаты и обсуждение. Течение беременности после инфекции COVID-19, перенесенной в I и II триместрах, ассоциируется с повышенным риском формирования плацентарной недостаточности (соответственно 26,9 и 30%), развития симптомов угрожающего прерывания (61,5 и 46,7%), анемии (38,5 и 43,3%), гестационной артериальной гипертензии (15,4 и 16,7%), бактериального вагиноза (19,2 и 20,0%), преждевременного разрыва плодных оболочек (34,6 и 16,7%), с превалированием срочных родов, но увеличением преждевременных (13,3%) и оперативных родов (36,7%) при манифестации заболевания во II триместре. Новорожденные матерей с инфекцией COVID-19 чаще рождаются в состоянии асфиксии (65,4 и 53,3%). В структуре перинатальной патологии преобладают церебральная ишемия (42,3 и 40%), перинатально гипоксическое поражение центральной нервной системы (19,2 и 23,3%), неонатальная желтуха (11,5 и 23,3%), внутриутробная пневмония (15,4 и 10,0%), врожденные аномалии развития (7,7 и 30,0%; $p^{1-2} = 0,04$).

Заключение. Результаты исследования еще раз подтвердили необходимость дальнейшего изучения проблемы для поиска мер по снижению акушерских и перинатальных осложнений у женщин после перенесенной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, беременность, I и II триместры, осложнения и исходы гестации, заболеваемость новорожденных

Для цитирования: Хворостухина НФ, Шевелева ДИ, Новичков ДА, Степанова НН, Суворова ГС, Однокозова ОС, Ахмедова ЮК. Акушерские и перинатальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции в I и II триместрах беременности. *Медицинский совет.* 2023;17(23):259–267. <https://doi.org/10.21518/ms2023-472>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obstetric and perinatal outcomes after a new coronavirus infection in the first and second trimesters of pregnancy

Nataliya F. Khvorostukhina[✉], Khvorostukhina-NF@yandex.ru, Darya I. Sheveleva, Denis A. Novichkov, Natalya N. Stepanova, Galina S. Suvorova, Oksana S. Odnokozova, Yulia K. Akhmedova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Introduction. The management of pregnant women in the conditions of the spread of a new coronavirus infection has become a priority task for doctors of all specialties, since it is with this pathology that an increase in the frequency of unfavorable gestation outcomes is currently associated. The aim of the study: to study obstetric and perinatal outcomes after a new coronavirus infection in the I and II trimesters of pregnancy.

Objective. To study the features of the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in ICI, depending on the method of delivery.

Materials and methods. A comparative study of the birth histories of women after coronavirus infection in 2021 was carried out. Group 1 (n = 26) consisted of patients with COVID-19 infection in the first trimester, group 2 (n = 30) – in the second trimester. The 3rd group is represented by relatively healthy women (n = 35). Statistical analysis was performed using the Statistica 7.0, SPSS 17 packages, as well as the statistical functions of MS Excel 2013.

Results and discussion. The course of pregnancy after COVID-19 infection suffered in the first and second trimesters is associated with an increased risk of placental insufficiency (26.9 and 30%, respectively), the development of symptoms of threatening termination (61.5 and 46.7%), anemia (38.5 and 43.3%), gestational hypertension (15.4 and 16.7%), bacterial vaginosis (19.2 and 20.0%), premature rupture of fetal membranes (34.6 and 16.7%), with the prevalence of urgent labor, but an increase in premature (13.3%) and operative labor (36.7%) with the manifestation of the disease in the second trimester. Newborns of mothers with COVID-19 infection are more often born in a state of asphyxia (65.4 and 53.3%). The structure of perinatal pathology is dominated by cerebral ischemia (42.3 and 40%), perinatal hypoxic damage to the central nervous system (19.2 and 23.3%), neonatal jaundice (11.5 and 23.3%), intrauterine pneumonia (15.4 and 10.0%), congenital malformations (7.7 and 30.0%; $p^{1-2} = 0.04$).

Conclusion. The results of the study once again have confirmed the need for further study of the problem in order to find measures to reduce obstetric and perinatal complications in women after COVID-19 infection.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19; pregnancy; I and II trimesters; complications and outcomes of gestation; morbidity of newborns

For citation: Khvorostukhina NF, Sheveleva DI, Novichkov DA, Stepanova NN, Suvorova GS, Odnokozova OS, Akhmedova YuK. Obstetric and perinatal outcomes after a new coronavirus infection in the first and second trimesters of pregnancy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):259–267. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-472>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ведение беременных в условиях распространения новой коронавирусной инфекции стало приоритетной задачей врачей всех специальностей во всем мире, поскольку именно с этой патологией в настоящее время ассоциируется увеличение частоты неблагоприятных исходов гестации [1–3]. Следует отметить, что с самого начала пандемии беременные женщины были включены в группу высокого риска материнской заболеваемости и смертности, в связи с физиологическими особенностями перестройки иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [4–6]. Также известно, что беременные женщины входят в зону высокого риска тяжелого течения респираторных заболеваний, что зачастую диктует необходимость их госпитализации и лечения в отделениях интенсивной терапии и реанимации [7–9].

На сегодняшний день опубликовано достаточное количество систематических обзоров, несколько когортных исследований и научных работ, в которых детально представлены особенности течения инфекции SARS-CoV-2, с точки зрения материнских и перинатальных показателей [7, 10–12]. Результаты многих исследований наглядно демонстрируют значительное увеличение частоты неблагоприятных исходов для матери, плода и новорожденного при наличии у беременных клинических симптомов новой коронавирусной инфекции в сравнении с бессимптомным течением заболевания [13, 14].

Вместе с тем, несмотря на огромное количество публикаций, посвященных влиянию вируса SARS-CoV-2 на течение беременности в период манифестации заболевания, изучению отдаленных последствий влияния новой коронавирусной инфекции, перенесенной на различных сроках гестации, на акушерские и перинатальные исходы уделено недостаточное внимание [14–16].

Цель – изучить акушерские и перинатальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции в I и II триместрах беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное исследование историй родов женщин после перенесенной коронавирусной инфекции на различных сроках гестации, по данным Перинатального центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» за 2021 г. В течение года всего зарегистрировано 137 случаев родоразрешения женщин после перенесенной инфекции COVID-19, из них в I триместре заболевание было диагностировано у 26 женщин (19,0%), во II триместре – у 30 (21,9%). Максимальное число беременных переболели COVID-19 в III триместре – каждая вторая – 69/137 (50,4%), а при доношенном сроке гестации инфекция COVID-19 зафиксирована у минимального числа женщин – 12/137 (8,7%).

Пациентки с перенесенной инфекцией COVID-19 в I триместре составили 1-ю группу ($n = 26$). Беременные, у которых заболевание диагностировалось во II триместре, были включены во 2-ю группу ($n = 30$). Контрольная 3-я группа была представлена относительно здоровыми женщинами, при отсутствии признаков перенесенной вирусной инфекции в течение гестации ($n = 35$). Критерии включения в 1-ю и 2-ю группы: информированное согласие пациентки на проведение исследования; одноплодная беременность при сроках гестации 22–40 нед.; наличие в анамнезе клинических и лабораторных признаков перенесенной новой коронавирусной инфекции при настоящей беременности в сроки гестации до 12 нед. (1-я группа) и от 13 до 24 нед. (2-я группа). Для 3-й группы контроля необходимыми условиями стали: одноплодная беременность, с неосложненным течением, завершившаяся срочными родами; отсутствие у беременной выраженной генитальной и соматической патологии. Критериями исключения из исследования во всех группах являлись: многоплодная беременность; осложнения гестации, ассоциированные с другими вирусными инфекциями и экстрагенитальными заболеваниями.

Работа выполнялась после одобрения этического комитета и получения добровольного информированного

согласия женщин. Изучали анамнез беременных в группах, сопутствующие гинекологические и соматические заболевания, особенности течения и осложнения настоящей беременности, сроки и методы родоразрешения. Перинатальные исходы анализировали по основным антропометрическим параметрам детей (вес, рост), состоянию их при рождении (шкала Апгар), частоте и структуре заболеваемости новорожденных в группах.

Статистический анализ выполнен при помощи пакетов Statistica 7.0, SPSS 17, а также статистических функций MS Excel 2013. Количественные данные были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова и объединялись в вариационные ряды. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Номинальные данные указывали в виде абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Для сравнения номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона, статистические различия признавались при получении значения, превышающего критическое. Для оценки степени статистических различий между номинальными данными дополнительно применяли расчет показателей отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) с 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным нашего перинатального центра удельный вес женщин, которые перенесли инфекцию COVID-19 в I (n = 26) и II (n = 30) триместрах гестации от общего числа родоразрешенных беременных после лечения заболевания в 2021 г. (n = 137), не имел между собой значимых различий ($p = 0,55$). Вместе с тем и в I, и во II триместрах у пациенток превалировала легкая форма клинического течения инфекции COVID-19: в 1-й группе – 22/26 (84,6%), во 2-й группе – 23/30 (76,7%), что имело существенные отличия с частотой встречаемости среднетяжелых форм коронавирусной инфекции в группах: в 1-й группе – в 5,5 раза ($\chi^2 = 24,92$, $p < 0,001$; RR 5,5 95% ДИ 2,20; 13,75), во 2-й – в 3,3 раза ($\chi^2 = 17,07$, $p < 0,001$; RR 3,29 95% ДИ 1,67; 6,47), но при отсутствии статистической разницы при сравнении этих параметров между группами ($p = 0,46$).

Беременные всех групп были сопоставимы по возрасту и числу родов в анамнезе (табл. 1). При этом во 2-й и 3-й группах незначительно превалировали первородящие женщины, а в 1-й группе – повторнородящие. Удельный вес предшествующих абортотворов во всех группах не имел существенной разницы, а частота самопроизвольных выкидышей в 1-й (7/26 (26,9%), ($\chi^2 = 10,65$, $p^{1-3} = 0,002$)) и 2-й (7/30 (23,3%), ($\chi^2 = 9,15$, $p^{1-3} = 0,003$)) группах статистически значимо превышала показатель 3-й группы контроля (табл. 1). В структуре генитальной патологии, независимо от сроков манифестации

инфекции COVID-19, практически у каждой второй пациентки имела место доброкачественная цервикальная патология: 1-я группа – 15/26 (57,7%), ($\chi^2 = 20,05$, $p^{1-3} < 0,001$; OR 26,50 95% ДИ 4,43; 114,3), 2-я группа – 20/30 (66,7%), ($\chi^2 = 26,80$, $p^{1-3} < 0,001$; OR 33,0 95% ДИ 6,55; 166,2). Статистически значимые различия в 1-й группе в сравнении с контрольными данными прослежены по частоте встречаемости в анамнезе миомы матки ($\chi^2 = 4,25$, $p^{1-3} = 0,04$) и хирургического лечения новообразований яичников ($\chi^2 = 5,76$, $p^{1-3} = 0,02$). В то же время воспалительные заболевания органов малого таза и мастопатия чаще встречались в анамнезе беременных 2-й группы ($\chi^2 = 6,28$, $p^{2-3} = 0,01$; OR 10,35 95% ДИ 1,19; 89,8).

Среди сопутствующей соматической патологии у беременных 1-й и 2-й групп значимые различия по отношению к 3-й группе контроля получены по частоте встречаемости миопии, заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит), очагов хронической инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ринит) и перенесенных операций по поводу острого аппендицита (табл. 1). Ожирение ($\chi^2 = 3,06$, $p^{1-2} = 0,08$; OR 4,20 95% ДИ 0,77; 22,99) и гипотиреоз ($\chi^2 = 1,41$, $p^{1-2} = 0,24$; OR 3,78 95% ДИ 0,37; 38,82) в 3,5 раза чаще диагностировались у пациенток, перенесших инфекцию COVID-19 в I триместре. А в группе беременных с клиническими проявлениями коронавирусной инфекции во II триместре в 3 раза чаще выявлялся пиелонефрит ($\chi^2 = 2,53$, $p^{1-2} = 0,11$; OR 3,65 95% ДИ 0,69; 19,45) и в 2 раза заболевания желудочно-кишечного тракта ($\chi^2 = 0,36$, $p^{1-2} = 0,55$; OR 1,92 95% ДИ 0,43; 8,58). При этом статистически значимых различий по частоте встречаемости генитальной и соматической патологии между параметрами 1-й и 2-й групп мы не выявили (табл. 1).

При анализе особенностей течения настоящей беременности установлено, что у женщин с перенесенной вирусной инфекцией COVID-19 в I и II триместрах значительно чаще в сравнении с 3-й группой контроля беременность протекала на фоне плацентарной недостаточности с нарушением маточно-плацентарного кровотока, осложнялась развитием гестационной артериальной гипертензии, появлением признаков угрожающего прерывания, анемии, бактериального вагиноза и преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) (табл. 2). При этом частота возникновения различных осложнений гестации не была связана со сроками манифестации коронавирусной инфекции ($p^{1-2} > 0,05$). В то же время обращало на себя внимание существенное увеличение у пациенток 1-й группы, в сравнении с показателями 3-й группы контроля, частоты возникновения гестационного сахарного диабета ($\chi^2 = 5,76$, $p^{1-3} = 0,02$), кольпита ($\chi^2 = 7,33$, $p^{1-3} = 0,01$) и многоводия ($\chi^2 = 4,25$, $p^{1-3} = 0,04$), что превышало аналогичные параметры 2-й группы практически в 2 раза, но статистически значимой разницы между ними мы не обнаружили. Кроме того, у беременных, перенесших инфекцию COVID-19 в I триместре, в 2 раза повышалась вероятность ПРПО в сравнении с данными 2-й группы – до 34,6%, при отсутствии существенных межгрупповых отличий ($\chi^2 = 2,39$, $p^{1-2} = 0,12$; OR 2,65 95% ДИ 0,76; 9,29) (табл. 2).

● **Таблица 1.** Общая характеристика женщин в группах

● **Table 1.** General characteristics of women in groups

Показатель	Группы						p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	1-я (n = 26)		2-я (n = 30)		3-я (n = 35)				
Возраст, лет – M (SD)	31,1 (3,7)		29,2 (1,6)		30,5 (4,5)		0,64	0,92	0,79
	n	%	n	%	n	%			
Акушерско-гинекологический анамнез									
Роды	15	57,7	14	46,7	12	34,3	0,41	0,07	0,31
Аборты	3	11,5	4	13,3	2	5,7	0,84	0,41	0,29
Самопроизвольный выкидыш	7	26,9	7	23,3	0	0,0	0,76	0,002	0,003
Аномальные маточные кровотечения	2	7,7	1	3,3	0	0,0	0,47	0,10	0,28
Цервикальная патология	15	57,7	20	66,7	2	5,7	0,49	<0,001	<0,001
Воспалительные заболевания	4	15,4	7	23,3	1	2,9	0,46	0,08	0,01
Операции по поводу новообразований яичников	4	15,4	2	6,7	0	0,0	0,29	0,02	0,12
Миома матки	3	11,5	2	6,7	0	0,0	0,52	0,04	0,12
Бесплодие	1	3,8	0	0,0	0	0,0	0,28	0,24	1,0
Мастопатия	2	7,7	5	16,7	0	0,0	0,31	0,10	0,01
Экстрагенитальные заболевания									
Вегетососудистая дистония	8	30,8	4	13,3	4	11,4	0,11	0,06	0,82
Артериальная гипертензия	1	3,8	0	0,0	0	0,0	0,28	0,24	1,0
Заболевания желудочно-кишечного тракта	3	11,5	6	20,0	0	0,0	0,39	0,04	0,01
Аппендицит	3	11,5	4	13,3	0	0,0	0,84	0,04	0,03
Пиелонефрит	2	7,7	7	23,3	0	0,0	0,11	0,10	0,003
Ожирение	6	23,1	2	6,7	0	0,0	0,08	0,003	0,12
Миопия	8	30,8	7	23,3	2	5,7	0,53	0,01	0,04
Сахарный диабет	1	3,8	0	0,0	0	0,0	0,28	0,24	1,0
Гипотиреоз	3	11,5	1	3,3	0	0,0	0,24	0,04	0,28
Тонзиллит, фарингит, ринит	3	11,5	4	13,3	0	0,0	0,84	0,04	0,03

Примечания. p^{1-2} – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 2-й групп; p^{1-3} – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 3-й групп; p^{2-3} – уровень значимости при сравнении показателей 2-й и 3-й групп.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что, по нашим данным, перенесенная в I триместре новая коронавирусная инфекция не оказывала выраженного влияния на сроки родоразрешения. Срочные роды преобладали во всех группах. Но во 2-й группе статистически значимо по отношению к 3-й группе возрастал удельный вес преждевременных родов – 4/30 (13,3%) ($\chi^2 = 4,97$, $p^{2-3} = 0,03$) и оперативного родоразрешения путем кесарева сечения – 11/30 (36,7%) ($\chi^2 = 7,55$, $p^{2-3} = 0,01$; OR 6,18 95% ДИ 1,53; 24,97) (табл. 2). Следует признать, что частота использования оперативных пособий при родоразрешении существенно увеличивалась в обеих группах: эпизиотомия выполнялась у трети женщин в 1-й группе и у каждой 5-й – во 2-й, кесарево сечение – соответственно, у каждой 4-й и 3-й пациентки. Вакуум-экстракция плода зафиксирована у каждой 9-й женщины в 1-й группе (табл. 2). При

этом в 1-й группе статистически значимо в сравнении с контрольной 3-й группой повышалась частота возникновения в родах аномалий родовой деятельности – 3/26 (11,5%) ($\chi^2 = 4,25$, $p^{1-3} = 0,04$) и острого дистресса плода – 3/26 (11,5%) ($\chi^2 = 4,25$, $p^{1-3} = 0,04$). Однако существенной разницы полученных значений в 1-й и 2-й группах мы не установили (табл. 2).

Детальный анализ перинатальных исходов демонстрировал отсутствие какой-либо связи новой коронавирусной инфекции, перенесенной в I и II триместрах, с антропометрическими данными новорожденного (табл. 3).

В то же время обращало на себя внимание, что суммарно 17/26 (65,4%) детей в 1-й группе ($\chi^2 = 31,73$, $p^{1-3} < 0,001$) и 16/30 (53,3%) во 2-й ($\chi^2 = 24,76$, $p^{2-3} < 0,001$) были рождены в состоянии асфиксии (табл. 3). А заболеваемость новорожденных по многим параметрам существенно

● **Таблица 2.** Течение беременности и родоразрешение в группах
 ● **Table 2.** Pregnancy and delivery in groups

Показатель	Группы						p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	1-я (n = 26)		2-я (n = 30)		3-я (n = 35)				
	n	%	n	%	n	%			
Особенности течения беременности									
Угроза прерывания беременности	16	61,5	14	46,7	0	0,0	0,27	<0,001	<0,001
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	7	26,9	9	30,0	0	0,0	0,80	0,002	<0,001
Многоводие	3	11,5	0	0,0	0	0,0	0,06	0,04	1,0
Маловодие	2	7,7	1	3,3	0	0,0	0,47	0,10	0,28
Отеки	1	3,8	5	16,7	1	2,9	0,12	0,83	0,06
Гестационная артериальная гипертензия	4	15,4	5	16,7	0	0,0	0,90	0,02	0,01
Гестационный сахарный диабет	4	15,4	2	6,7	0	0,0	0,29	0,02	0,12
Гестационный пиелонефрит	2	7,7	0	0,0	0	0,0	0,12	0,10	1,0
Анемия	10	38,5	13	43,3	0	0,0	0,71	<0,001	<0,001
Кольпит	5	19,2	3	10,0	0	0,0	0,33	0,01	0,06
Бактериальный вагиноз	5	19,2	6	20,0	0	0,0	0,94	0,01	0,01
Преждевременный разрыв плодных оболочек	9	34,6	5	16,7	0	0,0	0,12	<0,001	0,01
Преждевременная отслойка плаценты	1	3,8	2	6,7	0	0,0	0,64	0,24	0,12
Варианты родоразрешения и осложнения родового акта									
Преждевременные роды	1	3,8	4	13,3	0	0,0	0,22	0,24	0,03
Срочные роды	25	96,2	26	86,7	35	100,0	0,22	0,24	0,03
Кесарево сечение	6	23,1	11	36,7	3	8,6	0,27	0,12	0,01
Аномалии родовой деятельности	3	11,5	1	3,3	0	0,0	0,24	0,04	0,28
Острый дистресс плода	3	11,5	0	0,0	0	0,0	0,06	0,04	1,0
Гипотоническое кровотечение	2	7,7	0	0,0	0	0,0	0,12	0,10	1,0
Эпизиотомия	9	34,6	6	20,0	0	0,0	0,22	<0,001	0,01
Вакуум-экстракция плода	3	11,5	0	0,0	0	0,0	0,06	0,03	1,0

Примечания. p¹⁻² – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 2-й групп; p¹⁻³ – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 3-й групп; p²⁻³ – уровень значимости при сравнении показателей 2-й и 3-й групп.

увеличивалась в обеих группах. В структуре перинатальной патологии практически с одинаковой частотой в 1-й и 2-й группах преобладали: церебральная ишемия, соответственно: 11/26 (42,3%) ($\chi^2 = 18,07$, $p^{1-3} < 0,001$) и 12/30 (40%) ($\chi^2 = 17,17$, $p^{2-3} < 0,001$) и перинатально гипоксическое поражение центральной нервной системы, соответственно: 5/26 (19,2%) ($\chi^2 = 7,33$, $p^{1-3} = 0,01$) и 7/30 (23,3%) ($\chi^2 = 9,15$, $p^{2-3} = 0,003$). Внутритрунная пневмония в 1,5 раза чаще диагностировалась у новорожденных в 1-й группе ($\chi^2 = 0,37$, $p^{1-2} = 0,54$; OR 1,64 95% ДИ 0,33; 8,10), а неонатальная желтуха – в 2 раза чаще во 2-й ($\chi^2 = 1,32$, $p^{1-2} = 0,25$; OR 2,33 95% ДИ 0,54; 10,16), но при отсутствии статистической разницы межгрупповых значений (табл. 3). Но существенные различия при сравнении параметров заболеваемости новорожденных были констатированы нами в частоте

выявления врожденных аномалий развития младенцев, рожденных от матерей, перенесших инфекцию COVID-19 во II триместре гестации – в каждом третьем случае, что имело статистическую значимость как с показателем 1-й группы ($\chi^2 = 4,39$, $p^{1-2} = 0,04$; OR 5,14 95% ДИ 0,99; 26,52), так и с 3-й ($\chi^2 = 12,19$, $p^{2-3} < 0,001$) (табл. 3). Вместе с тем вероятность рождения здоровых детей после коронавирусной инфекции, перенесенной в I и II триместрах беременности, варьировала от 46,7 до 50,0%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая во внимание данные опубликованных работ отечественных и зарубежных авторов, сопутствующая соматическая патология, в том числе ожирение и хронические воспалительные заболевания, повышают

● **Таблица 3.** Характеристика новорожденных в группах
 ● **Table 3.** Characteristics of newborns in groups

Показатель	Группы						p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	1-я (n = 26)		2-я (n = 30)		3-я (n = 35)				
Вес, г – M (SD)	3478,7 (184,5)		3159,6 (298,8)		3647,5 (245,3)		0,37	0,58	0,21
Рост, см – M (SD)	52,23 (0,86)		49,8 (1,95)		52,36 (1,38)		0,26	0,95	0,36
Оценка новорожденных по шкале Апгар									
	n	%	n	%	n	%			
8–9 баллов	9	34,6	14	46,7	35	100,0	0,36	<0,001	<0,001
6–7 баллов (асфиксия легкой степени)	14	53,9	13	43,3	0	0,0	0,43	<0,001	<0,001
4–5 баллов (асфиксия средней степени тяжести)	3	11,5	2	6,7	0	0,0	0,52	0,04	0,12
3–4 балла (асфиксия тяжелой степени)	0	0,0	1	3,3	0	0,0	0,35	1,0	0,28
Заболеваемость новорожденных									
Здоров	13	50,0	14	46,7	35	100,0	0,80	<0,001	<0,001
Респираторный дистресс-синдром	0	0,0	2	6,7	0	0,0	0,18	1,0	0,12
Недостаточность питания и замедление роста	0	0,0	1	3,3	0	0,0	0,35	1,0	0,28
Церебральная ишемия	11	42,3	12	40,0	0	0,0	0,86	<0,001	<0,001
Внутриутробная пневмония	4	15,4	3	10,0	0	0,0	0,54	0,02	0,06
Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы	5	19,2	7	23,3	0	0,0	0,71	0,01	0,003
ВЖК	0	0,0	1	3,3	0	0,0	0,35	1,0	0,28
Кефалогематома	0	0,0	2	6,7	0	0,0	0,18	1,0	0,12
Неонатальная желтуха	3	11,5	7	23,3	0	0,0	0,25	0,04	0,003
Врожденные аномалии развития	2	7,7	9	30,0	0	0,0	0,04	0,10	<0,001
Диабетическая фетопатия	1	3,8	0	0,0	0	0,0	0,28	0,24	1,0
Ранний бактериальный сепсис	0	0,0	1	3,3	0	0,0	0,35	1,0	0,28

Примечания. p¹⁻² – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 2-й групп; p¹⁻³ – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 3-й групп; p²⁻³ – уровень значимости при сравнении показателей 2-й и 3-й групп.

вероятность инфицирования беременных вирусом SARS-CoV-2 [7, 12, 17]. Результаты нашего исследования еще раз подтвердили существующую точку зрения о предрасполагающих факторах риска развития вирусного заболевания. При этом мы не установили статистически значимых различий по частоте встречаемости сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний у беременных, перенесших инфекцию COVID-19 в I или II триместрах гестации. Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и операции по поводу острого аппендицита прослеживались в анамнезе практически с одинаковой частотой – у каждой 8-й или 9-й беременной. В то же время у пациенток, перенесших инфекцию COVID-19 в I триместре в 3,5 раза чаще констатировались ожирение и гипотиреоз, а у беременных с клиническими проявлениями коронавирусной инфекции во II триместре чаще выявлялись пиелонефрит (в 3 раза) и заболевания желудочно-кишечного тракта (в 2 раза), но при отсутствии статистической разницы полученных значений между 1-й и 2-й группами. Кроме

того, вероятность инфицирования вирусом COVID-19 повышалась с одинаковой частотой в I или II триместрах у каждой 2-й женщины с доброкачественной цервикальной патологией, каждой 4-й – с самопроизвольным выкидышем в анамнезе.

На сегодняшний день многочисленными публикациями убедительно доказано, что новая коронавирусная инфекция, перенесенная во время беременности, увеличивает риск формирования ее осложнений, в том числе самопроизвольных выкидышей в I триместре, задержки роста плода, преждевременных родов [1, 18–20]. В исследовании И.А. Логиновой и соавт. в 2021 г. показано, что осложненное гипоксической компонентой течение беременности чаще фиксируется у женщин с перенесенной коронавирусной инфекцией в середине гестации, нежели у заболевших накануне родов [15]. По нашим данным, легкая и среднетяжелая формы инфекции COVID-19, перенесенные в I или во II триместрах беременности, существенно повышали вероятность развития различных гестационных осложнений, не оказывая значимого

влияния на сроки родоразрешения при манифестации заболевания в I триместре, но увеличивая риск досрочного завершения беременности (до 13,3%) в случаях диагностики коронавирусной инфекции во II триместре. Среди осложнений гестации практически с одинаковой частотой, независимо от сроков манифестации инфекции COVID-19, зафиксированы угроза прерывания беременности (61,5 и 46,7%), анемия (38,5 и 43,3%), плацентарная недостаточность с нарушениями маточно-плацентарного кровотока (26,9 и 30%), бактериальный вагиноз (19,2 и 20,0%), гестационная артериальная гипертензия (15,4 и 16,7%), что не противоречит опубликованным ранее исследованиям [21, 22]. Вместе с тем, при пролонгировании беременности после перенесенной вирусной инфекции в I триместре чаще по отношению к группе пациенток с манифестацией заболевания во II триместре, но при отсутствии статистической разницы полученных значений, диагностировались такие осложнения, как гестационный сахарный диабет (7,7 против 0%), кольпит (19,2 против 10,0%), многоводие (11,5 против 0%) и ПРПО (34,6 против 16,7%), которые сами по себе могут осложнять течение родов, послеродового периода и оказывать негативное влияние на перинатальные исходы [23–25].

Следует признать, что не менее важное значение до настоящего времени принадлежит вопросам, касающимся здоровья детей, рожденных от матерей, перенесших инфекцию во время беременности, а также возможности передачи вируса коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 во время родов и через гематоплацентарный барьер [16, 26–28]. По мнению многих ученых, инфицирование беременной вирусом, в том числе SARS-CoV-2, непосредственно отражается на развитии плода, повышая вероятность либо его антенатальной гибели, либо увеличивая заболеваемость новорожденного, что не противоречило полученным результатам нашего исследования [5, 29, 30]. Однако по данным перинатального центра за 2021 г. мы не зафиксировали ни одного случая антенатальной гибели плода или смерти новорожденных в неонатальном периоде от матерей, перенесших коронавирусную инфекцию в I или во II триместрах.

Необходимо напомнить, что ранее существовала точка зрения о целесообразности решения вопроса о прерывании беременности у женщин, перенесших инфекцию COVID-19 в I триместре, при средней и тяжелой формах клинического течения заболевания, в связи

с риском возникновения пороков развития у плода [31]. В то же время по результатам нашей работы констатируется значимое увеличение врожденных аномалий развития у детей, рожденных от матерей, перенесших инфекцию COVID-19 во II триместре гестации, в сравнении с частотой выявленной данной патологии у новорожденных тех женщин, которые имели клинические проявления заболевания в легкой и среднетяжелой формах в I триместре беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение беременности после инфекции COVID-19, перенесенной в I и II триместрах независимо от сроков возникновения заболевания, ассоциируется с повышенным риском формирования плацентарной недостаточности с нарушением маточно-плацентарного кровотока, развития симптомов угрожающего прерывания, анемии, гестационной артериальной гипертензии, кольпита, бактериального вагиноза и преждевременного разрыва плодных оболочек, с превалированием срочных родов, но с увеличением вероятности досрочного завершения беременности и оперативных родов в случаях манифестации коронавирусной инфекции во II триместре.

Новорожденные матерей с перенесенной инфекцией COVID-19 в I и II триместрах чаще рождаются в состоянии асфиксии, что отражается на показателях перинатальной заболеваемости, способствуя повышению частоты диагностики церебральной ишемии, перинатально гипоксического поражения центральной нервной системы, неонатальной желтухи. При этом внутриутробная пневмония в 1,5 раза чаще выявлялась у детей, матери которых имели клинические проявления инфекции COVID-19 в I триместре ($\chi^2 = 0,37$, $p^{1-2} = 0,54$; OR 1,64 95% ДИ 0,33; 8,10), а врожденные аномалии развития – в 4 раза чаще при манифестации заболевания во II триместре ($\chi^2 = 4,39$, $p^{1-2} = 0,04$; OR 5,14 95% ДИ 0,99; 26,52). Полученные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения проблемы для поиска эффективных мер профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин после перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности.



Поступила / Received 30.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2023

Принята в печать / Accepted 22.11.2023

Список литературы / References

1. Беженарь ВФ, Зазерская ИЕ, Беттихер ОА, Нестеров ИМ, Баутин АЕ. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Акушерство и гинекология*. 2020;(5):13–21. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21>.
Bezhenar VF, Zazerskaya IE, Bettikher OA, Nesterov IM, Bautin AE. Controversial issues in obstetric management of women with novel coronavirus disease COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(5):13–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21>.
2. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):763–767. <https://doi.org/10.7150/ijms.49923>.
3. Khedmat L, Mohaghegh P, Veysizadeh M, Hosseinkhani A, Fayazi S, Mirzadeh M. Pregnant women and infants against the infection risk of COVID-19: a review of prenatal and postnatal symptoms, clinical diagnosis, adverse maternal and neonatal outcomes, and available treatments. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):323–335. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06325-y>.
4. Гончарова МА, Петров ЮА. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2: влияние на течение беременности. *Главный врач Юга России*. 2020;(4):27–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ribtboj>.
Goncharova MA, Petrov YuA. New coronavirus infection SARS-CoV-2: influence on the pregnancy course. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2020;(4):27–31. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ribtboj>.
5. Белокриницкая ТЕ, Артымук НВ, Филиппов ОС, Фролова НИ. Материнские и перинатальные исходы в условиях пандемии новой коронавирусной

- инфекции COVID-19 в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. *Проблемы репродукции*. 2021;27(2):130–136. <https://doi.org/10.17116/repro202127021130>.
- Belokrinitskaya TE, Artyukov NV, Filippov OS, Frolova NI. Maternal and perinatal outcomes during COVID-19 pandemic in Far East and Siberian federal region of Russia. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(2):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro202127021130>.
6. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100107. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05852-4>.
 7. Адамян ЛВ, Вечорко ВИ, Конишева ОВ, Харченко ЭИ. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2021;27(3):70–77. <https://doi.org/10.17116/repro20212703170>. Adamyan LV, Vechorko VI, Konyshova OV, Kharchenko EI. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(3):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-41-44>.
 8. Романовская АВ, Давыдов АИ, Хворостухина НФ, Новичков ДА, Трушина ОВ, Степанова НН, Плеханов АА. Фетоплацентарная недостаточность и сроки ее коррекции у беременных с гриппом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(3):41–44. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-41-44>. Romanovskaya AV, Davydov AI, Khvorostukhina NF, Novichkov DA, Trushina OV, Stepanova NN, Plekhanov AA. Fetoplacental insufficiency and terms of its management in pregnant women with influenza. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(3):41–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35395664>.
 9. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>.
 10. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
 11. Zafari M, Rad MTS, Mohseni F. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: A Narrative Review. *Curr Pediatr Rev*. 2022;18(2):97–102. <https://doi.org/10.2174/1573396317666210920152541>.
 12. Шевелева ДИ, Романовская АВ, Хворостухина НФ. Особенности течения вирусной инфекции COVID-19 при беременности. *Практическая медицина*. 2020;18(6):20–23. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/osobennosti-techeniya-virusnoj-infekcii-COVID-19-pri-beremennosti/>. Sheveleva DI, Romanovskaya AV, Khvorostukhina NF. Features of virus infection COVID-19 during the pregnancy. *Practical Medicine*. 2020;18(6):20–23. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/osobennosti-techeniya-virusnoj-infekcii-COVID-19-pri-beremennosti/>.
 13. Артымуков НВ, Белокриницкая ТЕ, Филиппов ОС, Марочко КВ. Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2020;12(6):6–13. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13>. Artyukov NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Marochko KV. Pregnancy course, obstetric and therapeutic tactics for novel coronaviruses infection (COVID-19) in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;12(6):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13>.
 14. Шевлюкова ТП, Жусупова ЖК, Соловьева ЕН. Ассоциативное влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, перенесенной в период беременности, на формирование неврологических нарушений новорожденных: клинический случай. *Пермский медицинский журнал*. 2021;38(5):165–172. <https://doi.org/10.17816/pmj385165-172>. Shevlyukova TP, Zhusupova ZhK, Solovyeva EN. Associative influence of new coronavirus infection SARS-CoV-2 during pregnancy on formation of neurological disorders in newborns: clinical case. *Perm Medical Journal*. 2021;38(5):165–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj385165-172>.
 15. Логинова ИА, Устинович АА, Альферович ЕН, Паюк ИИ, Шнитко ВВ. Некоторые аспекты клинико-лабораторных показателей у новорожденных от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), инфицированных в различные сроки перинатального периода. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2021;5(1):1202–1209. <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1202>. Loginova IA, Ustinovich AA, Alferovich EN, Payuk II, Shnitko VV. Some aspects of clinical and laboratory parameters in newborns from mothers with coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19), infected at different times of perinatal period. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2021;5(1):1202–1209. (In Russ.) <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1202>.
 16. Денисова ТГ, Сергеева АИ, Григорьева АС, Речупова ЭЭ, Сергеев ИИ, Денисова ЕА. Возможные последствия для здоровья новорожденных от матерей, болевших COVID-19 во время беременности. *Acta Medica Eurasica*. 2021;3(3):35–47. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-35-47>. Denisova TG, Sergeeva AI, Grigorieva AS, Rechupova EE, Sergeev II, Denisova EA. Possible health consequences for newborns from mothers who suffered COVID-19 during pregnancy. *Acta Medica Eurasica*. 2021;3(3):35–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-35-47>.
 17. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect*. 2020;80(5):e7–e13. <https://www.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>.
 18. Дулаева ЕВ, Ефимкова ЕБ, Новикова СВ. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и беременность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(6):44–50. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212106144>. Dulaeva EV, Efimkova EB, Novikova SV. New COVID-19 and pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(6):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20212106144>.
 19. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):844–846. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200>.
 20. Morris E, Obrien P, Goodyear G, Relph S, Jardine J, Powell A et al. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2020. 61 p. Available at: <https://www.rcm.org.uk/media/3892/2020-04-17-coronavirus-COVID-19-infection-in-pregnancy.pdf>.
 21. Есаян МС, Гасанова ЛГ, Зайдиева ЗС, Безуглова ЕС. Коррекция постковидной анемии у беременных с нарушением стоматологического статуса. *Медицинский совет*. 2021;13(13):144–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-144-150>. Esayan MS, Gasanova LG, Zaydiyeva ZS, Bezuglova ES. Correction of post-covid anemia in pregnant women with impaired dental health status. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;13(13):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-144-150>.
 22. Кравченко ЕН, Демченко СГ, Шиковец ВВ, Кукина ЛВ, Полянская ИБ. Опыт применения препарата Метрогил Плюс у беременных с вульвовагинальным кандидозом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):68–72. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/opyt-primeneniya-preparata-metrogil-plus-u-beremennykh-s-vulvovaginalnym-kandidozom-i-novoy-koronav/>. Kravchenko EN, Demchenko SG, Shikovets VV, Kuklina LV, Polyanskaya IB. Experience with using metrogil plus in pregnant women with vulvovaginal candidiasis and the new coronavirus infection COVID-19. *Doktor.Ru*. 2021;20(1):68–72. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/opyt-primeneniya-preparata-metrogil-plus-u-beremennykh-s-vulvovaginalnym-kandidozom-i-novoy-koronav/>.
 23. Хворостухина НФ, Степанова НН, Новичков ДА, Силкина АА. Особенности течения пuerперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком. *Медицинский совет*. 2021;3(3):82–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-82-88>. Khvorostukhina NF, Stepanova NN, Novichkov DA, Silkina AA. Features of the course of puerperium in preterm birth with a long anhydrous interval. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;3(3):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-82-88>.
 24. Степанова НН, Хворостухина НФ, Суворова ГС. Obstetric and perinatal outcomes of preterm labor with a long waterless interval. In: *Practice Oriented Science: UAE – RUSSIA – INDIA: Proceedings of the International University Scientific Forum. November 8, 2022*. Infinity publishing; 2022. Part 2, pp. 33–42. <https://doi.org/10.34660/INF.2022.90.51.065>.
 25. Торосян АО, Логинова ЕВ, Гагаев ЧГ. Скрининг гестационного сахарного диабета в условиях пандемии COVID-19. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(3):56–61. Режим доступа: <https://www.probl-endojournals.ru/index/article/view/12482>. Torosyan AO, Loginova EV, Gagaev CHG. Screening for gestational diabetes due to of the COVID-19 pandemic. *Problemy Endokrinologii*. 2020;66(3):56–61. (In Russ.) Available at: <https://www.probl-endojournals.ru/index/article/view/12482>.
 26. Оганян КА, Шалено КВ, Савичева АМ, Беспалова ОН, Коган ИЮ. Новая коронавирусная инфекция и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(6):71–80. <https://doi.org/10.17816/JOWD69671-80>. Oganyan KA, Shalepo KV, Savicheva AM, Bespalova ON, Kogan IYU. New coronavirus infection and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(6):71–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD69671-80>.
 27. Qiu L, Liu X, Xiao M, Xie J, Cao W, Liu Z et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):813–817. <https://www.doi.org/10.1093/cid/ciaa375>.
 28. Saadaoui M, Kumar M, Al Khodor S. COVID-19 Infection during pregnancy: risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes. *J Pers Med*. 2021;11(6):483. <https://doi.org/10.3390/jpm11060483>.
 29. Figueiro-Filho EA, Yudin M, Farine D. COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and

- neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. *J Perinat Med.* 2020;48(9):900–911. <https://www.doi.org/10.1515/jpm-2020-0364>.
30. Романовская АВ, Малеев ВВ, Хворостухина НФ. Влияние гриппа на течение беременности, развитие плода и состояние здоровья новорожденного. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;13(2):49–53. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-2/25067>. Romanovskaya AV, Maleev VV, Khvorostukhina NF. Effect of influenza in the course of pregnancy, development of the foetus and the state of health of a newborn child. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2014;13(2):49–53. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-2/25067>.
31. Хабибрахманова ЛХ, Фирсова ЕВ, Садардинова РР. Влияние COVID-19 на течение беременности в первом триместре. *Здравоохранение Чувашии.* 2021;(2):92–99. <https://doi.org/10.25589/GIDUV.2021.96.94.008>. Khabibrakhmanova LKh, Firsova EV, Sadardinova RR. The effect of COVID-19 on the course of pregnancy in the first trimester. *Healthcare of Chuvashia.* 2021;(2):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.25589/GIDUV.2021.96.94.008>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Н.Ф. Хворостухина, Д.И. Шевелева
Сбор и обработка материала – Д.И. Шевелева, Н.Н. Степанова, Г.С. Суворова, О.С. Однокозова, Ю.К. Ахмедова
Статистическая обработка – Н.Ф. Хворостухина, Д.А. Новичков, Д.И. Шевелева
Написание текста – Н.Ф. Хворостухина, Д.И. Шевелева, Н.Н. Степанова, О.С. Однокозова
Редактирование – Н.Ф. Хворостухина, Д.А. Новичков, Г.С. Суворова

Contribution of authors:

Study concept and design – Nataliya F. Khvorostukhina, Darya I. Sheveleva
Collection and processing of material – Darya I. Sheveleva, Nataliya N. Stepanova, Galina S. Suvorova, Oksana S. Odnokozova, Yulia K. Akhmedova
Statistical processing – Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov, Darya I. Sheveleva
Text development – Nataliya F. Khvorostukhina, Darya I. Sheveleva, Natalya N. Stepanova, Oksana S. Odnokozova
Editing – Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov, Galina S. Suvorova

Информация об авторах:

Хворостухина Наталия Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-5864-3397>; Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Шевелева Дарья Игоревна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0003-2153-6261>; sheveleva_darya@mail.ru

Новичков Денис Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0001-6945-835X>; dnovichkov@mail.ru

Степанова Наталья Николаевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0001-6045-5355>; natali1063@mail.ru

Суворова Галина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0001-8092-020X>; gs78@mail.ru

Однокозова Оксана Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; oxano4ka5@mail.ru

Ахмедова Юлия Кыдыровна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-1788-2527>; uliaahmedova234@gmail.com

Information about the authors:

Nataliya F. Khvorostukhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5864-3397>; Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Darya I. Sheveleva, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2153-6261>; sheveleva_darya@mail.ru

Denis A. Novichkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6945-835X>; dnovichkov@mail.ru

Natalya N. Stepanova, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6045-5355>; natali1063@mail.ru

Galina S. Suvorova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8092-020X>; gs78@mail.ru

Oksana S. Odnokozova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; oxano4ka5@mail.ru

Yulia K. Akhmedova, Resident Physician, Chair of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1788-2527>; uliaahmedova234@gmail.com

Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа в программах экстракорпорального оплодотворения

С.Я. Острина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3865-8276>, s.ostrina@yandex.ru

О.Ф. Серова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0057-5114>, omo_2012@mail.ru

Е.Б. Рудакова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>, doctor_rudakova@mail.ru

Е.А. Федорова², <https://orcid.org/0000-0003-0820-4182>, fea.med@yandex.ru

¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8

² Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12

Резюме

Наиболее эффективным методом лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение, ключевым звеном которого является овариальная стимуляция. Овариальный ответ в протоколах ЭКО обладает различной вариабельностью среди пациенток. Ответ яичников зависит от многих факторов, но ни один из этих факторов не обладает достаточной прогностической способностью, в связи с чем до сих пор остается открытым вопрос об индивидуальном овариальном ответе при стимуляции в программах ЭКО, и активно изучается ассоциация ответа яичников с полиморфизмами некоторых генов. Наиболее эффективные программы ЭКО отмечаются среди пациенток молодого репродуктивного возраста. Снижение эффективности программ ЭКО, появление осложнений наблюдается у пациенток в старшем репродуктивном возрасте. Выделены несколько типов овариального ответа: бедный (возможно получить 3 ооцита), нормальный (от 4 до 15 ооцитов), субоптимальный (менее 7 ооцитов) и гиперергический ответ (более 15 ооцитов). Также существует группа пациентов различных возрастных групп с парадоксальным овариальным ответом в стимуляции. Реакция ооцитов на воздействие гормонов может регулироваться в зависимости от экспрессии генов рецепторов. Полиморфизм рецептора ФСГ (FSHR) может объяснить индивидуальную вариабельность ответа яичников на стимуляцию. Генетический скрининг определяется однократно и не зависит от эндогенных и экзогенных факторов, при этом позволяет скорректировать дозу гонадотропинов в протоколах овариальной стимуляции. В данном обзоре представлены современные данные о полиморфизме основных генов, регулирующих овариальный ответ в стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, бесплодие, овариальная стимуляция, овариальный ответ, молекулярно-генетические предикторы, FSHR

Для цитирования: Острина СЯ, Серова ОФ, Рудакова ЕБ, Федорова ЕА. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа в программах экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет.* 2023;17(23):268–273. <https://doi.org/10.21518/ms2023-484>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular and genetic predictors of ovarian response in vitro fertilization programs

Sabina Ya. Ostrina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3865-8276>, s.ostrina@yandex.ru

Olga F. Serova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0057-5114>, omo_2012@mail.ru

Elena B. Rudakova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>, doctor_rudakova@mail.ru

Elena A. Fedorova², <https://orcid.org/0000-0003-0820-4182>, fea.med@yandex.ru

¹ State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia

² Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia

Abstract

The most effective method of treating infertility is in vitro fertilization, the key element of which is ovarian stimulation. Ovarian response in IVF protocols has varying variability among patients. The ovarian response depends on many factors, but none of these factors has sufficient prognostic ability, and therefore the question of the individual ovarian response during stimulation in IVF programs still remains open, and the association of the ovarian response with polymorphisms of certain genes is being actively studied. The most effective IVF programs are observed among patients of young reproductive age. A decrease in the effectiveness of IVF programs and the appearance of complications is observed in patients of advanced reproductive age. Several types of ovarian response have been identified: poor (it is possible to obtain 3 oocytes),

normal (from 4 to 15 oocytes), suboptimal response (less than 7 oocytes) and hyperergic response (more than 15 oocytes). Also, there is a group of patients of various age groups with a paradoxical ovarian response to stimulation. The response of oocytes to hormones can be regulated depending on the expression of receptor genes. FSH receptor (FSHR) polymorphism may explain interindividual variability in ovarian response to stimulation. Genetic screening is determined once and does not depend on endogenous and exogenous factors, while allowing you to adjust the dose of gonadotropins in ovarian stimulation protocols. This review presents current data on the polymorphism of the main genes that regulate the ovarian response in stimulating superovulation in in vitro fertilization programs.

Keywords: in vitro fertilization, IVF, infertility, ovarian stimulation, ovarian response, molecular genetic predictors, FSHR

For citation: Ostrina SYa, Serova OF, Rudakova EB, Fedorova EA. Molecular and genetic predictors of ovarian response in vitro fertilization programs. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):268–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-484>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия касается около 17,5% взрослого населения, при этом отсутствуют различия в распространенности бесплодия в разных регионах мира [1]. Наиболее эффективным методом лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), а ключевым звеном программ ЭКО – овариальная стимуляция [2].

Овариальный ответ в протоколах ЭКО обладает различной вариабельностью среди пациенток. Выделены несколько типов овариального ответа: бедный (возможно получить 3 ооцита), нормальный (от 4 до 15 ооцитов), субоптимальный (менее 7 ооцитов) и гиперергический ответ (более 15 ооцитов) [3]. При этом ответ яичников зависит от многих факторов, таких как возраст, овариальный резерв, гормональный статус, причина бесплодия, эндогенные и экзогенные факторы [4].

Наиболее эффективные и результативные программы ЭКО отмечаются среди пациенток молодого репродуктивного возраста (до 35 лет). Снижение эффективности программ ЭКО и появление осложнений наблюдается у пациенток в старшем репродуктивном возрасте (более 35 лет). Существует группа пациентов с парадоксальным овариальным ответом в стандартных протоколах ЭКО [5].

Однако ни один из этих факторов не обладает достаточной прогностической способностью [6], в связи с чем до сих пор остается открытым вопрос об индивидуальном овариальном ответе при стимуляции в программах ЭКО, и активно изучается ассоциация ответа яичников с полиморфизмами некоторых генов [4].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ГОНАДОТРОПИНОВ

Полиморфизм рецептора ФСГ (FSHR). Полиморфизм генов рецепторов гонадотропинов глубоко изучается с 2011 г. По данным K.L. Parker Gaddis et al., было показано, что реакция ооцитов на воздействие гормонов может регулироваться в зависимости от экспрессии генов рецепторов [7]. По данным С. Alviggi et al., феномен «гипоответа» у пациенток с ожидаемым нормальным ответом на овариальную стимуляцию встречается у 10–15% [8], с другой стороны, возможно развитие гиперергического ответа яичников у пациенток

с ожидаемым оптимальным ответом, при этом существует риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), что объясняется влиянием полиморфизмов генов рецепторов гонадотропинов [9].

Согласно проведенным исследованиям, **полиморфизм рецептора ФСГ (FSHR)** может объяснить индивидуальную вариабельность ответа яичников на стимуляцию. Полученные данные российской группы авторов показывают, что генетический скрининг определяется однократно и не зависит от эндогенных и экзогенных факторов, при этом позволяет скорректировать дозу гонадотропинов в протоколах овариальной стимуляции [10].

По данным S. Altmäe et al., ген **рецептора ФСГ (FSHR)** является наиболее изученным генетическим маркером, имеющим значение в овариальной стимуляции в программах ЭКО [11]. Наиболее изучаемыми являются полиморфизмы *FSHR-29G > A*, *Thr307Ala [rs 6165]* и *Asn680Ser [rs 6166]* [12]. Полиморфизмы *Thr307Ala* и *Asn680Ser* приводят к заменам аминокислот в кодоне 307 аланин (Ala) на треонин (Thr) и кодоне 680 аспарагин (Asn) на серин (Ser). Данные полиморфизмы наследуются вместе и образуют устойчивые блоки сцепления [13].

Большинство клинических исследований направлено на изучение полиморфизма *Asn680Ser* [9]. R.R. Greb et al. показали, что при носительстве аллеля 680Ser снижается активность рецепторов, при этом при носительстве данного полиморфизма в гомозиготном состоянии (*680Ser/Ser*) рецепторы ФСГ (FSHR) оказываются более устойчивыми к действию ФСГ даже при нормальном менструальном цикле [14].

По данным M. Laan et al., было описано, что изоформы рецептора ФСГ (FSHR) отличаются чувствительностью к ФСГ во время стимуляции яичников в программах ЭКО, они способны оказывать влияние на тип овариального ответа, в связи с чем необходимо это учитывать при выборе дозы препарата ФСГ в протоколах стимуляции [15].

Начиная с 2000 г. в ряде исследований четко прослеживается ассоциация полиморфизма рецептора ФСГ (FSHR) с типом овариального ответа в программе ЭКО [9, 16].

По данным исследования R. Boudjena et al., было показано, что женщины, гомозиготные по аллелю G гена рецептора ФСГ (FSHR) *2039 G > A (Ser680Asn)*, имели большее число фолликулов и ооцитов, чем гомозиготы

по аллелю А, что свидетельствует о предикции к гиперергическому ответу яичников в программах ЭКО [17].

По данным крупных метаанализов F.J. Moron и A. Ruiz 2010 г., S. Altmae et al. 2011 г. и A. La-Marca et al. 2013 г., полиморфизм гена рецептора ФСГ можно расценивать как потенциальный предиктор овариального ответа для персонализации подбора протоколов стимуляции суперовуляции [18–20]. При этом полиморфизм гена рецептора ФСГ (FSHR) является важным фактором, позволяющим прогнозировать исход стимуляции функции яичников и персонализировать протоколы ЭКО [4].

Полиморфизмы гена рецептора ЛГ (LHCGR). Лютеинизирующий гормон (ЛГ) вместе с ФСГ стимулирует фолликулогенез, стероидогенез и процессы лютеинизации [4]. ЛГ и ХГЧ связываются с рецептором ЛГ (LHCGR) на поверхности клеток, при этом являются лигандами рецептора ЛГ (LHCGR) и влияют на тека-клетки, обеспечивая поддержание структуры фолликула при его созревании [21].

Полиморфизмы гена рецептора ЛГ (LHCGR) – *18insLeuGln, Asn291Ser, Ser312Asn* ассоциируются с повышением активности данного рецептора [22].

Рецептор ЛГ (LHCGR) играет важную роль в овариальной стимуляции при введении фолликулостимулирующего гормона в протоколе ЭКО. T.J. O'Brien et al. провели исследование и описали, что существует около 300 полиморфизмов рецептора ЛГ (LHCGR), которые влияют на половое созревание и репродуктивную функцию. Рецептор ЛГ (LHCGR) расположен в локусе, отвечающим за ановуляцию, повышенный уровень андрогенов и развитие СГЯ в программах ЭКО. Данное исследование 2013 г. было первым, посвященным изучению связи полиморфизма рецептора ЛГ (LHCGR) [rs4073366] с СГЯ, и является возможным предиктором развития данного осложнения [6].

Полиморфизмы гена рецептора АМГ (AMHR). Как известно, в протоколах ЭКО ответ яичников вариателен. Многочисленные исследования показали, что уровень антимюллерова гормона (АМГ) является одним из маркеров овариального резерва и ответа на стимуляцию в программах ЭКО [23].

По данным первых исследований, проведенных группами авторов в 2009 г. (D.H. Barad et al., C.H. Wu et al.), была показана корреляционная зависимость концентрации АМГ с количеством антральных фолликулов [24, 25].

Экспрессия АМГ начинается в гранулезных клетках первичных фолликулов после их дифференциации из переантральных клеток примордиальных фолликулов. При этом максимальная концентрация АМГ наблюдается в преантральных и малых антральных фолликулах. АМГ не экспрессируется в финальных ФСГ-зависимых стадиях [11, 26, 27]. Изменение экспрессии АМГ играет важную роль в рекрутировании и селекции фолликулов, поскольку при отсутствии АМГ фолликулы более чувствительны к ФСГ [27].

Влияние АМГ опосредовано через рецептор АМГ II типа (AMHR2), который присутствует в гранулезных и тека-клетках [28, 29].

По данным исследования S. Iliodromiti et al., было показано, что уровень АМГ является предиктором

овариального резерва и ответа яичников в овариальной стимуляции [30].

Одна из первых работ по изучению функционирования АМГ была проведена M.E. Kevenaar et al., где была показана зависимость полиморфизмов генов АМГ и рецептора АМГ II типа (AMHR2) с повышенным уровнем эстрадиола в фазах менструального цикла, что является показателем повышенной чувствительности к ФСГ [31, 32].

Однако, S.L. Broer et al. показали, что уровень АМГ отрицательно коррелирует с уровнем эстрадиола в антральных фолликулах и может влиять на стероидогенез в гранулезных клетках [33].

В исследовании C.B. Nesbit et al. были изучены полиморфизмы гена АМГ [rs10407022, rs4807216] и рецептора АМГ II типа (AMHR2) [rs2002555, rs2071558, rs3741664 и rs11170555], в котором не было показано достоверного влияния на исход овариальной стимуляции в программах ЭКО [32].

При этом, по данным C. Cerra et al., были обнаружены и описаны статистически значимые различия в генотипах полиморфизма АМГ у пациенток в группе с высоким и нормальным овариальным ответом. Данные различия приводят к повышению чувствительности к экзогенному ФСГ, что приводит к развитию СГЯ. Были сделаны выводы, что полиморфизм гена АМГ можно считать одним из факторов развития СГЯ [34].

Полиморфизмы гена рецепторов эстрогенов (ESR). В 1978 г. было доказано, что эстрогены увеличивают влияние ФСГ на клетки гранулезы посредством усиления пролиферации и экспрессии рецепторов ФСГ (FSHR). В связи с хорошей изученностью влияния эстрогенов на фолликулогенез предполагается, что рецепторы эстрогенов (ESR) можно рассматривать как маркеры овариального ответа. Определены два типа рецепторов эстрогенов (ESR), которые кодируются двумя генами *ESR1* и *ESR2* [11].

По данным D. Paskulin et al., изменчивость генов рецепторов эстрогенов (ESR) может быть предиктором некоторых форм бесплодия, также описано влияние данных рецепторов на исход овариальной стимуляции в программах ЭКО [35].

Первая исследовательская работа по изучению полиморфизма гена рецептора эстрогенов *ESR1* была проведена в 1997 г. Было описано, что ген рецептора эстрогенов *ESR1* высоко полиморфен и содержит около 2 200 однонуклеотидных полиморфизмов (*SNPs*), а в гене рецептора эстрогенов *ESR2* – 720 *SNPs* [11].

По данным D. Loutradis et al., было описано влияние полиморфизма генов рецепторов эстрогенов (ESR) на репродуктивную функцию и показано влияние первого типа рецептора эстрогенов (*ESR1*) на исходы программ ЭКО [36]. При этом была доказана ассоциация рецептора эстрогена *ESR1* с предрасположенностью к эндометриозу [35].

О. Auvaz et al. показали, что предикторами высокого риска развития преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) являются динуклеотидные повторы в промоторной зоне гена рецептора эстрогена *ESR1* [37].

В ряде исследований была описана связь генотипа Т/Т рецептора эстрогена *ESR1* и низкой частотой наступления беременности в программах ЭКО [38]. Однако в последующих исследованиях ряд других авторов данной связи не обнаружили [37, 39].

При носительстве генотипа С/С рецептора эстрогенов 1-го типа (*ESR1*) было отмечено большее количество созревающих фолликулов, после пункции – больше зрелых ооцитов и получение качественных эмбрионов [37].

По данным S. Altmäe et al., описано влияние полиморфизма рецептора эстрогенов *ESR1* на течение беременности, а не на частоту наступления беременности в крио-протоколах. Также было доказано, что при генотипе С/С рецептора эстрогенов *ESR1* в ходе трансвагинальной пункции фолликулов достоверно получено на 5 фолликулов больше. Таким пациенткам были рекомендованы более низкие дозы рекомбинантного ФСГ (рФСГ) в программах ЭКО [11].

R. Boudjenah et al. описали, что при носительстве гомозиготного аллеля G рецептора эстрогена *ESR2* при

трансвагинальной пункции фолликулов получают достоверно большее число зрелых ооцитов в отличие от носительства аллеля А рецептора эстрогена *ESR2*. Также было определено, что пациентам – носителям гомозиготного аллеля А рецептора эстрогена 2-го типа (*ESR2*) требуются большие дозы препарата рФСГ в программах ЭКО [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как можно видеть из представленного обзора литературы, многочисленные исследования изучения молекулярно-генетических предикторов овариального ответа дают противоречивые результаты. Необходимо дальнейшее глубокое изучение данной проблемы. Поиск оптимального предиктора ответа яичников в программах ЭКО остается наиболее актуальным и открытым вопросом.

Поступила / Received 02.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2023
Принята в печать / Accepted 17.11.2023

Список литературы / References

- Cox CM, Thoma ME, Tchangalova N, Mburu G, Bornstein MJ, Johnson CL, Kiarie J. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(4):hoac051. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac051>.
- Vermey BG, Chua SJ, Zafarmand MH, Wang R, Longobardi S, Cottell E et al. Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(5):751–763. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.013>.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatz B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616–1624. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>.
- Калинина ЕА, Донников АЕ, Владимирова ИВ. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа, качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2015;(3): 21–25. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Molekulyarno-geneticheskie-prediktory-ovarialnogo-otveta-kachestva-oocitov-i-embrionov-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
- Калинина ЕА, Донников АЕ, Владимирова ИВ. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа, качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2015;(3):21–25. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Molekulyarno-geneticheskie-prediktory-ovarialnogo-otveta-kachestva-oocitov-i-embrionov-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
- Рудакова ЕБ, Стрижова ТВ, Федорова ЕА, Замаховская ЛЮ. Возможности улучшения результативности программ экстракорпорального оплодотворения у «трудных» пациенток. *Лечащий врач*. 2019;(12):14–19. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/245>.
- Rudakova EB, Strizhova TV, Fedorova EA, Zamakhovskaya LYU. Possibilities for improving the effectiveness of IVF programs in «difficult» patients. *Lechaschi Vrach*. 2019;(12):14–19. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/245>.
- O'Brien TJ, Kalmin MM, Harralson AF, Clark AM, Gindoff I, Simmens SJ et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (*LHCGR*) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:71. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-71>.
- Parker Gaddis KL, Dikmen S, Null DJ, Cole JB, Hansen PJ. Evaluation of genetic components in traits related to superovulation, in vitro fertilization, and embryo transfer in Holstein cattle. *J Dairy Sci*. 2017;100(4):2877–2891. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11907>.
- Alviggi C, Conforti A, Santi D, Esteves SC, Andersen CY, Humaidan P et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(5):599–614. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy019>.
- Yao Y, Ma CH, Tang HL, Hu YF. Influence of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn polymorphism on ovarian function and in-vitro fertilization outcome: a meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2011;103(4):388–393. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.04.005>.
- Владимирова ИВ, Донников АЕ, Баранова ЕЕ, Калинина ЕА. Анализ полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона для прогноза исхода программы экстракорпорального оплодотворения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;(9):135.
- Владимирова ИВ, Донников АЕ, Баранова ЕЕ, Калинина ЕА. Analysis of the polymorphism of the follicle-stimulating hormone receptor gene for predicting the outcome of an in vitro fertilization program. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2014;(9):135. (In Russ.)
- Altmäe S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–828. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr034>.
- Desai SS, Achrekar SK, Paranjape SR, Desai SK, Mangoli VS, Mahale SD. Association of allelic combinations of FSHR gene polymorphisms with ovarian response. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(4): 400–406. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.007>.
- Falconer H, Andersson E, Aanesen A, Fried G. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in a population of infertile women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(8):806–811. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00736.x>.
- Greb RR, Behre HM, Simoni M. Pharmacogenetics in ovarian stimulation – current concepts and future options. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(5):589–600. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61167-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61167-4).
- Laan M, Grigoroza M, Huhtaniemi IT. Pharmacogenetics of follicle-stimulating hormone action. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(3):220–227. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283534b11>.
- Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3365–3369. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6789>.
- Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Bergere M, Bailly M, Boitrelle F et al. Genetic polymorphisms influence the ovarian response to rFSH stimulation in patients undergoing in vitro fertilization programs with ICSI. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038700>.
- Morón FJ, Ruiz A. Pharmacogenetics of controlled ovarian hyperstimulation: time to corroborate the clinical utility of FSH receptor genetic markers. *Pharmacogenomics*. 2010;11(11):1613–1618. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.156>.

19. Altmäe S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–828. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr034>.
20. La Marca A, Sighinolfi G, Argento C, Grisendi V, Casarini L, Volpe A, Simoni M. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2013;99(4):970–978. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.086>.
21. Altmäe S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–828. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr034>.
22. Simoni M, Tüttelmann F, Michel C, Böckenfeld Y, Nieschlag E, Gromoll J. Polymorphisms of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene: association with maldescended testes and male infertility. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(3):193–200. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3282f4e98c>.
23. Lan VTN, Linh NK, Tuong HM, Wong PC, Howles CM. Anti-Müllerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH. *Rep Biomed Online*. 2013;27(4):390–399. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.008>.
24. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1553–1555. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.069>.
25. Wu CH, Chen YC, Wu HH, Yang JG, Chang YI, Tsai HD. Serum anti-Müllerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(7):383–389. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9332-8>.
26. Барегамян АГ, Барсегян АА, Бегларян ГА. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков. *Акушерство и гинекология*. 2021;8(8):166–174. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.166-174>.
Baregamyan AG, Barshegyan AA, Beglaryan GA. The state of reproductive health of adolescent girls. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;8(8):166–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.166-174>.
27. Saglam F, Onal ED, Ersoy R, Koca C, Ergin M, Erel O, Cakir B. Anti-Müllerian hormone as a marker of premature ovarian aging in autoimmune thyroid disease. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(2):165–168. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.973391>.
28. Молотков АС, Ярмолинская МИ. Значение антимюллерова гормона при наружном генитальном эндометриозе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(2):182–188. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164>.
Molotkov AS, Yarmolinskaya MI. A role of anti-Müllerian hormone in external genital endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):182–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164>.
29. Hanevik HI, Hilmarsen HT, Skjelbred CF, Tanbo T, Kahn JA. Single nucleotide polymorphisms in the anti-Müllerian hormone signalling pathway do not determine high or low response to ovarian stimulation. *Rep Biomed Online*. 2010;21(5):616–623. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.05.021>.
30. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):560–570. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu003>.
31. Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS, Sonntag B, Fong SL, Uitterlinden AG, et al. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1547–1554. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem036>.
32. Nesbit CB, Huang J, Singh B, Maher JY, Pastore LM, Segars J. New perspectives on the genetic causes of diminished ovarian reserve and opportunities for genetic screening: systematic review and meta-analysis. *F&S Reviews*. 2020;1(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2020.06.001>.
33. Broer SL, Dölleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(2):420–429. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.024>.
34. Cerra C, Newman WG, Tohlob D, Byers H, Horne G, Roberts SA, Mohiyiddeen L. AMH type II receptor and AMH gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve, response, or outcomes in ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(8):1085–1091. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0711-7>.
35. Paskulin DD, Cunha-Filho JS, Paskulin LD, Souza CA, Ashton-Prolla P. ESR1 rs9340799 is associated with endometriosis-related infertility and in vitro fertilization failure. *Dis Markers*. 2013;35(6):907–913. <https://doi.org/10.1155/2013/796290>.
36. Loutradis D, Theofanakis C, Anagnostou E, Mavrogianni D, Partsinevelos GA. Genetic profile of SNP(s) and ovulation induction. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(3):417–425. <https://doi.org/10.2174/138920112799361954>.
37. Ayvaz OU, Ekmekçi A, Baltaci V, Onen HI, Unsal E. Evaluation of in vitro fertilization parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for women with unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(9-10):503–510. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9354-2>.
38. Anagnostou E, Mavrogianni D, Theofanakis C, Drakakis P, Bletsas R, Demirel A, et al. ESR1, ESR2 and FSH receptor gene polymorphisms in combination: a useful genetic tool for the prediction of poor responders. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(3):426–434. <https://doi.org/10.2174/138920112799361891>.
39. Choi YS, Kim SH, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Choi YM, et al. Efficacy of ER-alpha polymorphisms and the intrafollicular IGF system for predicting pregnancy in IVF-ET patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(2):73–80. <https://doi.org/10.1159/000162104>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Я. Острина, О.Ф. Серова

Написание текста – С.Я. Острина

Обзор литературы – С.Я. Острина

Редактирование – Е.Б. Рудаков, Е.А. Федорова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Ф. Серова

Contribution of authors:

Concept of the article – Sabina Ya. Ostrina, Olga F. Serova

Text development – Sabina Ya. Ostrina

Literature review – Sabina Ya. Ostrina

Editing – Elena B. Rudakova, Elena A. Fedorova

Approval of the final version of the article – Olga F. Serova

Информация об авторах:

Острина Сабина Ярославовна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; врач – акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; s.ostrina@yandex.ru

Серова Ольга Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; главный врач, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; omo_2012@mail.ru

Рудакова Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; научный консультант отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; doctor_rudakova@mail.ru

Федорова Елена Алексеевна, врач – акушер-гинеколог, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; fea.med@yandex.ru

Information about the authors:

Sabina Ya. Ostrina, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; Obstetrician-Gynecologist of the Department of Assisted Reproductive Technologies Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; s.ostrina@yandex.ru

Olga F. Serova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; omo_2012@mail.ru

Elena B. Rudakova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; Scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; doctor_rudakova@mail.ru

Elena A. Fedorova, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; fea.med@yandex.ru

Особенности гинекологического статуса и сопутствующей патологии у женщин в менопаузе с резистентным ревматоидным артритом и ожирением

Т.С. Паневин^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

Е.В. Матянова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>, Motya-bp@yandex.ru

А.В. Ледина³, <https://orcid.org/0000-0001-6354-0475>, antoninaledina@yandex.ru

Е.Г. Зоткин¹, <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>, ezotkin@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

³ Клинический госпиталь «Лапино» (ООО «Хавен»); 143081, Россия, Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111

Резюме

Введение. Ревматоидный артрит (РА) нередко переходит в стадию ремиссии во время беременности. Благоприятное влияние беременности на течение РА связывают с особым гормональным статусом, в том числе высокими уровнями эстриола и прогестерона, обладающих известными противовоспалительными эффектами. Снижение эндогенной продукции стероидов после родов может спровоцировать дебют или обострение РА.

Цель. Изучить особенности гинекологического статуса и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА) в зависимости от наличия ожирения.

Материалы и методы. Включены 394 женщины с РА (диагноз установлен согласно критериям ACR/EULAR 2010) в постменопаузе. Решением врачебной комиссии всем больным была одобрена терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и/или ингибиторами JAK-киназ. Перед включением в исследование у всех пациенток был подробно собран лекарственный, аллергический анамнез, регистрировались имевшиеся сопутствующие заболевания, а также проведено физикальное и лабораторно-инструментальное обследование. В зависимости от значения индекса массы тела (ИМТ) участницы исследования были разделены на 2 группы. В группу А были включены 103 пациентки с ожирением любой степени тяжести (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В группу В вошла 291 женщина с ИМТ < 30 кг/м². Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и длительности РА ($p > 0,05$).

Результаты. У больных группы А чаще, чем у пациенток группы В, выявлялась сопутствующая патология: гипертоническая болезнь ($p < 0,0001$), ишемическая болезнь сердца ($p = 0,03$), «сосудистые катастрофы» в анамнезе ($p = 0,0009$), особенно острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,004$), сахарный диабет 2-го типа ($p = 0,0005$), которые манифестировали в возрасте старше 45 лет, т. е. в период перименопаузы. При сопоставлении данных гинекологического анамнеза обращало внимание то, что пациентки группы А чаще подвергались оперативному лечению на органах малого таза: у большего числа была удалена матка ($p = 0,002$) или проводилась резекция яичников ($p < 0,0001$), а частота хирургической менопаузы в группе А была выше, чем в группе В ($p = 0,0009$). Дебют РА в среднем хронологически совпадал с наступлением менопаузы ($p = 0,01$). При этом средний возраст начала менопаузы в группах достоверно не различался ($p > 0,05$). Количество женщин, имевших в анамнезе беременности, роды, выкидыши и аборт, в группах было сопоставимо ($p > 0,05$). Но в группе А среднее количество беременностей ($p = 0,003$) и абортов ($p = 0,004$) на одну женщину было больше, чем в группе В.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали существование различий в клиническом течении и тяжести РА в зависимости от наличия сопутствующего ожирения у женщин в постменопаузе, а также более редкую встречаемость остеопороза у женщин с РА и сопутствующим ожирением.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, менопауза, коморбидность, ожирение

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания по теме № 1021051503137-7.

Для цитирования: Паневин ТС, Матянова ЕВ, Ледина АВ, Зоткин ЕГ. Особенности гинекологического статуса и сопутствующей патологии у женщин в менопаузе с резистентным ревматоидным артритом и ожирением. *Медицинский совет*. 2023;17(23):274–281. <https://doi.org/10.21518/ms2023-478>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of gynecological status and concomitant morbidity in menopausal women with resistant rheumatoid arthritis and obesity

Taras S. Panevin^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

Elena V. Matyanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>, Motya-bp@yandex.ru

Antonina V. Ledina³, <https://orcid.org/0000-0001-6354-0475>, antoninaledina@yandex.ru

Evgeniy G. Zotkin¹, <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>, ezotkin@mail.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia

³ Lapino Clinical Hospital (Haven LLC); 111, 1st Uspenskoe Road, Lapino Village, Moscow Region, 143081, Russia

Abstract

Introduction. Oftentimes, women with RA experience remission during pregnancy. The beneficial effect of pregnancy on the RA course is associated with a specific hormonal status, including high levels of estriol and progesterone that have known anti-inflammatory effects. After childbirth, decreased endogenous production of steroids can trigger the onset or exacerbation of RA.

Objective. Studying of the characteristics of the gynecological status and concomitant extragenital diseases in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA) depending on the presence of obesity.

Materials and methods. 394 postmenopausal women with RA (diagnosed according to ACR/EULAR 2010 criteria) were included. By decision of the medical commission, all patients were approved for therapy with genetically engineered biological drugs and/or JAK kinase inhibitors. Before inclusion in the study, all patients had a detailed medical history, an allergic history, registered comorbidities, and a physical and laboratory-instrumental examination. Depending on the BMI values, the study participants were divided into groups. Group A included 103 obese patients of any severity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Group B included 291 women with $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$. Patients with an inflammatory process were found to have groups of inflammation by age and duration of RA ($p > 0.05$).

Results. In patients of group A, more often than in patients of group B, comorbidities were detected: hypertension ($p < 0.0001$), coronary heart disease ($p = 0.03$), history of "vascular accidents" ($p = 0.0009$), especially acute cerebrovascular accident ($p = 0.004$), type 2 diabetes mellitus ($p = 0.0005$), which manifest themselves over the age of 45, that is, during the perimenopause. When correcting the gynecological history data, he draws attention to the fact that group A patients are more likely to operate surgically and on the pelvic organs: more had the uterus removed ($p = 0.002$) or ovarian resection was performed ($p < 0.0001$), and the frequency of surgical menopause in group A was higher than in group B ($p = 0.0009$). The debut of RA on average chronologically coincided with the onset of menopause ($p = 0.01$). At the same time, in the average age of the onset of menopause, it is rare ($p > 0.05$). The number of women who had a history of pregnancy, childbirth, miscarriages and abortions in the groups were repeated ($p > 0.05$). But in group A, the average number of pregnancies ($p = 0.003$) and abortions ($p = 0.004$) per woman was higher than in group B.

Conclusion. The results of the study revealed the identification of clinical manifestations of inflammation and the severity of rheumatoid arthritis, depending on the presence of concomitant obesity in postmenopausal women, as well as a rarer occurrence of osteoporosis in women with RA and concomitant obesity.

Keywords: rheumatoid arthritis, menopause, comorbidity, obesity

Acknowledgment: the work was carried out as part of the state assignment within the theme No. 1021051503137-7.

For citation: Panevin TS, Matyanova EV, Ledina AV, Zotkin EG. Features of gynecological status and concomitant morbidity in menopausal women with resistant rheumatoid arthritis and obesity. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):274–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-478>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием суставов аутоиммунного генеза, которое поражает 0,5–2% взрослого населения и примерно в 2–4 раза чаще встречается у женщин всех возрастных групп, манифестируя в 40–55 лет, что соответствует периоду менопаузального перехода и ранней постменопаузы [1].

Активность РА зависит от репродуктивного статуса женщины: более половины больных РА отмечают снижение активности или даже полную ремиссию, снижение потребности в противовоспалительной терапии во время беременности. В то же время в послеродовом периоде дебют и обострения РА не являются редкостью: отношение шансов (ОШ) дебюта / обострения в течение первых 3 мес. после родов составляет 5,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–17,6 [2]. Благоприятное влияние беременности на течение РА связывают с особым гормональным статусом, в том числе высокими уровнями эстриола и прогестерона, обладающих известными противовоспалительными эффектами. Снижение эндогенной

продукции стероидов после родов может спровоцировать дебют или обострение РА. Следующий «период уязвимости» приходится на возраст 40–55 лет, когда в результате угасания овариальной функции начинает последовательно снижаться продукция прогестерона и эстрогенов. В период пери- и постменопаузы эстрогенный дефицит проявляет себя патологическим симптомокомплексом, называемым климактерическим синдромом, и создает предпосылки для развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и остеопороза. Именно в этот период частота РА и ряда других аутоиммунных заболеваний повышается [3]. Высокий уровень коморбидности и повышенные риски вышеперечисленных заболеваний определяют необходимость разработки особого подхода к ведению пациенток с РА в пери- и постменопаузе.

Современные принципы ведения РА предусматривают выделение особого фенотипа пациентов, трудно поддающегося терапии традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и другими (ингибиторы JAK-киназ и генно-инженерная биологическая терапия [ГИБП]) лекарственными средствами – так

называемого Difficult-to-treat RA (D2T RA) [4]. Предлагаемые подходы к преодолению резистентности у этих пациентов предусматривают попытки скорректировать сопутствующие заболевания, которые в отсутствие лечения могут ухудшать ответ на ГИБП или являться самостоятельным источником боли, одного из основных симптомов РА. В первую очередь речь идет об ожирении и фибромиалгии, распространенность которых увеличивается после наступления менопаузы [1].

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей гинекологического статуса и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у женщин в постменопаузе с РА в зависимости от наличия ожирения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: моноцентровое проспективное, в которое было включено 1034 пациентки с РА (диагноз установлен согласно критериям ACR/EULAR 2010), проходивших стационарное лечение в ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой с января 2021 г. по март 2023 г. В процессе ранее проведенного лечения выявлена резистентность к стандартным БПВП. Из 1034 пациенток 394 женщины были в постменопаузе, что составило 38,1% от всей группы наблюдения. Решением врачебной комиссии всем больным была одобрена терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и/или ингибиторами JAK-киназ.

Перед включением в исследование у всех пациенток был подробно собран лекарственный, аллергический анамнез, регистрировались имевшиеся сопутствующие заболевания, а также проведено физикальное и клиническое обследование с оценкой состояния суставов и определением числа припухших суставов (ЧПС), числа болезненных суставов (ЧБС), продолжительности утренней скованности, общей оценки состояния здоровья больных (ООСЗ), СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), выполнялась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп, оценивалась рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу, рентгеновская денситометрия проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. Для определения воспалительной активности определены индексы Disease Activity Score – DAS28COЭ и DAS28CRБ, CDAI, SDAI. Для оценки наличия ожирения подсчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела кг / рост м². Диагноз «ожирение» выставлялся в соответствии с критериями ВОЗ (1997 г.) при ИМТ ≥ 30 кг/м².

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от значения ИМТ участницы исследования были разделены на группы. В группу А были включены 103 пациентки с ожирением любой степени тяжести (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В группу В вошла 291 женщина

с ИМТ < 30 кг/м². Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и длительности РА (p > 0,05).

Статистическая обработка результатов производилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера (F). Результаты представлены в виде среднего статистического значения со стандартным отклонением (M ± SD), а при неправильном распределении – в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения групп с неправильным распределением признака применялся тест Манна – Уитни (MW). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена (с указанием коэффициента корреляции Rs). Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании обследования было установлено, что частота позитивности по РФ и АЦЦП в группах была сопоставима (табл. 1). Однако у пациенток с РА и ожирением (группа А), по сравнению с больными группы В, преобладала рентгенологическая стадия РА с меньшим количеством эрозий (в А против В: II P-ст: ОШ = 2,5; 95% ДИ 1,6–4, p < 0,0001; IV P-ст: ОШ = 0,3; 95% ДИ 0,2–0,6, p = 0,0002). Артропластические операции больным РА с ожирением выполнялись реже (ОШ = 0,3; 95% ДИ 0,1–0,8, p = 0,01), хотя функциональный класс (ФК) и частота труднолечимого варианта РА (D2T RA) в обеих группах значимо не различались (p > 0,05). В то же время такое внесуставное проявление РА, как ревматоидные узлы, в группе А встречалось чаще, чем у больных группы В (ОШ = 2,1; 95% ДИ 1,3–3,3, p = 0,002).

Показатели воспалительной активности РА (DAS28COЭ и DAS28CRБ, CDAI, SDAI) у пациенток сравниваемых групп были сопоставимы (p > 0,05), как и структура предшествующей базисной противовоспалительной терапии (БПВП). Отмена или временное прекращение приема метотрексата у женщин с ожирением в связи с повышением уровня печеночных трансаминаз в крови отмечались достоверно чаще, чем у больных без ожирения (ОШ = 4,4; 95% ДИ 2,2–8,9, p < 0,0001).

На момент включения в исследование пациентки группы А реже имели анамнез применения БПВП (ОШ = 1,7; 95% ДИ 1–2,7, p = 0,046), в то время как предшествующая терапия ГИБП и ингибиторами JAK-киназ была сопоставима. Кроме того, схожее число пациенток в обеих группах (более 50%) принимали глюкокортикостероиды (ГКС) со средней дозой преднизолона 6,7 ± 3,6 против 6,4 ± 3,5 мг/сут в группах А и В соответственно. Медиана длительности приема ГКС составила 28 [11; 105,5] против 41 [10; 128] мес.

У больных группы А чаще, чем у пациенток группы В, выявлялась сопутствующая патология: гипертоническая болезнь (ОШ = 9; 95% ДИ 4,4–18,6, p < 0,0001), ишемическая болезнь сердца (ОШ = 2,1 (1,1; 4,1), p = 0,03),

● **Таблица 1.** Основная характеристика больных РА (n = 394)
 ● **Table 1.** Primary characteristics of patients with RA (n = 394)

Показатели		Группа А (n = 103)	Группа В (n = 291)	Р
Возраст, М ± SD, лет		61,8 ± 7,1	60,7 ± 7,6	нд
Длительность РА, Ме [25; 75%], лет		12 [6;18]	13 [7;21]	нд
Позитивность по РФ, н/%		91/88,3%	250/85,9%	нд
Позитивность по АЦЦП, н/%		83/80,6%	240/82,5%	нд
Рентгенологическая стадия РА, н/%	1	2/1,9%	0	нд
	2	64/62,1%	114/39,2%	ОШ = 2,5 (1,6;4), p < 0,0001
	3	21/20,4%	77/26,5%	нд
	4	15/14,6%	99/34%	ОШ = 0,3 (0,2; 0,6), p = 0,0002
ФК	1	0	1/0,3%	нд
	2	81/78,6%	218/74,9%	нд
	3	22/21,4%	68/23,4%	нд
	4	0	4/1,4%	нд
Наличие системных проявлений РА (вынесенных в диагноз лечащим врачом), н/%	Всего	69/67%	170/58,4%	нд
	СШ (подтвержденный дополнительными обследованиями)	19/18,4%	48/16,5%	нд
	Подозрение на СШ	10/9,7%	28/9,6%	нд
	Ревматические узлы	40/38,8%	68/23,4%	ОШ = 2,1 (1,3; 3,3), p = 0,002
	Интерстициальное поражение легких (подтвержденное КТ легких)	12/11,7%	30/10,3%	нд
Хирургические операции на суставах в анамнезе		15/14,6%	66/22,7%	нд
Эндопротезирование крупных суставов в анамнезе		10/9,7%	37/12,7%	нд
Артропластика мелких суставов в анамнезе		5/4,9%	41/14,1%	ОШ = 0,3 (0,1; 0,8), p = 0,01
D2T вариант РА		8/7,8%	24/8,2%	нд

«сосудистые катастрофы» в анамнезе (ОШ = 3,7; 95% ДИ 8–2, p = 0,0009), особенно острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (ОШ = 7; 95% ДИ 1,8–27,6, p = 0,004 [Fisher]), сахарный диабет 2-го типа (ОШ = 3,4; 95% ДИ 1,6–7, p = 0,0005), которые манифестировали в возрасте старше 45 лет, т. е. в период перименопаузы (табл. 2).

Для оценки минеральной плотности кости (МПК) всем пациенткам проводили двухэнергетическую рентгеноденситометрию (DXA). Снижение МПК на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках (L1–L4, L2–L4) позволяло выставлять диагноз остеопороза (ОП). У пациенток с ожирением (группа А) ОП диагностировался реже, чем в группе В (ОШ = 0,4; 95% ДИ 0,2–0,7, p = 0,0008). Соответственно, у пациенток группы А, по данным рентгеновской денситометрии, значение Т-критерия было достоверно выше в поясничном отделе позвоночника (p < 0,0001), шейке бедренной кости (p = 0,0002) и в проксимальном отделе бедренной кости (p < 0,0001).

При сравнении по шкале мультиморбидной патологии (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [5, 6] пациенток обеих групп выявлено, что количество вовлеченных систем органов и сумма баллов в группе А были выше, чем в группе В (p < 0,0001), в том числе за счет учета значений ИМТ в составе данных показателей. При этом среднее значение индексов тяжести и мультиморбидности в группах статистически значимо не различались (p > 0,05) (табл. 3).

При сопоставлении данных гинекологического анамнеза обращало внимание то, что пациентки группы А чаще, по сравнению с пациентками группы В, подвергались оперативному лечению на органах малого таза, включая гистерэктомию (ОШ = 2,3; 95% ДИ 1,4–3,9, p = 0,002), резекцию яичников (ОШ = 3,9; 95% ДИ 2–7,6, p < 0,0001). Частота хирургической менопаузы у пациенток группы А была выше, чем в группе В (ОШ = 2,5; 95% ДИ 1,4–4,2, p = 0,0009). Количество женщин, имевших в анамнезе беременности, роды, выкидыши и аборты, в группах были сопоставимы (p > 0,05). Но в группе А

● **Таблица 2.** Сопутствующие заболевания по данным выписок (n = 394)

● **Table 2.** Concomitant diseases according to discharge records (n = 394)

Показатели		Группа А (n = 103)	Группа В (n = 291)	Р
Гипертоническая болезнь, п/%		94/91,3%	156/53,6%	ОШ = 9 (4,4; 18,6), p < 0,0001
Ишемическая болезнь сердца, п/%		17/16,5%	25/8,6%	ОШ = 2,1 (1,1; 4,1), p = 0,03
«Сосудистые катастрофы» (тромбоз, инсульт, ИМ) в анамнезе, п/%		14/13,6%	12/4,1%	ОШ = 3,7 (1,8; 2), p = 0,0009
Инфаркт миокарда в анамнезе, п/%		3/2,9%	4/1,4%	нд
Тромбозы в анамнезе, п/%		4/3,9%	5/1,7%	нд
Инсульт в анамнезе, п/%		7/6,8%	3/1%	ОШ = 7 (1,8; 27,6), p = 0,004 (Fisher)
ЦББ / дисциркуляторная энцефалопатия, п/%		24/23,3%	47/16,2%	нд
Полинейропатия, п/%		19/18,4%	34/11,7%	нд
Хронический гастрит, п/%		38/36,9%	109/37,5%	нд
Язвенная болезнь желудка / 12-перстной кишки, п/%		8/7,8%	25/8,6%	нд
Вирусный гепатит, п/%		7/6,8%	9/3,1%	нд
Бронхиальная астма, п/%		8/7,8%	12/4,1%	нд
Интерстициальное поражение легких / ХОБЛ, п/%		14/13,6%	35/12%	нд
Туберкулез в анамнезе, п/%		14/13,6%	22/7,6%	нд
Амилоидоз почек (подтвержденный биопсией), п/%		2/1,9%	11/3,8%	нд
Расчетная СКФ, М ± SD		111,8 ± 31,4	84,3 ± 22,5	<0,0001
Мочекаменная болезнь, п/%		7/6,8%	20/6,9%	нд
Сахарный диабет, п/%		17/16,5%	16/5,5%	ОШ = 3,4 (1,6; 7), p = 0,0005
Патология щитовидной железы, п/%		30/29,1%	66/22,7%	нд
Прием левотироксина, п/%			34/11,7%	нд
ХАИТ, п/%		12/11,7%	22/7,6%	нд
Псориаз, п/%		3/2,9%	9/3,1%	нд
Остеопороз, п/%		21/20,4%	112/38,5%	ОШ = 0,4 (0,2; 0,7), p = 0,0008
Получали противоостеопоротическую терапию, п/%	Всего человек	33/32%	129/44,3%	ОШ = 0,6 (0,4; 1), p = 0,03
	Препараты витамина Д3	30/29,1%	115/39,5%	нд
	Препараты кальция	27/26,2%	93/32%	нд
	Бисфосфонаты	6/5,8%	38/13,1%	ОШ = 0,4 (0,2; 1), p = 0,03 (Fisher)
	Деносумаб	0	4/1,4%	нд
Данные рентгеновской денситометрии, Т-критерий, М ± SD, Ме [25; 75%]	Поясничный отдел	-0,5 ± 1,8 -0,8 [-1,7; 0,4]	-1,6 ± 1,3 -1,8 [-2,5; -0,7]	<0,0001
	Шейка бедренной кости	-1,4 ± 1 -1,4 [-2,1; -0,9]	-2 ± 0,8 -2 [-2,6; -1,5]	0,0002
	Проксимальный отдел бедренной кости	-0,6 ± 1 -0,5 [-1,4; 0,1]	-1,7 ± 1 -1,9 [-2,3; -1]	<0,0001
ИМТ, М ± SD		34,2 ± 3,6	24,5 ± 3,3	<0,0001
Степени ожирения	I (ИМТ = 30–34,9)	70/68%		
	II (ИМТ = 35–39,9)	24/23,3%		
	III–IV (ИМТ ≥ 40)	9/8,7%		
Показатели АД на момент поступления в стационар	АД систолическое, М ± SD, мм рт. ст	132,9 ± 13,3	123,6 ± 13,6	<0,0001
	АД диастолическое, М ± SD, мм рт. ст	81,3 ± 6,8	76,9 ± 8,1	<0,0001
Курение, п/%		4/3,9%	19/6,5%	нд

● **Таблица 3.** Индекс мультиморбидности CIRS (n = 394)

● **Table 3.** CIRS Multimorbidity scores (n = 394)

Показатели	Группа А (n = 103)	Группа В (n = 291)	Р
Количество вовлеченных категорий систем органов, М ± SD	6,6 ± 1,9	5,5 ± 2,1	<0,0001
Сумма баллов, М ± SD	12 ± 4,3	9,7 ± 3,5	<0,0001
Индекс тяжести, М ± SD	1,8 ± 0,5	1,8 ± 0,4	нд
Индекс мультиморбидности CIRS, М ± SD	4,3 ± 1,1	4,1 ± 1,1	нд

среднее число беременностей (р = 0,003) и аборт (р = 0,004) на одну женщину было выше, чем в группе В.

Дебют РА в среднем хронологически совпадал с наступлением менопаузы (р = 0,01). Средний возраст менопаузы в группах достоверно не различался (р > 0,05) (табл. 4).

При выполнении корреляционного анализа по Спирмену нами выявлена прямая корреляция длительности менопаузы с индексом CIRS ($R_s = 0,36$; $p < 0,0001$), суммой баллов CIRS ($R_s = 0,37$; $p < 0,0001$) и возрастом инициации биологической терапии ($R_s = 0,74$; $p < 0,0001$).

● **Таблица 4.** Гинекологический анамнез (n = 394)

● **Table 4.** Gynaecologic anamnesis (n = 394)

Показатели		Группа А (n = 103)	Группа В (n = 291)	Р
Возраст начала менопаузы, М ± SD, лет		47,9 ± 5,1	48,7 ± 4,8	нд
Длительность менопаузы		13,9 ± 7,5 14 [7; 19]	12 ± 7,8 11 [6; 17]	0,04
Ранняя менопауза (до 45 лет), n/%		21/20,4%	38/13,1%	нд
Через сколько лет после начала менопаузы дебютировал РА (отрицательное значение означает, что РА дебютировал до менопаузы)		0,4 ± 10,7 0 [-6; 7]	-3,1 ± 12,1 -2 [-11; 4]	0,01
Хирургическая менопауза, n/%		29/28,2%	40/13,7%	ОШ = 2,5 (1,4; 4,2), $p = 0,0009$
Получали МГТ, n/%		0	1/0,3%	нд
Акушерский анамнез (АКА)	Наличие беременностей	94/91,3%	253/86,9%	нд
	Количество беременностей, М ± SD, Ме [25; 75%], (min-max)	4,1 ± 2,5 4 [2; 6], (1-15)*	3,4 ± 2 3 [2; 4], (1-12)*	0,003
	Родили детей, n/%	93/98,9%*	241/95,3%*	нд
	Количество родов, М ± SD, Ме [25; 75%], (min-max)	1,8 ± 0,9 2 [1; 2], (1-6)*	1,7 ± 0,7 2 [1; 2], (1-4)*	нд
	Были аборты, n/%	60/63,8%*	161/63,6%*	нд
	Количество абортов, М ± SD, Ме [25; 75%], (min-max)	3 ± 1,9 3 [2; 4], (1-12)*	2,3 ± 1,6 2 [1; 3], (1-10)*	0,004
	Были выкидыши, n/%	25/26,6%*	52/20,6%*	нд
	Количество выкидышей, Ме [25; 75%], (min-max)	2 ± 1,9 1 [1; 2], (1-9)*	1,4 ± 0,8 1 [1; 2], (1-5)*	нд
Удаление матки в анамнезе, n/%		30/29,1%	44/15,1%	ОШ = 2,3 (1,4; 3,9), $p = 0,002$
Резекция яичника в анамнезе		21/20,4%	18/6,2%	ОШ = 3,9 (2; 7,6), $p < 0,0001$
Рак матки в анамнезе (более 5 лет назад)		2/1,9%	2/0,7%	нд
Рак молочной железы в анамнезе (более 5 лет назад)		1/1%	7/2,4%	нд

Примечание. *% рассчитан от числа женщин, имевших в анамнезе беременность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ревматоидный артрит является хроническим иммуно-воспалительным заболеванием суставов с возможным вовлечением различных органов и систем, в отсутствие лечения, как правило, приводящий к необратимому деструктивному поражению суставов верхних конечностей и развитию устойчивой функциональной недостаточности. Для данного заболевания, как и для другой ревматической патологии, характерна более высокая распространенность заболевания среди женщин (в среднем женщины страдают РА в 3 раза чаще), а «ребенок» возраста дебюта приходится на периоды пери- и постменопаузы (40–60 лет) [7].

Учитывая возраст дебюта РА, а также взаимосвязь между репродуктивным статусом женщины и активностью заболевания, изучается влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на риск развития и динамику течения РА. По данным ретроспективного анализа в исследовании Women's Health Initiative (WHI) [8], прием препаратов МГТ в анамнезе как в виде монотерапии эстрогенами, так и в комбинации с гестагенами,

в частности с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) сопровождался тенденцией к снижению риска развития РА (ОР 0,74; 95% ДИ 0,51–1,10). Важно отметить, что число женщин с РА, включенных в данное исследование, было в 2 раза ниже по сравнению с общепопуляционными показателями [9]. Кроме того, отмечена тенденция к увеличению этой разницы уже на второй год приема МГТ, а в дальнейшем данный эффект был более выражен именно для монотерапии эстрогенами. Результаты корейского аналога NHANES показали схожие результаты (ОШ развития РА 0,80; 95% ДИ 0,62–1,04, $p = 0,09$) [10]. Анализ результатов исследования EIRA, проведенного в Швеции, показал, что комбинированная МГТ, но не монотерапия эстрогенами, ассоциировалась со значимым снижением риска развития АЦП-позитивного РА (ОШ = 0,6; 95% ДИ 0,3–0,9), и данный эффект был более выражен в возрастной группе 50–59 лет [11].

В ретроспективном анализе 3 исследований, включивших 4474 женщины с РА, которые получали лечение тоцилизумабом и/или традиционные базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид и т. д.), показано, что женщины в перименопаузе имели значимо более низкие шансы достижения ремиссии в сравнении с пациентками репродуктивного возраста (скорректированное ОР 0,78; 95% ДИ 0,61–0,99), однако прием экзогенных эстрогенов в пери- или ранней постменопаузе был ассоциирован с большим шансом достижения ремиссии РА (скорр. ОР 1,20; 95% ДИ 1,01–1,43), в то время как для поздней менопаузы данный эффект не отмечался [12]. Во всех представленных исследованиях показано более благоприятное течение РА у женщин, получавших гормональную терапию в менопаузе, что существенно влияло на качество жизни [13].

В нашем исследовании мы почти не наблюдали женщин с ожирением с IV рентгенологической стадией РА, которая характеризуется выраженным эрозивным поражением и формированием анкилозов межзапястных суставов, что совпадает с результатами предыдущих исследований и, вероятно, обусловлено протективным действием избытка лептина при ожирении [14]. Более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома наряду с меньшей частотой остеопороза среди женщин с ожирением, по результатам нашего исследования, так же согласуется с данными других авторов [15–17].

Нормальный индекс массы тела ассоциируется с более ранним дебютом ревматоидного артрита относительно возраста менопаузы (в среднем на 3 года раньше), что предполагает защитную роль жировой ткани относительно развития данного заболевания в противовес эстрогенному дефициту [18]. Эндокринная функция жировой ткани, несомненно, играет важную роль в модификации течения РА, но связано ли это со стероид-продуцирующей функцией адипоцитов или опосредуется иными факторами, еще предстоит выяснить [19, 20].

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования показали существование различий в клиническом течении и тяжести ревматоидного артрита в зависимости от наличия сопутствующего ожирения у женщин в постменопаузе, а также более редкую встречаемость остеопороза у женщин с РА и сопутствующим ожирением.



Поступила / Received 31.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2023

Принята в печать / Accepted 14.10.2023

Список литературы / References

1. Паневин ТС, Юренева СВ, Зоткин ЕГ, Кошелева НМ. Менопаузальная гормональная терапия при ревматоидном артрите. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):149–158. <https://doi.org/10.17116/repro20222801149>.
2. Panevin TS, Yureneva SV, Zotkin EG, Kosheleva NM. Menopausal hormone therapy in rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):149–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222801149>.
3. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(2):69–72. <https://doi.org/10.3109/03009748309102886>.
4. Мадьянов ИВ, Мадьянова ТС. Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт? *Лечащий врач*. 2017;(3):44–47. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436678>.
5. Madyanov IV, Madyanova TS. Menopausal hormonal therapy: what a physician must know? *Lechaschi Vrach*. 2017;(3):44–47. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436678>.
6. Nagy G, Roodenrijs NM, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes M et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31–35. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217344>.
7. Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(2):13–20. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-13-20>.
8. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Демидова НВ, Семашко АС. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10–16. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-10-16>.
9. Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Demidova NV, Semashko AS. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(3):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-10-16>.
10. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463–1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>.
11. Anderson GL, Limacher MR, Assaf AR, Bassford T, Shirley AA, Black H et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701–1712. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>.
12. Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):302–310. <https://doi.org/10.1002/art.23325>.
13. Jeong HS, Hong SJ, Choi SJ, Kim J-H, Song GG, Jung JH. Effects of oral contraceptives on rheumatoid arthritis in Korean menopausal women: A nationwide cross-sectional study. *Maturitas*. 2018;112:24–28. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.017>.
14. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(5):449–457. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0004-y>.
15. Daraghme DN, Hopkins AM, King C, Abuhelwa AY, Wechalekar M, Proudman SM et al. Female reproductive status and exogenous sex hor-

- more use in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab and csDMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):583–595. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac357>.
13. Барышева ЮВ, Ершова ОБ, Белосельский КН. Качество жизни у женщин с ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе. *Остеопороз и остеопатии*. 2002;(3):6–12. Режим доступа: <https://cyber-leninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-u-zhenshin-s-revmatoidnym-artritom-i-osteoporozom-v-postmenopauze/viewer>.
 14. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, Huizinga TWJ. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):769–774. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.078832>.
 15. Akdeniz N, Akpolat V, Kale A, Erdemoglu M, Kuyumcuoglu U, Celik Y. Risk factors for postmenopausal osteoporosis: anthropometric measurements, age, age at menopause and the time elapsed after menopause onset. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(2):125–129. <https://doi.org/10.1080/09513590802549817>.
 16. Sowers MR, La Pietra MT. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):287–302. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036194>.
 17. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421187681. <https://doi.org/10.2174/1573403X16666201106141811>.
 18. Kanik KS, Wilder RL. Hormonal Alterations in Rheumatoid Arthritis, Including the Effects of Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):805–823. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70170-8](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70170-8).
 19. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of Pregnancy and Hormonal Changes on the Activity of Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(2):69–72. <https://doi.org/10.3109/03009748309102886>.
 20. Eun Y, Jeon KH, Han K, Kim D, Lee J, Lee D. Menopausal Factors and Risk of Seropositive Rheumatoid Arthritis in Postmenopausal Women: A Nationwide Cohort Study of 1.36. *Million Women Sci Rep*. 2020;10(1):20793. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77841-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Г. Зоткин

Концепция и дизайн исследования – Т.С. Паневин, Е.В. Матьянова

Написание текста – Т.С. Паневин, Е.В. Матьянова

Сбор и обработка материала – Е.В. Матьянова

Анализ материала – А.В. Ледина

Редактирование – Е.В. Матьянова, А.В. Ледина, Е.Г. Зоткин

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.С. Паневин, Е.В. Матьянова, А.В. Ледина, Е.Г. Зоткин

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeniy G. Zotkin

Study concept and design – Taras S. Panevin, Elena V. Matyanova

Text development – Taras S. Panevin, Elena V. Matyanova

Collection and processing of material – Elena V. Matyanova

Material analysis – Antonina V. Ledina

Editing – Elena V. Matyanova, Antonina V. Ledina, Evgeniy G. Zotkin

Approval of the final version of the article – Taras S. Panevin, Elena V. Matyanova, Antonina V. Ledina, Evgeniy G. Zotkin

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отдела воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; tarasel@list.ru

Матьянова Елена Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отдела воспалительных заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; Motya-bp@yandex.ru

Ледина Антонина Виталиевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог женской консультации, Клинический госпиталь «Лапино» (Общество с ограниченной ответственностью «Хавен»); 143081, Россия, Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111; antoninaledina@yandex.ru

Зоткин Евгений Германович, д.м.н., первый заместитель директора, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ezotkin@mail.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Endocrinologist, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Associate Professor of Intermediate Level and Polyclinic Therapy Department with Endocrinology Course, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; tarasel@list.ru

Elena V. Matyanova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Motya-bp@yandex.ru

Antonina V. Ledina, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Lapino Clinical Hospital (Haven Limited Liability Company); 111, 1st Uspenskoe Road, Lapino Village, Moscow Region, 143081, Russia; antoninaledina@yandex.ru

Evgeniy G. Zotkin, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ezotkin@mail.ru

Обоснование к экзогенному восполнению дефицита магния у женщин, планирующих беременность: опыт применения

Е.А. Межевитинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

М.В. Юрова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, m_yurova@oparina4.ru

П.Р. Абакарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

М.А. Кепша¹, <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>, infino-creative@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

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

Резюме

Введение. Во время беременности увеличивается потребность организма в большинстве микронутриентов, в связи с чем обоснованы своевременное выявление и адекватная коррекция дефицитных состояний, начиная с этапа прегравидарной подготовки.

Цель. Представить данные литературы о роли магния в гомеостазе и собственный опыт эффективности применения препарата магния.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы за 2018–2023 гг. в базах PubMed (the National Library of Medicine), The Cochrane Library, а также в базах данных научного цитирования (Scopus, Web of Science). Также представлен опыт собственного применения препарата, содержащего магния лактата дигидрат (470 мг) + пиридоксина гидрохлорид (5 мг).

Результаты и обсуждение. Поступление магния в организм человека с пищей является недостаточным. Экзогенное восполнение магния клинически обоснованно при изолированном или связанном с другими состояниями установленном дефиците, в первую очередь при интенсивной эмоциональной и физической нагрузке, депривации сна, а также при эмоциональной лабильности, ощущениях учащенного сердцебиения, фасцикуляции мышц, элиминации магния, обусловленной ятрогенным воздействием или повышенным запросом, например гестационно обусловленным. Регулярное применение препарата «Магне В6®» продемонстрировало свою эффективность при лечении симптомов психологического ежедневного стресса (утомляемость, раздражительность, ухудшение качества сна) у женщин, планирующих беременность.

Заключение. Полученные результаты представляются важными с позиции снижения рисков клинического прогрессирования соматических проявлений, а также снижения рисков потенциальных гестационных осложнений и улучшения качества жизни у женщин детородного возраста, активно планирующих реализацию репродуктивной функции.

Ключевые слова: гипомagneмия, магниевый, окислительный стресс, прегравидарная подготовка, репродукция

Для цитирования: Межевитинова ЕА, Юрова МВ, Абакарова ПР, Кепша МА. Обоснование к экзогенному восполнению дефицита магния у женщин, планирующих беременность: опыт применения. *Медицинский совет*. 2023;17(23):282–293. <https://doi.org/10.21518/ms2023-457>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Justification for exogenous replacement of magnesium deficiency in women planning pregnancy: experienc of using the drug

Elena A. Mezhevitinova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

Mariia V. Iurova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, m_yurova@oparina4.ru

Patimat R. Abakarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

Maria A. Kepsa¹, <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>, infino-creative@mail.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

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

Abstract

Introduction. During pregnancy, the body's need for most micronutrients increases, and therefore timely detection and adequate correction of deficient conditions are justified, starting from the stage of pre-gravidar preparation.

Objective. The purpose of the study is to present literature data on the role of magnesium in homeostasis and own experience of the effectiveness of the use of magnesium preparation.

Materials and methods. A review of the literature for 2021–2023 in the databases was conducted in the databases PubMed (the National Library of Medicine), The Cochrane Library, as well as in scientific citation databases (Scopus, Web of Science). The experience of own application of the preparation containing magnesium lactate dihydrate (470 mg) is also presented + pyridoxine hydrochloride (5 mg).

Result and discussion. The intake of magnesium into the human body with food is insufficient. Exogenous magnesium replenishment is clinically justified in isolated or associated with other conditions of established deficiency, primarily with intense emotional and physical exertion, sleep deprivation, as well as with emotional lability, palpitations, muscle fasciculations, with magnesium elimination due to iatrogenic exposure or increased demand, for example, gestational-conditioned. Regular use of Magne B6® has demonstrated its effectiveness in the treatment of symptoms of psychological daily stress (fatigue, irritability, deterioration of sleep quality) in women planning pregnancy.

Conclusions. The results obtained appear to be important in terms of reducing the risks of clinical progression of somatic symptoms and potential gestational complications, as well as improving the quality of life of childbearing age women who are actively planning to implement their reproductive function.

Keywords: hypomagnesemia, magnesium, oxidative stress, pregravidar preparation, reproduction

For citation: Mezhevitinova EA, Iurova MV, Abakarova PR, Kepsha MA. Justification for exogenous replacement of magnesium deficiency in women planning pregnancy: experience of using the drug. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):282–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-457>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Магний как функциональный макроэлемент

К основным макроэлементам в организме человека относятся магний, кальций и фосфор [1]. Эти макроэлементы участвуют в регуляции ряда жизненно важных функций организма человека. При этом магний (Mg^{2+}) является вторым внутриклеточным катионом и четвертым по распространенности элементом в организме [2, 3]. Общее количество магния в организме среднестатистического взрослого человека массой 70 кг с содержанием жира 20% составляет около 24 г, и 99% общего количества магния в организме находится во внутриклеточной жидкости (кости, мышцы и мягкие ткани), а 1% присутствует во внеклеточной жидкости. Около 30% общего количества магния плазмы связано с белками, главным образом с альбумином, остальные 70% доступны для клубочковой фильтрации либо в виде катиона Mg, образующего комплекс с анионами, включая оксалат (10%), фосфат и цитрат, либо в виде ионизированного Mg^{2+} (60%) [2], при этом основное депо Mg^{2+} в костной ткани. В плазме крови Mg^{2+} находится в свободном состоянии или в комплексе с альбумином [4]. Поступление магния в организм человека происходит из орехов (миндаля), зеленых овощей, круп и молока. Кишечник поглощает 120 мг/день (30–50%) магния и секретирует 20 мг/день с желчью, поджелудочной железой и кишечным соком, что соответствует чистой абсорбции 100 мг/день. В условиях дефицита магния кишечник может усваивать до 80% поступающего с пищей магния. Почки фильтруют примерно 2400 мг/сут магния, из которых они реабсорбируют 2300 мг/сут (90–95%) с чистой экскрецией 100 мг/сут. При дефиците магния чистая экскреция магния почками снижается до <12 мг/сут [5, 6]. Однако рекомендуемой суточной нормой потребления магния для женщин и мужчин в Российской Федерации является доза 300 мг [7], и восполнение данной потребности исключительно за счет разнообразия пищевого рациона не представляется возможным [5, 8].

Mg^{2+} является кофактором более 600 ферментативных реакций и активатором более 200 ферментов [9].

Он участвует в синтезе белка и функционировании митохондрий, поддерживает нервно-мышечную проводимость, участвует в формировании костей и в поддержании иммунокомпетентной функции организма [10]. Этот катион также участвует в физиологической регуляции работы сердца и нейронов, а также в регуляции артериального давления и уровня сахара в крови [11]. Кроме того, он играет роль кофактора в ряде метаболических процессов, а именно на уровне нервной, репродуктивной, сердечно-сосудистой и иммунной систем [4]. Mg^{2+} также играет ключевую роль в активности Na, K-АТФазы, Са-АТФазы плазматической мембраны, Са-АТФазы саркоэндоплазматического ретикулума и активности АТФ-синтазы, и, таким образом, он является ключевым лигандом во внутриклеточном контроле гомеостаза натрия, калия, кальция и АТФ [12]. Более того, для агрегации рибосом в полисомы требуется Mg^{2+} . Этот катион является одним из кофакторов ферментов рибонуклеиновой кислоты, которые специально координируются для распознавания и расщепления целевой мРНК. Следовательно, Mg^{2+} необходим для синтеза белка [13]. Магний участвует в регуляции функций митохондрий, в том числе в выработке АТФ, как уже говорилось выше, посредством АТФ-синтазы. Одно из ключевых значений отведено магнию в процессе формирования костей благодаря его взаимодействию с холекальциферолом в почках и кальцием в костной ткани [14, 15].

Магний является важным регулятором метаболической активности митохондрий. При этом митохондрии являются внутриклеточными хранилищами Mg^{2+} , которые в ответ на стимулы могут перераспределять митохондриальный Mg^{2+} в достаточной степени, чтобы изменить концентрацию цитозольного Mg^{2+} . Диета во время беременности регулирует доступность питательных веществ во внеклеточном микроокружении, что, в свою очередь, модулирует активность различных метаболических путей, а также митохондриальный метаболизм. Сообщалось, что женщины с более высоким уровнем Mg^{2+} в крови имеют успешный исход беременности после лечения методом экстракорпорального оплодотворения. Было обнаружено,

что митохондриальная активность влияет на способность эмбриона имплантироваться и развиваться [16]. С другой стороны, Mg^{2+} необходим для сохранения структуры и функции митохондриальной мембраны, поскольку сообщалось, что хронический дефицит Mg^{2+} повреждает митохондриальную мембрану [17, 18]. В ходе эмбрионального развития митохондрии претерпевают структурные и функциональные изменения, превращаясь из сферических органелл с плотным матриксом и небольшим количеством крист в длинные нитевидные органеллы с многочисленными поперечными кристами, которые максимизируют функциональную площадь поверхности [16]. «Нокдаун» транспортера Mg^{2+} внутренней мембраны митохондрий (MRS2) был связан с изменениями в морфологии митохондрий и повышенной восприимчивостью к стрессу, что позволяет предположить, что митохондриальный Mg^{2+} регулирует энергетический статус клеток и клеточную сенсibilизацию против клеточного стресса. Таким образом, способность эмбриона реагировать на стресс и регулировать функцию клеток может зависеть от Mg^{2+} -опосредованного поддержания морфологии и функции митохондрий.

Магний и стресс

В 1950-х гг. Н. Selye предложил общую модель адаптационного синдрома для описания стресса как реакции организма на чрезвычайные ситуации [19]. Эта теория делит реакцию на стрессовые стимулы на 3 фазы:

1. Тревога: при восприятии стрессора организм реагирует реакцией «бей или беги», симпатическая нервная система (СНС) стимулируется и ресурсы организма мобилизованы для отражения угрозы.
2. Сопротивление: организм сопротивляется и компенсирует это, поскольку парасимпатическая нервная система (ПНС) пытается вернуть многие физиологические функции на нормальный уровень, в то время как организм остается в состоянии готовности и концентрирует ресурсы против фактора стресса.
3. Истощение: если воздействие стрессора превышает возможности организма, ресурсы истощаются и организм становится восприимчивым к болезням (дистрессу). Более современная концепция, которая лучше описывает кумулятивное воздействие стрессора на состояние здоровья, – это концепция аллостаза. Аллостаз – это процесс, посредством которого постоянные изменения позволяют организму достигать и поддерживать нормальные функции, тем самым отражая способность организма эффективно адаптироваться к повседневным ситуациям, таким как физические упражнения или голод [20]. Однако такое постоянное поддержание требует энергии и ресурсов организма и со временем может привести к появлению симптомов аллостатической нагрузки – функционального и структурного повреждения, вызванного «износом» ресурсов организма в ответ на стресс. Следовательно, реакция на новый стрессор зависит от ресурсов организма, доступных после предыдущей реакции на стресс. Аллостатическая нагрузка характеризуется кумулятивным эффектом, который становится наибольшим при хроническом или интенсивном стрессе.

Гипоталамо-гипофиз-надпочечниковая ось (ГГН) и вегетативная нервная система (включая СНС и ПНС) были идентифицированы как ключевые коллекторы этой модели нейробиологического стресса [21]. Во-первых, кортикотропин-рилизинг-фактор секретируется из паравентрикулярного ядра гипоталамуса; последующая секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (главным образом кортизола) из коры надпочечников. Норадреналин (НА) и адреналин также высвобождаются из симпатических нервов и мозгового вещества надпочечников и вместе с глюкокортикоидами регулируют реакцию на стресс. Кортизол также взаимодействует с серотонинергическим путем, регулируя высвобождение нейромедиатора серотонина (5-гидрокситриптамина или 5-HT) в ответ на острые или хронические стрессоры. Серотонинергические нейроны модулируют реакцию на стресс либо посредством прямой нейротрансмиссии в гипоталамус, либо путем стимуляции норадренергических нейронов. Помимо регуляции посредством механизмов обратной связи, ГГН также модулируется другими центральными системами, в частности, за счет ингибирующего действия γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и возбуждающего эффекта глутамата. В этой нейробиологической модели кортизол является хорошо известным медиатором реакции на стресс. Ночная экскреция кортизола с мочой у практически здоровых людей отражает базальный тонус ГГН, и наоборот, концентрация кортизола в крови, измеренная в сложной обстановке, является признаком стрессовой активности.

Первоначально переход от внутриклеточного к внеклеточному содержанию магния после воздействия стрессора играет защитную и регуляторную роль. Обычно магний ингибирует глутаматергическую передачу, одновременно стимулируя активность ГАМК, что приводит в основном к ингибирующему эффекту на центральном уровне. Магний также имеет тенденцию уменьшать реакцию на стресс, опосредованную катехоламинами и глюкокортикоидами. Однако хроническое воздействие стрессорного фактора может привести к истощению различных ресурсов, как описано Н. Selye, включая магний. Прогрессирующая потеря магния из резервуара в кости может в конечном итоге поставить под угрозу его физиологическое ингибирующее действие и привести к чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и к гиперактивности нейронов. Влияние стресса на статус магния широко исследовалось как на животных (доклинические данные), так и в результате проведенных клинических исследований. Для выяснения наличия взаимосвязи дефицита магния и стресса K.F. Whyte et al. исследовали влияние введения адреналина на концентрацию макроэлемента в плазме [22]. Они обнаружили, что уровень магния значительно снижался не только во время инфузии, но и через час после прекращения теста без каких-либо признаков восстановления. Различные тесты показали, что на уровень магния как в сыворотке, так и в моче влияет воздействие стрессовых раздражителей. Значительное снижение концентрации

магния в плазме и общей концентрации магния было зарегистрировано в ходе 3-месячного анализа молодых людей, подвергшихся хроническим или субхроническим стрессовым состояниям (например, проявлениям нетерпимости или страха перед военными действиями) [23]. Подобный эффект был также замечен в исследовании, изучавшем влияние временного (один день) и хронического (один месяц) лишения сна на уровень магния; в группе здоровых мужчин хроническое ограничение сна было связано с более значительным снижением концентрации магния в эритроцитах [24]. Студенты университета во время экзамена сообщили об увеличении тревожности, что также было связано с увеличением экскреции магния с мочой [25]. В аналогичном исследовании, проведенном на студентах колледжей в течение 4 нед. после экзаменационного периода, было обнаружено, что содержание магния в эритроцитах значительно снижается [26]. Интересно, что различия в уровнях магния в крови и моче были подтверждены F. Mocci et al., которые изучали влияние шума на катехоламины и выделение магния в сыворотке крови и моче у здоровых мужчин [27]. F. Мосси и его исследовательская группа также отметили, что время возникновения изменений сильно различалось между двумя переменными: уровень магния в сыворотке увеличивался через несколько часов после воздействия шума (вероятно, отражая внеклеточный приток сразу после стресса), а выделение с мочой, достигая пика через несколько часов, но продолжаясь 2 дня. Аналогичный результат был получен H. Ising et al. в исследовании, посвященном влиянию дорожного шума на производительность труда работников. При шумовом стрессе (7 ч) наблюдалось снижение уровня магния в эритроцитах с последующим увеличением его уровня в сыворотке крови и экскреции магния с мочой [28]. Влияние острого стресса на транзиторную гипермагниемия отмечалось и при физическом напряжении. Кратковременные и долгосрочные упражнения (20 мин. против 1 ч соответственно) по-разному влияли на уровень магния в плазме: сообщалось о повышении уровня магния в плазме после кратковременных упражнений, но не после длительных упражнений. Однако после обоих физических тестов уровень магния упал ниже значений до тренировки [29].

Результаты исследований на людях согласуются с данными на животных и показывают низкий уровень магния в группах населения, страдающих стрессом / депрессией. В исследовании, изучающем потенциальную пользу добавок магния у российских женщин, страдающих хроническим эмоциональным стрессом, Е. Акарачкова и соавт. обнаружили, что на исходном уровне большинство женщин страдали от таких симптомов, как раздражительность, усталость и нарушения сна, а у 60% наблюдался дефицит магния [30]. В других исследованиях субклинический хронический дефицит магния был обнаружен у 45% участников, подвергшихся стрессу [31, 32]. F.H. Nielsen et al. обнаружили, что из 96 взрослых американцев, жалующихся на нарушения сна, потенциальный источник стресса, 58% потребляли меньше магния, чем EAR, и имели более высокие уровни С-реактивного

белка (CRP), индикатора воспалительного стресса [31]. Наконец, было показано, что хронический стресс и дефицит магния могут влиять на предрасположенность человека к депрессивным расстройствам [33]. В группе австралийских пациентов, испытывающих депрессию и/или тревогу, анализ состояния их питания показал, что 22% участников не встречали EAR магния. Кроме того, потребление магния (выраженное в % EAR) отрицательно коррелировало со стрессом, депрессией и общими показателями по шкале депрессии, тревоги и стресса (DASS) [34].

За прошедшие годы все больше данных последовательно доказывало, что магний влияет на несколько ключевых физиологических этапов, участвующих в реакции на стрессовые раздражители. Магний напрямую усиливает взаимодействие между 5-НТ и его мембранным рецептором и способствует клеточной передаче серотонинергического сигнала. Кроме того, магний является кофактором триптофангидроксилазы, фермента, участвующего в синтезе 5-НТ. Также магний прямо и косвенно ингибирует глутамат, блокируя рецептор глутамата N-метил-D-аспартата (NMDA) и усиливая его обратный захват в синаптических везикулах посредством стимуляции натрий-калиевой АТФазы соответственно (рис. 1).

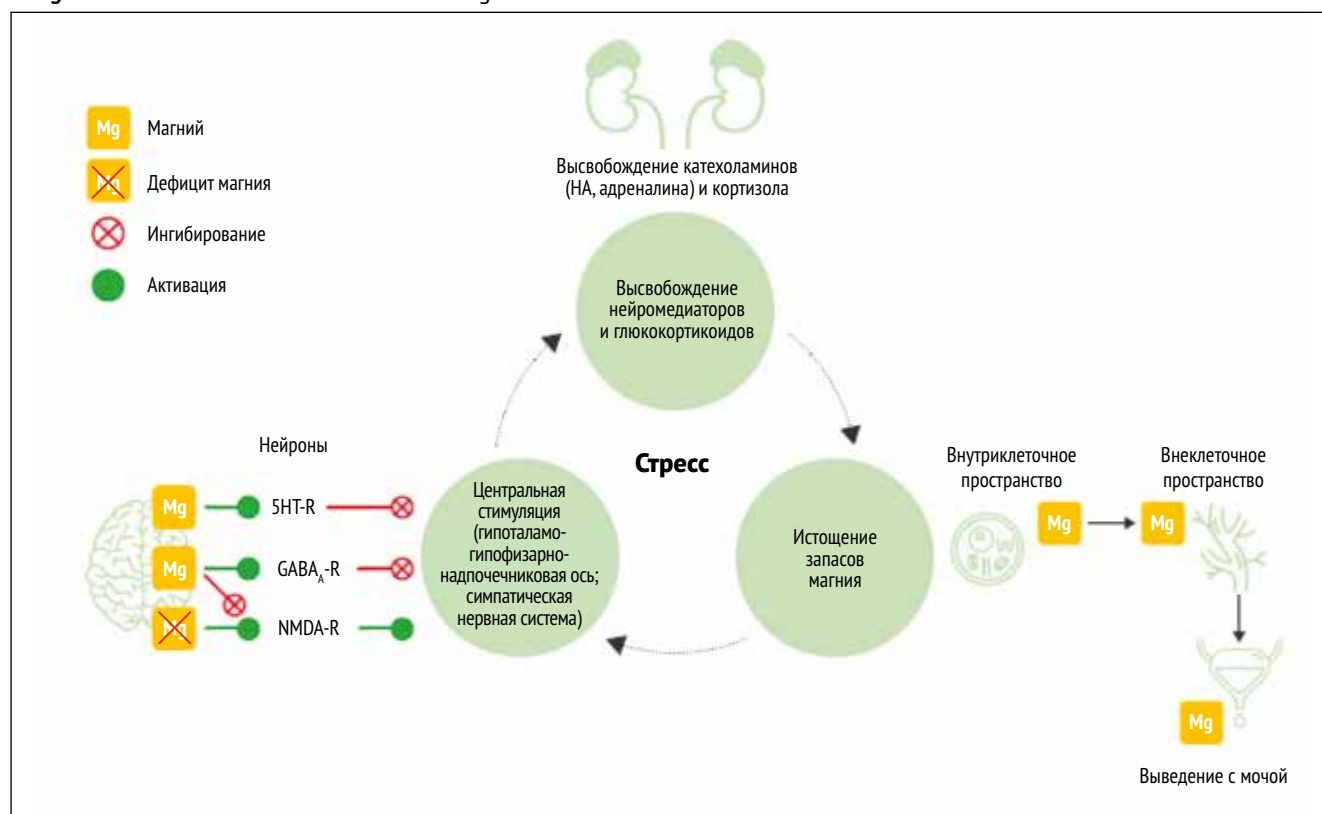
Магний является важным элементом, участвующим в реакциях, регулирующих реакцию организма на стресс на нескольких уровнях. В ответ на стрессовый стимул высвобождаются гормоны стресса, вызывающие повышение внеклеточного уровня магния. Как следствие, более высокие концентрации магния выводятся через почки. Когда стрессор сохраняется в течение долгого времени, этот механизм может способствовать истощению и дефициту катионов магния и запускать порочный круг стресса и магния.

В ответ на умеренный стресс происходит увеличение экспрессии нейротрофического фактора (BDNF), тогда как снижение было связано с высоким уровнем стресса. Исследования антидепрессивного действия магния показали положительное влияние этого минерала на экспрессию BDNF в мозге [35]. Обычно BDNF способствует выживанию и пластичности нейронов. Накопление свободных радикалов и других активных форм кислорода также является признаком аллостатической нагрузки, возникающей в результате дисбаланса между клеточной метаболической активностью и механизмами антиоксидантной защиты. Примечательно, что магний взаимодействует со всеми этими медиаторами стресса, выполняя ингибирующую функцию в регуляции и центральной нейротрансмиссии реакции на стресс [5].

Магний и беременность

Беременность представляет собой комплексный многоэтапный процесс, включающий имплантацию, децидуализацию и плацентацию и многочисленные адаптационные анатомо-физиологические и метаболические изменения в организме, ориентированные на рост и развитие плода и подготовку матери к родам и грудному вскармливанию [36, 37]. Поскольку эти процессы требуют больших затрат энергии для развития и роста плода, митохондрии играют ключевую роль в поддержании этих повышенных

◆ **Рисунок 1.** Порочный круг стресса и магния
◆ **Figure 1.** The vicious circle of stress and magnesium



Примечание. GABA_A-R – рецептор γ-аминомасляной кислоты; Mg – магний; NMDA-R – рецептор N-метил-D-аспартата; NA – норадреналин; СНС – симпатическая нервная система, 5HT-R – рецептор 5-гидрокситриптамина.

метаболических потребностей [38]. Успешная имплантация требует эффективной децидуализации [39]. Эндометрий представляет собой микроокружение с низким содержанием кислорода (около 2%) и низким уровнем активных форм кислорода (АФК), необходимых для поддержания физиологической функции на стадии имплантации [40]. Децидуализация является событием ремоделирования, критическим для модуляции инвазии трофобласта и оптимальной плацентации. Он представляет собой трансформацию стромы эндометрия в децидуальный матрикс, который поддерживает имплантацию эмбриона и последующее формирование плаценты. Этот процесс характеризуется дифференцировкой стромальных клеток эндометрия в специализированные децидуальные клетки. Кроме того, децидуализация требует активации АФК-зависимого пути, который включает активацию митохондрий. Количество генов, связанных с митохондриальной активностью, заметно увеличивается в полиплоидных децидуальных клетках во время процесса децидуализации. Фармакологические стратегии и стратегии подавления генов, используемые для ингибирования митохондриальной активности, приводят к подавлению развития полиплоидии во время децидуализации стромальных клеток, что ставит под угрозу успешную имплантацию. АФК и ряд антиоксидантов активно участвуют в регуляции всех этих процессов [41]. Магний может участвовать в подавлении выработки свободных радикалов в различных тканях, включая мозг, а несколько лабораторных исследований показали, что животные

с дефицитом магния более подвержены риску окислительного стресса [42]. На протяжении всего периода беременности наблюдается повышение уровня липидов в сыворотке крови, продуктов перекисного окисления, что уравнивается увеличением активности антиоксидантных систем. Гипомагниемия связана с вялотекущим системным воспалением, повышенными уровнями провоспалительных молекул, митохондриальной дисфункцией, увеличением продукции АФК и гипертриглицеридемией, приводящей к увеличению количества легко окисляемых липопротеинов в кровообращении, – гипомагниемия связана со снижением антиоксидантной защиты [43]. Более того, гипомагниемия может иметь важные последствия на протяжении всей жизни, поскольку она представляет собой важный фактор в широком спектре теории фетального программирования заболеваний во взрослом возрасте [44]. Хотя нет убедительных доказательств, что Mg^{2+} является прямым функциональным компонентом системы антиоксидантной защиты, гипомагниемия связана со снижением антиоксидантной защиты. В связи с этим было высказано предположение, что, поскольку Mg^{2+} является важным фактором активности гамма-глутамилтранспептидазы, фермента, участвующего в синтезе глутатиона, следовательно, именно благодаря этому ферменту Mg^{2+} мог бы обладать умеренным антиоксидантным действием.

Уровни магния в сыворотке крови могут снижаться во время беременности по нескольким причинам. В течение первого триместра вследствие снижения аппетита

и наличия тошноты или рвоты происходит негативное влияние на общую суточную калорийность беременной женщины, что может привести к обезвоживанию организма, электролитному дисбалансу и/или кетонурии [45]. Как правило, эти состояния в первом триместре беременности решаются противорвотными препаратами без доказанных ассоциированных неблагоприятных лекарственных воздействий на организм плода или матери. В конце беременности вследствие нормальных изменений объема крови и расширения внутриклеточных и внеклеточных пространств может произойти общее снижение уровня магния в сыворотке крови вследствие разведения. В сочетании с неадекватным питанием и отсутствием хорошего физического и психического здоровья на этом заключительном этапе беременности может возникнуть гипомагниемия, оказывающая значительное влияние на мать и плод. Следовательно, беременность сама по себе является состоянием повышенной восприимчивости к окислительному стрессу, который уравнивается повышением активности антиоксидантных систем.

Восполнение дефицита

Хотя содержание магния в сыворотке не превышает 1% от его общего ресурса в организме, – концентрация магния в сыворотке колеблется от 1,8 до 2,2 мг/дл (0,75–0,95 ммоль/л, или 1,5–1,9 мг-экв/л), – определение магния в крови используется в клинической практике для исключения дефицита магния в организме [46, 47], особенно при клинической манифестации ряда неспецифических симптомов [6].

Дефицит магния может вызвать широкий спектр острых и хронических клинических проявлений, либо исключительно из-за недостатка магния, либо в сочетании с другими электролитными нарушениями, включая гипокальциемию и гипокалиемию [48]. Нервно-мышечные проявления хорошо изучены, но появляются новые доказательства того, что магний влияет на артериальное давление, в частности, низкий уровень магния приводит к системной гипертензии, хотя исследования неоднозначны [6]. Есть данные, показывающие, что гипомагниемия может способствовать атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям и застойной сердечной недостаточности, которая часто встречается у пациентов

● **Таблица 1.** Степени гипомагниемии в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями, используемыми обществами для описания нежелательных явлений

● **Table 1.** Grades of hypomagnesemia according to the common terminology criteria used by societies for adverse events

Степень	Сывороточный магний, мг/дл	Клинические проявления
1-я	1,2–1,7	Легкие симптомы или отсутствие симптомов, усталость
2-я	0,9–1,2	Мышечная слабость, фасцикуляции
3-я	0,7–0,9	Неврологический дефицит, мерцательная аритмия
4-я	<0,7	Психоз, судороги, тетания, нистагм, летальная аритмия

с онкологическими заболеваниями [49]. Также все больше признается вклад гипомагниемии в развитие эндокринопатий и нарушений минерального обмена. Гипомагниемия связана с нарушением гомеостаза глюкозы и может быть фактором риска развития диабета [49]. Легкая и умеренная гипомагниемия может нарушать минеральный обмен, увеличивая секрецию паратиреоидного гормона, который, в свою очередь, может ингибировать гетеротримерные рецепторы G-белков в почках и способствовать реабсорбции магния. Парадоксально, но тяжелая гипомагниемия может также вызывать гипопаратиреоз и вторичную гипокальциемию. Это связано с тем, что тяжелая гипомагниемия препятствует активации α -субъединиц упомянутых рецепторов, имитируя ее активацию. Хроническая гипомагниемия может вызвать деминерализацию костей и остеопороз. Хроническая гипомагниемия также может привести к гиперкальциемии, которая может способствовать нефролитиазу [6].

Гомеостаз магния регулируется активностью многочисленных переносчиков в почках и кишечнике, так что уровни магния в организме являются результатом баланса между его кишечной абсорбцией и почечной экскрецией [4].

Для коррекции гипомагниемии используется введение магния перорально или внутривенно, в зависимости от выраженности и особенностей клинической ситуации. Применение солей магния показано в кардиологической практике, например при аритмиях; также отмечено снижение рисков внезапной сердечной смерти у пациентов с инфарктом миокарда; в акушерской практике соли магния применяются для купирования судорог, в частности при преэклампсии и ее осложненном течении [50]. При этом стоит отметить, что для адекватного восполнения минералов и витаминов необходимо учитывать возраст беременной женщины.

Цель – провести анализ доступной литературы, посвященной изучению роли магния в гомеостазе, а также проанализировать возможности коррекции дефицита макроэлемента с позиций предотвращения клинических рисков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен обзор литературы за 2018–2023 гг. в базах PubMed (the National Library of Medicine), The Cochrane Library, а также в базах данных научного цитирования (Scopus, Web of Science). Дополнительно представлен опыт собственного применения препарата магния на базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России. В ретроспективное исследование включены пациенты репродуктивного возраста, обратившиеся с 2021 г. для прегравидарной подготовки. Критерии включения: наличие симптомов у женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом, планирующих беременность; применение препарата, содержащего магния лактата дигидрат (470 мг) + пиридоксина гидрохлорид (5 мг), в течение 2 мес. без перерывов. Критерии

● **Таблица 2.** Рекомендуемые диетические нормы или адекватное потребление и допустимые верхние пределы для беременных. Адаптировано по данным рекомендаций диетологов (США)¹

● **Table 2.** Recommended dietary allowances or adequate intakes and acceptable upper limits for pregnant women. Adapted according to the Dietary Guidelines (USA)¹

Показатель	Женщины вне беременности и лактации	Беременность, возраст, лет			Максимальная доза
		14–18	19–30	31–50	
Макронутриенты					
Белок (в % от ккал)	10–30		10–35		
Белок, г	46	71			
Углеводы (в % ккал)	45–65				
Углеводы, г	130	175			
Волокно, г	25–28	25–34	28–36	25– 34	
Добавленные сахара (% от ккал)	<10%				
Общий жир (% от ккал)	20–35	25–35	20–35		
Насыщенные жиры (% от ккал)	< 10%				
18:3 линоленовая кислота, г	1,1	1,4			
Минералы					
Кальций, мг	1000	1300	1000	1300	2500
Железо, мг	18	27			45
Магний, мг	310–360	400	350	360	350
Фосфор, мг	700	1250	700		4000
Цинк, мг	8	12	11		40
Йод, мкг	150	220			1110
Селен, мкг	55	60			400
Витамины					
Витамин А, мкг	700	750	770		3000
Витамин Д, МЕ	600				4000
Витамин Е, мг	15				1000
Витамин К, мкг	90	75	90		–
Витамин С, мг	75	80	85		2000
Тиамин, мг	1,1	1,4			Нет данных
Рибофлавин, мг	1,1	1,4			Нет данных
Ниацин, мг	14	18			35
Витамин В6, мг	1,3	1,9			100
Витамин В12, мкг	2,4	2,6			Нет данных
Холин, мг	425	450			3500
Фолат, мкг	400	600			1000

исключения: первичное или вторичное бесплодие, применение антидепрессантов, седативных препаратов, алкоголя, табакокурение, ожирение, возраст младше 18 лет и старше 45 лет, прием медикаментов (антигипертензивная терапия по поводу гипертонической

болезни, терапия по поводу мигрени, депрессии и пр.) по поводу установленной соматической патологии, низкая комплаентность (прерывистый режим применения препарата или применение в течение более короткого, чем 2 месяца, периода).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью

¹ Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025, 9th ed. Available at: <https://journal.tinkoff.ru/media/vzroslym-mozhno-do-400-mg-kofeina.pdf>.

критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% 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). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение 2 групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено наблюдение за 55 женщинами репродуктивного возраста, обратившимися на прием для планирования беременности. Всем пациентам был назначен препарат, содержащий магния лактата дигидрат (470 мг) + пиридоксина гидрохлорид (5 мг): 30 женщин отметили высокую комплаентность в применении препарата в течение 2 мес., 25 пациентов, которые не следовали рекомендациям и воздержались от применения препарата, составили группу контроля. Перед началом применения препарата пациентки исследуемой группы были поставлены в известность о необходимости исключить совместное применение Магне В6® с леводопой, с препаратами, содержащими фосфаты, соли кальция или ионы железа, тетрациклинами (для приема внутрь), с хинолонами и осведомлены о необходимости обратиться на прием при возникновении необходимости в применении препаратов перечисленных групп или при возникновении новых симптомов. У всех женщин был подробно собран анамнез, были даны рекомендации по обращению на консультативный прием при подозрении или подтверждении беременности.

Пациентки исследуемой и контрольной групп были сопоставимы по возрасту ($p = 0,638$, *используемый метод: t-критерий Стьюдента*), $M \pm SD$: 32 ± 4 и 31 ± 4 года соответственно. Пациентки обеих групп с одинаковой частотой предъявляли жалобы на усталость ($p = 1,0$, *используемый метод: точный критерий Фишера*), эмоциональную лабильность, оказывающую негативное влияние на качество жизни (вспыльчивость, раздражительность, апатия, плаксивость; $p = 1,0$, *используемый метод: точный критерий Фишера*), ухудшение качества сна ($p = 0,741$, *используемый метод: точный критерий Фишера*), фасцикуляции или судороги в нижних конечностях ($p = 1,0$, *используемый метод: точный критерий*

Фишера), наличие выраженного стрессового фактора на момент обращения (в силу субъективности интерпретации показатель не участвовал в расчетах).

Через 6 мес. от момента назначения препарата нами был проведен ретроспективный сравнительный анализ эффективности купирования симптомов в группах по данным опроса, проведенного через 6 мес. после дня визита в клинику.

Показано, что при оценке эффективности применения препарата у пациентов, предъявлявших жалобы на неконтролируемую раздражительность или излишнюю эмоциональность, в исследуемой группе через 6 мес. регресс симптомов отмечен у 95,8% (23/24), а в контрольной лишь у 15% (3/20); установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, *используемый метод: точный критерий Фишера*, рис. 2).

В исследуемой группе также отмечено значимое преимущество в частоте улучшения качества сна: 92,3% (24/26) по сравнению с 19% (4/21) в группе контроля ($p < 0,001$, *используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*, рис. 3).

Также было показано, что в группе пациентов, получавших препарат, содержащий магния лактата дигидрат (470 мг) + пиридоксина гидрохлорид (5 мг), беременность наступила в статистически значимо более ранние сроки от момента начала регулярных попыток зачатия (рис. 4): 4 (Q_1 – Q_3 : 3–8) мес. по сравнению с 8 (Q_1 – Q_3 : 7–9) мес. ($p < 0,001$, *используемый метод: U-критерий Манна – Уитни*).

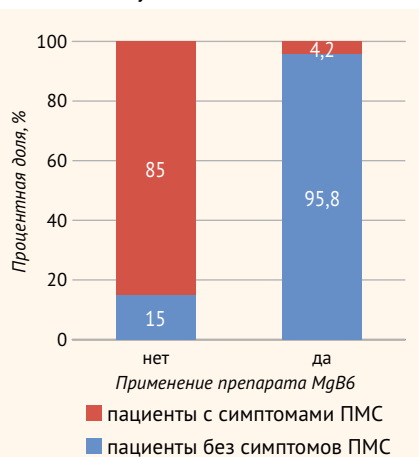
ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя магний часто называют «забытым ионом», он является вторым по распространенности внутриклеточным катионом (после калия), действует как кофактор в сотнях ферментативных реакций и выполняет структурные функции как для белков, так и для нуклеиновых кислот [6]. За последние десятилетия появилось все больше данных, как показано в настоящем обзоре, которые исследовали и подтвердили связь между дефицитом магния и повышенной восприимчивостью к стрессовым факторам, утомляемостью, нарушением нервно-мышечной проводимости, возникновением аритмий, осложнений беременности, а также предположили, что стресс сам по себе может привести к истощению магния.

Стресс также становится все более растущим состоянием во всем мире, и его последствия могут негативно повлиять на состояние здоровья. В целом результаты исследований указывают на двунаправленную связь между уровнем магния и стрессом: дефицит магния может вызывать симптомы и повышать восприимчивость к стрессу, а острый и хронический стресс может спровоцировать дефицит магния. Было доказано, что люди с умственным и физическим стрессом могут получить пользу от ежедневного приема магния [30]. У студентов мужского пола, испытывающих распространенные стрессовые факторы, такие как лишение сна, недоедание и недостаток физической активности, и получающих

● **Рисунок 2.** Анализ эффективности применения препарата в регрессе неконтролируемой раздражительности или излишней сентиментальности

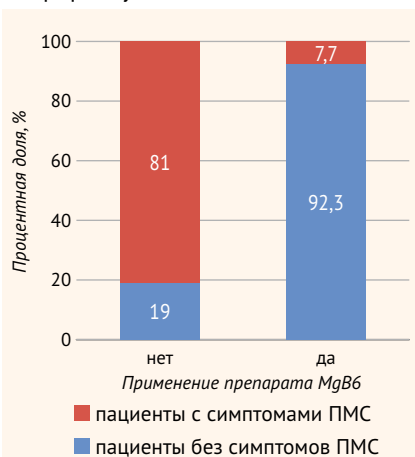
● **Figure 2.** Evaluation of the effectiveness of the drug in the regression of uncontrolled irritability or excessive sentimentality



Примечание. Бокс-плот «нет» – группа контроля (не применяли препарат), бокс-плот «да» – исследуемая группа, применяли препарат в течение 2 мес.

● **Рисунок 3.** Анализ эффективности применения препарата в улучшении качества сна

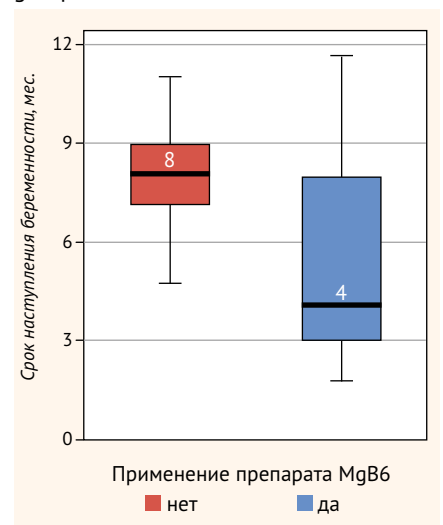
● **Figure 3.** Evaluation of the effectiveness of the drug in terms of improving sleep quality



Примечание. Бокс-плот «нет» – группа контроля (не применяли препарат), бокс-плот «да» – исследуемая группа, применяли препарат в течение 2 мес.

● **Рисунок 4.** Анализ различий сроков наступления беременности в исследуемой (синий бокс-плот) и контрольной (красный бокс-плот) группах

● **Figure 4.** Analysis of differences in pregnancy occurrence time in the study (blue box plot) and control (red box plot) groups



магний по 250 мг/день в течение 4 нед., наблюдалось не только увеличение содержания магния в эритроцитах, но и снижение уровня кортизола в сыворотке [51]. Прием магния в дозе 400 мг/день был связан с явным улучшением вариабельности сердечного ритма, измеряемой как показатель реакции парасимпатической и вагусной систем на стресс, у испытуемых, которых просили выполнять умеренную тренировку мышечной выносливости 1 раз в нед. [52]. Ежедневный прием 300 мг (в сочетании с витамином B6 или без него, 30 мг) давал положительные результаты в снижении стресса [53], особенно у субъектов, сообщавших о тяжелом уровне стресса на исходном уровне, со снижением показателей по шкале депрессии, тревоги и стресса до 45% от базового уровня. Интересно отметить, что в нескольких исследованиях, изучавших потенциальную пользу добавок магния в группах населения с симптомами стресса, сообщалось о субклиническом хроническом дефиците магния или низком уровне магния на исходном уровне у большинства участников [30, 54]. Тем не менее, несмотря на несколько исследований, сообщающих о связи между дефицитом магния и стрессом, влияние добавок магния на стресс менее документировано, чем его влияние на депрессию и тревожные расстройства [55]; поэтому все еще необходимы дальнейшие исследования симптомов стресса. Возможным ограничивающим фактором для проведения таких исследований может быть сложность создания оптимальных экспериментальных условий для изучения влияния стресса; однако эту проблему можно преодолеть в будущих анализах, сосредоточив внимание на четко определенных состояниях (например, психологическом стрессе) и используя надежные и проверенные инструменты для оценки стресса (такие как баллы DASS).

Экзогенное восполнение магния клинически обоснованно при изолированном или связанном с другими состояниями установленном дефиците, сопровождающемся такими симптомами, как повышенная раздражительность, нарушения сна, гастроинтестинальные спазмы, ощущения учащенного сердцебиения, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, а также при более интенсивной потребности при стрессовых ситуациях (негативные происшествия, интенсивная эмоциональная и физическая нагрузка, депривация сна), при нефротической потере магния, в частности, при использовании препаратов с диуретическим действием (например, фуросемид), а также в процессе применения препаратов, рутинно используемых в клинической практике, например в процессе платино-содержащей химиотерапии (в первую очередь цисплатин, в меньшей степени оксалиплатин, карбоплатин), лечения такими препаратами, как аминогликозиды (гентамицин), амфотерицин В, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы HER-2 (например, трастузумаб), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), ингибиторы протонной помпы (преимущественно у пожилых и получающих терапию в течение длительного времени; омепразол, эзомепразол, пантопризол, рабепразол) и пр. [5, 6].

Коррекция дефицита макроэлемента возможна пероральным применением, а также парентеральными инфузиями, – выбор пути введения и дозы обоснован выраженностью дефицита, наличием мальабсорбции, неотложностью в необходимости купирования клинических проявлений (судорожный синдром, аритмия и пр.). Недавний метаанализ [56] показал, что пероральный прием магния без указания типа сопутствующего аниона может снизить риск преэклампсии. Роль пероральных

добавок магния может быть наиболее заметной у беременных женщин из группы высокого риска. Таким образом, это исследование предполагает, что пероральный прием магния может быть профилактической стратегией преэклампсии у беременных женщин из группы высокого риска. Единственным препаратом для клинического применения для лечения гипомagneмии, существующим в парентеральной форме, является раствор сульфата магния ($MgSO_4$). Эта соль особенно полезна во время беременности, поскольку она может подавить преждевременные роды, предотвратить или отсрочить преждевременные роды на несколько дней, а также улучшить показатели материнской заболеваемости и смертности у беременных женщин с преэклампсией, в том числе ее тяжелыми проявлениями. Он также помогает защитить мозг плода до начала преждевременных родов, снижая риск развития гипоксически-ишемической энцефалопатии. Существует несколько солей Mg^{2+} , отличных от $MgSO_4$, таких как оксид магния, гидроксид магния, цитрат магния, аспартат магния, глюконат магния, лактат магния, стеарат магния, пидолат магния, пируват магния, глицинат магния и хлорид магния [3]. Каждая соль имеет различную растворимость и биодоступность. От одной трети до половины принятого магния медленно всасывается в кишечнике. В целом известно, что растворимые соли магния легче всасываются на уровне кишечника, чем менее растворимые соли. В группе растворимых солей магния показано, что соли аспартата, хлорида, цитрата и лактата практически полностью всасываются на уровне кишечника и обладают более высокой биодоступностью, чем оксид магния и $MgSO_4$ [57].

Как было сказано нами выше, 95,8% пациентов, принимавших препарат магния, отметили регресс проявлений эмоциональной лабильности (неконтролируемая раздражительность или излишняя сентиментальность), которая беспокоила их на момент обращения к врачу для прегравидарной подготовки. Этот показатель является высоко благоприятным, особенно с учетом того, что в исследуемой группе у части пациентов при контроле через 6 мес. уже была подтверждена беременность, которая гипотетически могла снизить данный процент в связи с более высокой вероятностью возобновления симптомов на фоне прогрессирующей гестации, чего, однако, отмечено нами не было. Аналогичные данные были получены при анализе частоты улучшения качества сна (92,3% в исследуемой группе по сравнению с 19% в группе контроля). Также была отмечена тенденция к купированию проявлений судорожного синдрома (фасцикуляции, спазм икроножных мышц): шансы к купированию в исследуемой группе были выше в 15 раз, по сравнению с группой контроля, однако, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,663–339,548), – возможно, нами не было получено значимых различий в группах при сравнении частоты регресса жалобы пациенток ($p = 0,190$, *используемый метод: точный критерий Фишера*) в связи с исходно малой выборкой пациентов с данной жалобой

(6 человек в исследуемой группе, 4 человека в группе контроля).

Тяжелый дефицит магния встречается редко, но хронический латентный дефицит распространен среди населения в целом и еще чаще среди тех, кто страдает от стресса или ряда хронических заболеваний [8]. Примечательно, что потребление магния отрицательно коррелирует с субъективным стрессом в некоторых группах населения [34], а добавки магния показали пользу у испытывающих стресс, но в остальном здоровых людей [53]. Кроме того, прием магния безопасен и имеет ограниченные побочные эффекты, отмеченные лишь в исключительных случаях хронического чрезмерного потребления². Потенциальные преимущества терапии $MgSO_4$ должны перевешивать возможные риски из-за более сложных побочных эффектов. Поэтому было протестировано несколько солей Mg^{2+} , отличных от $MgSO_4$, для замены $MgSO_4$. Среди них глюконат магния был предложен в качестве заменителя $MgSO_4$ для лечения случаев преэклампсии с тяжелыми проявлениями, в основном из-за его важной активности по улавливанию свободных радикалов [58]. Действительно, никакая другая соль магния существенно не ингибирует образование •ОН в реакционной системе Фентона. Однако следует помнить, применение $MgSO_4$ также может быть сопряжено с риском интоксикации (олигурия, нарушение сознания и подавление рефлексов). Несмотря на несколько важных экспериментальных данных об антиоксидантных свойствах солей магния, показанных в предыдущих разделах, механизм действия этих солей на молекулярном уровне остается загадкой. Для будущих исследований было бы важно провести дальнейшее молекулярное моделирование антиоксидантного эффекта других солей магния (например, лактата или глюконата магния [58]) с использованием более реалистичных моделей клеточных мембран, которые учитывают другие элементы этих мембран, такие как холестерин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами было показано, что экзогенное восполнение магния при условии регулярного применения магниев-содержащего препарата, сопровождается благоприятными клиническими эффектами в виде купирования симптомов эмоциональной лабильности (неконтролируемая раздражительность или излишняя сентиментальность), в улучшении качества сна и тенденции к регрессу проявлений судорожного синдрома. Достигнутые результаты представляются важными с позиции снижения рисков клинического прогрессирования соматических проявлений, а также снижения рисков потенциальных гестационных осложнений и улучшения качества жизни у женщин детородного возраста, активно планирующих реализацию репродуктивной функции.



Поступила / Received 21.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2023

Принята в печать / Accepted 18.11.2023

² Magnesium. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/#en1>.

Список литературы / References

- Terry J. The other electrolytes: magnesium, calcium, and phosphorus. *J Intraven Nurs*. 1991;14(3):167–176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2033479/>.
- Jahnen-Dechent W, Kettler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012;5(1):i3–i14. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr163>.
- Romani AM. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013;13(1):49–79. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_3.
- Mathew AA, Panonnummal R. Magnesium: the master cation as a drug possibilities and evidences. *Biometals*. 2021;34(5):955–986. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00328-7>.
- Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M et al. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients*. 2020;12(12):3672. <https://doi.org/10.3390/nu12123672>.
- Workeneh BT, Uppal NN, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hypomagnesemia in the Cancer Patient. *Kidney360*. 2020;2(1):154–166. <https://doi.org/10.34067/KID.0005622020>.
- Tutelian VA. Norms of physiological requirements in energy and nutrients in various groups of population in Russian Federation. *Vopr Pitan*. 2009;78(1):4–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348278/>.
- DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>.
- Caspi R, Billington R, Keseler IM, Kothari A, Krummenacker M, Midford PE, Ong WK, Paley S, Subhraveti P, Karp PD. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes – a 2019 update. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D445–D453. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz862>.
- Al Alawi AM, Al Badi A, Al Huraizi A, Falhammar H. Magnesium: the recent research and developments. *Adv Food Nutr Res*. 2021;96:193–218. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2021.01.001>.
- Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):304–305. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.304>.
- Apell HJ, Hitzler T, Schreiber G. Modulation of the Na,K-ATPase by Magnesium Ions. *Biochemistry*. 2017;56(7):1005–1016. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b01243>.
- Marin R, Abad C, Rojas D, Chiarello DI, Rangel H, Teppa-Garran A et al. Magnesium salts in pregnancy. *J Trace Elements Minerals*. 2023;4. <https://doi.org/10.1016/j.jtemin.2023.100071>.
- Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A, Mills BG. Magnesium deficiency: effect on bone and mineral metabolism in the mouse. *Calcif Tissue Int*. 2003;72(1):32–41. <https://doi.org/10.1007/s00223-001-1091-1>.
- Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(2):131–141. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719764>.
- Harvey AJ. Mitochondria in early development: linking the microenvironment, metabolism and the epigenome. *Reproduction*. 2019;157(5):R159–R179. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0431>.
- Liu M, Jeong EM, Liu H, Xie A, So EY, Shi G et al. Magnesium supplementation improves diabetic mitochondrial and cardiac diastolic function. *JCI Insight*. 2019;4(1):e123182. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123182>.
- Watanabe M, Nakamura K, Kato M, Okada T, Iesaki T. Chronic magnesium deficiency causes reversible mitochondrial permeability transition pore opening and impairs hypoxia tolerance in the rat heart. *J Pharmacol Sci*. 2022;148(2):238–247. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2021.12.002>.
- Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950;1(4667):1383–1392. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383>.
- Clark MS, Bond MJ, Hecker JR. Environmental stress, psychological stress and allostatic load. *Psychol Health Med*. 2007;12(1):18–30. <https://doi.org/10.1080/13548500500429338>.
- Cuciureanu M, Vink R. Magnesium and stress. In: Vink R, Nechifor M (ed.). *Magnesium in the Central Nervous System*. Adelaide, Australia: University of Adelaide Press; 2011. Available at: <https://www.adelaide.edu.au/press/ua/media/251/uap-magnesium-ebook.pdf>.
- Whyte KF, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL. Adrenergic control of plasma magnesium in man. *Clin Sci (Lond)*. 1987;72(1):135–138. <https://doi.org/10.1042/cs0720135>.
- Cernak I, Savic V, Kotur J, Prokic V, Kuljic B, Grbovic D, Veljovic M. Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. *Magnes Res*. 2000;13(1):29–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761188/>.
- Tanabe K, Osada N, Suzuki N, Nakayama M, Yokoyama Y, Yamamoto A et al. Erythrocyte magnesium and prostaglandin dynamics in chronic sleep deprivation. *Clin Cardiol*. 1997;20(3):265–268. <https://doi.org/10.1002/clc.4960200315>.
- Grases G, Pérez-Castelló JA, Sanchis P, Casero A, Perelló J, Isern B et al. Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnes Res*. 2006;19(2):102–106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16955721/>.
- Takase B, Akima T, Uehata A, Ohsuzu F, Kurita A. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clin Cardiol*. 2004;27(4):223–227. <https://doi.org/10.1002/clc.4960270411>.
- Mocci F, Canalis P, Tomasi PA, Casu F, Pettinato S. The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans. *Occup Med (Lond)*. 2001;51(1):56–61. <https://doi.org/10.1093/occmed/51.1.56>.
- Ising H, Dienel D, Günther T, Markert B. Health effects of traffic noise. *Int Arch Occup Environ Health*. 1980;47(2):179–190. <https://doi.org/10.1007/BF00716376>.
- Joborn H, Akerström G, Ljunghall S. Effects of exogenous catecholamines and exercise on plasma magnesium concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;23(3):219–226. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb00217.x>.
- Акарачкова ЕС, Шавловская ОА. Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин. *Проблемы женского здоровья*. 2013;3(8):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rdremb>.
- Akarachkova ES, Shavlovskaya OA. The role of magnesium deficiency in the formation of clinical manifestation of stress in women. *Problems of Women Health*. 2013;3(8):52–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rdremb>.
- Nielsen FH, Johnson LK, Zeng H. Magnesium supplementation improves indicators of low magnesium status and inflammatory stress in adults older than 51 years with poor quality sleep. *Magnes Res*. 2010;23(4):158–168. <https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0220>.
- Sales CH, Nascimento AD, Queiroz Medeiros AC, Costa Lima K, Pedrosa LFC, Colli C. There is chronic latent magnesium deficiency in apparently healthy university students. *Nutr Hosp*. 2014;30(1):200–204. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.1.7510>.
- Eby GA, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: A review and hypothesis. *Med Hypotheses*. 2010;74(4):649–660. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.10.051>.
- Forsyth AK, Williams PG, Deane FP. Nutrition status of primary care patients with depression and anxiety. *Aust J Prim Health*. 2012;18(2):172–176. <https://doi.org/10.1071/PY11025>.
- Pochwat B, Sowa-Kucma M, Kotarska K, Misztak P, Nowak G, Szweczyk B. Antidepressant-like activity of magnesium in the olfactory bulbectomy model is associated with the AMPA/BDNF pathway. *Psychopharmacology*. 2015;232(2):355–367. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3671-6>.
- Parrettini S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:611929. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.611929>.
- Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic events of embryo implantation and decidualization in human and non-human primates. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1973. <https://doi.org/10.3390/ijms21061973>.
- Sanchez-Aranguren L, Nadeem S. Bioenergetics adaptations and redox homeostasis in pregnancy and related disorders. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(11):4003–4018. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04215-0>.
- Rytönen KT, Heinosaari T, Mahmoudian M, Ma X, Perheentupa A, Elo LL et al. Transcriptomic responses to hypoxia in endometrial and decidual stromal cells. *Reproduction*. 2020;160(1):39–51. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0615>.
- Cindrova-Davies T, van Patot MT, Gardner L, Jauniaux E, Burton GJ, Charnock-Jones DS. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(3):296–308. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau105>.
- Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0391-5>.
- Pilchova I, Klacanova K, Tatarikova Z, Kaplan P, Racay P. The Involvement of Mg(2+) in Regulation of Cellular and Mitochondrial Functions. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6797460. <https://doi.org/10.1155/2017/6797460>.
- Zheltova AA, Kharitonova MV, Iezhitsa IN, Spasov AA. Magnesium deficiency and oxidative stress: an update. *Biomedicine (Taipei)*. 2016;6(4):20. <https://doi.org/10.7603/s40681-016-0020-6>.
- Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, Saba L, Coghe F et al. The role of magnesium in pregnancy and in fetal programming of adult diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(10):3647–3657. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02513-0>.
- Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(4):549–564. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.12.012>.
- Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res*. 2010;23(4):S194–S198. <https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0213>.
- Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnes Res*. 2011;24(4):163–180. <https://doi.org/10.1684/mrh.2011.0292>.
- Pham P-CT, Pham P-AT, Pham SV, Pham P-MT, Pham P-TT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:219–230. <https://doi.org/10.2147/INRD.S42054>.
- Kostov K, Halacheva L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1724. <https://doi.org/10.3390/ijms19061724>.

50. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1136. <https://doi.org/10.3390/nu13041136>.
51. Zogović D, Pešić V, Dmitrasinović G, Dajak M, Plečas B, Batinić B et al. Pituitary-gonadal, pituitary-adrenocortical hormonal and IL-6 levels following long-term magnesium supplementation in male students. *J Med Biochem*. 2014;33(3):291–298. <https://doi.org/10.2478/jomb-2014-0016>.
52. Wienecke E, Nolden C. Long-term HRV analysis shows stress reduction by magnesium intake. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(6):12–16. <https://doi.org/10.1007/s15006-016-9054-7>.
53. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208454>.
54. Hermes Sales C, Azevedo Nascimento D, Queiroz Medeiros AC, Costa Lima K, Campos Pedrosa LF, Colli C. There is chronic latent magnesium deficiency in apparently healthy university students. *Nutr Hosp*. 2014;30(1):200–204. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.1.7510>.
55. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(5):429. <https://doi.org/10.3390/nu9050429>.
56. Yuan J, Yu Y, Zhu T, Lin X, Jing X, Zhang J. Oral Magnesium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia: a Meta-analysis or Randomized Controlled Trials. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(8):3572–3581. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02976-9>.
57. Cosaro E, Bonafini S, Montagnana M, Danese E, Trettene MS, Minuz P et al. Effects of magnesium supplements on blood pressure, endothelial function and metabolic parameters in healthy young men with a family history of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(11):1213–1220. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.010>.
58. Rangel H, Abad C, Chiarello DI, Rojas D, Proverbio F, Marín R. Can magnesium gluconate be used as an alternative therapy for preeclampsia? *Physiol Mini Rev*. 2022;15(4):39–46. Available at: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/140990/Documento_completo.pdf?sequence=1.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Написание текста – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Сбор и обработка материала – Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Обзор литературы – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Перевод на английский язык – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Статистическая обработка – М.В. Юрова

Редактирование – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Contribution of authors:

Study concept and design – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Text development – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Collection and processing of material – Elena A. Mezhevitinova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Literature review – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Translation into English – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Material analysis – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Statistical processing – Mariia V. Iurova

Editing – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Approval of the final version of the article – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Информация об авторах:

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог, ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Юрова Мария Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; m_yurova@oparina4.ru

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; p_abakarova@oparina4.ru

Кепша Мария Александровна, аспирант научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; infino-creative@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Leading Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Mariia V. Iurova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; m_yurova@oparina4.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Senior Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; p_abakarova@oparina4.ru

Maria A. Kepscha, Postgraduate Student, of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; infino-creative@mail.ru

Особенности аритмического синдрома у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Г.И. Нечаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2255-128X>, profnechaeva@yandex.ru

А.Н. Дакуко¹, <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>, doc-man85@mail.ru

Е.Н. Логинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0601-7044>, ekaterina.n.loginova@yandex.ru

И.В. Богатырев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4016-2023>, ilyabogatyrev23339@icloud.com

И.В. Шарун², <https://orcid.org/0000-0002-3643-560X>, ivansharun@gmail.com

¹ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Омский государственный технический университет; 644050, Россия, Омск, проспект Мира, д. 11

Резюме

Введение. При недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) наиболее значимым в плане прогноза для жизни является аритмический синдром. Поэтому важным остается внедрение в практику современных методов диагностики для предотвращения фатальных событий в детском и молодом возрасте.

Цель. Изучить особенности аритмического синдрома у детей с НДСТ во взаимосвязи с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и структурными изменениями сердца.

Материалы и методы. В исследование включены 45 детей 10–17 лет с аритмическим синдромом на фоне НДСТ и 20 детей с нормальным ритмом сердца и единичными проявлениями НДСТ (группа контроля). Проведено изучение фенотипических маркеров НДСТ, уровня NT-proBNP, результатов мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) и данных speckle-tracking-эхокардиографии.

Результаты и обсуждение. У детей с аритмическим синдромом на фоне НДСТ чаще встречались долихостеномелия, арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки II–III ст., сколиоз позвоночника II–III ст., гипермобильность суставов, голубые склеры. В структуре аритмического синдрома у детей с НДСТ преобладали гетеротопные нарушения сердечного ритма (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия). При проведении speckle-tracking-эхокардиографии выявлено раннее ремоделирование миокарда у детей с аритмией на фоне НДСТ в виде снижения продольной деформации по переднему базальному сегменту и глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка. Установлена взаимосвязь между снижением локального продольного стрейна в переднем базальном сегменте и килевидной деформацией грудной клетки II–III ст., пролапсом митрального клапана, продольным плоскостопием, астенической формой грудной клетки, воронкообразной деформацией грудной клетки II–III ст. Выявлена ассоциация уровня NT-proBNP с диагностическим порогом НДСТ. При проведении корреляционного анализа у детей с аритмией на фоне НДСТ выявлена прямая средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня NT-proBNP с частотой сердечных сокращений, наличием пролапса митрального клапана, нарушением сердечного ритма по типу желудочковой экстрасистолии.

Выводы. Результаты исследования в будущем будут внедрены в разработку индивидуальных программ ведения пациентов с дисплазиями соединительной ткани.

Ключевые слова: дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, нарушения сердечного ритма, диагностика, NT-proBNP

Благодарности: Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования Н.А. Кириченко, младшему научному сотруднику ЦНИЛ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; В.В. Потапову, к.м.н., доценту, доценту кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; А.В. Зыкиной, д.ф.-м.н., заведующей кафедрой «Прикладная математика и фундаментальная информатика» факультета информационных технологий и компьютерных систем ОмГТУ.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-20100 «Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области».

Для цитирования: Нечаева ГИ, Дакуко АН, Логинова ЕН, Богатырев ИВ, Шарун ИВ. Особенности аритмического синдрома у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Медицинский совет.* 2023;17(23):294–302. <https://doi.org/10.21518/ms2023-437>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of arrhythmic syndrome in children with nonspecific connective tissue disorder

Galina I. Nechaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2255-128X>, profnechaeva@yandex.ru

Anastasia N. Dakuko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>, doc-man85@mail.ru

Ekaterina N. Loginova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0601-7044>, ekaterina.n.loginova@yandex.ru

Ilia V. Bogatyrev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4016-2023>, ilyabogatyrev23339@icloud.com

Ivan V. Sharun², <https://orcid.org/0000-0002-3643-560X>, ivansharun@gmail.com

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² Omsk State Technical University; 11, Mira Ave., Omsk, 644050, Russia

Abstract

Introduction. In case of nonspecific connective tissue disorder (NCTD), the most significant in terms of prognosis for life is arrhythmic syndrome. Therefore, it remains important to introduce modern diagnostic methods into practice to prevent fatal events in childhood and young people.

Aim. To study the features of arrhythmic syndrome in children with NCTD in relation to the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and structural changes in the heart.

Materials and methods. A total of 45 children aged 10–17 years with arrhythmic syndrome due to NCTD and 20 children with normal heart rhythm and isolated presentations of NCTD (control group) were enrolled in the study. NSDT phenotypic markers, NT-proBNP levels, electrocardiogram (ECG) monitoring findings and speckle-tracking echocardiography data were studied.

Results and discussion. Children with arrhythmic syndrome and NCTD had more frequently dolichostenomelia, arachnodactyly, keeled chest deformity of II–III-degree, spinal scoliosis of II–III-degree, joint hypermobility, blue sclera. The structure of the arrhythmic syndrome in children with NCTD is – ventricular and supraventricular extrasystoles, paroxysmal supraventricular tachycardia. Speckle-tracking echocardiography showed a left ventricular strain in anterior basal segment and global longitudinal strain. There was association between a local longitudinal strain in the anterior basal segment and keeled chest deformity of II–III-degree, mitral valve prolapse, longitudinal flatfoot, asthenic shape of the chest, pectus excavatum deformity of II–III degree. There was association between the NT-proBNP level and the diagnostic threshold for NCTD. Patients with arrhythmic syndrome and NCTD had a direct, medium-degree significant correlation between the NT-proBNP level and heart rate, mitral valve prolapse and cardiac arrhythmia such as ventricular extrasystoles.

Conclusion. The results of the study will be implemented in the future in the individual programs for the management of patients with NCTD.

Keywords: children, nonspecific connective tissue disorder, heart rhythm disturbances, diagnosis, NT-proBNP

Acknowledgments: The authors wish to express their gratitude for the assistance in conducting the study to N.A. Kirichenko, Junior Research Associate, Central Research Laboratory of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education: Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; V.V. Potapov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Family Medicine (Postgraduate Course), FSBEI HE Omsk State Medical University; A.V. Zykina, Head of Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics, Faculty of Information Technologies and Computer Systems, FSBEI HE Omsk State Medical University.

Financing: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-25-20100 “Assessment of structural and functional changes of the myocardium in patients with nonspecific connective tissue disorder living in Omsk and the Omsk region”.

For citation: Nechaeva GI, Dakuko AN, Loginova EN, Bogatyrev IV, Sharun IV. Features of arrhythmic syndrome in children with nonspecific connective tissue disorder. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):294–302. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-437>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Под недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) в настоящее время принято понимать нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, приводящее к расстройству гомеостаза в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением, определяющее особенности ассоциированной патологии [1–7]. Проблема распространенности НДСТ среди населения весьма актуальна, не является исключением и частая встречаемость диспластикообусловленной патологии у детей [8, 9]. Так,

в подростковом возрасте отдельные признаки НДСТ могут определяться с частотой от 14 до 85% [5, 10]. Именно подростковый возраст является критическим периодом формирования диспластических изменений, что связано с максимальным напряжением всех систем организма и увеличением общей массы соединительной ткани на фоне усиленного роста [5, 11–14]. В свою очередь, такая широкая представленность в организме соединительной ткани, составляющей строу всех органов и тканей, приводит к системности поражения, в т. ч. способствуя формированию патологии сердца и сосудов [1–7, 15, 16]. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создают условия для возникновения

большого числа ее аномалий. К важнейшим висцеральным маркерам НДСТ относят множественные эктопические хорды желудочков, аневризму аорты и синусов Вальсальвы, двустворчатый аортальный клапан и ряд других изменений, которые могут быть как одиночными, так и множественными [6, 7]. Ряд исследователей отмечают значительную связь первичного пролапса митрального клапана (ПМК) с НДСТ [17]. Структурные особенности сердца у детей с НДСТ, деформации грудной клетки и позвоночника могут способствовать развитию аритмического синдрома: характерно смещение электрической оси сердца вправо, укорочение интервала PQ, суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия, синдром удлинённого QT [18, 19]. Аритмический синдром, в свою очередь, может определять танатогенез у лиц с НДСТ [12, 19, 20]. Такое пристальное внимание ученых-исследователей к аритмическому синдрому при НДСТ у детей связано не только с его частой диагностикой, но с высоким риском развития серьезных осложнений и наступления внезапной смерти. В последние годы значительно возросли случаи внезапной сердечной смерти (ВСС) среди детей, подростков и молодых лиц. ВСС составляет около 5% от всех случаев смерти детей (частота от 1,5 до 8,0 на 100 000 в год) [12, 21]. В связи с этим все более актуальным становится поиск возможностей ранней диагностики НДСТ и ассоциированной с ней патологии сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста. Так, в ряде исследований была показана роль N-концевого промозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) как ценного биомаркера, широко используемого в клинике для диагностики патологии сердечно-сосудистой системы (сердечная и почечная недостаточность, кардиотоксичность химиотерапевтических средств, ишемическая болезнь сердца и др.) [22–26]. Также отмечена взаимосвязь Nt-proBNP с жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма. Так, у 13% пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) средний уровень Nt-proBNP оказался значительно выше, чем у пациентов без ФП (2934 пг/мл vs 294 пг/мл, $p < 0,0001$). У пациентов без острой сердечной недостаточности (СН), но имеющих ФП, средний уровень Nt-proBNP был значительно выше, чем у пациентов, не страдающих ФП (932 vs 121 пг/мл, $p = 0,02$). Таким образом, уровень Nt-proBNP отражает прогностическую значимость в отношении развития жизнеугрожающих аритмий [27]. Внедрение в кардиологическую практику таких современных методов визуализации, как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковая методика speckle-tracking-эхокардиография (STE), позволяет расширить возможности диагностики кардиальной патологии, ремоделирования миокарда [28, 29]. При этом результаты STE хорошо коррелируют с анализом деформации с помощью магнитно-резонансной томографии [30]. В настоящее время описаны возможности применения методики STE при сердечной недостаточности, клапанной патологии, при заболеваниях перикарда, предпринимаются попытки применения STE для оценки функции левого предсердия [31–34]. Таким образом,

представляет большой научный интерес возможность применения STE в детской практике для ранней диагностики кардиальной патологии, в т. ч. при НДСТ и связанных с ней осложнений.

Цель исследования – изучить особенности аритмического синдрома у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и установить его возможную взаимосвязь с фенотипическими и висцеральными маркерами НДСТ, а также с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида и структурными изменениями сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России в 2022 г. проведено одномоментное сравнительное проспективное клиническое исследование с участием пациентов 10–17 лет с НДСТ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол №7 от 6 апреля 2022 г.). До включения в исследование у всех родителей или иных законных представителей несовершеннолетнего получено информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии включения в исследование:** наличие внешних и/или внутренних признаков НДСТ либо по совокупности признаков показатель прогноза течения НДСТ 17 и более баллов в соответствии с диагностическим алгоритмом, разработанным на основании подсчета суммарного показателя диагностических коэффициентов отдельных признаков; указание на наличие аритмического синдрома в анамнезе; возраст 10–17 лет (детский возраст). **Критерии исключения:** наличие дифференцированных, наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса – Данлоса и т. д.); деформации скелета в результате травматических повреждений; наличие острых или обострение хронических соматических заболеваний; наличие заболеваний, способных оказать влияние на результаты исследования (артериальная гипертензия, систолическая дисфункция левого желудочка сердца, пороки сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение); использование препаратов, которые могут повлиять на результат исследования; невыполнение пациентом протокола исследования. В ходе исследования проводилась оценка клинико-анамнестических данных с углубленным изучением фенотипических особенностей и определением диагностического коэффициента НДСТ [13, 35]. В группу контроля включались дети, сопоставимые по возрасту и полу, с единичными признаками НДСТ либо малыми аномалиями развития, не соответствующими ни одному из фенотипов НДСТ. Согласно вышеперечисленным критериям было отобрано 65 детей, которые были распределены в 2 группы: группа 1 (группа исследования) – 40 детей с аритмическим синдромом на фоне НДСТ, группа 2 (группа контроля) – 25 детей (без

нарушений ритма и проводимости сердца) с единичными признаками НДСТ либо малыми аномалиями развития, не соответствующими ни одному из фенотипов НДСТ.

Наряду с анализом клинико-анамнестических данных, всем детям проводилось дополнительное лабораторно-инструментальное исследование: определялся НУП (референсный показатель – 125 пг/мл), проводилась электрокардиография (ЭКГ) и 3-дневное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма, что позволило подтвердить аритмический синдром и верифицировать нарушение сердечного ритма (НСР) у пациентов основной группы, определить возможные влияния вегетативной нервной системы на сердечный ритм. Кроме того, всем исследуемым проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и STE с определением изменений продольной деформации миокарда левого желудочка (нижняя граница нормы для сканера Philips: -18%). Статистическая обработка данных проведена с помощью следующих пакетов для языка Python: SciPy, Pandas, Pyplot и Seaborn. Статистическую значимость различий определяли с использованием параметрического критерия t-Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего – с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ непрерывных признаков производился с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для корреляционного анализа качественных показателей использовался коэффициент Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе обследовано 24 мальчика (60%) и 16 девочек (40%). Медиана возраста детей данной группы – 14 лет. Средний возраст – 13,2 года. В контрольной группе обследовано 16 мальчиков (66%) и 9 девочек (34%). Медиана возраста детей данной группы – 14 лет. Средний возраст – 13,4 года.

По результатам проведенной оценки признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов группы 1, по сравнению с группой 2, преобладали следующие локомоторные маркеры НДСТ: долихостеномелия, арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки II–III ст., сколиоз позвоночника II–III ст., гипермобильность суставов, голубые склеры (рис. 1), что является статистически значимым ($p < 0,05$).

Наряду с этим, у детей 1-й группы чаще определялось продольное плоскостопие (72,5% vs 12%, $p < 0,05$) и неправильный прикус (57,5% vs 16%, $p < 0,05$). Диагностический коэффициент НДСТ у всех пациентов основной группы превышал 23 балла, что является значимым в плане неблагоприятного прогноза в отношении качества жизни при НДСТ и возможного прогрессирования заболевания (рис. 2).

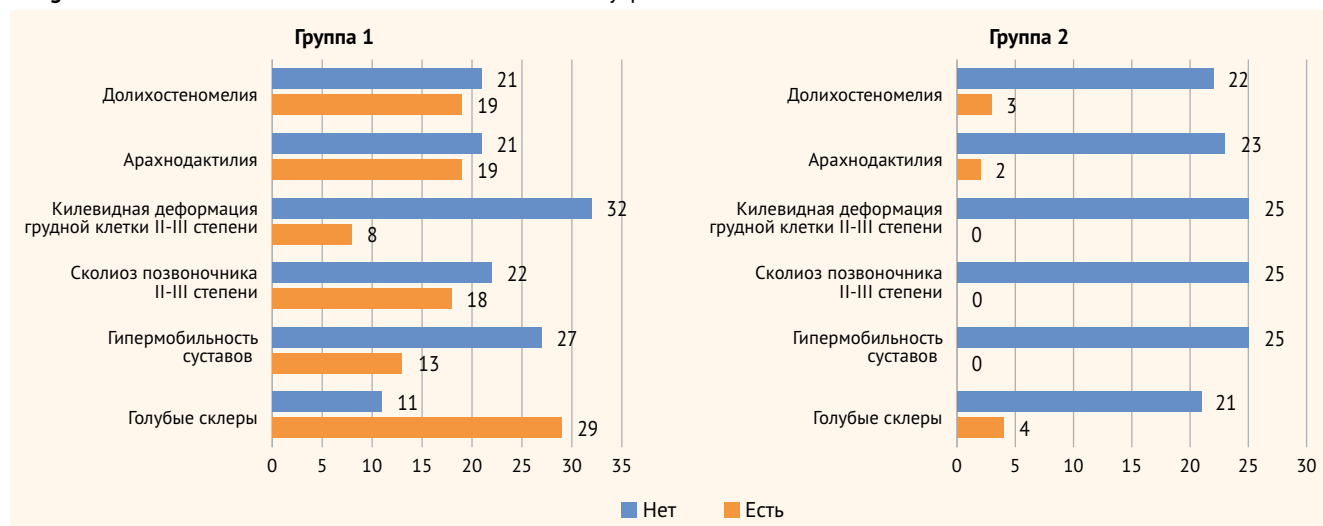
Проведенная нами количественная оценка значимости НДСТ показала, что в группе 1 количество баллов варьировало от 23,5 до 70,65, Ме – 45,78 [31,2; 52,7] в сравнении с группой 2, где диапазон значений варьировал от 3,99 до 23,89, Ме – 7,14 [5,56; 13,71] ($p = 0,0$). Таким образом, НДСТ у детей 1-й группы была выраженной, а у детей 2-й группы единичные маркеры соединительнотканых нарушений не укладывались в диагноз «НДСТ», а расценивались как диспластическая стигматизация, что в целом является вариантом нормы в детском возрасте.

Несмотря на отсутствие достоверных различий в группах, у детей с выраженными проявлениями НДСТ (группа 1) чаще выявлялись такие маркеры, как астеническая грудная клетка (40%), воронкообразная деформация грудной клетки разной степени выраженности (37,5%), нарушения рефракции по типу миопии (30%) и астигматизма (12,5%). Стоит отметить, что наличие деформаций грудной клетки и позвоночника могут способствовать развитию аритмического синдрома и его прогрессированию у детей с НДСТ [1].

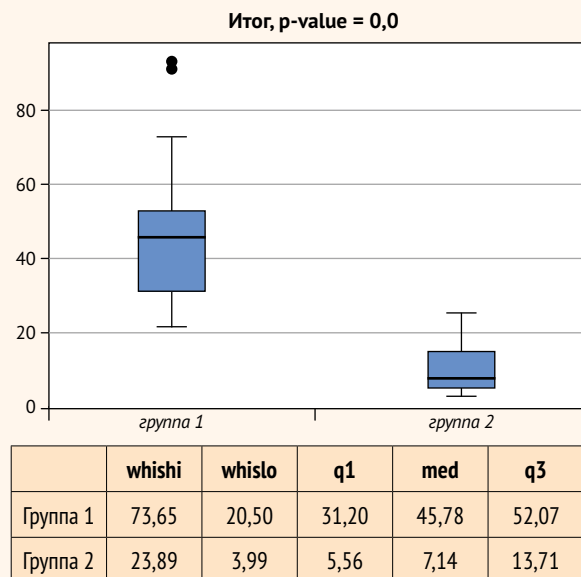
При анализе жалоб у пациентов двух групп было выявлено, что детей с выраженной НДСТ (группа 1) по сравнению с контрольной группой (группа 2)

● **Рисунок 1.** Маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей

● **Figure 1.** Markers of undifferentiated connective tissue dysplasia in children



- **Рисунок 2.** Количественные признаки выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей
- **Figure 2.** Quantitative characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia severity in children



достовременно чаще беспокоили боли в сердце (22,5% vs 8%) и быстрая утомляемость (15% vs 4%) ($p < 0,05$). Несмотря на отсутствие достоверных различий, у детей 1-й группы также чаще определялись эпизоды сердцебиений (15% vs 12%), головные боли (25% vs 20%), вазодепрессорные обмороки (10% vs 4%). Вышеперечисленные жалобы могут быть связаны не только непосредственно с кардиальной патологией у детей, но и с дисфункцией вегетативной системы, которая часто выявляется в детском возрасте и преобладает у лиц с НДСТ [1].

По данным ЭКГ, проведенной детям обеих групп, были установлены достоверные различия по вариантам аритмий ($p < 0,05$). У детей с выраженной НДСТ (1-я группа) определялись нотопные нарушения сердечного ритма (синусовая брадикардия – 25%, синусовая тахикардия – 17,5%), а также более клинически значимые гетеротопные нарушения сердечного ритма: желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) – 5%, наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) – 2,5%, пароксизмальная наджелудочковая экстрасистолия (НЖТ) – 2,5%. У большинства детей группы 2 с минимальным количеством признаков НДСТ нарушения сердечного ритма отсутствовали, у 40% определялась синусовая аритмия, которая расценивается как вариант нормы в педиатрической практике.

По результатам трехдневного мониторинга ХМЭКГ также были выявлены достоверные различия по гетеротопным нарушениям сердечного ритма ($p < 0,05$). Только у детей группы 1 определялись такие нарушения сердечного ритма, как желудочковая экстрасистолия (22,5%), наджелудочковая экстрасистолия (100%), неустойчивые пароксизмы наджелудочковой тахикардии (20%).

В ходе исследования у пациентов 1-й группы выявлено умеренной степени зависимости статистически значимая взаимосвязь гетеротопных нарушений сердечного

ритма по данным ХМЭКГ (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия) с различными маркерами НДСТ, среди которых преобладали локомоторные признаки и патология органов зрения (табл.).

Анализ вариабельности сердечного ритма по ХМЭКГ также продемонстрировал межгрупповые различия по среднесуточной ЧСС (рис. 3). Так, у детей 1-й группы показатели ЧСС варьировали от 67,5 до 99 ударов в минуту, Ме – 80 [76; 85] ударов в минуту; у пациентов 2-й группы ЧСС варьировала в диапазоне 64–92,5 ударов в минуту, Ме – 76 [72,5; 80] ударов в минуту ($p = 0,03$).

По результатам трансторакальной ЭхоКГ нами выявлено наличие ПМК 1–2-й ст. у 26% пациентов группы 1, у детей группы 2 ПМК не определялся ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают ассоциацию ПМК с ДСТ многими исследователями и должны браться во внимание при стратификации риска ВСС [1].

Применение нами современного метода визуализации структуры сердца – STE у детей позволило

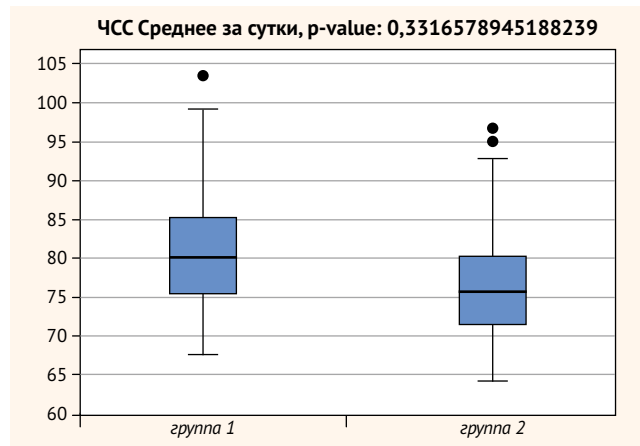
- **Таблица.** Корреляционная связь гетеротопных нарушений сердечного ритма с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей 1-й группы

- **Table.** Correlation between heterotopic heart arrhythmias and undifferentiated connective tissue dysplasia markers in Group 1

r	p-value	Маркеры НДСТ
0,375	0,017	Долихостеномелия
0,423	0,006	Арахнодактилия
0,436	0,005	Готическое небо
0,466	0,002	Гипотония мышц
0,487	0,001	Килевидная деформация грудной клетки II–III ст.
0,546	0,0	Сколиоз позвоночника II–III ст.
0,557	0,0	Миопия
0,616	0,0	Продольное плоскостопие
0,646	0,0	Астигматизм

- **Рисунок 3.** Показатели среднесуточной частоты сердечных сокращений у детей при анализе вариабельности сердечного ритма

- **Figure 3.** Values of average daily heart rate in children during analysis of heart rate variability



зафиксировать у 60% пациентов 1-й группы ($n = 24$) достоверное снижение продольной деформации по переднему базальному сегменту (диапазон значений от -19,5% до -26,5%, Ме -24% [-22,7%; -24,8%]) в сравнении с группой 2, где диапазон значений варьировал от -21,3% до -26,3%, Ме -24,9% [-23,8%; -55,8%] ($p = 0,007$) и глобальной продольной деформации (диапазон значений от -9% до -34,5%, Ме -23,5% [-20%; -27,5%]) в сравнении с группой 2, где диапазон значений варьировал от -17,5% до -38,5%, Ме -26% [-22,5%; -32%] ($p = 0,02$), что отражает процесс начального ремоделирования миокарда у детей с выраженной ДСТ за счет разрастания соединительной ткани, что, в свою очередь, может формировать электрическую нестабильность и аритмическую активность ткани, приводя в дальнейшем к серьезным нарушениям сердечного ритма [36–38].

В ходе исследования у пациентов группы 1 выявлена умеренной степени зависимости статистически значимая взаимосвязь между снижением локального продольного стрейна в переднем базальном сегменте, по данным STE, и килевидной деформацией грудной клетки II–III ст. ($r_1 = -0,362$, $p = 0,02$), пролапсом митрального клапана ($r_1 = -0,353$, $p = 0,03$) и продольным плоскостопием ($r_1 = -0,351$, $p = 0,03$). Кроме того, у пациентов той же группы определена слабой степени зависимости взаимосвязь между снижением глобальной деформации левого желудочка сердца и астенической формой грудной клетки ($r_1 = -0,327$, $p = 0,04$), воронкообразной деформацией грудной клетки II–III ст. ($r_1 = -0,313$, $p = 0,05$).

В ходе исследования отмечено статистически значимое повышение концентрации NT-proBNP у пациентов 1-й группы по сравнению с группой контроля (рис. 4). При этом средний уровень содержания в сыворотке крови NT-proBNP не превышал референсных значений.

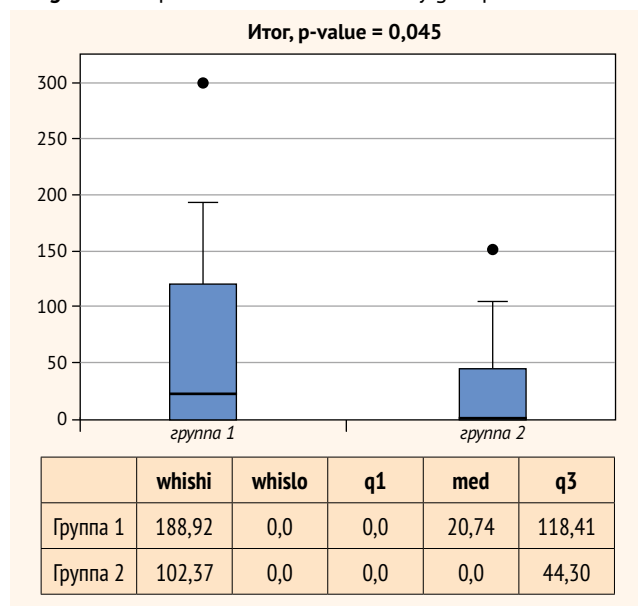
При проведении корреляционного анализа в группах пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ (r_1 – корреляции внутри группы 1) выявлена прямая средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня Nt-proBNP: с ЧСС ($r_1 = 0,462$, $p = 0,010$), с уровнем диагностического порога НДСТ ($r_1 = 0,496$, $p = 0,001$), с наличием пролапса митрального клапана ($r_1 = 0,469$, $p = 0,002$), ЖЭС ($r_1 = 0,582$, $p = 0,045$); отмечена обратная слабой и средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня Nt-proBNP с фракцией выброса по ЭхоКГ ($r_1 = -0,407$, $p\text{-value} = 0,044$). Однако достоверной корреляции между глобальной продольной деформацией левого желудочка с уровнем NT-proBNP не выявлено.

ВЫВОДЫ

Выявление ранних маркеров развития опасных нарушений ритма среди детей, подростков и лиц молодого возраста сохраняет свою актуальность [39]. Результаты проведенного исследования показали преобладание ряда маркеров дисплазии соединительной ткани у детей с аритмическим синдромом: долихостеномия, арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки

● **Рисунок 4.** Результаты исследования уровня Nt-proBNP в исследуемых группах

● **Figure 4.** Nt-proBNP levels in the study groups



II–III ст., сколиоз позвоночника II–III ст., гипермобильность суставов, голубые склеры. В структуре аритмического синдрома у детей с недифференцированной соединительной тканью преобладали гетеротопные нарушения сердечного ритма (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия), в то время как фибрилляции предсердий, атрио-вентрикулярной блокады II–III ст. не было выявлено. Полученные данные подтверждают результаты исследований с участием пациентов старше 18 лет с НДСТ [40, 41]. У детей и подростков с аритмическим синдромом на фоне НДСТ отмечена более частая встречаемость ПМК, что подтверждает роль пролабирования створок митрального клапана в аритмогенезе, по данным B. Essayagh et al. за 2023 г. [42, 43].

Современный метод визуализации структур сердца – speckle-tracking-эхокардиография оказался более точным, в отличие от трансторакальной эхокардиографии, и позволил выявить раннее ремоделирование миокарда у детей с аритмическим синдромом в виде снижения продольной деформации по переднему базальному сегменту и глобальной продольной деформации. Нами установлена взаимосвязь между снижением локального продольного стрейна в переднем базальном сегменте и килевидной деформацией грудной клетки II–III ст., пролапсом митрального клапана, продольным плоскостопием, астенической формой грудной клетки, воронкообразной деформацией грудной клетки II–III ст. Снижение продольного стрейна, впервые продемонстрированное у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ, косвенно подтверждает полученные нами результаты и, кроме того, может отражать ранние стадии формирования фиброза миокарда [44, 45].

В нашем исследовании впервые была проведена оценка уровня NT-proBNP у детей с аритмическим синдромом

на фоне НДСТ, при этом у них определялась более высокая концентрация в сыворотке крови данного биомаркера, что косвенно может отражать ранние стадии увеличения объема экстрацеллюлярного матрикса в миокарде. При этом, по данным крупномасштабных исследований, даже незначительное повышение NT-proBNP может свидетельствовать о субклиническом развитии сердечно-сосудистой патологии, что позволяет своевременно выявлять пациентов с формирующимся нарушением структуры и функции сердца [22, 46–48]. Кроме того, нами была выявлена ассоциация уровня NT-proBNP с диагностическим порогом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. При проведении корреляционного анализа

у пациентов с аритмическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани выявлена прямая средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня NT-proBNP с частотой сердечных сокращений, наличием пролапса митрального клапана нарушением, сердечного ритма по типу желудочковой экстрасистолии. В дальнейшем планируется внедрение результатов исследования в разработку индивидуальных программ ведения пациентов детского возраста с дисплазиями соединительной ткани.



Поступила / Received 01.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2023

Принята в печать / Accepted 20.11.2023

Список литературы / References

- Аббакумова ЛН, Арсентьев ВГ, Кадурина ТИ, Колцева АВ, Краснова ЕЕ, Мамбетова АМ и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Педиатрия*. 2016;7(4):5–36. <https://doi.org/10.17816/PED745-36>.
Abbakumova LN, Arsentiev VG, Kadurina TI, Koptseva AV, Krasnova EE, Mambetova AM et al. Multiorgan violations in connective tissue dysplasia in children. diagnostic and management standards. Russian draft recommendations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):5–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED745-36>.
- Гнусаев СФ. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2013;92(4):13–18. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/330/2013_4_3738.pdf.
Gnusaev SF. Connective tissue dysplasia in children and adolescents. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2013;92(4):13–18. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/330/2013_4_3738.pdf.
- Дедова ВО, Доценко НЯ, Боев СН. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири*. 2011;(2):1–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-displazii-soedinitelnoy-tkani-obzor-literatury>.
Dedova VO, Dotsenko NYa, Boev SN. Prevalence of connective tissue dysplasia (literature review). *Medicine and Education in Siberia*. 2011;(2):1–11. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-displazii-soedinitelnoy-tkani-obzor-literatury>.
- Кадурина ТИ, Аббакумова ЛН. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;(2):15–20. Режим доступа: <https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/34.html>.
Kadurina TI, Abbakumova LN. Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Medical News of North Caucasus*. 2008;(2):15–20. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/34.html>.
- Кадурина ТИ, Гнусаев СФ, Аббакумова ЛН, Адимова ИЛ, Антонова НС, Апенченко ЮС и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014;93(5):2–40. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/342/2014_5_4120.pdf.
Kadurina TI, Gnusaev SF, Abbakumova LN, Adimova IL, Antonova NS, Apenchenko YuS et al. Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children. Diagnostic algorithms, management tactics. Draft Russian recommendations. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2014;93(5):2–40. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/342/2014_5_4120.pdf.
- Кильдиярова РР, Углова ДФ. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей. *Архив внутренней медицины*. 2015;24(4):38–42. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-4-38-42>.
Kildiyarova RR, Uglova DF. Connective tissue dysplasia as a constitutional basis of congenital heart defects in women and their newborn children. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2015;24(4):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-4-38-42>.
- Галактионова МЮ, Моисеенко МА. Нарушение ритма сердца у детей с дисплазией соединительной ткани: клинические и гемодинамические параметры. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2.2):283–286. Режим доступа: <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/427.pdf>.
Galaktionova MYu, Moiseenko MA. Cardiac arrhythmia in children with connective tissue dysplasia: clinical and hemodynamic characteristics. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2016;11(2.2):283–286. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/427.pdf>.
- Арсентьев ВГ, Шабалов НП. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):59–65. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17010543_50246713.pdf.
Arsentiev VG, Shabalov NP. Connective tissue dysplasia in children as a constitutional basis of multiple organ disorders: classification issues, diagnostic criteria. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(5):59–65. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17010543_50246713.pdf.
- Стажкина СН, Князев АД, Минаханов ИИ. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике. *Современные инновации*. 2016;7(5):57–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/displaziya-soedinitelnoy-tkani-v-sovremennoy-klinicheskoy-praktike>.
Styazhkina SN, Knyazev AD, Minakhanov II. Connective tissue dysplasia in modern clinical practice. *Sovremennye Innovatsii*. 2016;7(5):57–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/displaziya-soedinitelnoy-tkani-v-sovremennoy-klinicheskoy-praktike>.
- Сичинава ИВ, Шишов АЯ, Белоусова НА. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2012;91(4):6–10. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=324&section=3452>.
Sichinava IV, Shishov AY, Belousova NA. Features of manifestations of gastroduodenal pathology in children with connective tissue dysplasia. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2012;91(4):6–10. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=324&section=3452>.
- Шевнин ИА, Рагозина ОВ, Ильющенко НА, Рагозин ОН. Современное состояние проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (обзор литературы). *Научный медицинский вестник Югры*. 2022;31(1):22–30. Режим доступа: <https://hmgma.ru/upload/Vestnyk-1-2022.pdf>.
Shevnin IA, Ragozina OV, Ilyushchenko NA, Ragozin ON. Current state of the problem of undifferentiated connective tissue dysplasia in children and adolescents (literature review). *Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik Yugry*. 2022;31(1):22–30. (In Russ.) Available at: <https://hmgma.ru/upload/Vestnyk-1-2022.pdf>.
- Семенкин АА, Дрокина ОВ, Нечаева ГИ, Живилова ЛА, Женатов АБ. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(3):29–34. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/190/192>.
Semenkin AA, Drokina OV, Nechaeva GI, Zhivilova LA, Zhenatov AB. Non-specific congenital connective tissue disorders as an independent predictor of structural and functional arterial changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2013;12(3):29–34. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/190/192>.
- Акатова ЕВ, Аникин ВВ, Арсентьев ВГ, Арутюнов ГП, Баранов АА, Бутолин ЕФ и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019;33(7):9–42. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42>.
Akatova EV, Anikin VV, Arsentiev VG, Arutyunov GP, Baranov AA, Butolin EF et al. Undifferentiated connective tissue dysplasias (the project of guidelines). *Therapy*. 2019;33(7):9–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42>.
- Суменко ВВ, Лебедькова СЕ, Челпаченко ОЕ, Каган НН. Клинико-эхографические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с пограничным расширением печеночных вен. *Вестник*

- Оренбургского государственного университета. 2013;158(9):123–126. Режим доступа: <http://vestnik.osu.ru/doc/1033/article/7255/lang/0>. Soumenko VV, Lebedkova SE, Chelapachenko OE, Kagan NN. Clinical and echographic features of the cardiovascular system in children with borderline dilatation of hepatic veins. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2013;158(9):123–126. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.osu.ru/doc/1033/article/7255/lang/0>.
15. Лялюкова ЕА. Структурно-функциональные особенности сосудов брюшной полости у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012;(4):21–25. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnye-osobennosti-sosudov-bryushnoy-polosti-u-patsientov-s-displaziey-soedinitelnoy-tkani-1/viewer>. Lyalyukova EA. Abdominal vascular structural and functional features in patients with connective tissue dysplasia. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2012;(4):21–25. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnye-osobennosti-sosudov-bryushnoy-polosti-u-patsientov-s-displaziey-soedinitelnoy-tkani-1/viewer>.
 16. Mansourian M. First growth curves based on the World Health Organization reference in a Nationally-Representative Sample of Pediatric Population in the Middle East and North Africa (MENA): the CASPIAN-III study. *BMC Pediatr*. 2012;12:149. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-149>.
 17. Арсентьев ВГ, Баранов ВС, Шабалов НП. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганной патологии у детей. СПб.: СпецЛит; 2015. 196 с.
 18. Гнусаев СФ. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей. *Лечащий врач*. 2010;10(8):40–44. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15404079>. Gnusaev SF. Syndrome of connective tissue dysplasia of the heart in children. *Lechaschi Vrach*. 2010;10(8):40–44. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15404079>.
 19. Андриященко ИВ, Малинина ЕВ. Нарушение ритма и проводимости при дисплазии соединительной ткани сердца у работников железнодорожного транспорта. *Лечащий врач*. 2015;15(7):26–28. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/07/15436256>. Andryushchenko IV, Malinina EV. Arrhythmias and conduction with connective tissue dysplasia heart the employees of railway transport. *Lechaschi Vrach*. 2015;15(7):26–28. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/07/15436256>.
 20. Яковлев ВМ, Хайт ГЯ, Гусев СВ. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при наследственной соединительнотканной дисплазии сердца: концептуальная модель электрогенеза. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;(2):18–21. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2008_2.pdf. Yakovlev VM, Hite GYA, Gusev SV. Electrophysiologic remodeling of the left ventricle at hereditary connective tissue dysplasia of the heart: conceptual model of electrogenesis. *Medical News of North Caucasus*. 2008;(2):18–21. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2008_2.pdf.
 21. Пшеничная ЕВ. Внезапная сердечная смерть у детей. Часть 1. *Здоровье ребенка*. 2013;44(1):135–139. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnezapnaya-serdechnaya-smert-u-detey-chast-1/viewer>. Pshenichnaya EV. Sudden cardiac death in children. *Child's Health*. 2013;44(1):135–139. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnezapnaya-serdechnaya-smert-u-detey-chast-1/viewer>.
 22. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(45):55–61. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>. Chaulin AM, Dupliakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(45):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>.
 23. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004;147(6):1078–1084. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.01.013>.
 24. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2013;1(3):192–199. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.02.004>.
 25. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephrylin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):823–837. <https://doi.org/10.1002/phar.1629>.
 26. Ihund PS, McMurray JJ. The nephrylin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102(17):1342–1347. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306775>.
 27. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, van Kimmenade RJJ, Chen AC, Baggish AL et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J*. 2007;153(1):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.005>.
 28. Никифоров ВС, Лебедев ДС, Свистов АС. Роль эхокардиографических методик в оптимизации электрофизиологической ресинхронизации работы сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2006;(4):118–128. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2006_4_118. Nikiforov VS, Lebedev DS, Svistov AS. The value of echocardiographic techniques in optimization of heart electrophysiological resynchronization in patients with chronic heart insufficiency. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2006;(4):118–128. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2006_4_118.
 29. Tanaka H, Nesser H, Buck T, Oyenua O, Jánosi RA, Winter S et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1690–1700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq213>.
 30. Chang SA, Lee SC, Kim EY, Hahn SH, Jang SY, Park SJ et al. Feasibility of single-beat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography and auto-contouring algorithm for quantification of left ventricular volume: validation with cardiac resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(8):853–859. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.04.015>.
 31. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V et al. Echocardiography Study Group Of The Italian Society Of Cardiology. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1):71–83. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.1.71>.
 32. Abduch MC, Alencar AM, Mathias WJR, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):403–412. <https://doi.org/10.5935/abc.20140041>.
 33. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:4. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-10-4>.
 34. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, Jahangir A, Carerj S, Oreto L et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(12):973–984. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes174>.
 35. Мартынов А, Нечаева Г. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2):137–209. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>. Martynov A, Nechaeva G. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1.2):137–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>.
 36. Алиева АМ. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017;(1):26–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/natriyureticheskie-peptidy-ispolzovanie-v-sovremennoy-kardiologii-1/viewer>. Alieva AM. Natriuretic peptides: use in modern cardiology. *Atmosfera. Novosti Kardiologii*. 2017;(1):26–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/natriyureticheskie-peptidy-ispolzovanie-v-sovremennoy-kardiologii-1/viewer>.
 37. Lisi M, Cameli M, Mandoli GE, Pastore MC, Righini FM, D'Ascenzi F et al. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. *Heart Fail Rev*. 2022;27(5):1857–1867. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10214-0>.
 38. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Col Cardiol*. 2017;70(25):3102–3109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.044>.
 39. Нечаева ГИ, Мартынов АИ. Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 432 с.
 40. Andersen NH, Groth KA, Berglund A, Hove H, Gravholt CH, Stochholm K. Non-aortic cardiovascular disease in Marfan syndrome: a nationwide epidemiological study. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):1106–1115. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01858-5>.
 41. Singh J, Wanjari A. Cardiac Complications in Marfan Syndrome: A Review. *Cureus*. 2022;30(14):e29800. <https://doi.org/10.7759/cureus.29800>.
 42. Sabbag A, Essayagh B, Ramirez Barrera JD, Basso C, Berni A, Cosyns B et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. *Europace*. 2022;24(12):1981–2003. <https://doi.org/10.1093/europace/evac125>.
 43. Essayagh B, Sabbag A, El-Am E, Cavalcante JL, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction: pathophysiology, risk stratification, and management.

- Eur Heart J.* 2023;44(33):3121–3135. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad491>.
44. Сметанин МЮ. Показатели глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у молодых женщин с дисплазией соединительной ткани. *Практическая медицина.* 2022;20(5):73–77. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-5-73-77>.
Smetanin MYu. Indicators of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium in young women with connective tissue dysplasia. *Practical Medicine.* 2022;20(5):73–77 (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-5-73-77>
45. Сметанин МЮ, Ополонский ДВ, Мельников АВ, Пименов ЛТ, Чернышова ТЕ. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(2):92–97. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97>.
Smetanin MYu, Opolonskiy DV, Melnikov AV, Pimenov LT, Chernyshova TE. Features of left ventricular myocardial deformation in female patients of reproductive age with connective tissue dysplasia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(2):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97>.
46. Драккина ОМ, Шепель РН, Джигоева ОН. Натрийуретические пептиды: новые задачи – новые решения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(7):3102. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3102>.
Drapkina OM, Shepel RN, Dzhiyeva ON. Natriuretic peptides: new problems – new solutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2021;20(7):3102 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3102>.
47. Ullah A, Sajid S, Qureshi M, Kamran M, Anwaar MA, Naseem MA et al. Novel Biomarkers and the Multiple-Marker Approach in Early Detection, Prognosis, and Risk Stratification of Cardiac Diseases: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(7):e42081. <https://doi.org/10.7759/cureus.42081>.
48. Almeida AG. NT-proBNP and Myocardial Fibrosis: The Invisible Link Between Health and Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3110–3112. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.010>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Н. Дакуко**
 Концепция и дизайн исследования – **Г.И. Нечаева**
 Написание текста – **А.Н. Дакуко, Е.Н. Логинова**
 Сбор и обработка материала – **А.Н. Дакуко, Е.Н. Логинова, И.В. Богатырев**
 Обзор литературы – **А.Н. Дакуко**
 Перевод на английский язык – **И.В. Богатырев**
 Анализ материала – **А.Н. Дакуко**
 Статистическая обработка – **И.В. Шарун**
 Редактирование – **Г.И. Нечаева**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Г.И. Нечаева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anastasia N. Dakuko**
 Study concept and design – **Galina I. Nechaeva**
 Text development – **Anastasia N. Dakuko, Ekaterina N. Loginova**
 Collection and processing of material – **Anastasia N. Dakuko, Ekaterina N. Loginova, Ilia V. Bogatyrev**
 Literature review – **Anastasia N. Dakuko**
 Translation into English – **Ilia V. Bogatyrev**
 Material analysis – **Anastasia N. Dakuko**
 Statistical processing – **Ivan V. Sharun**
 Editing – **Galina I. Nechaeva**
 Approval of the final version of the article – **Galina I. Nechaeva**

Информация об авторах:

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; profnechaeva@yandex.ru
Дакуко Анастасия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; doc-man85@mail.ru
Логинова Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ekaterina.n.loginova@yandex.ru
Богатырев Илья Вячеславович, студент лечебного факультета, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ilyabogatyrev23339@icloud.com
Шарун Иван Владимирович, старший преподаватель кафедры «Прикладная математика и фундаментальная информатика» факультета информационных технологий и компьютерных систем, Омский государственный технический университет; 644050, Россия, Омск, проспект Мира, д. 11; ivansharun@gmail.com

Information about the authors:

Galina I. Nechaeva, Doc. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine with the course Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; profnechaeva@yandex.ru
Anastasia N. Dakuko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the course Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; doc-man85@mail.ru
Ekaterina N. Loginova, Candi. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine with the course Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ekaterina.n.loginova@yandex.ru
Ilia V. Bogatyrev, Student of the Faculty of General Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ilyabogatyrev23339@icloud.com
Ivan V. Sharun, Senior Lecturer of the Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics, Faculty of Information Technologies and Computer Systems, Omsk State Technical University; 11, Prospect Mira, Omsk, 644050, Russia; ivansharun@gmail.com

Эволюция препаратов искусственной слезы на основе гиалуроновой кислоты

В.В. Бржеский[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>, vvbrzh@yandex.ru

В.А. Бобрышев, <https://orcid.org/0000-0002-3999-7173>, vsevolod753@mail.ru

Г.Г. Ким, <https://orcid.org/0000-0002-7621-4019>, kim_06011998_69@mail.ru

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

Резюме

В последние годы возрос интерес к использованию в лечении синдрома сухого глаза слезозаменителей на основе природных полисахаридов, лидером среди которых является гиалуроновая кислота (ГК). Она обладает достаточной биосовместимостью, неиммуногенностью, высокой псевдопластичностью (тиксотропностью), гигроскопичностью, мукоадгезивностью и хорошими увлажняющими свойствами. Вместе с тем в целях совершенствования препаратов искусственной слезы испытывается потребность в улучшении механических и реологических свойств ГК, ее гигроскопичности, набухании в водной среде и снижении скорости биodeградации. Одним из путей решения этой задачи явилась химическая модификация ГК путем сшивания ее цепочек двумя или более ковалентными связями при участии различных полифункциональных молекул: мочевины, этилового эфира ГК-цистеина, полифункциональных диэпоксидов, glutарового альдегида, карбодиимида и многих других. При этом возрастает жесткость трехмерной полимерной сетки, повышающая ее устойчивость к ферментативному разложению в месте закапывания. Сшитая (перекрестно-связанная) ГК обладает большей вязкостью по сравнению с нативной (линейной) ГК за счет связывания ее цепочек, что определяет более длительное удержание на эпителии роговицы и закономерно позволяет уменьшить частоту инстилляций препарата. Имеются убедительные данные об эффективности полученного сшитого гидрогеля с неньютоновскими свойствами *in vitro* на культурах клеток эпителия роговицы и *in vivo* на моделях механической травмы и химического ожога роговицы, а также у животных с торпидной язвой роговицы. Также установлена клиническая эффективность сшитой (перекрестно-связанной) ГК в лечении пациентов с синдромом сухого глаза различной тяжести, в том числе на почве синдрома Шёгрена. Убедительно доказана более высокая эффективность перекрестно-связанной ГК относительно препаратов нативной (линейной) ГК. С учетом имеющихся сведений разработан официальный препарат, основанный на перекрестно-связанной ГК 0,2%, – Окутиарз® Гидро+ (Santen).

Ключевые слова: синдром сухого глаза, сшитый натрия гиалуронат, слезозамещающая терапия, клинко-экспериментальная эффективность, частота инстилляций

Для цитирования: Бржеский ВВ, Бобрышев ВА, Ким ГГ. Эволюция препаратов искусственной слезы на основе гиалуроновой кислоты. *Медицинский совет*. 2023;17(23):303–309. <https://doi.org/10.21518/ms2023-430>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The evolution of artificial tears based on hyaluronic acid

Vladimir V. Brzhesky[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>, vvbrzh@yandex.ru

Vsevolod A. Bobryshev, <https://orcid.org/0000-0002-3999-7173>, vsevolod753@mail.ru

German G. Kim, <https://orcid.org/0000-0002-7621-4019>, kim_06011998_69@mail.ru

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

Abstract

In recent years, there has been growing interest in the use of tear substitutes, based on natural polysaccharides in the treatment of dry eye syndrome, the leader of which is hyaluronic acid (HA). It has sufficient biocompatibility, non-immunogenicity, high viscoelasticity, hydrophilic, mucus-adhesive and good moisturizing properties. At the same time, in order to improve artificial tear preparations, there is a need to improve the mechanical and rheological properties of HA, its hygroscopicity, swelling in an aqueous environment and reducing the rate of biodegradation. One of the ways to solve this problem was the chemical modification of HA, by cross-linking its chains with two or more covalent bonds, with the participation of various polyfunctional molecules: urea, HA-cysteine ethyl ester, polyfunctional diepoxides, glutaraldehyde, carbodiimide, and many others. At the same time, the rigidity of the three-dimensional polymer network increases, increasing its resistance to enzymatic decomposition at the site of burial. Cross-linked HA has a higher viscosity compared to native hyaluronic acid due to the binding of its chains, which determines longer retention on the corneal epithelium and naturally makes it possible to reduce the frequency of drug instillations. Convincing data were obtained on the effectiveness of the resulting cross-linked hydrogel with non-Newtonian properties *in vitro* – on cultures of corneal epithelial cells and *in vivo* – on models of mechanical trauma and chemical burns of the cornea, as well as in animals with torpid corneal ulcers. The clinical effectiveness of cross-linked hyaluronic acid in the treatment of patients with dry eye syndrome of varying severity, including those due to Sjögren's syndrome, has also been established. The higher effectiveness of cross-linked HA compared to native HA preparations has been convincingly proven. Taking into account the available information, an official drug has been developed based on cross-linked 0.2% hyaluronic acid Ocutears® Hydro+ (Santen).

Keywords: dry eye syndrome, cross-linked sodium hyaluronate, tear replacement therapy, experimental and clinical effectiveness, frequency of instillations

For citation: Brzhesky VV, Bobryshev VA, Kim GG. The evolution of artificial tears based on hyaluronic acid. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):303–309. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-430>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня лечение пациентов с синдромом сухого глаза состоит из местного применения медикаментозных средств, имеющих следующую направленность [1–3]:

- дополнительное увлажнение глазной поверхности и стабилизация прероговичной слезной пленки, нормализация ее объема и осмолярности;
- медикаментозная стимуляция выработки компонентов прероговичной слезной пленки;
- борьба с воспалительным процессом в тканях роговицы, конъюнктивы и желез, секретирующих влагу конъюнктивальной полости;
- коррекция местного и системного иммунитета;
- лечение сопутствующих ксерозу (аллергических, дегенеративных и пр.) изменений эпителия глазной поверхности.

Из числа перечисленных направлений основное развитие получило увлажнение глазной поверхности. Уже на протяжении многих лет оно реализуется систематическими инстилляциями препаратов искусственной слезы (слезозаменителями), получившими широкое клиническое применение благодаря эффективности и доступности.

Фармакологическое действие этих препаратов обусловлено их замещением всех (или по отдельности) слоев прероговичной слезной пленки. Входящие в качестве полимерной основы большинства из них искусственные гидрофильные полимеры (производные метилцеллюлозы, полиакриловой кислоты, поливинилового спирта, поливинилпирролидон и др.), природные полисахариды (гиалуроновая кислота (ГК), гидроксипропилгуар, декстран), дисахарид трегалоза и другие смешиваются с нативной слезой (или ее остатками) и стабилизируют слезную пленку. Рассматриваемые препараты обладают достаточно высокой вязкостью, низкой осмолярностью, а также совместимостью с нативной слезой по кислотности и электролитному составу.

СВОЙСТВА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

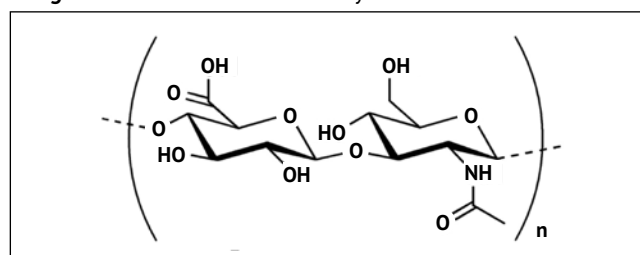
В последние годы возрос интерес к использованию в качестве основы слезозаменителей природных полисахаридов, лидером среди которых в рассматриваемом отношении является ГК [1, 4, 5]. Она была выделена в 1934 г. К. Meyer и J.W. Palmer из стекловидного тела бычьего глаза в составе аминоксахарида и уроновой кислоты, закономерно получив свое название от терминов «гиалоид» и «уроновая кислота» [6]. В 1930–1950-х гг. ГК была выделена также из пуповины человека, петушиного гребня и стрептококков [7, 8].

Первая ГК фармацевтического класса была получена в 1979 г. Е.А. Balazs, который разработал эффективный метод извлечения и очистки полимера из петушиных гребней и человеческой пуповины. В 1990-х и 2000-х гг. особое внимание уделялось идентификации ферментов, участвующих в метаболизме ГК, а также разработке методов бактериальной ферментации для получения ГК с контролируемым размером и полидисперсностью (рис. 1) [9, 10].

Молекулы ГК образуют конгломераты – разветвленные сети за счет наличия гидрофобных и водородных связей [11, 12]. Количество повторных дисахаридов в них может достигать 10 000 или более, молекулярная масса – 4 млн Да, а средняя длина полимерной цепи – 10 мкм [11]. При этом молекулы ГК способны обеспечить устойчивый контакт с муцинами слезной пленки благодаря силам адгезии: такие мукоадгезивные свойства ГК дополнительно способствуют повышению смачиваемости глазной поверхности за счет ее удержания на гликокаликсе эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы. Так, в исследованиях G.R. Snibson et al. с помощью количественной гамма-сцинтиграфии было изучено время контакта с поверхностью глаза различных полимеров-слезозаменителей. Период полувыведения раствора ГК 0,2% составил 321 сек, в то время как гидроксипропилметилцеллюлозы 0,3% – 44 сек, а раствора поливинилового спирта 1,4% – 39 сек [9, 13]. Выбор ГК в указанных целях обусловлен биосовместимостью, биоразлагаемостью, неиммуногенностью, тиксотропностью, гигроскопичностью, мукоадгезивностью и хорошими увлажняющими свойствами этого полимера [14].

Наличие в полимерной цепочке полностью ионизированных карбоксильных групп придает молекуле ГК высокую полярность и, следовательно, способность образовывать комплекс одновременно со многими молекулами воды с достижением высокой степени гидратации. Как известно, 1 г ГК способен удерживать до 6 л воды, что превышает соответствующие возможности любой другой натуральной или синтетической основы искусственной слезы [15, 16]. При этом особого внимания

- **Рисунок 1.** Химическая формула гиалуроновой кислоты
- **Figure 1.** Chemical formula of hyaluronic acid



заслуживают вязкоэластические свойства (так называемая тиксотропность) ГК: в статичном состоянии (между миганиями) на открытом глазу цепочки высокомолекулярной ГК образуют запутанную сеть – матрицу, и раствор полимера имеет высокую вязкость, обеспечивая хорошую смачиваемость глазной поверхности и стабилизируя слезную пленку.

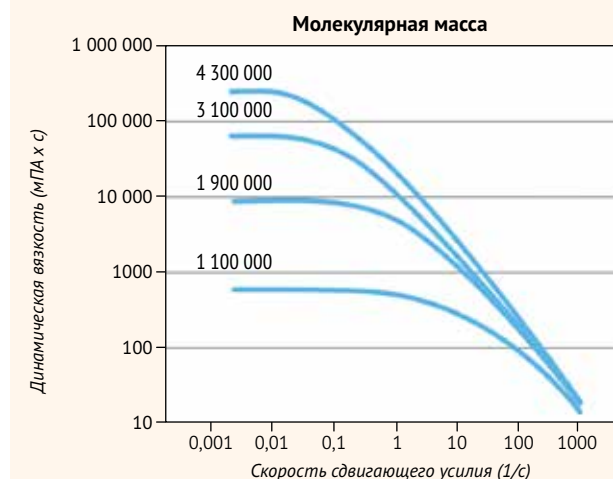
Вместе с тем при возрастании скорости сдвига происходит разрушение межмолекулярных водородных связей и гидрофобных взаимодействий: цепочки ГК деформируются и выравниваются по линиям течения (сдвига). Это происходит, в частности, на фоне мигательных движений, когда скорость сдвига составляет около 20 000 в 1 сек, а вязкость ГК на мгновение резко снижается и ГК легко растекается по поверхности роговицы (рис. 2) [17]. При этом пациенты не наблюдают затуманивания зрения, характерного для вязких растворов и гелей [1, 2, 14, 18]. По мере же уменьшения скорости сдвига сетка ГК восстанавливает свою структуру в слезной пленке [18].

Следует отметить, что тиксотропность изначально свойственна также натуральной (физиологической) слезе, имеющей, как известно, сложный молекулярный состав, вязкость которого точно так же резко снижается при миганиях [19, 20]. При этом высокомолекулярная ГК по рассматриваемому показателю оказалась максимальной близкой к физиологической слезе.

И, наконец, ГК стимулирует миграцию клеток эпителия роговицы, активирует процессы репаративной регенерации, уменьшает продукцию и активность провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ, обладает антиоксидантными свойствами и изменяет поведение иммунных клеток (иммуносупрессия). Эти функции проявляются в элиминации свободных радикалов кислорода, ингибировании миграции и агрегации лейкоцитов, макрофагов и др. [21]. Как известно, ГК является лигандом молекулы клеточной поверхностной адгезии (CD44), экспрессируемым нормальным эпителием роговицы. В процессе

● **Рисунок 2.** Динамика вязкости 1%-х растворов гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы в зависимости от скорости сдвига [17]

● **Figure 2.** Changes in viscosity of 1% hyaluronic acid solutions with different molecular weights according to the shear rate [17]



заживления ран взаимодействие между CD44 на клетках и ГК могут способствовать быстрой миграции клеток и, как следствие, быстрому заживлению раны роговицы [22].

В водном растворе ГК заряжена отрицательно и образует соли (гиалуронаты) [23], которые обладают высокой гидрофильностью и, следовательно, окружены молекулами воды. В частности, ГК используется в фармацевтической промышленности в виде водорастворимого гиалуроната натрия, что позволяет увеличить стабильность молекулы к окислению и снизить риск реакций на биологические примеси, остающиеся при производстве ГК из живых тканей [21]. Натрия гиалуронат имеет меньшую молекулярную массу, позволяющую повысить проницаемость тканей и биодоступность, при этом обладает практически теми же свойствами, что и нативная ГК [21]. Отмечена роль натрия гиалуроната в репаративной регенерации в качестве переносчика фактора роста и других структурных белков к месту повреждения ткани [21].

В силу изложенных обстоятельств натриевая соль ГК в концентрации, соответствующей растворам 0,1–0,4% ГК молекулярной массы 0,8–1,4 МДа, сегодня является основной 28 (57,1%) слезозаменителей из 49 зарегистрированных в России.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРЕКРЕСТНО-СВЯЗАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В интересах совершенствования препаратов искусственной слезы испытывается потребность в улучшении механических и реологических свойств ГК, ее гигроскопичности, набухании в водной среде и снижении скорости ее биodeградации с целью получения производных с более длительным временем пребывания в конъюнктивной полости и возможностью высвобождения конъюгированных с ГК лекарственных препаратов [24, 25]. В указанных целях производят сшивание (перекрестное связывание) молекул ГК, в ходе которого используются полифункциональные молекулы для соединения различных цепей нативной или конъюгированной ГК с помощью двух или более ковалентных связей [26]. При этом возрастает жесткость трехмерной полимерной сетки (вязкоупругости гидрогеля), повышающая его устойчивость к ферментативному разложению в месте закапывания [25]. К тому же перекрестно-связанная ГК обладает большей вязкостью по сравнению с линейной ГК за счет связывания ее цепочек, что определяет более длительное удержание на эпителии роговицы, более интенсивное увлажнение и закономерно позволяет уменьшить частоту инстилляций препарата [25]. Степень сшивки определяется средней массой полимерной цепи между узлами сшивки, выбором сшивающего агента и др.

В качестве химических соединений, используемых для сшивки ГК, нашли применение мочевины [25], этиловый эфир ГК-цистеина [27], полифункциональные диэпоксиды, глутаровый альдегид, водорастворимый карбодиимид, дивинилсульфон и многие другие [28, 29]. В указанных целях известны возможности применения N-винилпирролидода, а также фотосшивки ГК под

воздействием ультрафиолета или тиол-еновой реакции, индуцированной видимым светом [30–33].

Некоторые сшивающие агенты обладают дополнительными свойствами, например, мочевины (рис. 3), которая не только связывает нативную ГК, увеличивая ее вязкость, но и обладает собственной биологической активностью [25]. Так, известно, что она является самостоятельным увлажняющим агентом благодаря гигроскопичности, а также способна стимулировать клеточную регенерацию и репарацию эпителия роговицы после ее повреждения [25, 34].

Первые исследования в офтальмологии (*in vitro*) по применению ГК, сшитой мочевиной, продемонстрировали ее эффективность в концентрациях 0,02% и 0,4%: оба раствора ускоряли процессы тканевой пролиферации, связанной с реэпителизацией после ранения как на 2D-клетках роговицы, так и на 3D-реконструированных тканях эпителия роговицы человека. Разработанные прототипы глазных капель характеризовались хорошей химико-физической стабильностью и безопасностью для местного применения [35]. В исследованиях на моделях кроликов с механической и химической (обусловленной щелочным ожогом) травмой эпителия роговицы G. Yang et al. доказали высокую эффективность различных вариантов тиол-модифицированной ГК с дисульфидными сшивками. При этом эпителизация на фоне инстилляций перекрестно-связанного гиалуроната натрия 4 раза в день в течение 1 нед. наступала практически в два раза быстрее, чем в контрольных группах (фосфатный буфер) [36].

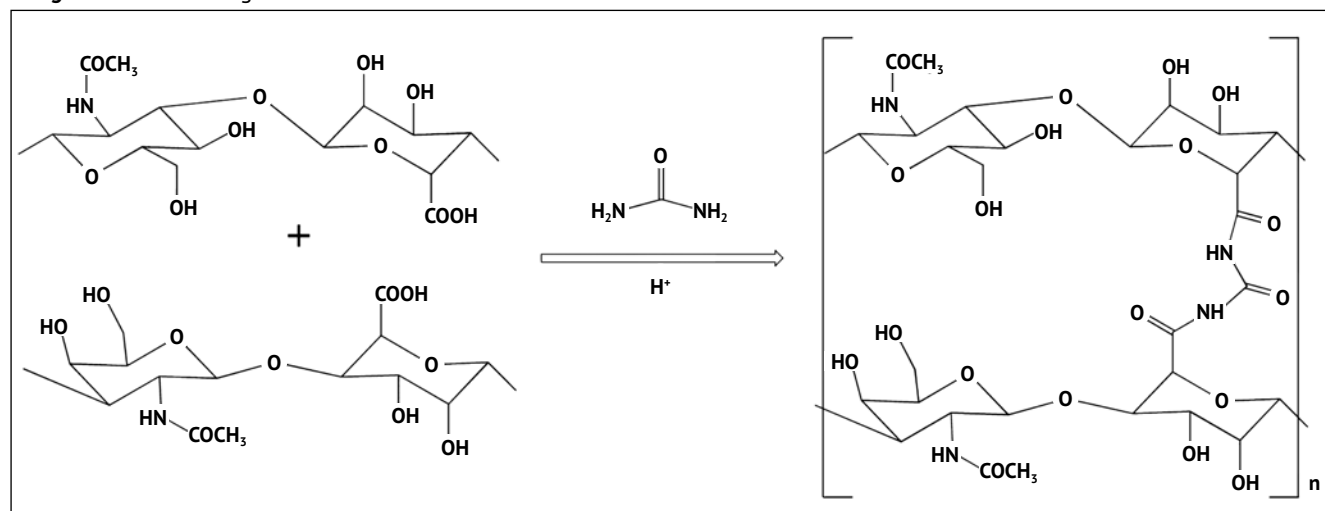
Сходные результаты также получили D.L. Williams и B.K. Mann на кроликах и собаках с моделями сухого кератоконъюнктивита: эффективность перекрестно-связанной тиол-модифицированной ГК уже через 2 нед. терапии оказалась заметно выше, чем нативной ГК [37, 38]. В дальнейшем D.L. Williams et al. опубликовали еще одно исследование [39], посвященное безопасности и эффективности местного применения того же гидрогеля сшитой ГК (в концентрациях 0,33% и 0,75%) по сравнению с несшитой в лечении острых и торпидных язв роговицы

у собак и кошек. Авторы пришли к выводу, что сшитая (перекрестно-связанная) ГК оказывает более выраженный репаративный эффект, чем линейная ГК. Заслуживает также внимание работа S.K. Park et al., изучивших терапевтический эффект гидрогелей ГК, сшитых с помощью тиол-еновой реакции (индуцированной синим светом), в эксперименте на крысах с моделью щелочного ожога роговицы [40]. Отмечено ускорение эпителизации роговицы и купирования воспалительной реакции на глазах, обработанных глазным гидрогелем сшитой ГК 0,1%. Авторы объясняют эффект препарата повышенной гигроскопичностью гидрогеля, его устойчивостью к биодegradации и продолжительностью его пребывания на роговице. Закономерно рассматривается возможность применения сшитой ГК в качестве носителя лекарственных веществ в глазных каплях, инстиллируемых в конъюнктивальную полость при лечении различной глазной патологии [40].

Первое исследование, касающееся успешного использования перекрестно-связанной ГК 0,2% в клинической практике (у 20 пациентов с синдромом Шёгрена), было опубликовано в 2017 г. С. Cagini et al. [41]. При этом перекрестно-связанная ГК оказалась эффективнее линейной ГК 0,2% у пациентов с тяжелым синдромом сухого глаза, однако не отличалась от линейной у здоровых людей. Позже, в 2018 г., E.I. Postorino et al. опубликовали результаты использования перекрестно-связанной ГК и коэнзима Q10 (в сравнении с линейной ГК 0,15%) в лечении пациентов с легким и среднетяжелым синдромом сухого глаза [42]. После лечения индекс заболевания глазной поверхности OSDI и степень прокрашивания роговицы значительно снизились в обеих группах, однако более выражено – на фоне инстилляций гидрогеля перекрестно-связанной ГК и коэнзима Q10. У этих же пациентов значительно улучшилась и функция мейбомиевых желез [43]. Также обнаружена способность гидрогеля перекрестно-связанной ГК ускорять реэпителизацию роговицы после фоторефракционной кератэктомии [44], что еще больше расширяет возможности ее применения в офтальмологии.

● **Рисунок 3.** Сшивание двух молекул гиалуроновой кислоты с помощью мочевины

● **Figure 3.** Crosslinking of two HA molecules with urea



Следует также отметить, что сшитая ГК максимально приближается к естественной слезе и по своим физико-лидным свойствам, что доказано результатами сравнительного кристаллографического исследования нативной слезы и различных полимерных слезозаменителей [45]. Как известно, образование структурированных папоротниковых узоров после испарения микрокапель слезы является характерной особенностью коллоидной системы слезной жидкости здорового человека и достаточно информативным показателем мукомиметичности и терапевтического потенциала исследуемых растворов полимеров [46, 47]. При этом образование структурированных кристаллитов после испарения сшитой ГК наблюдалось при ее использовании в концентрации, которая была даже на порядок ниже относительно прочих слезозаменителей [45]. Это служит косвенным доказательством влияния сшитой ГК не только на структуру водно-муцинового геля слезной пленки (ответственного за поверхностное натяжение слезной пленки при мигании в открытом глазу) [48], но и ее липидного слоя, в том числе и на его распределение на поверхности водно-муцинового геля [49]. Так, недавние исследования *in vitro* показали, что мукомиметические полимеры (в частности, ГК), содержащие длинные полианионные полисахаридные фрагменты, имитирующие остатки сиаловой кислоты секреторных гликопротеинов муцина [50], могут модулировать распространение пленок секрета мейбомиевых желез и липидов слезы на поверхности слезной пленки. Препараты ГК при этом могут играть ключевую роль во взаимосвязи и синхронизации между слоями слезной пленки, обеспечивая ее функцию.

В последние годы интерес к перекрестно-связанной ГК был реализован в разработке препарата искусственной слезы Окутиарз® Гидро+ (Santen), который

не содержит консервантов, предназначен для слезозаместительной терапии пациентов с синдромом сухого глаза (в том числе с компьютерным зрительным синдромом), в качестве увлажнителя при ношении контактных линз (включая период адаптации к ним) и для облегчения дискомфорта, защиты роговицы и ускорения заживления глазной поверхности в послеоперационном периоде катарактальной и кераторефракционной хирургии. В качестве полимерной основы препарата использована уже неоднократно упомянутая перекрестно-связанная ГК (натрия гиалуронат). Оптимальная концентрация ГК 0,2% в препарате Окутиарз® Гидро+ обеспечивает комфорт и не вызывает ощущения склеивания, которое может возникать при применении ГК более высоких концентраций¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, перекрестно-связанная ГК представляет собой вязкоупругий гидрогель с неньютоновскими свойствами, обладающий тиксотропностью, максимально близкой по свойствам к естественной слезе. Она способствует интенсивному увлажнению, хорошо переносится *in vitro* и *in vivo* и проявляет более длительную (относительно линейной ГК) устойчивость на поверхности глаза, купируя выраженность роговично-конъюнктивального ксероза. Результаты предварительных исследований оптимизируют и вместе с тем стимулируют дальнейшее изучение возможностей клинического применения перекрестно-связанной ГК.



Поступила / Received 09.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2023

Принята в печать / Accepted 21.11.2023

¹ Инструкция по применению раствора офтальмологического стерильного ОКУТИАРЗ® ГИДРО+.

Список литературы / References

- Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):575–628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>.
- Бржецкий ВВ, Егорова ГБ, Егоров ЕА. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с.
- Бржецкий ВВ, Голубев СЮ, Лебедев ОИ, Милудин ЕС, Апостолова АС, Суров АВ и др. Новые возможности комплексной терапии больных с синдромом сухого глаза различной этиологии. *Офтальмология*. 2020;17(3):481–489. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-481-489>. Brzhesky VV, Golubev SYu, Lebedev OI, Miljudin ES, Apostolova AS, Surov AV et al. New Opportunities for Complex Therapy in Patients with Dry Eye Syndrome of Various Etiologies. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):481–489. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-481-489>.
- Корнеева АВ, Страхова СС, Лоскутов ИА. Особенности клинического течения синдрома сухого глаза и оценка эффективности слезозаместительной терапии у пациентов после катарактальной и кераторефракционной хирургии на фоне тревожного расстройства и депрессии. *Медицинский совет*. 2023;17(13):220–228. <https://doi.org/10.21518/ms2023-258>. Korneeva AV, Strakhova SS, Loskutov IA. Clinical features of dry eye syndrome and evaluation of the effectiveness of artificial tear therapy in patients with anxiety and depression after cataract and keratorefractive surgery. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(13):220–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-258>.
- Бржецкий ВВ, Романова ЕА, Киреева ВА. Современные направления слезозаместительной терапии больных с синдромом «сухого глаза». *Медицинский совет*. 2022;16(23):255–261. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-255-261>.
- Brzhesky VV, Romanova EA, Kireeva VA. Modern trends in tear replacement therapy for patients with dry eye syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(23):255–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-255-261>.
- Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem*. 1934;107:629–634. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)75338-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)75338-6).
- Kendall FE, Heidelberger M, Dawson MH. A serologically inactive polysaccharide elaborated by mucoid strains of group a hemolytic streptococcus. *J Biol Chem*. 1937;118:61–69. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)74517-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)74517-1).
- Boas NF. Isolation of hyaluronic acid from the cock's comb. *J Biol Chem*. 1949;181:573–575. <https://doi.org/10.1016/s0021-9258%2818%2956578-9>.
- Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018;10(7):701. <https://doi.org/10.3390/polym10070701>.
- Boeriu CG, Springer J, Kooy FK, van den Broek LAM, Eggink G. Production methods for hyaluronan. *Int J Carbohydr Chem*. 2013;2013:624967. <https://doi.org/10.1155/2013/624967>.
- Teping C, Bischoff G. *Drug Report. Hyaluronic acid. Treatment of Sicca Syndrome – Effective and well-tolerated also with contact lenses*. URSAPHARM; 2010. 15 p. Available at: https://elojoseco.com/wp-content/uploads/2015/01/Thieme-Drug-Report-2010_A4_en_LR.pdf.
- Matricardi P, Alhaique F, Coviello T (eds.). *Polysaccharide Hydrogels: Characterization and Biomedical Applications*. New York: Jenny Stanford Publishing; 2015. 540 p. <https://doi.org/10.1201/b19751>.
- Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, Prydal JJ, Wilson CG, Bron AJ. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye (Lond)*. 1990;4(Pt 4):594–602. <https://doi.org/10.1038/eye.1990.83>.

14. Бржеский ВВ, Попов ВЮ. Современные возможности применения натрия гиалуроната в слезозаместительной терапии больных с синдромом «сухого глаза». *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;18(4):179–185. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-4-179-185>. Brzhesky VV, Popov VYu. Modern possibilities of sodium hyaluronate in tear substitutive therapy of patients with "dry eye" syndrome. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2018;18(4):179–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-4-179-185>.
15. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG Jr, Shank RC et al. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel; Andersen FA. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol*. 2009;28(Suppl. 4):5–67. <https://doi.org/10.1177/1091581809337738>.
16. Prosdociimi M, Bevilacqua C. Exogenous hyaluronic acid and wound healing: an updated vision. *Panminerva Med*. 2012;54(2):129–135. Available at: <https://www.minervamedica.it/it/riviste/panminerva-medica/articolo.php?cod=R41Y2012N02A0129>.
17. Bothner H, Wik O. Rheology of hyaluronate. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1987;442:25–30. <https://doi.org/10.3109/00016488709102834>.
18. Lapcik L Jr, Lapcik L, De Smedt S, Demeester J, Chabreck P. Hyaluronan: Preparation, Structure, Properties, and Applications. *Chem Rev*. 1998;98(8):2663–2684. <https://doi.org/10.1021/cr941199z>.
19. Williams D. Improving Ophthalmic Tear Replacement Therapies: A Bioengineering Approach: Mini Review. *Curr Trends Biomed Eng Biosci*. 2017;2(3):555589. <https://doi.org/10.19080/CTBEB.2017.02.555589>.
20. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, Kinoshita S. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5319–5324. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1407>.
21. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG Jr, Shank RC et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol*. 2009;28(Suppl. 4):5–67. <https://doi.org/10.1177/1091581809337738>.
22. Posarelli C, Passani A, Del Re M, Fogli S, Toro MD, Ferreras A, Figus M. Response to Wiroskto et al. Re: "Cross-Linked Hyaluronic Acid as Tear Film Substitute" by Posarelli et al. (*J Ocul Pharmacol Ther*. 2019;35(7):381–387). *J Ocul Pharmacol Ther*. 2020;36(4):206–207. <https://doi.org/10.1089/jop.2020.29067.res>.
23. Laurent T. Introduction. In: Evered D, Whelan J (eds). *The biology of hyaluronan*. Chichester: Wiley & Sons Ltd; 1989. 289 p. Available at: <https://download.e-bookshelf.de/download/0000/5742/10/L-G-0000574210-0002288091.pdf>.
24. Shimojo AA, Pires AM, Lichy R, Rodrigues AA, Santana MH. The crosslinking degree controls the mechanical, rheological, and swelling properties of hyaluronic acid microparticles. *J Biomed Mater Res A*. 2015;103(2):730–737. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35225>.
25. Fallacara A, Manfredini S, Durini E, Vertuani S. Hyaluronic Acid Fillers in Soft Tissue Regeneration. *Facial Plast Surg*. 2017;33(1):87–96. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597685>.
26. Schanté CE, Zuber G, Herlin C, Vandamme TF. Chemical modifications of hyaluronic acid for the synthesis of derivatives for a broad range of biomedical applications. *Carbohydr Polym*. 2011;85(3):469–489. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.03.019>.
27. Laffleur F, Dachs S. Development of novel mucoadhesive hyaluronic acid derivate as lubricant for the treatment of dry eye syndrome. *Ther Deliv*. 2015;6(10):1211–1219. <https://doi.org/10.4155/tde.15.55>.
28. Tomihata K, Ikada Y. Crosslinking of hyaluronic acid with water-soluble carbodiimide. *J Biomed Mater Res*. 1997;37(2):243–251. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199711\)37:2<243::aid-jbm14>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199711)37:2<243::aid-jbm14>3.0.co;2-f).
29. Fallacara A, Vertuani S, Panozzo G, Pecorelli A, Valacchi G, Manfredini S. Novel Artificial Tears Containing Cross-Linked Hyaluronic Acid: An In Vitro Re-Epithelialization Study. *Molecules*. 2017;22(12):2104. <https://doi.org/10.3390/molecules22122104>.
30. Lai JY, Li YT. Influence of Cross-Linker Concentration on the Functionality of Carbodiimide Cross-Linked Gelatin Membranes for Retinal Sheet Carriers. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2011;22(1-3):277–295. <https://doi.org/10.1163/092050609X12603600753204>.
31. Lu PL, Lai JY, Ma DH, Hsiue GH. Carbodiimide cross-linked hyaluronic acid hydrogels as cell sheet delivery vehicles: characterization and interaction with corneal endothelial cells. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2008;19(1):1–18. <https://doi.org/10.1163/156856208783227695>.
32. Leach JB, Bivens KA, Collins CN, Schmidt CE. Development of photocross-linkable hyaluronic acid-polyethylene glycol-peptide composite hydrogels for soft tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*. 2004;70(1):74–82. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30063>.
33. Schramm C, Spitzer MS, Henke-Fahle S, Steinmetz G, Januschowski K, Heiduschka P et al. The cross-linked biopolymer hyaluronic acid as an artificial vitreous substitute. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(2):613–621. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7322>.
34. Charlton JF, Schwab IR, Stuchell R. Topical urea as a treatment for non-infectious keratopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(4):391–394. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1996.tb00715.x>.
35. Fallacara A, Vertuani S, Panozzo G, Pecorelli A, Valacchi G, Manfredini S. Novel Artificial Tears Containing Cross-Linked Hyaluronic Acid: An In Vitro Re-Epithelialization Study. *Molecules*. 2017;22(12):2104. <https://doi.org/10.3390/molecules22122104>.
36. Yang G, Espandar L, Mamalis N, Prestwich GD. A cross-linked hyaluronan gel accelerates healing of corneal epithelial abrasion and alkali burn injuries in rabbits. *Vet Ophthalmol*. 2010;13(3):144–150. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2010.00771.x>.
37. Williams DL, Mann BK. A Crosslinked HA-Based Hydrogel Ameliorates Dry Eye Symptoms in Dogs. *Int J Biomater*. 2013;460437. <https://doi.org/10.1155/2013/460437>.
38. Williams DL, Mann BK. Efficacy of a crosslinked hyaluronic acid-based hydrogel as a tear film supplement: a masked controlled study. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099766>.
39. Williams DL, Wiroskto BM, Gum G, Mann BK. Topical Cross-Linked HA-Based Hydrogel Accelerates Closure of Corneal Epithelial Defects and Repair of Stromal Ulceration in Companion Animals. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4616–4622. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20848>.
40. Park SK, Ha M, Kim EJ, Seo YA, Lee HJ, Myung D et al. Hyaluronic acid hydrogels crosslinked via blue light-induced thiol-ene reaction for the treatment of rat corneal alkali burn. *Regen Ther*. 2022;20:51–60. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.03.005>.
41. Cagini C, Torroni G, Fiore T, Cerquaglia A, Lupidi M, Aragona P, Iaccheri B. Tear Film Stability in Sjögren Syndrome Patients Treated with Hyaluronic Acid Versus Crosslinked Hyaluronic Acid-Based Eye Drops. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(7):539–542. <https://doi.org/10.1089/jop.2016.0149>.
42. Postorino EI, Rania L, Aragona E, Mannucci C, Alibrandi A, Calapai G et al. Efficacy of eyedrops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(1):25–31. <https://doi.org/10.5301/ejo.5001011>.
43. Posarelli C, Passani A, Del Re M, Fogli S, Toro MD, Ferreras A, Figus M. Cross-Linked Hyaluronic Acid as Tear Film Substitute. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019;35(7):381–387. <https://doi.org/10.1089/jop.2018.0151>.
44. Durrie DS, Wolsey D, Thompson V, Assang C, Mann B, Wiroskto B. Ability of a new crosslinked polymer ocular bandage gel to accelerate reepithelialization after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(3):369–375. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.01.018>.
45. Eftimov P, Yokoi N, Melo AM, Daul P, Georgiev GA. Interactions of Meibum and Tears with Mucomimetic Polymers: A Hint towards the Interplay between the Layers of the Tear Film. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2747. <https://doi.org/10.3390/ijms22052747>.
46. Masmali AM, Purslow C, Murphy PJ. The tear ferning test: a simple clinical technique to evaluate the ocular tear film. *Clin Exp Optom*. 2014;97(5):399–406. <https://doi.org/10.1111/cxo.12160>.
47. Сомов ЕЕ, Бржеский ВВ. *Слез (физиология, методы исследования, клиника)*. СПб.: Наука; 1994. 156 с.
48. Fatt I. Observations of tear film break up on model eyes. *CLAO J*. 1991;17(4):267–281. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1764774/>.
49. Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Contribution of Mucins towards the Physical Properties of the Tear Film: A Modern Update. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6132. <https://doi.org/10.3390/ijms20246132>.
50. Svitova TF, Lin MC. Dynamic interfacial properties of human tear-lipid films and their interactions with model-tear proteins in vitro. *Adv Colloid Interface Sci*. 2016;233:4–24. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.12.009>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Бржеский

Написание текста – В.А. Бобрышев

Сбор и обработка материала – В.А. Бобрышев, Г.Г. Ким

Обзор литературы – В.А. Бобрышев, Г.Г. Ким

Перевод на английский язык – В.А. Бобрышев

Анализ материала – В.А. Бобрышев, Г.Г. Ким

Редактирование – В.В. Бржеский

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Бржеский

Contribution of authors:*Concept of the article* – Vladimir V. Brzhesky*Text development* – Vsevolod A. Bobryshev*Collection and processing of material* – Vsevolod A. Bobryshev, German G. Kim*Literature review* – Vsevolod A. Bobryshev, German G. Kim*Translation into English* – Vsevolod A. Bobryshev*Material analysis* – Vsevolod A. Bobryshev, German G. Kim*Editing* – Vladimir V. Brzhesky*Approval of the final version of the article* – Vladimir V. Brzhesky**Информация об авторах:****Бржеский Владимир Всеволодович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; vvbrzh@yandex.ru**Бобрышев Всеволод Андреевич**, ассистент кафедры офтальмологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; vsevolod753@mail.ru**Ким Герман Геннадьевич**, аспирант кафедры офтальмологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; kim_06011998_69@mail.ru**Information about the authors:****Vladimir V. Brzhesky**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; vvbrzh@yandex.ru**Vsevolod A. Bobryshev**, Assistant of the Department of Ophthalmology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; vsevolod753@mail.ru**German G. Kim**, Postgraduate Student of the Department of Ophthalmology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; kim_06011998_69@mail.ru

Комплексная терапия водоиспаряемой формы синдрома сухого глаза у пациентов после кераторефракционной хирургии

А.В. Корнеева , <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, info@moclinic.ru

Л.И. Ахмедова, <https://orcid.org/0009-0007-4153-0402>, info@moclinic.ru

Л.К. Котова, <https://orcid.org/0009-0007-7270-1315>, info@moclinic.ru

А.М. Багиров, <https://orcid.org/0009-0008-0441-7889>, info@moclinic.ru

Московская офтальмологическая клиника; 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, д. 48

Резюме

Введение. Дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ) рассматривается как ведущая причина водоиспаряемой формы синдрома сухого глаза (ССГ). Применяемые стандартные методы терапии ССГ зачастую позволяют добиться лишь кратковременного эффекта, что обуславливает потребность в поиске новых подходов к лечению для достижения более длительной ремиссии.

Цель. Оценить эффективность комплексной терапии ССГ на фоне ДМЖ с применением трансдермального аппаратного лечения интенсивным импульсным светом (IPL) в сочетании с курсом лечения бесконсервантным препаратом 0,18% натрия гиалуроната.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов (120 глаз) после рефракционной хирургии методом femtoLASIK с диагнозом ССГ на фоне ДМЖ в возрасте от 20 до 40 лет со сроком наблюдения 3 мес. Пациенты были разделены на 2 группы: основную (30 человек) и контрольную (30 человек). Пациентам обеих групп проводилось лечение ССГ бесконсервантной формой натрия гиалуроната 0,18% 4 раза в сут. в течение 3 мес. Применялись стандартные методы обследования, оценивались показатели наличия ССГ наряду с объективной оценкой параметров слезной пленки и состояния мейбомиевых желез методом цифровой биомикроскопии на щелевой лампе MediWorks до операции и на сроках спустя 7 дней, 1, 2 и 3 мес. после рефракционного вмешательства.

Результаты и обсуждение. Показатели оценки по шкале OSDI (индекс заболеваний глазной поверхности), окрашивания конъюнктивы и роговицы, неинвазивного времени разрыва слезной пленки (NITBUT) и функции мейбомиевых желез улучшились после лечения в обеих группах, но в основной группе (IPL) положительная динамика показателей была более выраженной с кумулятивным нарастанием положительного эффекта при последующих сеансах.

Заключение. Курс IPL-терапии в сочетании с курсом применения натрия гиалуроната 0,18% при ССГ на фоне ДМЖ сокращает сроки лечения, позволяет получить более долгосрочные результаты терапии и способствует более раннему устранению дискомфорта.

Ключевые слова: интенсивный импульсный свет, гигиена век, гиалуроновая кислота, слезозаместительная терапия, препараты искусственной слезы, дисфункция мейбомиевых желез, Гилан

Для цитирования: Корнеева АВ, Ахмедова ЛИ, Котова ЛК, Багиров АМ. Комплексная терапия водоиспаряемой формы синдрома сухого глаза у пациентов после кераторефракционной хирургии. *Медицинский совет.* 2023;17(23):310–320. <https://doi.org/10.21518/ms2023-485>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complex therapy of the evaporative form of dry eye syndrome in patients after keratorefractive surgery

Alina V. Korneeva , <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, info@moclinic.ru

Leman I. Akhmedova, <https://orcid.org/0009-0007-4153-0402>, info@moclinic.ru

Larisa K. Kotova, <https://orcid.org/0009-0007-7270-1315>, info@moclinic.ru

Azer M. Bagirov, <https://orcid.org/0009-0008-0441-7889>, info@moclinic.ru

Moscow Ophthalmology Clinic; 48, Novoslobodskaya St., Moscow, 127055, Russia

Abstract

Introduction. Meibomian gland dysfunction (MGD) is considered as the leading cause of the evaporative dry eye syndrome (DES). At the same time the standard methods of DES treatment often allow to achieve only a short-term effect and the search of alternative methods to achieve remission for a longer period is required.

Aim. To evaluate the effectiveness of a combined treatment of DES with MGD using transdermal Intense Pulsed Light (IPL) method combined with preservative-free sodium hyaluronate 0.18% eyedrops.

Materials and methods. The study involved 60 patients (120 eyes) after refractive surgery (femtoLASIK) with DES and MGD aged 20 to 40 years with a follow-up period of 3 months. The patients were divided into two groups: main (30 patients) and control (30 patients). Patients of both groups were administered a preservative-free form of 0.18% sodium hyaluronate four times a day for 3 months. All studied patients underwent standard examination methods, indicators of DES were assessed

along with an objective valuation of tear film parameters and the meibomian glands condition by mean of digital biomicroscopy using a MediWorks slit lamp before surgery and 7 days, 1, 2 and 3 months after refractive surgery.

Results and discussion. A comparative analysis of therapy effectiveness in the main and control groups showed that OSDI scores (ocular surface disease index), non-invasive tear breakup time (NITBUT) and meibomian gland function improved after treatment in both groups, but in the main group (IPL) positive dynamics of indicators were more pronounced with a cumulative increase of effectiveness after subsequent sessions.

Conclusion. A course of IPL therapy in combination with a course of sodium hyaluronate 0.18% for dry eye syndrome due to MGD reduces the time, allows for longer-term results of therapy and promotes earlier elimination of discomfort.

Keywords: intense pulsed light, eyelid hygiene, hyaluronic acid, tear replacement therapy, artificial tear preparations, meibomian gland dysfunction, Gilan

For citation: Korneeva AV, Ahmedova LI, Kotova LK, Bagirov AM. Complex therapy of the evaporative form of dry eye syndrome in patients after keratorefractive surgery. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):310–320. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-485>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно общепринятому определению международно-общества экспертов по изучению слезной пленки и глазной поверхности (Tear Film and Ocular Surface Society International Dry Eye Workshop II – TFOS DEWS II), синдром сухого глаза (ССГ) является мультифакторным заболеванием глазной поверхности, характеризующимся нарушением гомеостаза слезной пленки и сопровождающимся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют нарушение стабильности, гиперосмолярность слезной пленки, повреждение и воспаление глазной поверхности, а также нейросенсорные изменения [1]. Распространенность данной патологии в разных странах варьируется от 5 до 50%, достигая в некоторых популяциях 75% [2]. Известно, что в основе патогенеза ССГ лежит 2 основных механизма: снижение выработки слезы (вододефицитная форма) и/или нарушение стабильности слезной пленки под влиянием факторов среды, приводящее к повышенному испарению слезной жидкости с глазной поверхности (водоиспаряемая форма) [2, 3]. При этом ведущей причиной повышенной испаряемости при ССГ признается дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ), распространенность которой в общей популяции оценивается от 30,5 до 68,3% [4–7]. При ДМЖ отмечается образование более густого секрета, что наряду с активацией микробной флоры и снижением содержания липидов способствует нарушению стабильности слезной пленки (рис. 1).

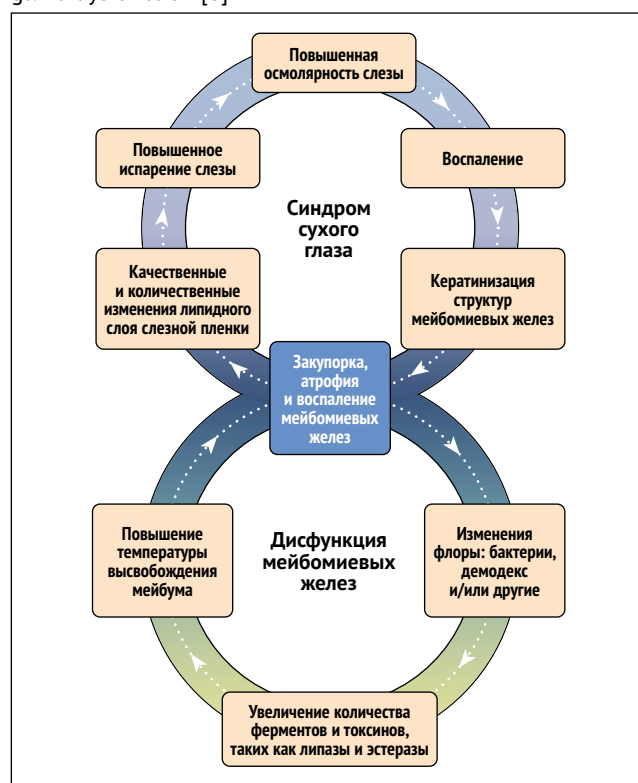
Данные изменения помимо характерных для ССГ жалоб на сухость, дискомфорт в глазах, ощущение «песка» и инородного тела сопровождаются появлением таких симптомов, как нечеткость зрения. Это связано с тем, что слезная пленка играет жизненно важную роль в обеспечении высокого качества зрения, а нестабильность липидного слоя способствует повышению ее испаряемости и появлению оптических aberrаций вследствие неравномерного ее распределения на поверхности роговицы [9–15]. Эти изменения оказывают негативное влияние на степень удовлетворенности пациентов результатами перенесенного рефракционного вмешательства и на качество их жизни, т. к. после офтальмологических операций признаки и симптомы ССГ имеют тенденцию проявляться или усугубляться [1, 16, 17]. Проблема ССГ исследовалась в аспектах

кераторефракционной и катарактальной хирургии, устанавливались сроки наиболее выраженного транзитного ССГ (с 3-го по 6-й мес.) после операции LASIK (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis) и был предложен способ прогнозирования ССГ средней и тяжелой степени после рефракционных вмешательств [18, 19]. Авторами было выявлено, что в ряде случаев (9,8%) стойкий выраженный ССГ после LASIK может сохраняться дольше 6 мес., а восстановление слезной пленки после femtoLASIK и LASIK происходит только через 6 и 12 мес. соответственно [18, 20].

В то же самое время, по данным ряда исследований, было установлено, что инстилляцией слезозаместительных препаратов приводят к улучшению качества зрения и уменьшению выраженности оптических aberrаций

● **Рисунок 1.** Порочный круг водоиспаряемой формы синдрома сухого глаза на фоне дисфункции мейбомиевых желез [8]

● **Figure 1.** Vicious cycle of evaporative dry eye and meibomian gland dysfunction [8]

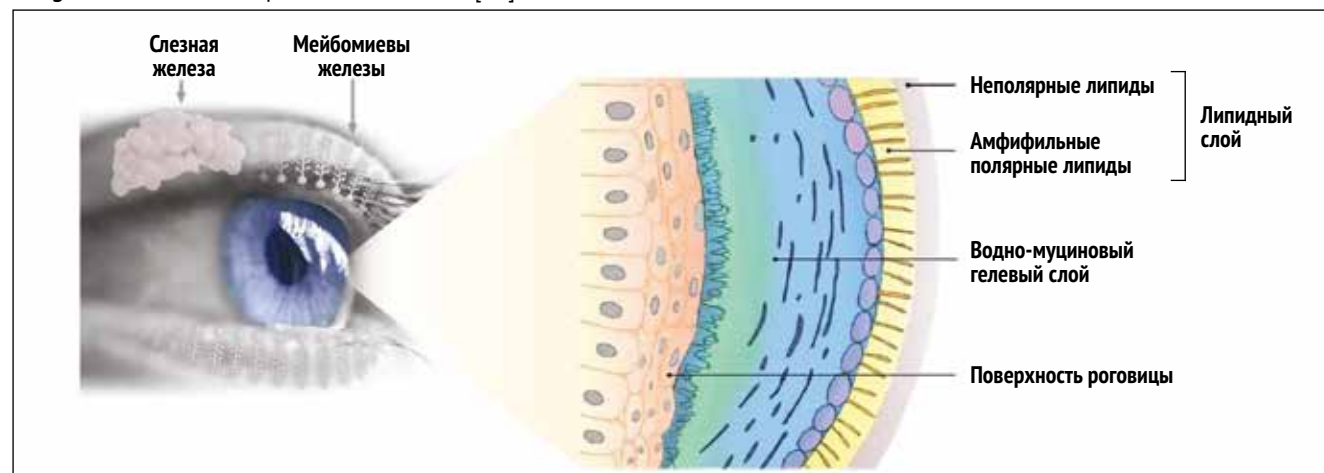


у пациентов с ССГ [14]. Применение слезозаместительной терапии при ДМЖ продиктовано необходимостью связывания водного и липидного компонентов слезы для поддержания баланса между липидным и водно-муциновым слоем, что осуществляется благодаря прилегающей к водно-муциновому слою гидрофильной области амфифильных полярных липидов, присутствующих в липидном слое (рис. 2). Кроме того, слезозамещение способствует облегчению эвакуации более густого и вязкого секрета мейбомиевых желез.

Наиболее часто с этой целью применяются слезозаместители на основе гиалуроновой кислоты средней вязкости (0,15–0,2%). В нашем исследовании такую роль играл препарат 0,18% гиалуроновой кислоты без консерванта (Гилан Комфорт, Solopharm). Молекулярная масса гиалуроновой кислоты в Гилан Комфорте – 750 000 Да, раствор имеет показатель вязкости 9,0–18,0 мПа·с. Молекула гиалуроновой кислоты по своему механизму действия способна работать как губка, удерживая большое количество воды и отдавая ее в момент моргания [4, 5]. Известно, что терапевтической эффективностью обладают растворы гиалуроновой кислоты 0,1–0,3%. Однако оптимальной по комфорту для пациента является концентрация 0,15–0,2%, обеспечивающая максимальный комфорт без склеивания и гипоаллергенность. Отсутствие консерванта в составе препарата Гилан позволяет избежать дополнительного токсического воздействия на глазную поверхность в послеоперационном периоде и обеспечивает возможность длительного использования [22]. Анализ клинических результатов применения препарата Гилан после рефракционной хирургии показал его высокую эффективность и хорошую переносимость со значительным улучшением показателей стабильности слезной пленки и снижением выраженности симптомов ССГ после эксимерлазерной хирургии [23]. Также следует отметить, что отечественные препараты финансово более доступны и их применение способствует процессу реализации программы правительства по развитию роли импортозамещения в России. По этой причине Гилан Комфорт был выбран в качестве препарата первой линии в нашем исследовании.

Однако при длительном анамнезе заболевания с применением стандартной медикаментозной терапии актуальным остается вопрос пролонгирования лечебного эффекта. При этом в раннем послеоперационном периоде стараются избегать назначения контактных процедур, таких как терапевтический массаж век, теплые компрессы, из-за которых эпителизация и адаптация лоскута могут быть неполными. С точки зрения патогенетического воздействия и достижения более выраженного долгосрочного лечебного эффекта целесообразным является сочетание слезозаместительной терапии с применением доступной на территории России неинвазивной методики, которая бы способствовала разжижению и эвакуации измененного секрета мейбомиевых желез. В качестве подобной методики применяется терапия интенсивным импульсным светом (IPL, Intensive Pulse Light). В последние несколько десятилетий IPL в основном используется в дерматологии для лечения таких состояний, как розацеа и эритема лица, акне и себорейный кератоз [24]. В 2015 г. R. Toyos et al. сообщили о положительном эффекте использовании IPL для лечения ССГ на фоне ДМЖ, а 2 года спустя в отчете TFOS DEWS II метод воздействия интенсивным импульсным светом был рекомендован как вариант лечения ССГ [25, 26]. Одним из наиболее часто используемых устройств для IPL-терапии является система Lumenis M22, которая сочетает в себе оптимальную импульсную технологию с модульной многоцелевой лазерной платформой и является наиболее исследованным устройством для терапии ССГ [27, 28]. Высокая температура, которая используется при трансдермальном световом воздействии, позволяет добиться выраженного разжижения измененного секрета как в поверхностных, так и в глубже лежащих отделах мейбомиевых желез. При проведении данной методики применяется А-ксеноновая лампа в сочетании с фильтрами различного диапазона, позволяющими получать определенную длину волны. Механизм действия IPL состоит в закрытии патологических сосудов, секретирующих медиаторы воспаления, распространяющиеся на веки через орбитальную сосудистую сеть. Кроме того, было отмечено, что используемый интенсивный импульсный свет длиной волны 500–600 нм обладает

● **Рисунок 2.** Модель прекорнеальной слезной пленки [21]
● **Figure 2.** Model of the precorneal tear film [21]



дополнительным бактерицидным действием [25]. За последние 2 десятилетия проведено множество исследований по оценке эффективности применения IPL при ССГ, и выполненный G. Qin et al. метаанализ 49 опубликованных статей продемонстрировал, что IPL-терапия показала себя безопасным и эффективным методом снижения выраженности симптомов и проявлений связанного с ДМЖ ССГ [8]. В частности, многочисленные исследования зафиксировали значительные улучшения после IPL-терапии таких параметров, как индекс заболеваний глазной поверхности (OSDI), состояние роговицы и конъюнктивы, показатель окрашивания флюоресцеином (Corneal fluorescein staining, CFS), тест Ширмера, время разрыва слезной пленки (ВРСП) [29–32]. Кроме того, сообщалось об улучшении субъективной остроты зрения и качества зрения после лечения IPL у пациентов с ССГ [33, 34]. Положительный результат применения IPL также наблюдался у пациентов, не склонных к соблюдению режима закапывания, и отмечалась меньшая зависимость от слезозаместительной терапии, поскольку эффект IPL-терапии сохраняется в течение нескольких месяцев [8].

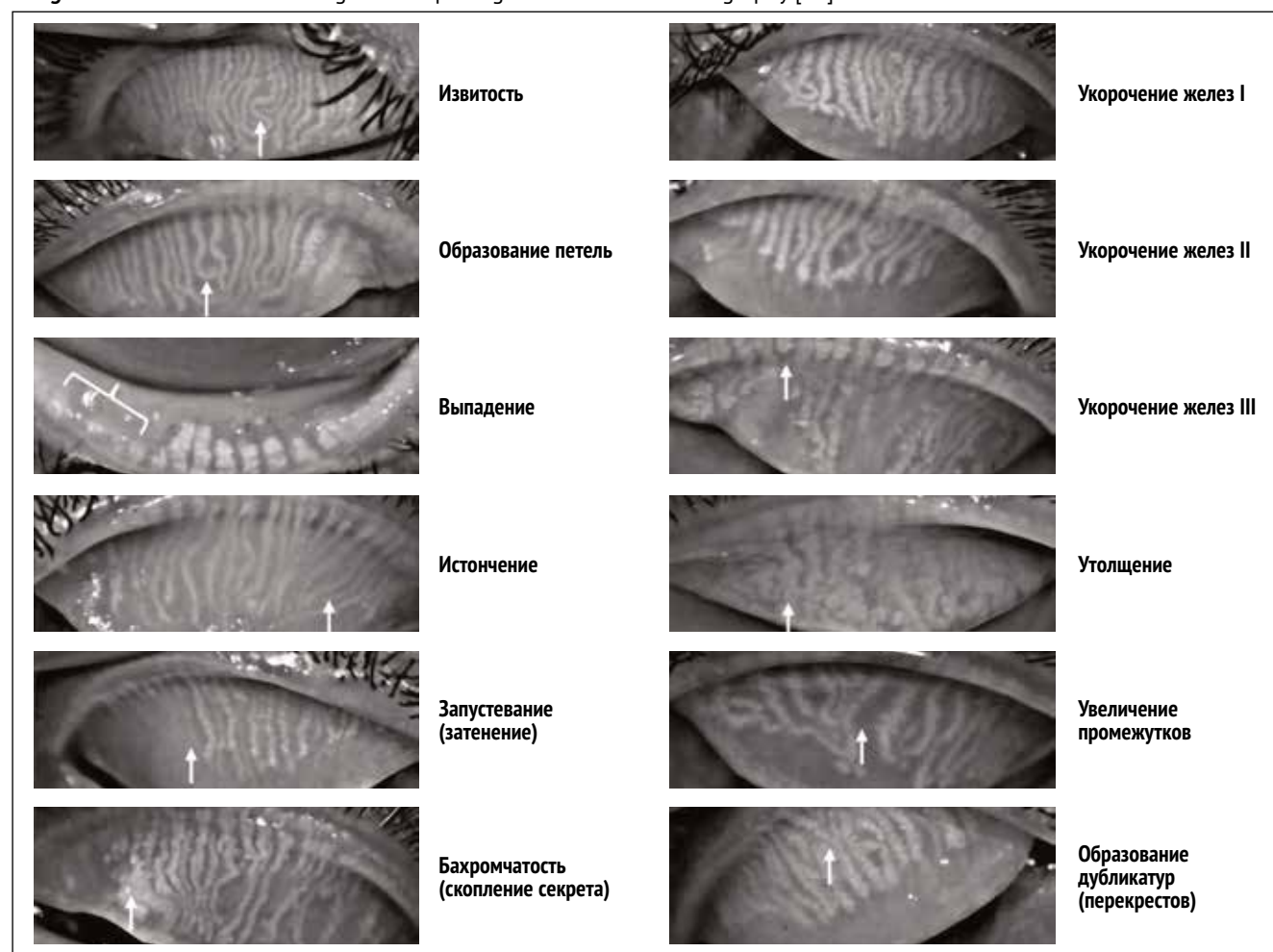
Учитывая необходимость достижения более выраженного и пролонгированного эффекта терапии ССГ с ДМЖ,

была определена **цель** настоящего исследования – оценить эффективность сочетанной терапии синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез, включающей применение интенсивного импульсного света и слезозаместительную терапию 0,18% раствором натриевой соли гиалуроновой кислоты у пациентов после рефракционных вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов (120 глаз) с диагнозом ССГ на фоне ДМЖ, перенесших лазерную коррекцию зрения методом femtoLASIK и наблюдавшихся в ООО «Московская офтальмологическая клиника» не менее 3 мес. Критериями включения были пациенты в возрасте 20–40 лет, отвечающие всем 3 из следующих параметров: балл OSDI ≥ 13 баллов NITBUT (неинвазивное время разрыва слезной пленки, Non-invasive Break-Up Time), ВРСП < 10 с для обоих глаз [35–37]; имея по крайней мере 2 клинических признака, связанных с ДМЖ: покраснение или утолщение края века, телеангиэктазии, уменьшение или отсутствие секреции, морфологические изменения мейбомиевых желез [38, 39] (рис. 3).

- **Рисунок 3.** Варианты морфологических изменений мейбомиевых желез, определяемые с помощью мейбографии [40]
- **Figure 3.** Different meibomian gland morphologies detected on meibography [40]



Примечание. Белыми стрелками показаны соответствующие изменения. Укорочение желез I степени: железа простирается на > двух третей ширины хряща. Укорочение желез II степени: железа простирается на одну-две трети ширины хряща. Укорочение желез III степени: железа занимает < одной трети ширины хряща.

Критериями оценки эффективности терапии были следующие общепринятые методы мониторинга ССГ: субъективная оценка качества жизни на основе опросника Ocular Surface Disease Index (OSDI), NITBUT, значения теста Ширмера I и данные мейбографии. В ходе каждого визита пациентам также выполнялись определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), измерение внутриглазного давления (ВГД), высоты слезного мениска (BCM), окрашивание флуоресцеином (Corneal Fluorescein Staining, CFS) и биомикроскопия. При биомикроскопии обращали внимание на такие характерные для ССГ изменения, как уменьшение или отсутствие слезного мениска, медленное «разливание» тарзальной и бульбарной конъюнктивы, наличие конъюнктивального отделяемого в виде слизистых «нитей», наличие эпителиальных «нитей» на роговице, присутствие «включений» в слезной пленке, дегенеративные изменения эпителия роговицы, наличие параллельных веку конъюнктивальных складок (LIPCOF). Состояние мейбомиевых желез при биомикроскопии оценивали по наличию мейбомита с измененным густым секретом мейбомиевых желез, неровным краем века, телеангиоэктазиями.

Все вышеперечисленные исследования проводились до операции, через 7 дней, 1, 2, 3 мес. после рефракционного вмешательства. В ходе исследования применялся двухуровневый подход к диагностике ССГ, при котором сначала устанавливалось наличие ССГ, а затем рассматривался дифференциальный диагноз связанной с ДМЖ водоиспарительной формы ССГ, вододефицитной формы или их комбинации [41].

Для объективной оценки времени разрыва слезной пленки (NITBUT), высоты слезного мениска, толщины липидного слоя, осмотра краев век и глазной поверхности, анализа состояния мейбомиевых желез использовали метод цифровой биомикроскопии на щелевой лампе MediWorks, которая представляет собой диагностический метод с возможностью качественной и количественной оценки состояния мейбомиевых желез и определения степени их дисфункции. Пример протокола исследования на щелевой лампе MediWorks представлен на *рис. 4*. На *рис. 5* показаны клинические признаки, указывающие на ССГ на фоне ДМЖ: на *рис. 5 А* – типичная картина окрашивания роговицы флуоресцеином, наблюдаемая при освещении кобальтовым синим при биомикроскопии с щелевой лампой в нижнем квадранте, прилегающем к краю века при водоиспарительной форме синдрома сухого глаза на фоне дисфункции мейбомиевых желез; 5 В – расширение и закупорка отверстий мейбомиевых желез вдоль края нижнего века; 5 С – инфракрасная

визуализация век показывает участки выпадения мейбомиевых желез, изменение их хода или извитость, а также укорочение желез; 5 D – уменьшенная высота слезного мениска при ее измерении; 5 Е – неинвазивное время разрыва слезной пленки (NITBUT), демонстрирующее аномальные значения и закономерности [42]. Следует отметить, что несмотря на то, что для проведения эксимерлазерной коррекции зрения обращаются, как правило, практически здоровые пациенты, при детальной предоперационной диагностике и сборе анамнеза нередко выявляются признаки ДМЖ и связанные с этим состоянием жалобы.

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по выраженности выявляемых симптомов ССГ:

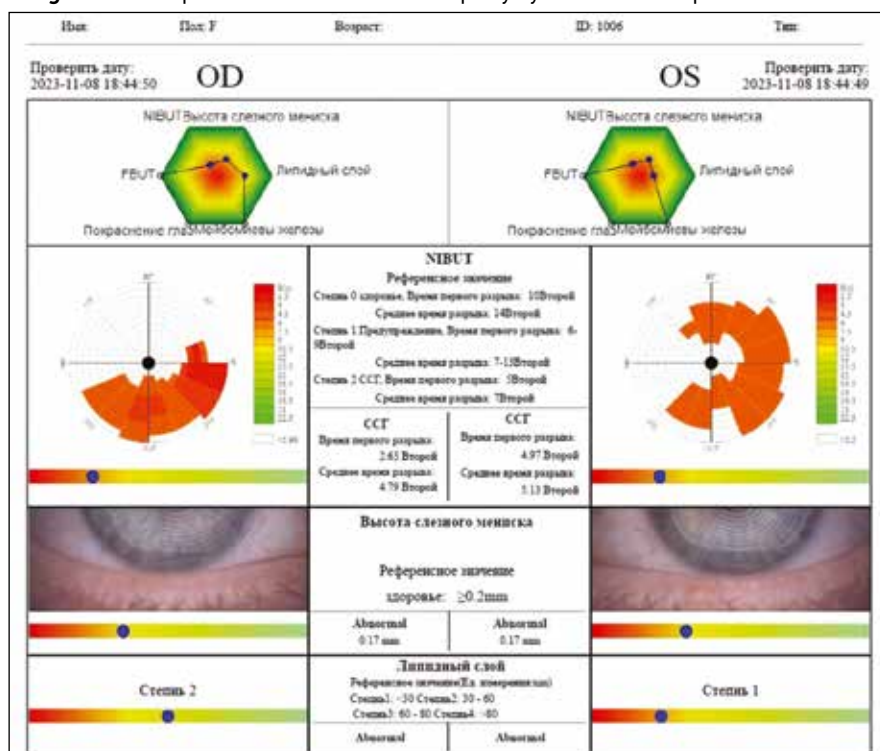
■ 1-ю исследуемую (основную) группу составили 30 пациентов (60 глаз), которым был проведен курс IPL-процедур с назначением слезозаместительной терапии препаратом Гилан Комфорт.

■ 2-ю исследуемую группу (контроля) составили 30 пациентов (60 глаз), которым назначали гигиену век по предложенному Г.С. Полуниной и соавт. алгоритму в течение 1,5 мес. и слезозаместительную терапию препаратом Гилан Комфорт на весь период наблюдения [43].

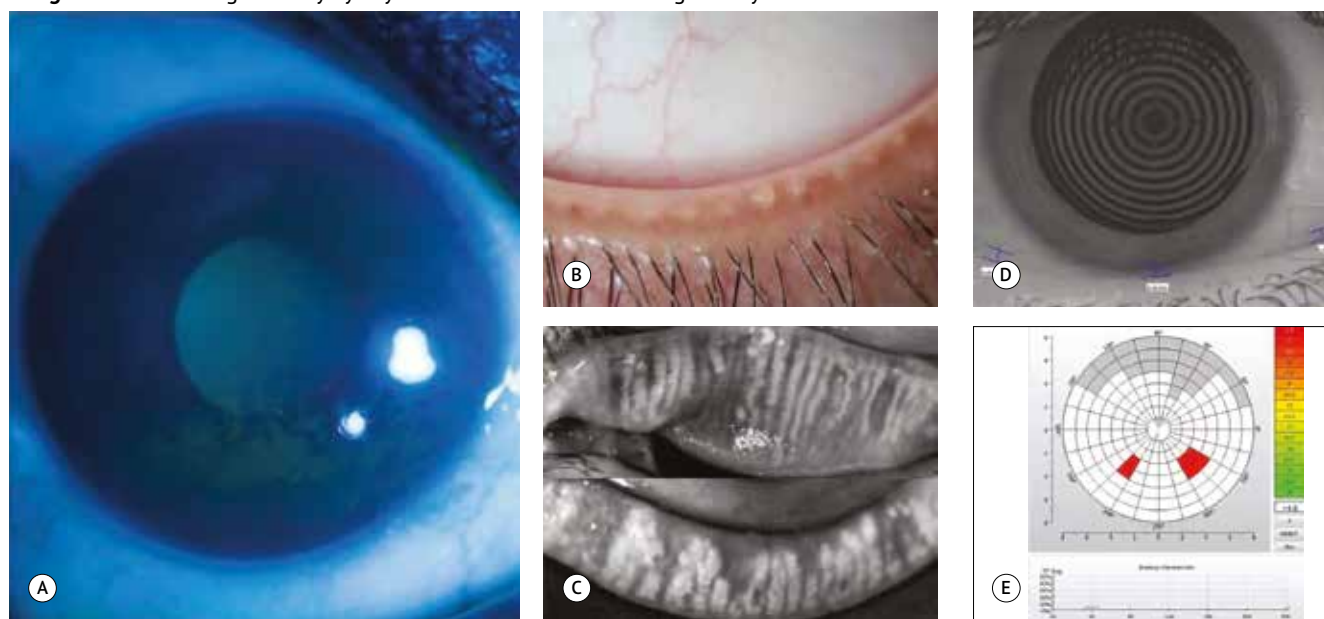
Пациентам обеих групп после операции проводилось противовоспалительное лечение бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмонием по 1 к. 4 раза в день в течение 10 дней, дексаметазоном 0,1% по убывающей схеме в течение месяца и препаратом 0,18% раствора натрия гиалуроната (Гилан Комфорт) по 1 к. 4 раза в день в течение всего срока наблюдения. Во всех исследуемых случаях интраоперационных осложнений не отмечалось.

● **Рисунок 4.** Пример протокола исследования при синдроме сухого глаза на щелевой лампе MediWorks

● **Figure 4.** Example of a MediWorks slit lamp dry eye examination protocol



- **Рисунок 5.** Клинические признаки, указывающие на синдром сухого глаза на фоне дисфункции мейбомиевых желез
- **Figure 5.** Clinical signs of dry eye syndrome due to meibomian gland dysfunction



A – типичная картина окрашивания роговицы флуоресцеином; B – расширение и закупорка отверстий мейбомиевых желез вдоль края нижнего века; C – инфракрасная визуализация век; D – уменьшенная высота слезного мениска при ее измерении; E – неинвазивное время разрыва слезной пленки (NITBUT).

ДМЖ характеризуется выделением измененного более вязкого секрета, таким образом, главной мишенью в терапии ДМЖ является липидный компонент слезной пленки, снижающий ее стабильность. Используемая нами у 1-й группы пациентов технология включала проведение 3 сеансов интенсивного импульсного света на аппарате Lumenis M22 Optima IPL с интервалом в 3 нед. Первый сеанс IPL-терапии назначался через 1 нед. после операции. При проведении процедуры за основу были взяты рекомендации, предложенные R. Toyos: длина волны 590 нм, длительность импульса 6 мсек. Интенсивность воздействия IPL подбирается в соответствии со шкалой фототипов кожи Фитцпатрика (от I до VI). На кожу периорбитальной области воздействия наносится ультразвуковой гель. Во время процедуры на глаза надеваются непрозрачные очки (рис. 6).

Традиционно зона воздействия IPL включает кожу под нижним веком и височную область с обеих сторон (рис. 7, левый глаз). Возможно нанесение импульсов непосредственно на веки после размещения (под местной анестезией) в конъюнктивальную полость свинцовой пластины (рис. 7, правый глаз; рис. 8) [25, 44–46]. Последний метод во избежание возможных нежелательных эффектов в нашем исследовании не применялся, т. к. в исследуемые группы были включены пациенты после рефракционного вмешательства.

Критериями исключения для 1-й исследуемой группы были пациенты с противопоказаниями к IPL (острые воспалительные и аутоиммунные процессы с вовлечением кожных покровов и органа зрения).

Исходные параметры были сопоставимы между основной и контрольной группами по возрасту, полу, клинической оценке и степени пигментации кожи по Фитцпатрику (табл.).

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistical версии 27.0. Все данные представлены в виде средних стандартных отклонений. Для сравнения различий между группами использовали

- **Рисунок 6.** Выполнение сеанса IPL-терапии на аппарате Lumenis M22 Optima IPL

● **Figure 6.** Performing an IPL therapy session on Lumenis M22 Optima IPL device



- **Рисунок 7.** Области воздействия IPL при водоиспаряемой форме синдрома сухого глаза и дисфункции мейбомиевых желез [8]

● **Figure 7.** Routine treatment areas of IPL for dry eye syndrome and meibomian gland dysfunction [8]



● **Рисунок 8.** Защита роговицы и склеры с помощью имплантируемого в конъюнктивальную полость наглазника для IPL-терапии [47]

● **Figure 8.** Protection of the cornea and sclera with the IPL-aid eye shield in the conjunctival sac during IPL treatment [47]



критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Значение $p = 0,05$ или менее считалось в данном исследовании статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 9 представлены данные динамики 3 основных показателей: теста Ширмера, OSDI, NITBUT и процента выпадения мейбомиевых желез перед операцией и через 1 и 3 мес. после операции в основной и контрольной группах на фоне проводимой терапии. Показаны средние значения OSDI до лечения (предопер.), через 1 и 3 мес. после лечения. В основной группе было отмечено значительное улучшение от исходного показателя по сравнению с показателями спустя 1 и 3 мес. после лечения ($p < 0,0005$). В группе контроля также отмечалась положительная динамика показателей, но она не была статистически значимой (рис. 9А). Показано среднее значение теста Ширмера до лечения (предопер.), через 1 и 3 мес. после лечения. Никаких существенных изменений не было отмечено по сравнению со значениями до лечения в исследуемой и контрольной группах (рис. 9В). Показаны значения NITBUT до лечения (предопер.), через 1 и 3 мес. после лечения. Значительное улучшение было отмечено как в основной ($p < 0,005$), так и в контрольной ($p = 0,04$) группах, но в основной группе улучшение было гораздо более выраженным, чем в контрольной группе (рис. 9С). Показаны средние значения (в %) выпадения мейбомиевых желез по данным мейбوغрафии до лечения (предопер.), через 1 и 3 мес. после лечения. Значительное улучшение было отмечено как в основной ($p < 0,005$), так и в контрольной группах ($p < 0,05$), но в основной группе улучшение было более выраженным (рис. 9Д).

Исходя из полученных данных, обращает на себя внимание относительно небольшое снижение показателей теста Ширмера и относительно существенное уменьшение

● **Таблица.** Характеристики основной и контрольной групп исследования

● **Table.** Demographic data of studied patients

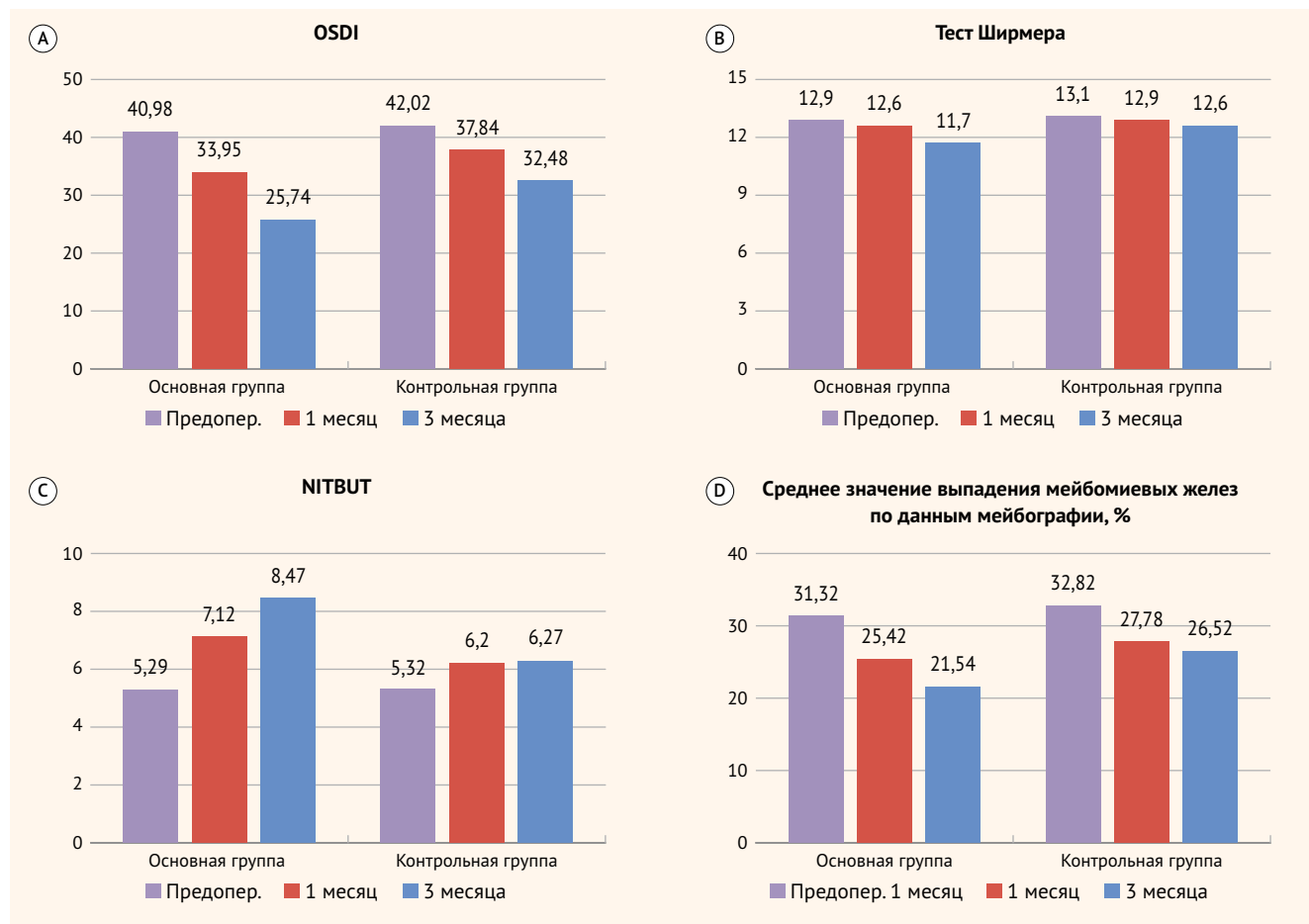
Основные характеристики (среднее $\pm$ CO)*	Основная группа (60 глаз)	Контрольная группа (60 глаз)	Значение Р
Возраст	30,40 $\pm$ 9,41	31,14 $\pm$ 8,53	0,752
Пол м/ж	28/32	25/35	0,428
Степень пигментации кожи по Фитцпатрику	3,06 $\pm$ 0,76	3,15 $\pm$ 1,09	0,856
МКОЗ**	0,9 $\pm$ 0,24	0,9 $\pm$ 0,21	0,768
OSDI	40,98 $\pm$ 7,29	42,02 $\pm$ 6,57	0,467
NITBUT	5,29 $\pm$ 2,88	5,32 $\pm$ 1,89	0,710
Тест Ширмера	12,9 $\pm$ 6,1	13,1 $\pm$ 7,0	0,368
Мейбوغрафия***	31,32 $\pm$ 7,98	32,82 $\pm$ 8,04	0,726

Примечания. * $p < 0,05$. **Указаны значения МКОЗ в первый день после рефракционного вмешательства. ***За критерий анализа результатов мейбوغрафии взят процент потери мейбомиевых желез (meibomian gland dropout). МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения, OSDI – индекс заболеваний поверхности глаза, NITBUT – неинвазивное время разрыва слезной пленки. CO – стандартное отклонение.

показателя NITBUT. Сравнительный анализ эффективности терапии в основной и контрольной группах показал, что показатели OSDI, окрашивания конъюнктивы, NITBUT и функции мейбомиевых желез улучшились после лечения в обеих группах, но в основной положительная динамика показателей была более выраженной. Это в первую очередь проявлялось в положительных изменениях в субъективных ощущениях пациентов, получавших IPL-терапию со слезозамещением, особенно после второго сеанса IPL. Как показали результаты исследования, субъективные показатели OSDI значительно улучшились после терапии (с 40,98 $\pm$ 15,86 до 25,74 $\pm$ 12,65 в основной группе и с 42,02 $\pm$ 17,46 до 32,48 $\pm$ 15,32 в контрольной) без существенных изменений в показателях теста Ширмера, но увеличением показателей NITBUT (с 5,29 $\pm$ 1,28 до 8,47 $\pm$ 1,34 в основной и с 5,32 $\pm$ 1,56 до 6,27 $\pm$ 1,82 в контрольной группе) и уменьшением процента выпадения мейбомиевых желез (с 31,32 $\pm$ 7,98 до 21,54 $\pm$ 6,71 в основной группе и с 32,83 $\pm$ 8,04 до 26,52 $\pm$ 5,82 в контрольной). Кроме того, отмечалось значительное улучшение качества зрения в дополнение к облегчению симптомов ССГ, а нечеткость зрения уменьшилась с улучшением показателей МКОЗ с 0,9 $\pm$ 0,24 (основная группа) и 0,9 $\pm$ 0,19 (группа контроля) до 1,10 $\pm$ 0,15 и 1,08 $\pm$ 0,18 соответственно. В группе IPL положительная динамика показателей секреторной функции мейбомиевых желез и NITBUT сохранялась в течение 3 мес. Уже после первой проведенной процедуры IPL на фоне слезозаместительной терапии практически у всех пациентов по данным биомикроскопии отмечалась положительная динамика, проявлявшаяся в уменьшении выраженности гиперемии конъюнктивы и фолликулярной реакции, уменьшении явлений телеангиоэктазий. После второго и третьего сеансов отмечалось улучшение состояния края века и секрета мейбомиевых желез. Наиболее существенный эффект был отмечен после проведения третьего сеанса воздействия интенсивным

● **Рисунок 9.** Данные динамики показателей: OSDI (A), теста Ширмера (B), NITBUT (C) и процента выпадения мейбомиевых желез (D)

● **Figure 9.** Dynamic data of OSDI (A), Schirmer test (B), NITBUT (C) and meibomian glands dropout percentage (D)



импульсным светом, что согласуется с данными, полученными в ходе ранее проведенных исследований [8, 22]. Наличие контрольной группы еще раз подчеркивает эффективность IPL-терапии. В ходе этого исследования не было отмечено никаких побочных эффектов, таких как пигментация кожи или ожоги после процедур.

В целом проведенное исследование подтвердило результаты ранее проведенных исследований о том, что IPL-терапия безопасна для лечения ССГ, связанного с ДМЖ [8, 30, 39, 48, 49], а эффект терапии становится еще более выраженным после второго и третьего сеансов [33, 39].

ОБСУЖДЕНИЕ

ССГ – это многофакторное заболевание, являющееся серьезной проблемой для практикующих офтальмологов ввиду того, что долгосрочное улучшение трудно поддерживать с помощью традиционных методов лечения. Выполнение сеансов IPL при лечении ССГ на фоне ДМЖ представляет собой одну из альтернатив в выборе терапии. В то же время, как правило, данный метод лечения широко практикуется в сочетании с традиционными методами лечения, такими как массаж и гигиена век, тепловые компрессы, медикаментозные средства

[27, 33, 39, 50–52]. В свою очередь, методика IPL постоянно совершенствуется, однако к данному виду терапии существуют противопоказания и для ее назначения необходима консультация дерматолога.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего период наблюдения составлял всего 3 мес., и существует необходимость оценки целесообразности выполнения повторных курсов лечения и определения оптимальных временных интервалов для данного вида терапии. Во-вторых, исследование было ограничено небольшим количеством обследуемых. В-третьих, помимо лечения IPL в основной группе исследования пациентами использовались препараты искусственной слезы. Таким образом, сложно определить роль IPL в качестве монотерапии в изменении показателей ССГ, однако после рефракционного вмешательства слезозаместители значительно облегчают субъективный дискомфорт пациентов. Поэтому целесообразным является проведение исследования по оценке эффективности монотерапии IPL в иной группе пациентов, либо сравнительного анализа IPL и изолированного применения препаратов искусственной слезы с большим количеством участников и более длительным периодом наблюдения. В-четвертых, необходим более детальный анализ всего ряда показателей, которые позволяют получить биомикроскопия

на щелевой лампе MediWorks для того, чтобы определить наиболее информативные и значимые из них.

При этом основной механизм IPL-терапии все еще неясен и требуются дальнейшие исследования механизма воздействия IPL на клеточном и физиологическом уровнях. Предполагается, что фототермический эффект усиливает секрецию липидного компонента слезной пленки (мейбума), поскольку выделяемое IPL тепло проникает через кожу в мейбомиевы железы. По мере повышения температуры это способствует разжижению вязкого мейбума с его размягчением и повышением секреции, что облегчает его равномерное распределение по поверхности глаза [25, 48]. По данным Y. Yin et al., IPL-терапия улучшает не только макроструктуру, но и микроструктуру мейбомиевых желез, поскольку лазер стимулирует активность ацинарных клеток и способствует улучшению секреции липидов [28]. Поскольку воспаление играет ключевую роль как на ранних, так и на поздних стадиях ССГ, важным является оказываемый IPL противовоспалительный эффект за счет усиления секреции противовоспалительных факторов или подавления провоспалительных факторов [53–55]. Предполагается, что IPL может снижать уровни молекулярных факторов, включая IL-1 β , IL-17F и соотношение MMP-9/TIMP1 и иммунных клеток, включая В-клетки в слезе пациентов с ССГ. Эти наблюдения свидетельствуют об уменьшении воспаления глазной поверхности, что подтверждает улучшение показателей ее состояния [51]. Отмечалось также, что клещи Demodex могут провоцировать ССГ, ассоциированный с ДМЖ, т. к. пролиферация клещей Demodex может привести к увеличению количества бактериальной флоры, что вызывает ряд воспалительных реакций на поверхности глаз [56–58]. Одновременно Demodex закупоривает поры мейбомиевых желез и затрудняет эвакуацию мейбума [59]. Сообщалось, что воздействие IPL на область глаза, вызывает коагуляцию и некроз клещей Demodex, что приводит к терапевтическому эффекту [60]. Импульсная световая энергия, излучаемая IPL, может преимущественно поглощаться хромофором гемоглобина и воздействовать на аномальные кровеносные сосуды вблизи края века и конъюнктивы, вызывая локальное разрушение поверхностных аномальных кровеносных сосудов, уменьшая источник воспалительных медиаторов, тем самым уменьшая выраженность симптомов ДМЖ и ССГ [61]. Положительный эффект воздействия IPL также связывают с ингибированием металлопротеиназ (ММП) – белков, участвующих в патогенезе ССГ [62]. Кроме того, принято считать, что фотомодуляция – это процесс, посредством которого свет вызывает изменения в клетках на уровне генов или белков. Кожа век претерпевает возрастные изменения и истончается (провисает) с возрастом, что может привести к неровности краев века или неполному их смыканию. IPL

стимулирует митохондрии для увеличения производства аденозинтрифосфата [63], который способствует пролиферации фибробластов и активирует синтез коллагеновых волокон для достижения эффекта омоложения кожи [64]. Сообщается также о нейротрофическом эффекте IPL. Более быстрая и лучшая регенерация поврежденных нервов достигается за счет увеличения скорости развития аксонов и миелинизации, что проявляется улучшением активации сенсорных нервных окончаний роговицы и усилением секреции слезы [65–68]. Данный аспект особенно актуален с позиции применения IPL-терапии у пострефракционных пациентов, т. к. было показано, что ССГ после LASIK возникает вследствие повреждения нервов роговицы во время операции, что может оказывать влияние на количественные и качественные показатели остроты зрения и качество жизни пациентов [69]. Основываясь на вышеперечисленных эффектах и полученных нами результатах, мы надеемся, что показания и масштабы использования IPL в ближайшие годы будут все более расширяться.

Слезозаместительная терапия с использованием Гилан Комфорт способствует повышению комфорта пациента и снижению выраженности признаков и симптомов ССГ: ощущения сухости глаз, жжения, слезотечения, покраснения и зуда. Слезозаместительная терапия является непреложным компонентом в каком бы то ни было алгоритме комплексного лечения ССГ любой этиологии. Препаратами первого выбора являются слезозаместители на основе гиалуроната натрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение курса IPL-терапии для лечения ССГ на фоне ДМЖ у пациентов после рефракционного вмешательства значительно сокращает сроки достижения желаемого эффекта, позволяет получить более долгосрочные результаты терапии и способствует более раннему устранению дискомфорта. При этом при каждом последующем сеансе эффективность терапии повышается (кумулятивный эффект).

Применение слезозаместительной терапии препаратом гиалуроновой кислоты средней вязкости без консерванта способствует повышению комфорта пациента и снижению выраженности признаков и симптомов ССГ.

Терапия ССГ наиболее эффективна при использовании комплексного лечения, которое должно подбираться индивидуально с учетом детального анализа показателей, характеризующих состояние слезной пленки и глазной поверхности.



Поступила / Received 06.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.12.2023

Принята в печать / Accepted 10.12.2023

Список литературы / References

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>.
2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>.
3. Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:405–412. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S5555>.
4. Бржеский ВВ, Егорова ГВ, Егоров ЕА. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа., 2016. 464 с. Режим доступа: https://www.fkbook.ru/prod_show.php?object_uid=2209162.

5. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1922–1929. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997a>.
6. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012;31(5):472–478. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318225415a>.
7. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea.* 2008;27(10):1142–1147. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318181814c>.
8. Qin G, Chen J, Li L, Zhang Q, Xu L, Yu S et al. Efficacy of intense pulsed light therapy on signs and symptoms of dry eye disease: A meta-analysis and systematic review. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(4):1316–1325. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2987_22.
9. Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg.* 2004;20(3):243–247. <https://doi.org/10.3928/1081-597X-20040501-08>.
10. Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(13):4117–4123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095604/>.
11. Koh S, Tung CI, Inoue Y, Hanji V. Effects of tear film dynamics on quality of vision. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1615–1620. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312333>.
12. Yokoi N, Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A et al. Importance of tear film instability in dry eye disease in office workers using visual display terminals: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(4):748–754. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.12.019>.
13. Karaca EE, Evren Kemer Ö, Özek D. Intense regulated pulse light for the meibomian gland dysfunction. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(2):289–292. <https://doi.org/10.1177/1120672118817687>.
14. Montés-Micó R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(9):1631–1635. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.06.019>.
15. Huang FC, Tseng SH, Shih MH, Chen FK. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1934–1940. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01136-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01136-3).
16. Szakáts I, Sebestyén M, Tóth É, Purebl G. Dry eye symptoms, patient-reported visual functioning, and health anxiety influencing patient satisfaction after cataract surgery. *Curr Eye Res.* 2017;42(6):832–836. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1262429>.
17. Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):294–300. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.10.014>.
18. Паштаев НП, Куликова ИЛ, Шленская ОВ. Особенности функционального слезного комплекса в разных возрастных группах у детей после кераторефракционных операций. *Российская детская офтальмология.* 2016;(4):5–8. Режим доступа: [https://eyepress.ru/article/osobennosti-funktsionalnogo-slezno-go-kompleksa-v-raznykh-vozrastnykh-gruppkh-u-pashtae-np-kulikova-il-shlenskaya-ov-features-of-the-functional-lacrimal-complex-in-different-age-groups-of-children-after-keratorefractive-operations](https://eyepress.ru/article/osobennosti-funktsionalnogo-slezno-go-kompleksa-v-raznykh-vozrastnykh-gruppkh-u-pashtae-v-np-kulikova-il-shlenskaya-ov-osobennosti-funktsionalnogo-slezno-go-kompleksa-v-raznykh-vozrastnykh-gruppkh-u-pashtae-np-kulikova-il-shlenskaya-ov-features-of-the-functional-lacrimal-complex-in-different-age-groups-of-children-after-keratorefractive-operations). *Russian Ophthalmology of Children.* 2016;(4):5–8. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article/osobennosti-funktsionalnogo-slezno-go-kompleksa-v-raznykh-vozrastnykh-gruppkh-u-pashtae-np-kulikova-il-shlenskaya-ov-features-of-the-functional-lacrimal-complex-in-different-age-groups-of-children-after-keratorefractive-operations>.
19. Смирная ЕВ, Митягина ОН, Рыбинцева ЛВ. Прогнозирование синдрома «сухого глаза» средней и тяжелой степени после лазерной рефракционной операции при коррекции миопии. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2016;16(4):50–60. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xejtil>. Smirennaya EV, Mityagina ON, Rybintseva LV. The prediction of moderate-to-severe dry eye after laser refractive surgery for myopia. *Cataract & Refractive Surgery.* 2016;16(4):50–60. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xejtil>.
20. Азнабаев РА, Шавалеева КР, Искандаров РХ, Хусаинова РФ. Исследование динамики изменений функционального слезного комплекса в послеоперационном периоде LASIK. *Точка зрения. Восток – Запад.* 2016;(3):110–113. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article/issledovanie-dinamiki-izmeneniy-funktsionalnogo-slezno-go-kompleksa-v-posleopera>. Aznabaev RA, Shavaleeva KR, Iskandarov RKH, Khusainova RF. Investigation of the dynamics of changes of functional lacrimal complex in postoperative LASIK. *Tochka zreniya. Vostok – Zapad.* 2016;(3):110–113. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article/issledovanie-dinamiki-izmeneniy-funktsionalnogo-slezno-go-kompleksa-v-posleopera>.
21. Sheppard JD, Nichols KK. Dry Eye Disease Associated with Meibomian Gland Dysfunction: Focus on Tear Film Characteristics and the Therapeutic Landscape. *Ophthalmol Ther.* 2023;12(3):1397–1418. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00669-1>.
22. Майчук ДЮ, Лошкарева АО, Цветкова ТВ. Алгоритм комплексной терапии синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез интенсивным импульсным светом (IPL) в сочетании с гигиеной век и слезозамещением. *Офтальмология.* 2020;17(3S):640–647. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-640-647>. Maichuk DYU, Loshkareva AO, Tsvetkova TV. The Complex Treatment Algorithm for Dry Eye Syndrome with Meibomian Gland Dysfunction. Combination of Intense Pulsed Light (IPL) with Eyelid Hygiene and Artificial Tears. *Oftalmologiya.* 2020;17(3S):640–647. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-640-647>.
23. Астахов СЮ, Рикс ИА. Опыт применения глазных капель Гилан Комфорт у пациентов после эксимерной хирургии. *Офтальмологическое ведомство.* 2017;10(4):57–60. <https://doi.org/10.17816/OV10457-60>. Astakhov SY, Riks IA. Experience in Gilan Comfort eye drops use of in patients after excimer laser surgery. *Ophthalmology Journal.* 2017;10(4):57–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/OV10457-60>.
24. Piccolo D, Di Marcantonio D, Crisman G, Cannarozzo G, Sannino M, Chiricozzi A, Chimenti S. Unconventional use of intense pulsed light. *Biomed Res Int.* 2014;2014:618–206. <https://doi.org/10.1155/2014/618206>.
25. Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(1):41–46. <https://doi.org/10.1089/pho.2014.3819>.
26. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):575–628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>.
27. Xu L, Wu Y, Song Y, Zhang Q, Qin G, Yang L et al. Comparison Between Heated Eye Mask and Intense Pulsed Light Treatment for Contact Lens-Related Dry Eye. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2022;40(3):189–197. <https://doi.org/10.1089/photob.2021.0094>.
28. Yin Y, Liu N, Gong L, Song N. Changes in the Meibomian Gland After Exposure to Intense Pulsed Light in Meibomian Gland Dysfunction (MGD) Patients. *Curr Eye Res.* 2018;43(3):308–313. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1406525>.
29. Chung HS, Han YE, Lee H, Kim JY, Tchah H. Intense pulsed light treatment of the upper and lower eyelids in patients with moderate-to-severe meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol.* 2023;43(1):73–82. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02389-0>.
30. Tang Y, Liu R, Tu P, Song W, Qiao J, Yan X, Rong B. A Retrospective Study of Treatment Outcomes and Prognostic Factors of Intense Pulsed Light Therapy Combined With Meibomian Gland Expression in Patients With Meibomian Gland Dysfunction. *Eye Contact Lens.* 2021;47(1):38–44. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000704>.
31. Toyos R, Toyos M, Willcox J, Mulliniks H, Hoover J. Evaluation of the Safety and Efficacy of Intense Pulsed Light Treatment with Meibomian Gland Expression of the Upper Eyelids for Dry Eye Disease. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(9):527–531. <https://doi.org/10.1089/photob.2018.4599>.
32. Tashbayev B, Yazdani M, Arita R, Fineide F, Utheim TP. Intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction: A concise review. *Ocul Surf.* 2020;18(4):583–594. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.06.002>.
33. Fan Q, Pazo EE, You Y, Zhang C, Zhang C, Xu L, He W. Subjective Quality of Vision in Evaporative Dry Eye Patients After Intense Pulsed Light. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2020;38(7):444–451. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4788>.
34. Yang L, Pazo EE, Qin G, Zhang Q, Wu Y, Song Y et al. Effect of Intense Pulsed Light on Anterior Corneal Aberrations and Quality of Vision in Patients with Evaporative Dry Eye. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2021;39(3):185–195. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4953>.
35. Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007;15(5):389–393. <https://doi.org/10.1080/09273940701486803>.
36. Echihel C, Etim BA, Echihel CP, Oyeniya T, Ajewole J. A comparative assessment of dry eye disease among outdoor street sweepers and indoor office cleaners. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):265. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02025-y>.
37. Park Y, Kim H, Kim S, Cho KJ. Effect of low-level light therapy in patients with dry eye: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Sci Rep.* 2022;12(1):3575. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07427-6>.
38. Jiang X, Lv H, Song H, Zhang M, Liu Y, Hu X, Li X, Wang W. Evaluation of the Safety and Effectiveness of Intense Pulsed Light in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *J Ophthalmol.* 2016;2016:1910694. <https://doi.org/10.1155/2016/1910694>.
39. Chen C, Chen D, Chou YY, Long Q. Factors influencing the clinical outcomes of intense pulsed light for meibomian gland dysfunction. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(49):e28166. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028166>.
40. Srivastav S, Hasnat Ali M, Basu S, Singh S. Morphologic variants of Meibomian glands: age-wise distribution and differences between upper and lower eyelids. *Front Med.* 2023;(10):1195568. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1195568>.
41. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1922–1929. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997a>.
42. Narang P, Donthineni PR, D'Souza S, Basu S. Evaporative dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: Preferred practice pattern guidelines for diagnosis and treatment. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(4):1348–1356. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2841_22.
43. Полунина ГС, Забегайло АО, Макаров ИА, Сафонова ТН, Полунина ЕГ. Гигиена век – основа профилактики и лечения болезней поверхности глаза (блефароконъюнктивальной формы синдрома сухого глаза). *Вестник офтальмологии.* 2011. Режим доступа: <https://blefarogel.ru/>

- наука/gigiena-vek-osnova-profilaktiki-i-lecheniya-bolezney-poverkhnosti-glaza-blefarokonyunktivalnoy-formy/.
- Polunin GS, Zabegailo AO, Makarov IA, Safonova TN, Polunina EG. Eyelid hygiene is the basis for the prevention and treatment of ocular surface diseases (blepharconjunctival form of dry eye syndrome). *Vestnik Oftalmologii*. 2011. (In Russ.) Available at: <https://blefaroge.ru/nauka/gigiena-vek-osnova-profilaktiki-i-lecheniya-bolezney-poverkhnosti-glaza-blefarokonyunktivalnoy-formy/>.
44. Li D, Lin SB, Zhang MZ, Cheng B. Preliminary Assessment of Intense Pulsed Light Treatment on the Upper Eyelids for Meibomian Gland Dysfunction. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;38(4):249–254. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4689>.
 45. Whang WJ, Yun J, Koh K. Intense pulsed-light treatment improves objective optical quality in patients with meibomian gland dysfunction. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-02939-9>.
 46. Zhang-Nunes S, Guo S, Lee D, Chang J, Nguyen A. Safety and Efficacy of an Augmented Intense Pulse Light Protocol for Dry Eye Syndrome and Blepharitis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2021;39(3):178–184. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4913>.
 47. Zhu Y, Zhao H, Huang X, Lin L, Huo Y, Qin Z et al. Novel treatment of chalazion using light-guided-tip intense pulsed light. *Sci Rep*. 2023;13(1):12393. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39332-x>.
 48. Nagymihályi A, Dikstein S, Tiffany JM. The influence of eyelid temperature on the delivery of meibomian oil. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):367–370. [https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(03\)00197-0](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(03)00197-0).
 49. Yurttaser Ocak S, Karakus S, Ocak OB, Cakir A, Bolukbasi S, Erden B et al. Intense pulse light therapy treatment for refractory dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol*. 2020;40(5):1135–1141. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01278-3>.
 50. Marta A, Baptista PM, Heitor Marques J, Almeida D, José D, Sousa P, Barbosa I. Intense Pulsed Plus Low-Level Light Therapy in Meibomian Gland Dysfunction. *Clin Ophthalmol*. 2021;15(5):2803–2811. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S318885>.
 51. D'Souza S, Padmanabhan Nair A, Iyappan G, Dickman MM, Thakur P, Mullick R et al. Clinical and Molecular Outcomes After Combined Intense Pulsed Light Therapy With Low-Level Light Therapy in Recalcitrant Evaporative Dry Eye Disease With Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*. 2022;41(9):1080–1087. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002954>.
 52. Wu Y, Mou Y, Zhang YC, Han Y, Lin L, Huo Y et al. Efficacy of Intense Pulsed Light Combined Blood Extract Eye Drops for Treatment of Nociceptive Pain in Dry Eye Patients. *J Clin Med*. 2022;11(5):1312. <https://doi.org/10.3390/jcm11051312>.
 53. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernández I, Carreño E, García-Vázquez C et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis*. 2010;16(8):862–873. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20508732/>.
 54. Li Q, Liu J, Liu C, Piao J, Yang W, An N, Zhu J. Effects of intense pulsed light treatment on tear cytokines and clinical outcomes in meibomian gland dysfunction. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0256533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256533>.
 55. Gao YF, Liu RJ, Li YX, Huang C, Liu YY, Hu CX, Qi H. Comparison of anti-inflammatory effects of intense pulsed light with tobramycin/dexamethasone plus warm compress on dry eye associated meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(11):1708–1713. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.11.07>.
 56. Szkaradkiewicz A, Chudzikka-Strugała I, Karpiński TM, Goślińska-Pawłowska O, Tułeczka T, Chudzicki W et al. Bacillus oleronius and Demodex mite infestation in patients with chronic blepharitis. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(10):1020–1025. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03704.x>.
 57. Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(5):505–510. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833df9f4>.
 58. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol*. 2007;157(3):474–481. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08028.x>.
 59. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(3):300–306. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307415>.
 60. Prieto VG, Sadick NS, Lloreta J, Nicholson J, Shea CR. Effects of intense pulsed light on sun-damaged human skin, routine, and ultrastructural analysis. *Lasers Surg Med*. 2002;30(2):82–85. <https://doi.org/10.1002/lsm.10042>.
 61. Bäumlér W, Vural E, Landthaler M, Muzzi F, Shafirstein G. The effects of intense pulsed light (IPL) on blood vessels investigated by mathematical modeling. *Lasers Surg Med*. 2007;39(2):132–139. <https://doi.org/10.1002/lsm.20408>.
 62. Wong WR, Shyu WL, Tsai JW, Hsu KH, Lee HY, Pang JH. Intense pulsed light modulates the expressions of MMP-2, MMP-14 and TIMP-2 in skin dermal fibroblasts cultured within contracted collagen lattices. *J Dermatol Sci*. 2008;51(1):70–73. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2008.02.011>.
 63. Cote S, Zhang AC, Ahmadzai V, Maleken A, Li C, Oppedisano J et al. Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD013559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013559>.
 64. Barolet D, Roberge CJ, Auger FA, Boucher A, Germain L. Regulation of skin collagen metabolism in vitro using a pulsed 660 nm LED light source: clinical correlation with a single-blinded study. *J Invest Dermatol*. 2009;129(12):2751–2759. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.186>.
 65. Huo Y, Wan Q, Hou X, Zhang Z, Zhao J, Wu Z, Jin X. Therapeutic Effect of Intense Pulsed Light in Patients with Sjögren's Syndrome Related Dry Eye. *J Clin Med*. 2022;11(5):1377. <https://doi.org/10.3390/jcm11051377>.
 66. Shin DH, Lee E, Hyun JK, Lee SJ, Chang YP, Kim JW et al. Growth-associated protein-43 is elevated in the injured rat sciatic nerve after low power laser irradiation. *Neurosci Lett*. 2003;344(2):71–74. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00354-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00354-9).
 67. Khullar SM, Emami B, Westermark A, Haanaes HR. Effect of low-level laser treatment on neurosensory deficits subsequent to sagittal split ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82(2):132–138. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(96\)80215-0](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(96)80215-0).
 68. Rochkind S, El-Ani D, Nevo Z, Shahar A. Increase of neuronal sprouting and migration using 780 nm laser phototherapy as procedure for cell therapy. *Lasers Surg Med*. 2009;41(4):277–281. <https://doi.org/10.1002/lsm.20757>.
 69. Toda I. Dry Eye After LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(14):DES109–DES115. <https://doi.org/10.1167/iov.17-23538>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Корнеева Алина Владимировна, к.м.н., врач-офтальмолог, Московская офтальмологическая клиника, 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, д. 48; info@moclinic.ru

Ахмедова Леман Имамгуловна, врач-офтальмохирург, Московская офтальмологическая клиника, 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, д. 48; info@moclinic.ru

Котова Лариса Константиновна, врач-дерматовенеролог, Московская офтальмологическая клиника, 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, д. 48; info@moclinic.ru

Багиров Азер Мамедович, к.м.н., врач-офтальмохирург, генеральный директор, Московская офтальмологическая клиника, 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, д. 48; info@moclinic.ru

Information about the authors:

Alina V. Korneeva, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, Moscow Ophthalmology Clinic; 48, Novoslobodskaya St., Moscow, 127055, Russia; info@moclinic.ru

Leman I. Ahmedova, Ophthalmologist, Moscow Ophthalmology Clinic; 48, Novoslobodskaya St., Moscow, 127055, Russia; info@moclinic.ru

Larisa K. Kotova, Dermatologist, Moscow Ophthalmology Clinic; 48, Novoslobodskaya St., Moscow, 127055, Russia; info@moclinic.ru

Azer M. Bagirov, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, General Manager, Moscow Ophthalmology Clinic; 48, Novoslobodskaya St., Moscow, 127055, Russia; info@moclinic.ru

Микробная экзема: современные возможности последовательной наружной терапии

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

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

На современном этапе отмечается рост распространенности заболеваний аллергического спектра. Эпидемиологические исследования и активное внедрение геномных технологий в последние годы позволили накопить данные, указывающие на значимую роль бактерий и грибов в развитии сенсibilизации, которая является одним из пусковых и поддерживающих факторов течения микробной экземы. Дерматоз имеет хроническое рецидивирующее течение, в формировании которого значимую роль играют гиперчувствительность замедленного типа, свободно-радикальные процессы, нарушения эпидермального барьера. В ряде исследований отмечена связь развития микробной экземы с генетическими факторами, нейроэндокринными и вегетативно-сосудистыми нарушениями. Особенности этиопатогенеза и рецидивирующий характер течения микробной экземы обуславливают необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с данным дерматозом. Лечение заболевания включает устранение действия бактериальных и грибковых агентов, противовоспалительную терапию и восстановление эпидермального барьера. Для подавления инфекции показано назначение антибактериальных и противогрибковых препаратов. Однако их использование в виде монотерапии у пациентов с экземой может спровоцировать обострение аллергического процесса. В связи с этим в статье описываются современные возможности применения топических глюкокортикоидных препаратов в комбинации с антибиотиками и антимикотиками. Акцентируется внимание на способах профилактики осложнений и этапном подходе к ведению пациентов с микробной экземой, важными компонентами которого после купирования инфекционного процесса являются подавление воспаления и восстановление эпидермального барьера. Приводятся собственные наблюдения пациентов с микробной экземой, в лечении которых использовались препараты, содержащие комбинации глюкокортикоида с антибиотиками и антимикотиками, глюкокортикоида с керамидами.

Ключевые слова: микробная экзема, топические глюкокортикоиды, керамиды, наружная терапия

Для цитирования: Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Псавок ФА. Микробная экзема: современные возможности последовательной наружной терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(23):322–327. <https://doi.org/10.21518/ms2023-476>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microbial eczema: modern possibilities of consistent topical therapy

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

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

At the present stage, there is an increase in the prevalence of allergic spectrum diseases. Epidemiological studies and the active introduction of genomic technologies in recent years have made it possible to accumulate data indicating the significant role of bacteria and fungi in the development of sensitization, which is one of the triggering and supporting factors for the course of microbial eczema. Dermatitis has a chronic relapsing course, in the formation of which delayed-type hypersensitivity, free-radical processes, and violations of the epidermal barrier play a significant role. A number of studies have noted the relationship between the development of microbial eczema and genetic factors, neuroendocrine and vegetative-vascular disorders. Features of etiopathogenesis and the recurrent nature of the course of microbial eczema necessitate an integrated approach to the management of patients with this dermatosis. Treatment of the disease includes elimination of the action of bacterial and fungal agents, anti-inflammatory therapy and restoration of the epidermal barrier. To suppress the infection, the appointment of antibacterial and antifungal drugs is indicated. However, their use as monotherapy in patients with eczema can provoke an exacerbation of the allergic process. In this regard, the article describes the current possibilities of using topical glucocorticosteroid drugs in combination with antibiotics and antimycotics. Attention is focused on ways to prevent complications and a staged approach to the management of patients with microbial eczema, the important components of which, after stopping the infectious process, are the suppression of inflammation and the restoration of the epidermal barrier. We present our own observations of patients with microbial eczema treated with preparations containing combinations of glucocorticosteroid with antibiotics and antimycotics, glucocorticosteroid with ceramides.

Keywords: microbial eczema, topical glucocorticosteroids, ceramides, external therapy

For citation: Tlish MM, Shavilova ME, Psavok FA. Microbial eczema: modern possibilities of consistent topical therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):322–327. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-476>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Результаты отечественных и зарубежных исследований указывают на рост распространенности таких заболеваний аллергического спектра, как астма, крапивница, atopический дерматит, экзема и анафилаксия [1, 2]. Воздействие окружающей среды играет значимую роль в развитии аллергической патологии. При изучении влияния социально-экономического статуса на риск формирования atopических заболеваний среди 7904 человек из 5 стран Европы была отмечена большая распространенность данной патологии среди лиц, имеющих более высокий уровень дохода (82,8 к 61,2% соответственно) [3]. В ряде исследований показано, что многочисленные экспозом-факторы (химические загрязнители, табачный дым, диетические привычки и инфекционные агенты) играют важную роль в формировании и поддержании аллергических реакций. Данные факторы обуславливают нарушение эпителиального барьера, что запускает в последующем целый каскад патологических иммунных реакций, поддерживающих воспаление и дополнительно нарушающих структурную и функциональную целостность кожи [4].

Эпидемиологические исследования и активное внедрение геномных технологий в последние годы позволили накопить данные, указывающие на значимую роль грибов и бактерий в развитии сенсibilизации [5, 6]. В ряде научных работ показано, что уровень сенсibilизации к грибам превышает 5% среди населения в целом и выше среди лиц с atopией [7]. При этом длительно протекающая грибковая инфекция повышает риск развития крапивницы, стойких экзематозных реакций, ринита и бронхиальной астмы [6]. Также известно, что экзотоксины бактерий могут разрушать мембраны клеток, высвобождая фосфолипиды и полиненасыщенные жирные кислоты, которые при участии клеток иммунной системы активируют бурный синтез простагландинов и лейкотриенов, запуская аллергические воспалительные реакции [8].

Бактериальная и микотическая сенсibilизация является одним из пусковых и поддерживающих факторов течения микробной экземы, которая в структуре заболеваемости экземой занимает второе место после истинной [9]. У пациентов с микробной экземой часто регистрируется сенсibilизация кожи к *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* и их ассоциациям, также отмечается рост колоний грибов рода *Candida* [10]. Дерматоз имеет хроническое рецидивирующее течение, в формировании которого ведущую роль играет гиперчувствительность замедленного типа, свободно-радикальные процессы, нарушения

эпидермального барьера [11, 12]. При этом патогенез заболевания до конца не изучен. В ряде исследований в развитии заболевания отмечено важное значение генетических факторов, нейроэндокринных и вегетативно-сосудистых нарушений [11].

В настоящее время единой классификации заболевания не существует. В зависимости от особенностей клинической картины принято выделять следующие разновидности микробной экземы:

- нуммулярную,
- паратравматическую,
- микотическую,
- интертригинозную,
- варикозную,
- сикозиформную,
- экзему сосков и околососкового кружка молочной железы женщин [11].

Кожный патологический процесс при микробной экземе характеризуется формированием асимметричных очаговых высыпаний с четкими границами, в центре располагаются серозно-гнойные корки, при удалении которых обнаруживается мокнущая эрозивная поверхность. Развитию патологии часто способствуют травмы, мацерация кожи, нерациональная наружная терапия, очаги хронической инфекции.

Особенности этиопатогенеза и рецидивирующий характер течения микробной экземы обуславливают эффективность комплексного подхода к ведению пациентов, включающего устранение действия бактериальных и грибковых агентов, противовоспалительную терапию и восстановление эпидермального барьера и микробиома кожи. С целью подавления инфекции показано назначение антисептических и дезинфицирующих средств, антибактериальных и противогрибковых препаратов. Однако топическая монотерапия антибиотиками или антимикотиками у пациентов с экземой без применения глюкокортикоидов может спровоцировать обострение аллергического процесса [11, 13]. В связи с этим на начальных этапах ведения пациентов с микробной экземой обосновано назначение комбинированных топических препаратов, содержащих глюкокортикоид, антибактериальный и противогрибковый компоненты. Одной из таких комбинаций, включенных в клинические рекомендации по ведению пациентов с экземой [11], являются бетаметазон, гентамицин и клотримазол. Бетаметазон по степени активности относится к классу сильных топических глюкокортикоидов, оказывает выраженный противовоспалительный, противоаллергический и антиэкссудативный эффект [14]. Гентамицин является антибактериальным препаратом группы аминогликозидов и обладает широким спектром действия, в том числе

на основных возбудителей инфекций кожи. Клотримазол – антимикотик, производное имидазола, действует за счет нарушения синтеза эргостерина и активен в отношении значительного спектра патогенов, включающего дерматофиты, дрожжеподобные и плесневые грибы [15].

После купирования инфекционного процесса при микробной экземе проводится противовоспалительная терапия. Известно, что при бесконтрольном применении глюкокортикоидов могут вызывать целый ряд нежелательных реакций [16], в том числе сухость кожи, что обусловлено торможением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, угнетением синтеза липидов межклеточного матрикса рогового слоя [17]. Данный факт особенно важно учитывать при ведении пациентов с хроническими аллергическими дерматозами, в развитии которых значимым звеном патогенеза является эпидермальная дисфункция. Способом профилактики сухости кожи в процессе терапии является назначение топических стероидных препаратов совместно со средствами, восстанавливающими структуры кожного барьера. Одним из таких препаратов является крем Комфодерм К отечественного производства (АО «Акрихин»), в котором основной активный противовоспалительный компонент – метилпреднизолон ацепонат дополнен керамидами. Метилпреднизолон ацепонат является сильным негалогеенизированным синтетическим стероидом, который за счет изученного профиля безопасности разрешен к применению у детей с 4-месячного возраста. Комфодерм К содержит микроинкапсулированный метилпреднизолон ацепонат, что способствует повышению биодоступности активного вещества. Керамиды являются основным липидным компонентом (наряду с холестерином, свободными жирными кислотами) межклеточных пространств рогового слоя, который формирует эпидермальный барьер. Они принимают участие в процессах апоптоза, межклеточных взаимодействий, пролиферации и дифференцировки клеток [18]. Включение в Комфодерм К керамидов способствует увлажнению и восстановлению барьерных свойств кожи.

Приводим собственные клинические наблюдения пациентов с микробной экземой.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент С., 34 года, консультирован на кафедре дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ) с жалобами на высыпания на коже в области правой голени, сопровождающиеся мокнутием и зудом. Появление высыпаний пациент связывает с травматизацией кожи при падении 3 мес. назад. После полученной травмы ссадины обрабатывал антисептическими растворами (перекись водорода, спиртовой раствор йода). Отмечал временное улучшение, однако в течение недели вокруг имеющихся элементов усилилась отечность и покраснение, появилось шелушение и единичные гнойнички. Со слов пациента, высыпания сопровождалась болезненностью и зудом, в связи с чем он их периодически расчесывал. К врачу не обращался, продолжал наносить антисептические растворы, для

купирования зуда периодически использовал мазь с топическим глюкокортикоидом. Значительной положительной динамики не наблюдал. В течение последней недели высыпания увеличились в размере, усилились мокнутие и зуд, в связи с чем пациент решил обратиться к врачу. Из сопутствующих заболеваний – астма, периодические респираторные инфекции.

При осмотре кожный патологический процесс носит асимметричный характер, локализован на коже нижней трети правой голени. На фоне эритемы багрово-синюшного цвета визуализируются множественные эрозии диаметром до 2 см, серозно-гнойные и геморрагические корочки (рис. 1А).

При лабораторно-инструментальном исследовании (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, реакция микропреципитации на сифилис, маркеры ВИЧ, гепатиты В и С, флюорография) патологических изменений выявлено не было.

На основании жалоб пациента (на высыпания, сопровождающиеся мокнутием и зудом), анамнеза (появление высыпаний после травматизации, длительное течение с периодическими улучшениями, сопутствующее аллергическое заболевание – астма), данных объективного осмотра (локализованный кожный патологический процесс, множественные эрозии на фоне эритемы, серозно-гнойные и геморрагические корочки), отсутствия патологических отклонений при лабораторно-инструментальном исследовании был выставлен диагноз «микробная экзема (паратравматическая)».

Пациенту была назначена наружная терапия: хлоргексидин 0,05% водный раствор 2–3 раза в сутки, крем с бетаметазоном, гентамицином, клотримазолом наносить тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки. В течение 10 дней отмечена положительная динамика – отсутствие экссудации, гнойных и геморрагических корочек, в связи с чем пациенту была рекомендована монотерапия кремом ацепонат метилпреднизолон 1 раз в сутки в течение 2–4 нед. В течение последующей недели зарегистрировано уменьшение эритемы, шелушения, прекращение зуда (рис. 1Б).

● **Рисунок 1.** Пациент С., 34 года, диагноз «микробная экзема» до (А) и к концу 3-й недели терапии (Б)

● **Figure 1.** Patient S., 34 years old, diagnosed with microbial eczema before (A) and by the end of the 3rd week of therapy (B)



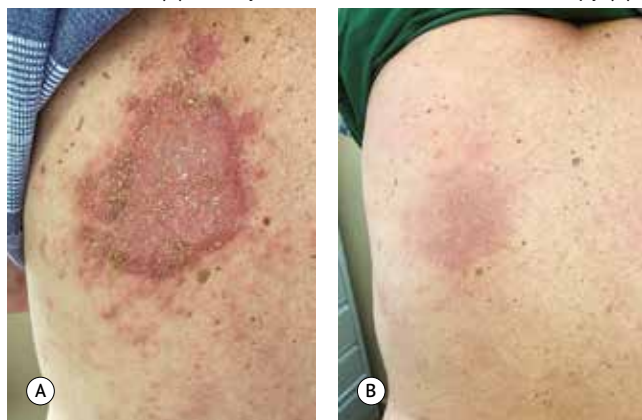
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент К., 49 лет, обратился за консультацией на кафедру дерматовенерологии КубГМУ с жалобами на высыпания на коже спины, сопровождающиеся мокнутием, болезненностью и выраженным зудом. Со слов пациента, болеет в течение года, появление высыпаний связывает с расчесыванием места укуса комара, на котором появилось покраснение и зуд. Самостоятельно применял различные антисептические растворы, неаптечные крема от укусов насекомых. В течение месяца очаг высыпаний увеличился в размерах, появилось мокнутие, в связи с чем обратился к дерматологу в поликлинику по месту жительства. Был выставлен диагноз «контактный аллергический дерматит», рекомендовано обрабатывать высыпания раствором метиленового синего, кремом с бетаметазоном, прием антигистаминного препарата. Отмечал временное улучшение, полного разрешения высыпаний не наступило. В течение года отмечались периодические обострения, к врачу не обращался, самостоятельно использовал крема, содержащие топические глюкокортикоиды. Последнее обострение – около месяца назад после перенесенной пневмонии. В связи с распространением высыпаний и неэффективностью используемых препаратов обратился в консультативно-диагностическое отделение Клинического кожно-венерологического диспансера, откуда направлен на консультацию на кафедру дерматовенерологии КубГМУ. Из сопутствующей патологии – периодические респираторные инфекции, хронический гайморит.

При осмотре: патологический процесс носит ограниченный характер, локализован на коже спины в области левой лопатки. Высыпания представлены крупным очагом округлой формы с четкими границами до 15 см в диаметре, по периферии которого расположено несколько более мелких – от 1 до 3 см. В очагах на фоне багрово-красной эритемы определяются серозные, серозно-гнойные корки, чешуйки. Наибольшее скопление корок наблюдается по периферии, при их снятии обнаруживаются мокнущие эрозии (рис. 2А).

● **Рисунок 2.** Пациент К., 49 лет, диагноз «микробная экзема» до (А) и к концу 4-й недели терапии (В)

● **Figure 2.** Patient K., 49 years old, diagnosed with microbial eczema before (A) and by the end of the 4th week of therapy (B)



По данным общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, флюорографии патологических изменений выявлено не было. При микроскопии и посеве материала соскоба с области высыпаний были обнаружены *Candida albicans*. Исследование крови иммуноферментным анализом на сифилис и ВИЧ, маркеры гепатита В и С патологии не выявило.

На основании жалоб пациента (на длительно существующие высыпания, сопровождающиеся мокнутием и зудом), анамнеза заболевания (появление высыпаний после травматизации места укуса комара, длительное течение с периодическими ухудшениями), данных объективного осмотра (очаговый характер высыпаний, на фоне эритемы множественные серозно-гнойные и геморрагические корочки, при их снятии – эрозии), обнаружения сапрофитной грибковой флоры и отсутствия патологических отклонений в других лабораторно-инструментальных исследованиях был выставлен диагноз «микробная экзема».

Пациенту была назначена наружная терапия: обработка высыпаний раствором, содержащим борную кислоту, фенол, резорцинол и фуксин, 2–3 раза в день, крем с бетаметазоном, гентамицином, клотримазолом тонким слоем 2 раза в сутки. С целью купирования зуда рекомендован прием цетиризина по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. В течение 2 нед. очаги уменьшались в размерах, эритема побледнела, сохранялись серозные чешуйки, в связи с чем пациенту была рекомендована монотерапия кремом Комфодерм К 1 раз в сутки в течение 2–4 нед. К концу 4-й недели лечения отмечено значительное уменьшение эритемы, ее побледнение, отсутствие шелушения и зуда (рис. 2В).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка И., 56 лет, обратилась за консультацией на кафедру дерматовенерологии КубГМУ с жалобами на высыпания на коже левой голени, сопровождающиеся зудом.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 4 мес., когда после ношения неудобной обуви на коже в области левого голеностопного сустава появилась сыпь. В последующем после посещения бассейна вокруг сыпи появились гнойнички, усилилось покраснение. Самостоятельно обрабатывала высыпания спиртовым раствором йода, отмечала уменьшение гнойных элементов. В течение 3 мес. высыпания полностью не разрешились, отмечала периоды обострения, сопровождавшиеся усилением покраснения, появлением мокнутия, зуда. Дополнительно использовала косметические увлажняющие кремы. Выраженной динамики не наблюдала, в связи с чем обратилась к дерматологу. Со слов пациентки, аллергоанамнез не отягощен, из сопутствующей патологии – хроническая венозная недостаточность нижних конечностей.

При осмотре на коже в области левой голени очаг эритемы багрово-красного цвета с четкими границами диаметром 6 см. На поверхности эритемы серозные, серозно-гнойные, геморрагические корочки, эрозии, чешуйки. Кожа вокруг очага сухая с единичными экскориациями (рис. 3А).

● **Рисунок 3.** Пациентка И., 56 лет, диагноз «микробная экзема» до (А) и на момент окончания терапии (В)
 ● **Figure 3.** Patient I., 56 years old, diagnosed with microbial eczema before (A) and at the end of therapy (B)



При лабораторном исследовании в биохимическом анализе крови выявлено увеличение уровня глюкозы до 7,8 ммоль/л, остальные показатели без отклонений. В общих анализах крови и мочи патологии не выявлено. Реакция микропреципитации на сифилис, маркеры ВИЧ, гепатиты В и С отрицательные. Флюорография без отклонений от нормы.

Пациентку консультировал эндокринолог, который установил диагноз «сахарный диабет 2-го типа».

На основании жалоб пациентки (на высыпания, сопровождающиеся мокнутием и зудом), анамнеза заболевания (появление высыпаний после травматизации, их длительное существование с периодическими обострениями), данных объективного осмотра (очаговый характер высыпаний, эритема с серозными, серозно-гнойными, геморрагическими корочками, эрозии, чешуйки), наличия сопутствующей патологии (хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, сахарный диабет), отсутствия патологических отклонений при других лабораторно-инструментальных исследованиях был выставлен диагноз «микробная экзема (паратравматическая)».

Пациентке были назначены наружно на очаг поражения хлоргексидин 0,05% водный раствор 2–3 раза в сутки, крем с бетаметазоном, гентамицином, клотримазолом 2 раза в сутки. В течение недели было отмечено побледнение эритемы, разрешение эрозий. Была рекомендована последующая монотерапия кремом Комфодерм К 1 раз в сутки в течение 2 нед. К концу лечения отмечено разрешение высыпаний с формированием поствоспалительной пигментации (рис. 3В). Пациентке рекомендовано наблюдение у терапевта по месту жительства с целью коррекции сопутствующей соматической патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и рецидивирующий характер течения микробной экземы связаны с действием многообразия триггерных факторов, при этом запускаемые ими патологические реакции на данный момент еще до конца не изучены. В формировании клинической картины значимая роль отводится бактериальной и грибковой сенсибилизации, хроническому воспалению, а также нарушениям эпидермального барьера, что обуславливает необходимость последовательной наружной терапии с применением современных комбинированных топических препаратов. В приведенных клинических наблюдениях применение крема с бетаметазоном, гентамицином, клотримазолом на первом этапе ведения пациентов способствовало подавлению инфекционного процесса и острого воспаления, его купирование и восстановление барьерных свойств кожи осуществлялись с помощью последующего назначения крема с ацепонатом метилпреднизолона. Результаты наблюдений динамики кожного патологического процесса демонстрируют эффективность и безопасность средств наружной терапии в комплексном ведении пациентов с микробной экземой. MC

Поступила / Received 12.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2023

Принята в печать / Accepted 01.11.2023

Список литературы / References

1. Mazur M, Czarnobilska M, Dyga W, Czarnobilska E. Trends in the Epidemiology of Allergic Diseases of the Airways in Children Growing Up in an Urban Agglomeration. *J Clin Med*. 2022;11(8):2188. <https://doi.org/10.3390/jcm11082188>.
2. Тлиш ММ, Попандопуло ЕК. Этиопатогенетические аспекты развития микробной экземы (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(4):651–656. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2018/4/651>.
Tlish MM, Popandopulo EK. Etiopathogenetic aspects of development of a microbial eczema (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(4):651–656. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2018/4/651>.
3. Ofenloch RF, Schuttelaar ML, Svensson Å, Bruze M, Naldi L, Cazzaniga S et al. Socioeconomic Status and the Prevalence of Skin and Atopic Diseases in Five European Countries. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(3):309–314. <https://doi.org/10.2340/00015555-3082>.
4. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerici P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*. 2022;77(5):1418–1449. <https://doi.org/10.1111/all.15240>.
5. Koidl L, Untersmayr E. The clinical implications of the microbiome in the development of allergy diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(2):115–126. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1874353>.
6. Тлиш ММ, Шавилова МЕ. Современные аспекты течения онихомикозов стоп в Краснодарском крае. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(4):719–723. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2018/4/719>.
Tlish MM, Shavilova ME. Modern aspects of progression of onychomycoses of feet in the Krasnodar region. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(4):719–723. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2018/4/719>.
7. Barnes C. Fungi and Atopy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):439–448. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08750-z>.
8. Силина ЛВ, Шварц НЕ. Микробиом кожи при микробной экземе. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(1):49–55. <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801149>.
Silina LV, Schwartz NE. Skin microbiome in case of microbial eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(1):49–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801149>.
9. Гребенюк ВН, Попов ИВ, Исаева ВЛ, Затурская НФ. Подострая диссеминированная микробная экзема у подростка. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021;24(2):145–150. <https://doi.org/10.17816/dv64103>.
Grebenyuk VN, Popov IV, Isaeva VL, Zatorskaya NF. Subacute disseminated microbial eczema in an adolescent. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):145–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv64103>.

10. Солдатенко НА, Шеренговская ЮВ, Прохоров ДВ, Горлова НА. Микробная экзема – воспалительное заболевание кожи. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(3):117–124. Режим доступа: <https://ma.cfuv.ru/wp-content/uploads/2023/07/ТМБВ-№3-2020.pdf>.
11. Soldatenko NA, Sherengovskaya YuV, Prokhorov DV, Gorlova NA. Microbial eczema – inflammatory skin disease. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2020;23(3):117–124. (In Russ.) Available at: <https://ma.cfuv.ru/wp-content/uploads/2023/07/ТМБВ-№3-2020.pdf>.
12. Кубанов АА, Хардинова СА, Заславский ДВ, Новиков ЮА, Радул ЕВ, Правдина ОВ и др. Экзема: клинические рекомендации. М.; 2021. 54 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2.
13. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Nummular Eczema: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020;14(2):146–155. <https://doi.org/10.2174/1872213X14666200810152246>.
14. Wollenberg A, Kinberger M, Arens B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904–1926. <https://doi.org/10.1111/jdv.18429>.
15. Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. *Hautarzt*. 2001;52(11):1062–1072. <https://doi.org/10.1007/pl00002604>.
16. Ковалева ЮС, Комкина НГ. Микробная экзема – триггерные точки воздействия. *Медицинский совет*. 2023;17(2):37–44. <https://doi.org/10.21518/ms2022-031>.
17. Kovaleva YuS, Komkina NG. Microbic eczema – trigger points of influence. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-031>.
18. Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Сычева НЛ, Псавок ФА. 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>.
19. Tlish MM, Shavilova ME, Sycheva NL, Psavok FA. 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>.
20. Белоусова ТА, Каиль-Горячкина МВ. Персонализированный подход к выбору средств базовой терапии при сухой коже. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2017;(2):28–32. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/derma2017_pril/derma2017_2_pril/personifitsirovanny-podkhod-k-vyboru-sredstv-bazovoy-terapii-pri-sukhoi-kozhe/.
21. Belousova TA, Kail-Goriachkina MV. The individual approach to the choice of means of basic therapy for dry skin. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2017;(2):28–32. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/derma2017_pril/derma2017_2_pril/personifitsirovanny-podkhod-k-vyboru-sredstv-bazovoy-terapii-pri-sukhoi-kozhe/.
22. Uchida Y, Park K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(6):853–866. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00619-2>.

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

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

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

Молекулярные механизмы ингибирования клеточного старения

И.А. Ханалиева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4426-1934>, doctor.khanalieva@mail.ru

Е.В. Свечникова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

³ Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, 26/28

Резюме

Введение. Успехи в изучении процессов старения кожи доказали важность качественного синтеза коллагена I и III типа. Синтез белка – генетически детерминированный процесс, кодируемый множеством генов, мутации в которых приводят к нарушению данного процесса. Отвечающие за старение кожи гены *FLG*, *AQP3*, *COL1A1*, *MMP1*, *ELN* коррелируют с определенными морфотипами кожи, а изучение вариативности трансформаций генов открывает перспективы прогнозирования развития признаков старения в любом возрасте и, как следствие, своевременной профилактики проблем старения.

Цель. Оценить влияние корректирующей терапии признаков старения кожи на основании экспрессии белков старения и продукции коллагенов I и III типа в зависимости от генетически обусловленных вариантов старения.

Материалы и методы. Пациенты в группах сравнения, имеющие основные признаки старения кожи, получали коррекционную терапию по схеме 1 (Скинопро Актив (SKINOPRO ACTIVE) 8 мг/мл 1 раз в 7 дней) и схеме 2 (Скинопро Форте (SKINOPRO FORTE) 12 мг/мл 1 раз в 7 дней). Оценка эффективности терапии препаратами на основе гиалуроновой кислоты, кремния и цинка проведена на основании анализа патоморфологической картины биоптатов и иммуногистохимического исследования определения экспрессии белков Ki-67, p53, AP-1, Collagen I, Collagen III, TGF- β , Klotho, кальретикулина.

Результаты. Полученные результаты подтверждают важность определения aberrаций в генах, кодирующих синтез коллагена кожи, с целью персонализированного подбора методов терапии коррекции признаков старения при разных морфотипах.

Заключение. В статье приведены промежуточные результаты сравнительного исследования методов коррекции инволюционных изменений кожи лица и шеи. На основе представленных данных обсуждается возможность проведения дальнейших клинических исследований фармакологических препаратов, применяемых для коррекции морфофункциональных признаков старения кожи лица и шеи.

Ключевые слова: кожа, терапия, старение, цинк, кремний, генотип

Для цитирования: Ханалиева ИА, Свечникова ЕВ. Молекулярные механизмы ингибирования клеточного старения. *Медицинский совет*. 2023;17(23):329–334. <https://doi.org/10.21518/ms2023-442>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular mechanisms of inhibition of cellular senescence

Isita A. Khanalieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4426-1934>, doctor.khanalieva@mail.ru

Elena V. Svechnikova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

³ Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

Abstract

Introduction. Advances in studying skin ageing processes have proven the importance of high-quality synthesis of type I and III collagen. Protein synthesis is a genetically conditioned process encoded by many genes. Mutations in these genes lead to disorders in this process. The skin ageing genes *FLG*, *AQP3*, *COL1A1*, *MMP1*, *ELN* correlate with certain skin morphotypes, and studying the variability of gene transformations opens up new vistas for predicting the development of signs of ageing at any age and, as a result, timely prevention of ageing problems.

Aim. To evaluate the effect of skin ageing correction therapy based on the ageing protein expression and the type I and III collagen production according to genetically conditioned ageing variants.

Materials and methods. Patients in the comparison groups who had the major signs of skin aging received correction therapy according to regimen 1 (SKINOPRO ACTIVE 8 mg/ml every 7 days) and regimen 2 (SKINOPRO FORTE 12 mg/ml every 7 days). Evaluation of the efficacy of therapy with hyaluronic acid, silica and zinc drugs was based on an analysis of the pathomorphological view of biopsy specimens and an immunohistochemical analysis of Ki-67, p53, AP-1, Collagen I, Collagen III, TGF- β , Klotho, calreticulin expression.

Results. The results support the importance of identification of aberrations in genes encoding the skin collagen synthesis to personalize treatment methods for correcting signs of aging in patient with different morphotypes.

Conclusion. The article presents interim results of a comparative analysis of methods for correcting involutional changes in the face and neck skin. The possibility of further clinical studies of pharmacological drugs used to correct the morphofunctional signs of aging of the face and neck skin using the presented test findings is discussed.

Keywords: aging, leather, therapy, silicon, zinc

For citation: Khanaliev IA, Svechnikova EV. Molecular mechanisms of inhibition of cellular senescence. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(23):329–334. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-442>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кожа является сложным покровным органом, создающим защитный физический барьер между организмом и окружающей средой, предотвращая потерю воды и электролитов, уменьшая проникновение химических веществ и защищая от патогенных микроорганизмов. Кожа играет важную роль в регулировании температуры тела и обеспечении иммунной защиты, содержит сенсорные и вегетативные нервы и сенсорные рецепторы, которые обнаруживают поступающие раздражители прикосновения, вибрации, давления, температуры, боли и зуда. Качество кожных покровов является важной составляющей внешнего вида и находится в центре внимания различных косметических процедур. Изменения кожи, связанные с хроно- или фотостарением, такие как морщины, дряблость и изменения пигментации, побуждают пациентов обращаться за помощью для улучшения внешнего вида своей кожи.

Со временем происходит старение кожи, и ни одно тело не останется молодым вечно. Вместо того чтобы быть осложнением для здоровья, старение кожи долгое время считалось эстетической проблемой [1]. Актуальность проблемы можно оценить по результатам опроса 2015 г.: поверхность кожи и изменение ее цвета беспокоили 72% респондентов, в то время как обвисание кожи затронуло 67%¹. Влияние на отношение к внешнему виду кожи оказывает и демографическая ситуация в мире, например, увеличение в 4 раза доли пожилых лиц в популяции. Так, если в середине 1950-х гг. насчитывалось почти 205 млн чел. старше 60 лет, то к 2012 г. это число возросло примерно до 810 млн чел. [2]. Ожидается, что к 2050 г. это число будет расти в 2 раза быстрее, чем сейчас, и достигнет 2 млрд, что будет требовать эффективных методов предупреждения раннего старения кожи.

Будучи покровным органом, кожа является наиболее доступным и идеальным органом для изучения процесса старения, которое, являясь естественным явлением, включает ухудшение качества кожи из-за взаимозависимых эффектов последовательного старения, потери массы тела, недостаточной гидратации и разрушения как эпидермальных, так и дермальных компонентов [3]. На старение кожи оказывает влияние не только возраст, но в большей степени такие факторы, как генетика, образ жизни, ультрафиолетовое облучение, питьевой режим, гормональный фон, что особенно важно для женщин. Максимальному

изменению в процессе старения подвергается коллаген I типа, также снижается синтез коллагена III и IV типа.

Зонами кожи, подвергающимися старению, в первую очередь являются шея, руки и область глаз, они являются маркерами старения. Кожа в параорбитальной области тонкая, в результате чего легко подвергается фотоповреждению, что приводит к раннему проявлению признаков фотостарения – гиперпигментации в виде солнечного лентиги, статических морщин и признаков обезвоживания. Кожа шеи плотнее, чем в параорбитальной области, однако страдает от агрессивного влияния окружающей среды не меньше и прежде всего потому, что за ней ухаживают меньше, чем за кожей лица. Кроме того, кожа этой зоны перманентно испытывает на себе динамическую нагрузку, что, безусловно, приводит к ее быстрому старению. И, наконец, кисти рук, так же как и шея, постоянно подвергаются агрессии со стороны окружающей среды и в первую очередь ультрафиолета. Они зачастую страдают от недостаточного ухода и столь же функционально активны, вдобавок к этому часто контактируют с различными моющими средствами и химическими агентами, подвержены обморожениям в зимний период.

В настоящее время ведущая роль в процессе старения кожи принадлежит патологическому ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса, в частности снижению синтеза молекул коллагена I и III типа [4]. Одним из универсальных механизмов развития старения кожи является активация ядерного фактора каппа-би (NF-κB), которая приводит к снижению синтеза коллагена через сигнальный путь белка трансформирующего фактора роста (TGF-β/Smad), увеличению образования провоспалительных цитокинов, а также повышению экспрессии гемоксигеназы-1. Катализируя деградацию гема до биливердина/билирубина, иона железа и монооксида углерода, данный фермент способствует нарастанию оксидативного стресса [5]. TGF-β – белок, который производится и секретируется большинством клеток организма, включая клетки иммунной системы, имеет множество функций. В частности, важна его роль в инициации неоколлагенеза, т. е. синтеза коллагена *de novo*. Относительно недавно было установлено, что, активируясь при кожных патологиях, TGF-β индуцирует экспрессию гликолитических генов и способствует усилению гликолитических потоков [6]. Он также индуцирует активность ферментов, необходимых для синтеза аминокислот серина и глицина как исходного материала для синтеза коллагена. Белок Ki-67 (негистоновый ядерный белок) регистрируется только в активно пролиферирующих клетках [7], что делает его значимым маркером в оценке уровня клеточной пролиферации, при которой фибробласты

¹ Anti-aging Cosmetics Market 2020: Potential Growth, Challenges, and COVID-19 Impact on Industry | Key Players: L'Oréal Professional, Unilever, Procter & Gamble, Estée Lauder Inc., Beiersdorf AG, Shiseido Co., Ltd., Coty Inc. Available at: <https://www.openpr.com/news/2124684/anti-aging-cosmetics-market-2020-potential-growth>.

перестают синтезировать белки на экспорт во внеклеточный матрикс. TGF- β активирует многочисленные внутриклеточные реакции, в том числе активируя ферменты, необходимые для синтеза аминокислот серина и глицина – исходного материала для биосинтеза белков внеклеточного матрикса, включая коллагены III типа и фибронектин [8]. Тем самым TGF- β играет важную роль в процессе регенерации тканей и ослаблении воспалительных реакций.

Также изучен механизм биологического старения посредством укорочения теломер – концевых участков хромосом. В течение длительного времени недорепликация теломер считается важнейшим и универсальным механизмом старения, и современные исследования можно считать доказательными в целом ряде экспериментальных работ [9]. Недавнее исследование показало, что эта способность теряется с возрастом из-за повышенной активации пути TGF- β . Это приводит к профиброзному состоянию и снижению адипогенной способности дермальных фибробластов, что приводит к нарушению с возрастом адипоцитарно-опосредованного иммунитета в коже.

Для эффективного подбора методики индивидуальной коррекции преждевременного старения целесообразно учитывать основные механизмы патогенеза и оценивать индивидуальные параметры лабораторной диагностики. Кроме лабораторных данных возможен анализ корреляции морфотипа старения с изменениями генетического репертуара, что позволяет выявить предрасположенность кожи к преждевременному старению. Это важно для определения групп риска преждевременного старения, подбора оптимальных методов коррекции проблем, связанных со старением.

Изучение взаимосвязи генов, отвечающих за старение кожи, таких как *FLG*, *AQP3*, *COL1A1*, *MMP1*, *ELN*, и коррелирующих с определенными морфотипами кожи, открывает перспективы прогнозированию развития признаков старения в любом возрасте и, как следствие, своевременной профилактики проблем старения. Находящийся в клетках эпидермиса белок профилаггрин кодируется геном *FLG*. Превращаясь в филаггрин, данный белок играет важную роль в барьерной функции кожи, связывает структурные белки в эпидермисе, создавая прочный барьер. В процессе созревания клеток эпидермиса филаггрин распадается на сложный комплекс веществ, называемый NMF (натуральный увлажняющий фактор), что помогает впитывать и удерживать влагу. При снижении синтеза филаггрина развивается сухость кожи, повышается чувствительность к факторам окружающей среды.

Ген *COL1A1* отвечает за структуру волокон белка коллагена I типа, который участвует в образовании кожи, сухожилий, связок, костей, имеет большое значение для регенерации тканей и внешнего вида кожи. Коллаген I типа составляет 80% от общего количества коллагена в коже и образуют внеклеточный матрикс дермы, осуществляет механическую функцию и обеспечивает упругость и эластичность кожи. Склонность к повышенному синтезу компонента коллагена I типа (альфа-1 субъединица), который участвует в сборке коллагеновых волокон, приводит к образованию и накоплению в коже

дефектного коллагена, устойчивого к действию протеолитических ферментов, что может вызывать преждевременное старение кожи. Кроме того, наличие таких изменений коррелирует с наличием остеопороза и спонтанных переломов, что наиболее характерно для женщин.

Ген *MMP1* кодирует одноименный белок – матричную металлопротеиназу-1 (MMP1), или коллагеназу-1, которая способна расщеплять волокна коллагена-1. В нормальных физиологических условиях в дерме наблюдается низкая активность гена *MMP1*, чем обеспечивается баланс между синтезом коллагена и его распадом. Показано, что ультрафиолетовое облучение повышает выработку металлопротеиназ в коже. Фотостарение происходит из-за распада коллагена под действием металлопротеиназ. При наличии aberrаций данного гена отмечено ускоренное расщепление коллагена, что способствует снижению эластичности кожи.

Ген *ELN* кодирует белок эластин, который синтезируют фибробласты и присутствует в волокнах соединительной ткани, обеспечивая ее обратимую деформацию. По функциональным свойствам эластин схож с коллагеном и имеет такую же тенденцию к дистрофии при старении. Ультрафиолетовое облучение также способствует разрушению волокон эластина. При выявлении предрасположенности к нарушению синтеза эластина фибробластами кожи снижается упругость кожи, появляются растяжки и нарушается прочность стенок сосудов, что способствует развитию купероза.

Следующая группа белков – аквапорины. Это вещества, поддерживающие водный баланс кожи. Ген *AQP3* кодирует белок кожи аквапорин-3, который действует как переносчик глицерина и воды. Он контролирует их концентрацию в эпидермисе, а также играет важную роль в регуляции работы рогового слоя и участвует в увлажнении кожи, заживлении ран и ожогов. При дефиците аквапоринов повышается трансэпидермальная потеря воды, кожа становится уязвима для негативных факторов внешней среды.

Учитывая важность генетически детерминированных факторов старения, изучение их влияния на морфотипы старения является перспективным направлением современной научно обоснованной косметологии.

Целью проведенного исследования является сравнительный анализ влияния корректирующей терапии признаков старения кожи на основании экспрессии белков старения и продукции коллагенов I и III типа в зависимости от генетически обусловленных вариантов старения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное двунаправленное проспективное исследование включались пациенты женского пола в возрасте от 30 до 50 лет, разделенные на две группы. В группу 1 вошли женщины 30–40 лет, в группу 2 – 41–50 лет включительно, имеющие основные признаки старения кожи и получающие коррекционную терапию по схеме 1 (Скинопро Актив (SKINOPRO ACTIVE) 8 мг/мл 1 раз в 7 дней) и схеме 2 (Скинопро Форте (SKINOPRO FORTE) 12 мг/мл 1 раз в 7 дней).

В ходе исследования был проведен анализ показателей ДНК-профиля, сравнительный анализ параметрических морфофункциональных характеристик состояния кожи лица в группах сравнения, определение экспрессии белков Ki-67, p53, Collagen I, Collagen III, TGF- β в биоптате кожи до и после проведения курса лечения на основании иммуногистохимического исследования.

Для оценки показателей проводилась панч-биопсия с последующей морфологической и иммуногистохимической оценкой экспрессии факторов старения. Для корреляционного анализа морфотипов и структурных изменений кожи в результате коррекции проводилось генотипирование буккальных образцов с определением генов старения *FLG*, *AQP3*, *COL1A1*, *MMP1*, *ELN*. Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 19.0.

Для иммуногистохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела к следующим белкам: Ki-67, Collagen I, Collagen III, TGF- β , p53. В качестве негативного контроля проводилась иммунофлуоресцентная реакция без использования первичных антител. Специфичность антител подтверждалась в контрольных экспериментах. Оценку иммунофлуоресцентной реакции проводили на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе Olympus FluoView1000 (Olympus, Япония) с использованием программы Morphology 5.0 («Видеотест», Россия). В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении $\times 400$. Проводилось измерение относительной площади экспрессии (количества), которая рассчитывалась как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражалась в процентах для маркеров как с цитоплазматическим, так и с ядерным окрашиванием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание в препаратах микроэлементов цинка и кремния оказывает значительное воздействие на уровень коллагена III: увеличение в 7 раз по сравнению с интактной кожей (табл. 1). Увеличение концентрации белка p53 обнаруживается в быстро делящихся (пролиферирующих) клетках, что говорит о готовности клетки к быстрой реакции на возможные повреждения ДНК. Активированный белок p53 стимулирует транскрипцию генов, которые кодируют белковые компоненты апоптотической программы и белки, которые регулируют клеточный цикл.

При сравнительной оценке результатов в группах исследования выявлено достоверное улучшение

● **Таблица 1.** Результаты исследуемых параметров в группах сравнения

● **Table 1.** Results of evaluation of the tested parameters in the comparison groups

Показатель	Группа 1 (30–40 лет)		Группа 2 (41–50 лет)	
	До инъекций	После 2 инъекций	До инъекций	После 2 инъекций
Коллаген I типа	26,42	30,18	22,15	26,84
Коллаген III типа	4,71	33,07	4,63	32,45
Ki67	16,9 $\pm$ 6,9	28,0 $\pm$ 21,9	13,6 $\pm$ 4,8	24,3 $\pm$ 11,7
p53	1,0 $\pm$ 2,4	4,8 $\pm$ 2,4	0,6 $\pm$ 1,8	2,27 $\pm$ 2,40
TGF β	0,8 $\pm$ 2,4	4,16 $\pm$ 6,20	0,5 $\pm$ 1,4	2,1 $\pm$ 7,5

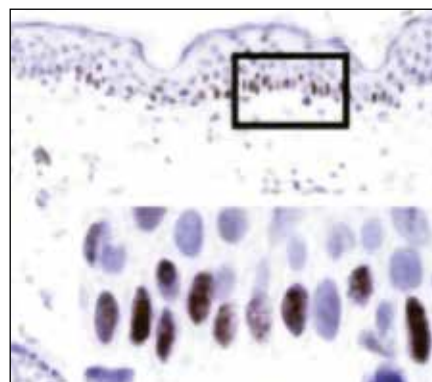
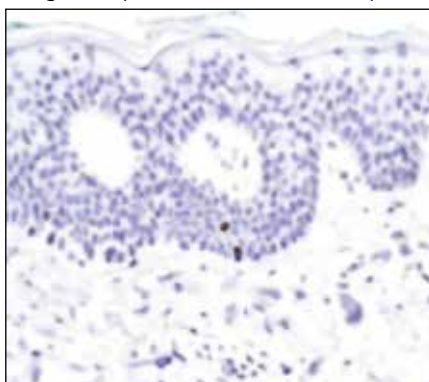
параметров кожных покровов после проведения курса коррекции старения кожи. Установлено, что наличие цинка и кремния в образцах в 2,5–3 раза увеличивает продукцию p53, а совместное присутствие цинка и кремния в гиалуроновом гидрогеле дает рост в 4,5 раза этого белка по отношению к контрольному образцу интактной кожи.

При анализе патоморфологических изменений определяются структурные изменения и экспрессия белков пролиферации, в частности p53 (рис. 1) и эластина (рис. 2).

После двух процедур в биоптатах отмечалось достоверное увеличение почти в 5 раз количества белка Ki-67 в образце по сравнению с контролем, что может указывать на увеличение концентрации коллагена III типа *in vivo* с последующим ростом клеточной популяции. Это

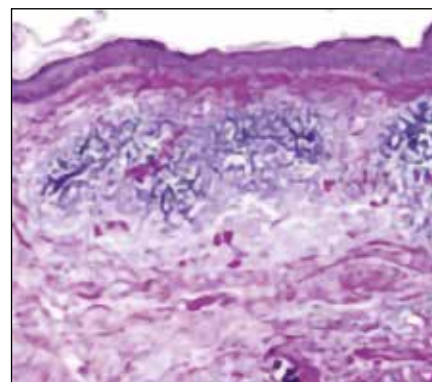
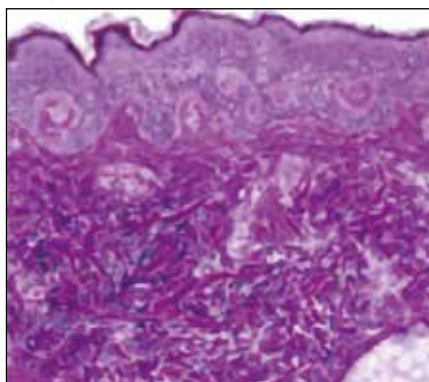
● **Рисунок 1.** Распределение белка p53 в образце

● **Figure 1.** p53 distribution in the specimen



● **Рисунок 2.** Распределение эластина в образце кожи

● **Figure 2.** Elastin distribution in the skin specimen



связано с тем, что уровень TGF- β в исследованных образцах увеличился в 4,5 раза по сравнению с интактной кожей. По результатам влияния инъекционного введения гиалуроновых гидрогелей зафиксировано увеличение в 3,5–5,2 раза экспрессии гена, кодирующего TGF- β , при том что гиалуроновая кислота в моновиде практически не влияет на рост этого фактора, а присутствие цинка и кремния приводит к двукратному увеличению TGF- β .

Проведенный анализ мутаций генов старения с полученным ответом тканей в процессе исследования выявил связь некоторых морфотипов с реактивностью тканей при различных вариантах сочетания мутаций. Предварительные данные генетического анализа пяти пациентов показали наличие ряда мутаций при разных морфотипах старения (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наличие не менее одной мутации приводит к более тяжелым и ранним проявлениям старения, что требует в более молодом возрасте введения в план коррекции возрастных изменений препаратов, содержащих максимально активные вещества, стимулирующие регенеративные процессы. Примерами успешного сочетания таргетной антиэйдж-терапии с учетом генетического обследования являются представленные ниже клинические наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка, 40 лет, с диагнозом «старческая атрофия кожи» (L57.4 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)), имеющая комбинированный тип кожи лица, морфотип – усталый; фототип по Фицпатрику – II и тип старения по Глоау – II (рис. 3). По результатам генетического обследования выявлены изменения генов: COL1A1 10% – T\T; ELN 32% – C\T; AQP3 23% – T\T. Данные мутации свидетельствуют о следующих изменениях: ген COL1A1 показал умеренное нарушение процесса сборки коллагеновых фибрилл; ELN свидетельствует о понижении уровня эластина в коже и сосудах; AQP3 показал низкий уровень аквапоринов. Учитывая генетический профиль, проведено лечение SKINOPRO ACTIVE 1 раз в 7–10 дней №4 с положительным результатом (рис. 3).

- **Рисунок 3.** Пациентка 40 лет с диагнозом «старческая атрофия кожи» (L57.4)
- **Figure 3.** A 40-year-old female patient diagnosed with senile skin atrophy (L57.4)



До лечения

- **Таблица 2.** Результаты генетического типирования мутаций генов – маркеров старения
- **Table 2.** Results of genetic typing of gene mutations as markers of aging

Показатель	rs1800012_COL1A1	rs1799750_MMP1	rs7787362_ELN	rs61816761_FLG	rs3860987_AQP3
	C-norm	_norm	T-norm	G-norm	T-norm
	A-mut	C-mut	C-mut	A-mut	C-mut
Is-1	CC	∕C	CT	GG	CT
Is-2	CC	∕_	CT	GG	TT
Is-3	CC	∕_	CT	GG	CT
Is-4	CC	∕C	CC	GG	CT
Is-5	CC	∕C	TT	GG	CT

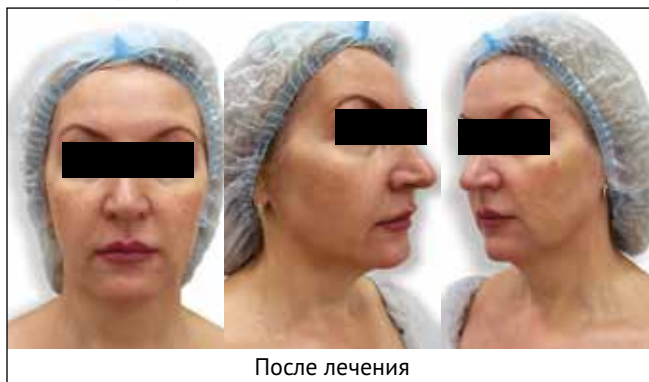
Примечание. rs1800012_COL1A1 – коллаген I типа; rs1799750_MMP1 – матричная металло-протеиназа-1; rs7787362_ELN – эластин; rs61816761_FLG – филлагрин; rs3860987_AQP3 – аквапорин-3.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка, 49 лет, с диагнозом «старческая атрофия кожи» (L57.4 по МКБ-10), имеющая комбинированный тип кожи лица, морфотип – усталый; фототип по Фицпатрику – II, тип старения по Глоау – II (рис. 4). По результатам генетического обследования выявлены изменения гена COL1A1 8% – T\T; ELN 39% – C\T; AQP 38% – C\C. Данные мутации свидетельствуют о следующих изменениях: ген COL1A1 показал умеренное нарушение процесса сборки коллагеновых фибрилл; ELN свидетельствует о понижении уровня эластина в коже и сосудах; AQP3 показал низкий уровень аквапоринов. Учитывая генетический профиль, проведено лечение SKINOPRO FORTE 1 раз в 10 дней №4 (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группах сравнения отмечалось значительное улучшение контрольных показателей состояния кожных покровов в измеряемых точках, что достоверно отражено в результатах исследования. Таким образом, использование препаратов, направленных на коррекцию



После лечения

- **Рисунок 4.** Пациентка 49 лет с диагнозом «старческая атрофия кожи» (L57.4)
 ● **Figure 4.** A 49-year-old female patient diagnosed with senile skin atrophy (L57.4)



возрастных изменений через стимуляцию регенеративных процессов в коже, является эффективным методом. Крайне важным при отборе пациентов на те или иные методы коррекции является анализ генетических aberrаций в части генома, ответственного за кодирование процессов синтеза и трансформации разных типов

коллагена в коже. Методы генетического анализа позволяют уже в молодом возрасте прогнозировать будущий вариант морфотипа старения.

Поступила / Received 02.10.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 23.10.2023
 Принята в печать / Accepted 23.10.2023

Список литературы / References

1. Perna S, Majule SA, Manisha B. Polyherbal Anti-Ageing Cosmetics: The Major Players and Recent Market Trends. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2017;46(1):1–7. Available at: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v46-1/01.pdf>.
2. Nguyen TA, Rajendran S. Chapter 23 – Current commercial nanocosmetic products. In: Nanda A, Nanda S, Nguyen TA, Rajendran S, Slimani Y (eds.). *Nanocosmetics. Fundamentals, Applications and Toxicity*. Elsevier; 2020, pp. 445–453. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822286-7.00019-X>.
3. Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. *Curr Aging Sci.* 2020;13(1):22–30. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190809161115>.
4. Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas.* 2011;69(3):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.04.011>.
5. Nigdelioglu R, Hamanaka RB, Meliton AY, O'Leary E, Witt LJ, Cho T et al. Transforming Growth Factor (TGF)- β Promotes de Novo Serine Synthesis for Collagen Production. *J Biol Chem.* 2016;291(53):27239–27251. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.756247>.
6. Waldera-Lupa DM, Kalfalah F, Florea AM, Sass S, Kruse F, Rieder V et al. Proteome-wide analysis reveals an age-associated cellular phenotype of in situ aged human fibroblasts. *Aging (Albany NY).* 2014;6(10):856–878. <https://doi.org/10.18632/aging.100698>.
7. Tasselli L, Zheng W, Chua KF. SIRT6: Novel Mechanisms and Links to Aging and Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(3):168–185. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.002>.
8. Gu YY, Liu XS, Huang XR, Yu XQ, Lan HY. Diverse Role of TGF- β in Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:123. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00123>.
9. Зверева МЭ, Щербактова ДМ, Донцова ОА. Теломераза: структура, функции и пути регуляции активности. *Успехи биологической химии.* 2010;50:155–202. Режим доступа: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Zvereva.pdf>.
 Zvereva MI, Shcherbakova DM, Dontsova OA. Telomerase: structure, functions, and activity regulation. *Biochemistry (Moscow).* 2010;75(13):1563–1583. <https://doi.org/10.1134/s0006297910130055>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Ханалиева Исата Адылмажитовна, врач-дерматолог, косметолог, пластический хирург, врач ультразвуковой диагностики Клиники, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; doctor.khanaliev@mail.ru

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, 26/28; elene-elene@bk.ru

Information about the authors:

Isita A. Khanaliev, Dermatologist, Cosmetologist, Plastic Surgeon, Ultrasound Diagnostics Doctor at the Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Assistant of the Department of Skin and Venereal Diseases, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; doctor.khanaliev@mail.ru

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru

Применение салициловой кислоты и глюкокортикостероидов при вульгарном псориазе

Н.В. Шперлинг^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>, shperling2@yandex.ru

М.И. Шперлинг³, <https://orcid.org/0000-0002-3274-2290>, MaxCardio@yandex.ru

А.В. Чаплыгин^{4,5,6}, av-chapl@yandex.ru

Н.В. Чаплыгина⁵, nataly0109@yandex.ru

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины; 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

² Медицинский университет «Реавиз»; 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2а

³ 1586 Военный клинический госпиталь; 142110, Россия, Московская обл., Подольск, ул. Маштакова, д. 4

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

⁵ Клиника «ЛенЛаб»; 192236, Россия, Санкт-Петербург, Софийская ул., д. 14

⁶ Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72а

Резюме

Среди всех форм псориаза ведущее место занимает вульгарный псориаз (ВП). Патогенез ВП сложен и включает в себя значительное вовлечение различных звеньев иммунитета, что проявляется в развитии не только локального, но и системного воспаления. Также течение псориаза характеризуется нарушениями на уровне клеточного метаболизма, что отражается в активации свободнорадикального окисления (СРО) и изменении окислительно-восстановительного потенциала. Как следствие, течению ВП нередко сопутствуют многие хронические заболевания. В основе лечения пациентов с неосложненным ВП и без суставных проявлений лежит применение местной терапии: топических глюкокортикостероидов (тГКС), аналогов витамина D, ингибиторов кальциневрина, кератолитиков, а также целенаправленная фототерапия. При этом монотерапия тГКС требует длительного поддерживающего лечения, что сопряжено с наличием специфических побочных эффектов тГКС. Это, в свою очередь, делает рациональным использование комбинации местных препаратов. Учитывая многообразие подходов к лечению ВП, актуальным является изучение эффективности применения комбинации различных местных и системных средств терапии псориаза. Добавление кератолитиков способно потенцировать положительные эффекты тГКС и особенно эффективно при выраженном шелушении. Кроме того, добавление в стратегии лечения ВП системной цитопротекторной терапии способно улучшить клинический эффект от приема топических препаратов ввиду ускорения деградации продуктов СРО и нормализации окислительно-восстановительного потенциала крови и тканей, который нарушается при псориазе. В приведенной статье показана клиническая эффективность применения комбинированной местной терапии на основе салициловой кислоты и тГКС в лекарственных формах мази и лосьона при ВП на основе клинических примеров.

Ключевые слова: псориаз, вульгарный псориаз, глюкокортикостероиды, салициловая кислота, мазь, лосьон

Для цитирования: Шперлинг НВ, Шперлинг МИ, Чаплыгин АВ, Чаплыгина НВ. Применение салициловой кислоты и глюкокортикостероидов при вульгарном псориазе. *Медицинский совет*. 2023;17(23):337–342. <https://doi.org/10.21518/ms2023-449>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of salicylic acid and glucocorticosteroids in vulgar psoriasis

Natalia V. Shperling^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>, shperling2@yandex.ru

Maxim I. Shperling³, <https://orcid.org/0000-0002-3274-2290>, MaxCardio@yandex.ru

Aleksey V. Chaplygin^{4,5,6}, av-chapl@yandex.ru

Natalia V. Chaplygina⁵, nataly0109@yandex.ru

¹ State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Defense; 4, Lesoparkovaya St., St Petersburg, 195043, Russia

² Private Institution – Educational Organization of Higher Education University REAVIZ; 198099, 8/2a, Kalinin St., St Petersburg, 198099, Russia

³ 1586 Military Clinical Hospital; 4, Mashtakov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia

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

⁵ LenLab LLC; 192236, 14, Sofiyskaya St., St Petersburg, 192236, Russia

⁶ Private Educational Institution of Higher Education St. Petersburg Medical and Social Institute; 72a, Kondratevskiy Ave., St Petersburg, 195271, Russia

Abstract

Among all forms of psoriasis, vulgar psoriasis (VP) occupies a leading place. The pathogenesis of VP is complex and involves significant participation of various components of the immune system, which manifests itself in the development of not only local, but also systemic inflammation. Also, the course of psoriasis is characterized by disturbances at the level of cellular metabolism, which is reflected in the activation of free radical oxidation and a change in the redox potential. As a consequence, the course of VP is often accompanied by many chronic diseases. The treatment of patients with uncomplicated VP and without articular manifestations is based on the use of local therapy – topical glucocorticosteroids (tGCS), vitamin D analogues, calcineurin inhibitors, keratolytics, as well as targeted phototherapy. At the same time, tGCS monotherapy requires long-term supportive treatment, which is associated with the presence of specific side effects of tGCS. This, in turn, makes it rational to use a combination of local drugs. Considering the variety of approaches to the treatment of VP, it is relevant to study the effectiveness of the use of a combination of various local and systemic drugs of psoriasis therapy. The addition of keratolytics can potentiate the positive effects of tGCS and is especially effective with pronounced peeling. In addition, the use of systemic cytoprotective therapy in the treatment strategy of VP can improve the clinical effect due to the acceleration of degradation of free radical oxydation products and normalization of the redox potential of blood and tissues, which is disrupted in psoriasis. The article shows the clinical effectiveness of the use of combined local therapy based on salicylic acid and tGCS in medicinal forms of ointment and lotion for VP based on clinical examples.

Keywords: psoriasis, vulgar psoriasis, glucocorticosteroids, salicylic acid, ointment, lotion

For citation: Shperling NV, Shperling MI, Chaplygin AV, Chaplygina NV. The use of salicylic acid and glucocorticosteroids in vulgar psoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):337–342. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-449>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных форм дерматозов является псориаз. Он представляет собой хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи. По некоторым данным, частота встречаемости данного заболевания достигает 2–3% населения (около 125 млн человек). Вульгарный (бляшечный) псориаз (ВП) является наиболее распространенным вариантом, на его долю приходится более 80% случаев псориаза¹ [1–2]. Реже встречаются пустулезная форма, каплевидный или эритродермический псориаз. ВП характеризуется эритематозными чешуйчатыми пятнами или бляшками, которые обычно появляются на разгибательных поверхностях. Также могут поражаться интертригинозные области, ладони, подошвы, ногти, а также кожа волосистой части головы. Псориаз поражает мужчин и женщин в равной степени, при этом взрослые страдают чаще детей [1–3].

Патогенез псориаза включает в себя прямой механизм воспаления, включающий в первую очередь путь Т-хелперных клеток 17-го типа (Th17). Важную роль в патогенезе также отводят дендритным антиген-презентирующим клеткам, Т-лимфоцитам 1-го типа, а также провоспалительным интерлейкинам (ИЛ): ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17 и ИЛ-22; интерферону (ИФН-γ), фактору некроза опухоли альфа [4, 5]. При этом, учитывая общность патогенеза, многие хронические заболевания, такие как сердечно-сосудистые патологии, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет, метаболический синдром, депрессия, могут сопутствовать течению ВП [6]. Генетические факторы также играют решающую роль в развитии псориаза, в частности,

хромосомный локус PSORS1, который выявляется у 50–60% больных ВП, значительно повышает риск развития заболевания [7, 8]. Кроме того, факторы окружающей среды также могут усугубить течение псориаза.

До 30% пациентов с ВП отмечают среднетяжелое и тяжелое течение заболевания, что нередко сопровождается развитием псориатического артрита, который, в свою очередь, может привести к инвалидизации пациентов [9–11].

Общий подход к лечению псориаза начинается с исключения псориатического артрита, поскольку независимо от степени псориаза наличие активного псориатического артрита может изменить тактику лечения в пользу вариантов, которые эффективны как при псориазе, так и при псориатическом артрите (системные иммунодепрессанты, биологическая терапия) [12]. Для пациентов с неосложненным псориазом и без суставных проявлений варианты лечения включают применение топических глюкокортикостероидов (тГКС), аналогов витамина D, ингибиторов кальциневрина, кератолитиков, а также целенаправленную фототерапию [13–16].

В основе патогенетического лечения ВП лежит использование тГКС ввиду наличия стойкого местного противовоспалительного и противозудного эффектов [17, 18]. Выраженный терапевтический эффект также достигается применением кератолитиков (тазаротен, салициловая кислота (СК)) и аналогов витамина D. Наибольшего результата удастся достигнуть путем использования комбинированной терапии [19]. Важное место в лечении ВП занимает сочетание тГКС с препаратами СК – данная комбинация распространена в РФ и особенно эффективна при выраженном шелушении [16, 20]. Кроме того, учитывая значимые системные изменения при псориазе, такие как активация СРО и изменение окислительно-восстановительного потенциала, эффективность лечения псориаза может быть

¹ World Health Organization. Global Report on Psoriasis: World Health Organization, 2016. Accessed October 3, 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789241565189>.

увеличена за счет системного применения цитопротекторной и антиоксидантной терапии [21, 22].

В данной статье приведена клиническая демонстрация трех случаев успешного лечения ВП с использованием комбинированной терапии тГКС и СК в лекарственных формах мази и лосьона.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка А., 38 лет, обратилась с жалобами на распространенные высыпания в области волосистой части головы, локтевых суставов и на тыльной поверхности предплечий. Со слов, пациентка страдает ВП на протяжении 7 лет, в легкой форме, с периодическими обострениями, в связи с чем самостоятельно нерегулярно применяла аппликации мази с тГКС. Текущее обострение отмечает на протяжении последнего месяца. При активном опросе установлено, что сопутствующая патология отсутствует, отмечается повышенное питание (ИМТ = 28,5).

Пациентке была назначена комбинированная терапия препаратом бетаметазон 0,05 г + салициловая кислота 3% (Акридерм СК) курсом на 3 нед.: на кожу волосистой части головы – в форме лосьона, на гладкую кожу – в форме мази. Дополнительно была назначена системная инфузионная терапия комплексным гепатоцитопротекторным препаратом (янтарная кислота, меглюмин, инозин, никотинамид, метионин) в объеме 400 мл

внутривенно капельно через сутки сроком на 14 дней, фолиевая кислота 5 мг/сут на 30 дней.

На фоне терапии спустя 18 дней лечения было отмечено полное клиническое разрешение процесса (рис. 1А, В).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Б., 28 лет, обратился с аналогичными жалобами. Диагноз «ВП» был установлен около 7 лет назад. По поводу заболевания пациент неоднократно обращался за медицинской помощью к дерматологу, проходил курсовое лечение препаратами нафталанской нефти (Нафтадерм), метилпреднизолона ацепонат. Также пациенту назначалось ультрафиолетовое облучение. Пациент отмечает, что в последние два года эффективность лечебных мероприятий снизилась, участились рецидивы, больше не отмечается взаимосвязь с сезонностью, а выраженность высыпаний увеличилась.

Данному пациенту, как и в первом клиническом примере, было назначено курсовое лечение препаратом Акридерм СК в форме мази и лосьона на область высыпаний в сочетании с системной цитопротекторной терапией по вышеуказанной схеме.

Применение данной схемы способствовало значительному улучшению течения ВП, что проявилось в положительной динамике на 15-й и 30-й день лечения соответственно (рис. 2А, В, С).

● **Рисунок 1.** Вульгарный псориаз у пациентки А., 38 лет

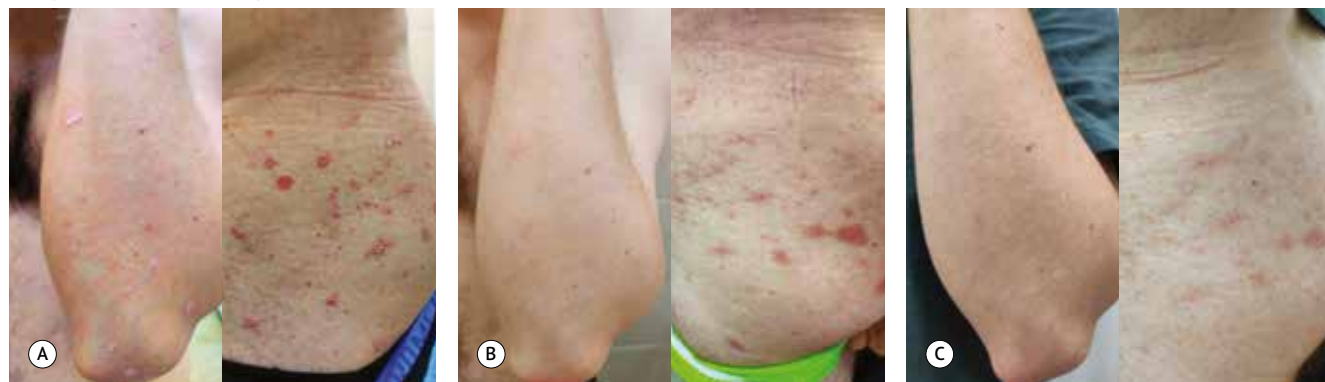
● **Figure 1.** Psoriasis vulgaris in a 38-year-old female patient A.



А – до лечения, В – 30 сут. лечения

● **Рисунок 2.** Вульгарный псориаз у пациента Б., 28 лет

● **Figure 2.** Psoriasis vulgaris in a 28-year-old female patient B.



А – до лечения, В – 15 сут. лечения, С – 30 сут. лечения

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент С., 18 лет, на приеме отмечал наличие высыпаний на коже волосистой части головы, разгибательных поверхностей локтей, колен, тыльной поверхности кистей. При осмотре обращало на себя внимание выраженное шелушение, наиболее яркие высыпания отмечались в области кистей. Пациент болеет ВП около 6 лет, при этом изначально заболевание протекало в ограниченной форме (на волосистой части головы). Постепенно процесс распространился по телу. Ранее пациент нерегулярно принимал тГКС, ответ на терапию был неудовлетворительный, частота и выраженность рецидивов за последние годы прогрессировала. Из сопутствующих заболеваний было отмечено наличие алиментарно-конституционального ожирения 2-й степени.

При комплексном обследовании было отмечено умеренное повышение печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ): 46 и 47 Ед/л соответственно.

Был установлен диагноз «Псориаз распространенный, экссудативный, прогрессирующий период».

Пациенту была назначена аналогичная схема лечения, как в вышеприведенных клинических случаях. Через три недели отмечался частичный регресс высыпаний, отсутствие склонности к экссудации (рис. 3А, В). Также при контрольном биохимическом анализе крови отмечалась нормализация уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным научной литературы, а также клиническим рекомендациям по диагностике и лечению псориаза, терапия тГКС является основой лечения ВП [16, 23, 24]. Эффект от применения тГКС обусловлен противовоспалительным, антипролиферативным, сосудосуживающим и гипосенсибилизирующим действием этой группы препаратов. Большим преимуществом тГКС является многообразие лекарственных форм, благодаря чему создается большое количество точек приложения данных препаратов. Так, тГКС в форме мази обладает высокой проникающей способностью, а также дополнительно смягчает и увлажняет кожу. В связи с этим мазь с тГКС наиболее

рационально применять при хроническом процессе, в то время как менее жирные формы (крем) – при остром и подостром воспалении [25]. Лосьон как лекарственная форма обладает наименьшей фармакологической активностью после мази и крема соответственно. Преимуществом данной формы является возможность использования в любой локализации – как на открытых участках кожи, так и на волосистой части головы.

Однако монотерапия тГКС требует длительного поддерживающего лечения, что усложняет тактику ведения пациентов ввиду наличия специфических побочных эффектов тГКС, проявляющихся чаще всего при длительном применении. К ним относятся прежде всего риск атрофии кожи и системные эффекты, особенно у больных с большой площадью поражения. В связи с этим рациональным шагом является потенцирование эффекта гормональных препаратов за счет комбинирования с другими местными средствами.

Ввиду того, что большая часть пациентов, страдающих ВП, в прогрессирующей стадии имеют выраженное шелушение, дополнительное применение кератолитических средств является целесообразным. Среди кератолитиков, используемых в нашей стране, ведущее место занимает СК. Эффективность данного средства доказана давно и заключается в уменьшении межклеточных контактов между кератиноцитами, увеличении гидратации и размягчении рогового слоя за счет снижения его кислотности [26]. Более того, применение СК может увеличивать эффективность тГКС за счет улучшения проницаемости последних в более глубокие слои кожи [18, 27, 28]. Было доказано, что комбинация СК и тГКС более эффективна, чем монотерапия тГКС при ВП [29]. Также следует отметить, что комбинация СК является одной из наиболее эффективных. В большом систематическом обзоре было установлено, что комбинированная терапия СК + тГКС не уступает по эффективности комбинации препаратов витамина D с тГКС через 6 нед. от начала терапии [30].

В приведенных клинических случаях подтверждается эффективность комбинированной терапии СК и тГКС в препарате Акридерм СК, в т. ч. на фоне малоэффективного лечения монопрепаратами. Также следует отметить, что дополнительное системное назначение цитопротекторных

● **Рисунок 3.** Псориаз волосистой части головы у пациентки С, 18 лет

● **Figure 3.** Psoriasis of the scalp in an 18-year-old female patient С.



А – до лечения, В – 30 сут. лечения



препаратов было основано на их положительном влиянии на течение ВП. Данные препараты направлены на борьбу с системными проявлениями псориаза, такими как выраженное СРО [22, 31, 32]. Учитывая, что основным местом детоксикации веществ, образующихся в ходе СРО, является печень, активация печеночного метаболизма может способствовать скорейшей деградации продуктов СРО и нормализации окислительно-восстановительного потенциала крови и тканей, который нарушается при псориазе [21]. Клиническая эффективность применения данной терапии при псориазе была отражена в ряде исследований [33, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированная местная терапия на основе СК и тГКС в виде лосьона и мази Акридерм СК оказала выраженный клинический эффект при лечении ВП как в качестве исходной комплексной терапии, так и после неэффективной стратегии монотерапии тГКС. Данная схема лечения может быть использована при легкой и среднетяжелой формах распространенного ВП. 

Поступила / Received 01.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2023

Принята в печать / Accepted 14.10.2023

Список литературы / References

- Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017;31(2):205–212. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>.
- Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):512–516. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.013>.
- Paller AS, Singh R, Cloutier M, Gauthier-Loiselle M, Emond B, Guérin A, Ganguli A. Prevalence of psoriasis in children and adolescents in the United States: a claims-based analysis. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(2):187–194. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462227>.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2012;26(Suppl. 2):3–11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x>.
- Матушевская ЕВ, Коновалова МВ, Владимировича ЕВ, Свищевская ЕВ. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(5):626–634. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051626>.
- Matushevskaya EV, Konovalova MV, Vladimirova EV, Svirshcheykaya EV. Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(5):626–634. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051626>.
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke MM. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venerol*. 2010;90:147–151. <https://doi.org/10.2340/00015555-0770>.
- Elder JT. Expanded Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Psoriasis Expands the Catalog of Common Psoriasis-Associated Variants. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2018;19:77–78. <https://doi.org/10.1016/j.jisp.2018.09.005>.
- Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol*. 2003;148(2):233–235. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05115.x>.
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251–265. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.027>.
- Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, McGonagle D. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731–741. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.188>.
- Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000656-10. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000656>.
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32. <https://doi.org/10.1002/art.40726>.
- Gold LS, Lebwohl MG, Sugarman JL, Pariser DM, Lin T, Martin G et al. Safety and efficacy of a fixed combination of halobetasol and tazarotene in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results of 2 phase 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):287–293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.040>.
- Lebwohl MG, Sugarman JL, Gold LS, Pariser DM, Lin T, Pillai R et al. Long-term safety results from a phase 3 open-label study of a fixed combination halobetasol propionate 0.01% and tazarotene 0.045% lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):282–285. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.002>.
- Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A et al. UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541–551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60125-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60125-8).
- Кубанов АА, Карамова АЗ, Притуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ и др. Псориаз: клинические рекомендации. М.; 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/234_2.
- Скрипкин ЮК, Бутов ЮС (ред.). *Клиническая дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01004266249>.
- Белоусова ТА, Каиль-Горячкина МВ. Принципы лечения дерматозов сочетанной этиологии. *РМЖ. Дерматология*. 2016;10(6):613–617. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Principy_lecheniya_dermatozov_sochetannoy_etiologii.
- Belousova TA, Kail-Goryachkina MV. Treatment approaches for dermatoses of complex etiology. *RMJ. Dermatology*. 2016;10(6):613–617. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Principy_lecheniya_dermatozov_sochetannoy_etiologii.
- Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Derm*. 2004;50(3):416–430. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2002.12.002>.
- Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. *Dermatol Ther*. 2015;5(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s13555-015-0068-3>.
- Грашин РА, Полякова АВ, Теличко ИН. Активность про- и антиоксидантных процессов в эритроцитах больных псориазом. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2011;3(3):83–86. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/oilbuz>.
- Grashin RA, Polyakova AV, Telichko IN. Activity of pro- and antioxidant processes in erythrocytes of patients with psoriasis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011;3(3):83–86. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/oilbuz>.
- Грашин РА, Полякова АВ, Теличко ИН. Гепатоцитопротекторы в лечении больных псориазом и их влияние на тиолдисульфидный обмен. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;3(3):123–127. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pkbrct>.
- Grashin RA, Polyakova AV, Telichko IN. Hepatocytotectors in the treatment of patients with psoriasis and their effect on thiol disulfide metabolism. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;3(3):123–127. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pkbrct>.
- Roy P, Saha SK, Paul PC, Reza AK, Nandi AK, Sultana S et al. Effectiveness of topical corticosteroid, topical calcineurin inhibitors and combination of them in the treatment of vitiligo. *Mymensingh Med J*. 2016;25(4):620–627. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941720>.
- Lee A, Fischer G. Diagnosis and treatment of vulvar lichen sclerosis: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):695–706. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0364-7>.
- Филимонкова НН, Бахлыкова ЕА. Комбинированная топическая терапия хронических дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;91(3):147–152. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-3-147-152>.
- Filimonkova NN, Bakhlykova YA. A combined topical therapy of chronic dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;91(3):147–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-3-147-152>.
- Huber C, Christophers E. "Keratolytic" effect of salicylic acid. *Arch Dermatol Res* (1975). 1977;257(3):293–297. <https://doi.org/10.1007/BF00741846>.
- Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999;38(1):16–24. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00500.x>.
- Lebwohl M, Gelfand JM, Tan MH. Clinically significant therapeutic interactions for the practicing dermatologist. *Adv Dermatol*. 1999;14:1–26. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10643493>.

29. Nolting S, Hagemeyer HH. Therapie erythrosquamöser Dermatosen. Betamethason-Dipropionat plus Salizylsäure im Vergleich zu Betamethason-Dipropionat-Lösung [Therapy of erythroscamous dermatoses. Betamethasone dipropionate plus salicylic acid in comparison with betamethasone dipropionate solution]. *Fortschr Med.* 1983;101(37):1679–1683. (In German.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6227542>.
30. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD005028. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005028.pub2>.
31. Алеид Р, Калинина ЕВ, Чернов НН, Нурмурадов ММ, Саприн АН, Минабаев МТ и др. Антиоксидантный статус больных псориазом после курса внутривенного лазерного облучения крови. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2010;(4):59–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/muieup>. Aleid R, Kalinina EV, Chernov NN, Nurmuradov MM, Saprin AN, Minibayev MT et al. Antioxidant status of psoriasis patients after a course of intravenous laser blood irradiation. *Experimental and Clinical Dermatoscosmetology.* 2010;(4):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/muieup>.
32. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Ind J Clin Biochem.* 2010;25(4):388–392. <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0043-9>.
33. Грашин РА. Опыт применения Ремаксола у больных с распространенными формами псориаза. *Поликлиника.* 2016;(5):56–58. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/20165\(1\)/56.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/20165(1)/56.pdf). Grashin RA. The experience of using Remaxol in patients with common forms of psoriasis. *Polyclinika.* 2016;(5):56–58. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/20165\(1\)/56.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/20165(1)/56.pdf).
34. Кузина ЗА, Соловьева ГО, Корпьякова НИ, Бурменская ЕС. Оценка эффективности многокомпонентного гепатопротектора в комплексной терапии псориаза. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016;15(1):34–38. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615134-38>. Kuzina ZA, Solovyova GO, Korp'yakova NI, Burmenskaia ES. Assessment of the effectiveness of multicomponent hepatoprotector in combination treatment for psoriasis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2016;15(1):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615134-38>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Шперлинг Наталья Владимировна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз»; 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2а; научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины; 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4; shperling2@yandex.ru

Шперлинг Максим Игоревич, начальник терапевтического отделения филиала №8, 1586 Военный клинический госпиталь; 142110, Россия, Московская обл., Подольск, ул. Маштакова, д. 4; MaxCardio@yandex.ru

Чаплыгин Алексей Владимирович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; доцент кафедры дерматовенерологии, Санкт-Петербургский медико-социальный институт; 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72а; главный врач клиники «ЛенЛаб»; 192236, Россия, Санкт-Петербург, Софийская ул., д. 14; av-chapl@yandex.ru

Чаплыгина Наталья Васильевна, врач-дерматовенеролог, руководитель клиники «ЛенЛаб»; 192236, Россия, Санкт-Петербург, Софийская ул., д. 14; nataly0109@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia V. Shperling, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Clinical Medicine, Private Institution – Educational Organization of Higher Education University REAVIZ; 8/2a, Kalinin St., St Petersburg, 198099, Russia; Research Associate, State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Defense; 4, Lesoparkovaya St., St Petersburg, 195043, Russia; shperling2@yandex.ru

Maxim I. Shperling, Head of Therapeutic Department, Branch No. 8, 1586 Military Clinical Hospital; 4, Mashtakov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia; MaxCardio@yandex.ru

Aleksey V. Chaplygin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Skin and STD Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Associate Professor of Skin and STD Department, Private Educational Institution of Higher Education St. Petersburg Medical and Social Institute; 72a, Kondratevskiy Ave., St Petersburg, 195271, Russia; Chief Medical Officer, LenLab LLC; 14, Sofiyskaya St., St Petersburg, 192236, Russia; av-chapl@yandex.ru

Natalia V. Chaplygina, STD and Skin Physician, Manager, LenLab LLC; 14, Sofiyskaya St., St Petersburg, 192236, Russia; nataly0109@yandex.ru

Микробная экзема – оптимизация топической терапии с учетом этиологического фактора

Л.В. Силина, <https://orcid.org/0000-0001-7792-3290>, si11ar@mail.ru

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Резюме

В данной статье обсуждается актуальность вопросов этиопатогенетических теорий возникновения и клинические формы микробной экземы – хронического рецидивирующего аллергического заболевания кожи, формирующегося под влиянием экзогенных и эндогенных причинных факторов, характеризующегося появлением полиморфной сыпи, воспалительной реакции, нарушений различных систем и органов, способствующих возникновению или обострению болезни. Различают экзогенные факторы: инфекционные агенты – резидентные и транзитные симбионты – бактерии и грибки, вирусы, аллергизирующие организм пищевые продукты, медикаменты. Описаны разнообразные иммунологические нарушения, указана современная классификация экземы с выделением клинических форм; рассмотрены клиническое постадийное течение экземы и различия сыпей при острой и хронической экземе и их клинических форм, а также обсуждены основные принципы топического и общего лечения. В публикации рассмотрены варианты клинические случаи лечения пациентов, страдающих хронической микробной экземой, соматически здоровых или с коморбидным анамнезом, требующим системного приема препаратов по профилю болезни. Пациенты применяли традиционные схемы терапии с включением в них комбинированных наружных средств, содержащих кортикостероид, антибиотик и антимикотик, строго в соответствии с клиническими рекомендациями. По завершении лечения пациенты отметили существенное улучшение в виде практически полного купирования эритемы, снижение зуда кожи, ликвидацию мокнутия, исчезновение характерных для экземы эфлоресценций и вторичных проявлений инфильтрации, шелушения и лихенизации пораженной кожи.

Ключевые слова: хроническая микробная экзема, микробиом кожи, течение болезни, топическая терапия, бетаметазон, гентамицин, клотримазол, клинические случаи

Для цитирования: Силина ЛВ. Микробная экзема – оптимизация топической терапии с учетом этиологического фактора. *Медицинский совет.* 2023;17(23):344–350. <https://doi.org/10.21518/ms2023-464>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Microbial eczema – optimization of topical therapy taking into account the etiological factor

Larisa V. Silina, <https://orcid.org/0000-0001-7792-3290>, si11ar@mail.ru

Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

This study discusses the relevance of etiopathogenetic theories of the occurrence and clinical forms of microbial eczema – a chronic recurrent allergic skin disease formed under the influence of exogenous and endogenous causal factors, characterized by the appearance of polymorphic rash, inflammatory reaction, disorders of various systems and organs that contribute to the occurrence or exacerbation of the disease. Various exogenous factors – infectious agents – resident and transit symbionts – bacteria and fungi, viruses, allergizing food products, medicines. Various immunological disorders are described, a modern classification of eczema with the isolation of clinical forms is indicated, a description of the clinical stage-by-stage course of eczema, differences in rashes in acute and chronic eczema and their clinical forms of evolutionary development in various clinical forms of microbial eczema, and the basic principles of topical and general treatment are discussed. The publication considers variant clinical cases of treatment of patients suffering from chronic microbial eczema, somatically healthy or with a comorbid history requiring systemic administration of drugs according to the profile of the disease. Patients used traditional therapy regimens with the inclusion of combined external agents containing a corticosteroid, an antibiotic and an antimycotic, strictly in accordance with clinical recommendations. Upon completion of treatment, patients noted a significant improvement in the form of almost complete relief of erythema, reduction of itching of the skin, elimination of wetness, disappearance of efflorescence characteristic of eczema and secondary manifestations of infiltration, peeling and lichenization of the affected skin.

Keywords: chronic microbial eczema, skin microbiome, disease course, topical therapy, betamethasone, gentamicin, clotrimazole, clinical cases

For citation: Silina LV. Microbial eczema – optimization of topical therapy taking into account the etiological factor. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):344–350. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-464>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В число одних из самых распространенных заболеваний кожи входят экземы, вернее, заболевания, относящиеся к группе зудящих дерматозов, разных клинических форм. Экземы входят в группу наиболее распространенной дерматологической патологии. Заболеваемость экземой варьирует от 6 до 15% (на 1000 населения) и составляет 30–40% от общего числа кожных заболеваний. Экзему константно регистрируют во всех странах мира у представителей различных рас и вне зависимости от пола больных. Микробная экзема (МЭ) в структуре экзем имеет долю от 12 до 27% от общего процента заболевших и стойко занимает второе место после истинной ее клинической формы [1]. В настоящее время имеется достаточно много научной информации о мультифакториальности этой патологии. В целом экзема – хроническое рецидивирующее заболевание кожи, характеризующееся постадийным появлением полиморфных высыпных элементов, воспалительной реакцией различной степени выраженности, зудом кожи неодинаковой интенсивности, формирующимися под влиянием различных триггерных факторов как эндогенного, так и экзогенного характера. Стадийность течения экземы представляет собой последовательность проходящих друг за другом трансформаций высыпных элементов из первичных во вторичные элементы кожных сыпей. Выделяют следующие стадии развития экземы – эритематозная, папулезная, везикулезная, стадия мокнутия (с патогномичным симптомом «серозных колодцев»), импетигиозная (в случае присоединения вторичной инфекции), сквамозная. Процесс может завершаться пигментацией или депигментацией пораженных участков, проходящих со временем. В дальнейшем локальное течение патологического экзематозного процесса трансформируется в распространенное. Общепринятой классификации экзем в настоящее время не существует [2]. В Российской Федерации, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (2021 г.), одобренными Научно-практическим советом Минздрава, различают следующие разновидности экземы:

- истинная (идиопатическая, дисгидротическая, пруригинозная, роговая);
- микробная (нуммулярная, паратравматическая, микотическая, варикозная, сикозиформная, экзема сосков у женщин);
- себорейная;
- профессиональная;
- детская.

По клиническому течению выделяют острую (длительностью до трех месяцев), подострую (от трех до шести месяцев) и хроническую (более чем шесть месяцев) экзему. При травмировании очагов различных клинических форм экзем, появлении эксфолиаций, трещин происходит вторичное их инфицирование гноеродной, микотической или иной микробной флорой, и процесс может в дальнейшем трансформироваться в микробную форму экземы [1–4].

В целом микробная экзема занимает второе место в общем числе пациентов после истинной экземы и встречается у 12–27% больных экземой в целом. В цифровом эквиваленте это составляет порядка 6–15 клинических случаев на одну тысячу человек [4–6].

Итак, микробная экзема – это хронический рецидивирующий дерматоз полиэтиологической природы, характеризующийся эволюционным полиморфизмом высыпных элементов, зудом кожи, мокнутием, специфическим реагированием сенсibilизированной дермы на эндотоксины патологического агента и продукты распада микрофлоры, задействованной в патогенетический причинный каскад реакций, вариативностью клинического течения и рефрактерностью ко многим терапевтическим воздействиям [2–5]. Понятно, что патологический процесс развивается на фоне длительно существующего очага пиогенной микрофлоры или микст-сообщества микроорганизмов при дисфункции основных регуляторных систем организма. Кроме того, к важным причинным моментам, инициирующим дебют заболевания и/или его обострение, относят психоэмоциональные дисфункции. Велика роль стрессогенного воздействия на человеческий организм. Поражения органического характера и травмы периферических нервов, трофические нарушения кожи разной степени выраженности – все это и провоцирует сбой функционирования в равновесии симпатической и парасимпатической вегетативных нервных систем с преобладанием второй у больных экземой. Нельзя приуменьшать и роль генетической предрасположенности в анамнезе заболевания пациентов. Именно при экзематозном процессе проявляется дисбаланс системной организации важнейших функций организма: нейроэндокринной системы, вегетососудистой, иммунной. Возникают метаболические нарушения, организм пациента подвергается воздействию внешних факторов. Выявленные нарушения в деятельности эндокринной системы со стороны тиреоидного звена и глюкокортикоидного обмена с повышением уровня гормонов системы адаптации и «клона» щитовидных гормонов при экземе не вызывают сомнения о патогенетической роли этих систем. Хотелось бы также отметить стимуляцию аллергических реакций при экземе активными свободно-радикальными процессами, развитие «оксидантного стресса» в организме. Научные исследования последних лет свидетельствуют о разнообразных иммунных нарушениях в качестве одного из основных патогенетических звеньев экземы – у пациентов выявлены ответы в виде изменений врожденного и адаптивного иммунитета, недостаточности клеточного звена иммунитета, разбалансировки цитокинового статуса и патологии в гуморальной ответной реакции организма. Безусловно, сложность и некоторая недоизученность этиопатогенеза экзематозного процесса позволяет считать экзему полиэтиологическим заболеванием.

В настоящее время имеется большое количество исследований отечественных и зарубежных ученых, касающихся трансформации микробиома кожи при аллергодерматозах, в т. ч. и при экземе. Так как при

экземе происходит нарушение нормального функционирования эпидермального барьера за счет выраженной трансэпидермальной потери воды, можно говорить об изменении значения кислотности мантии и усилении десквамации эпидермиса до патологического уровня. Кроме того, разрыв десмосом и упорядоченности в строении клеток эпидермиса, дефицит керамидов и других белков нормальной дермы, участвующих в его функционировании, приводят к повышению проницаемости кожи для грибов и различных бактерий и запускают дальнейшие патологические процессы в коже.

Неповрежденная кожа с нормальным константным микробиомом активно отражает все негативные воздействия. Наши исследования продемонстрировали, что кожу колонизируют преимущественно четыре наиболее часто встречающихся бактериальных рода: коринобактерии, стрептококки, стафилококки и пропионбактерии – и один грибковый род малассезии [3, 5, 7, 8]. Микробиом кожи при микробной экземе изменяется коренным образом и характеризуется уменьшением константных составляющих и увеличением транзитных нежелательных патологических компонентов: микрококков, стафилококков, стрептококков, энтеробактерий и др. Нередко встречается ассоциация микробов с грибами. Описанные изменения могут спровоцировать возникновение заболевания и манифест болезней, протекающих до этого в субклинической форме [9–11].

Многообразие клинических форм микробной экземы, полиморфизм высыпаний и предсказуемая стадийность течения, связь причины возникновения с нарушением микробиома и превалированием одного из ее симбионтов патогенного звена вызывают пристальное внимание и интерес. Коморбидная отягощенность также сопровождает течение болезни, утяжеляя ее прогноз для пациента. Микробная экзема дебютирует в поверхностных и глубоких очагах длительно существующей инфекции в организме, окружая инфицированные язвы, эрозивные поверхности, свищи, в т. ч. и послеоперационные, экскориации, глубокие фиссуры. Патологический процесс при микробной экземе представлен полигональными или округлыми отечными инфильтрированными очагами, единичными или множественными, четко ограниченными, папуло-везикулезными элементами, серозными или серозно-гнойными корками на поверхности, по удалении которых возникает мокнутие – истечение жидкости, а затем и гноя. Поверхность патологических очагов без корок имеет ярко-красный агрессивный цвет, блестит, легко кровоточит при травматизации. Край очага фестончатый, имеет отслаивающийся эпидермис [12–14].

Наиболее типичными местами локализации патологических очагов микробной экземы являются дистальные отделы конечностей, чаще нижних, заушная область, под молочными железами у женщин, околопупочная область. Следует отметить длительный, часто обостряющийся характер течения экзематозного процесса. Клинические исследования последних лет демонстрируют рефрактерность экзематозного процесса в отношении различных методов терапии, в т. ч. и наружных [15, 16].

Нуммулярная (монетовидная) экзема характеризуется чаще акральной локализацией на верхних конечностях и наличием округлых отечно-гиперемированных очагов, ограниченных, мокнущих и покрытых серозно-гнойными корками, иногда склонностью к распространению на другие участки кожи.

Варикозная экзема возникает у пациентов, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей – варикозным симптомокомплексом, локализуясь на голенях, рядом с варикозными узлами и варикозными узлами вен, кожа в этих местах истончена, склерозирована, имеется пятнистая гиперпигментация, сыпь полиморфна, границы очагов четкие, резкая болезненность в области язв и эрозий, зуд выражен умеренно, четкие границы. Эта разновидность экземы возникает после перенесенных травм, пролежней, в местах мацераций под повязками.

Паратравматическая экзема сходна по течению с варикозной по причинам возникновения: на местах послеоперационных рубцов, переломов, при остеомиелите и остеосинтезе, при наличии очагов инфекции, а также характеризуется отеком, эритемой, инфильтрацией и экссудацией, образованием гнойно-геморрагических корок.

Сикозиформная экзема возникает у лиц, страдающих сикозом – стафилококковым или микотической этиологии, осложненным экзematизацией, локализуется в области оволосения на лице, подмышках и на лобке. Процесс отличается упорным течением, частыми обострениями, устойчивостью к терапии, характеризуется появлением на фоне клинической картины сикоза с фолликулярными пустулами, в центре которых располагается волос, эритематозным фоном, сквамозными образованиями, выраженным мокнутием, сильным зудом. Константный зуд вызывает проявления лихенификации и беспрестанное появление новых и новых фолликулов. В дальнейшем процесс выходит за пределы очагов оволосения. Сикозиформная экзема – один из наиболее тяжелых в плане прогноза и эффективности лечения вариант болезни/микробной экземы.

Экзема сосков и пигментного кружка у женщин представляет собой ограниченный эритематозный очаг с корками или корко-чешуйками на поверхности, мокнутием, фиссурами различной глубины. Процесс проявляется в результате осложнения скабиеса или травматизации при грудном вскармливании ребенка.

Устранения патологического влияния транзитной составляющей микробиома кожи при наличии у пациента триггерного фактора и уже развившемся патологическом процессе в виде микотической, вирусной, микробной диссеминации и дальнейшая нормализация биоценоза кожи – это и есть основная задача правильного эффективного лечения пациентов с микробной экземой. Кроме того, адекватная терапия, проводимая пациентам, в дальнейшем будет минимизировать клинические проявления и блокировать появление рецидивов заболевания [9–16].

Существующие стандарты лечения дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, основанные

на клинических рекомендациях МЗ РФ, предусматривают применение в наружной терапии комбинированных средств: содержащих гормональный компонент антибиотика и антимикотика [1]. Тройная комбинация «топический стероид + антибиотик + антимикотик» позволяет воздействовать одновременно на воспалительный процесс, бактериальную и грибковую инфекцию, охватывая все звенья патогенеза с учетом изменения микробиома кожи при хронических дерматозах, в т. ч. при экземе, и достигать оптимального терапевтического ответа [13]. Предпочтение следует отдавать тройной фиксированной комбинации, т. к. при использовании монокомпонентной схемы провоцируется рост патогенной кандидозной или бактериальной флоры [10, 12, 13].

В нашей клинической практике под наблюдением находилось множество пациентов, страдающих микробной экземой и различными ее клиническими формами и локализациями. В данной статье мы делимся собственным клиническим опытом применения топического комбинированного препарата бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Акридерм ГК) в комплексной терапии пациентов, страдающих микробной экземой. Микронизированная форма бетаметазона дипропионата в составе Акридерма ГК способствует быстрому проникновению действующего вещества к очагу воспаления, показывая при этом высокий профиль безопасности [16].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка К. 60 лет, жительница Курска – на приеме у врача-дерматолога предъявляла жалобы на наличие зудящих и болезненных очагов на коже в области кистей рук. Также присутствовали жалобы общего характера на плохой сон, раздражительность, вспыльчивость.

Анамнез заболевания: пациентка страдает экземой в течение пяти лет, настоящее обострение с появлением гнойных корок, обильным мокнутием, выраженной эритемой и зудом связывает с перенесенной ротавирусной инфекцией и лечением в областной инфекционной больнице. После выписки из больницы к врачу не обращалась, лечилась дома самостоятельно. Первые проявления болезни пять лет назад связывает с травмой кисти и длительно незаживающим эрозивно-язвенным дефектом. Вокруг него в дальнейшем появились везикулезно-пустулезные высыпания, гнойные корки, чешуйки, пациентка лечилась самостоятельно с временным успехом. Обострения сменяли недлительные ремиссии. Этот визит в поликлинику по месту жительства к врачу-дерматовенерологу – первый, специалистом был установлен диагноз «микробная экзема». В лечении использовали антигистаминные средства, сорбенты, антибиотики, топические стероидные препараты. Последнее ухудшение – около двух недель, когда усилились зуд, эритема, появилась инфильтрация, сыпные элементы.

Анамнез жизни: аллергоанамнез не отягощен, диспансеризацию проходит регулярно, страдает гипертонической болезнью, артериальное давление корректирует.

Травм, операций не было, вредные привычки отсутствуют.

Объективный статус: состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы вне очагов поражения обычной окраски, цвета и тургора, сухие, суставной аппарат без патологических особенностей, доступные пальпации лимфатические узлы безболезненны, не увеличены. Органы дыхания: частота дыхательных движений 13 в минуту, хрипов не прослушивается; тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 65 уд/мин, АД 125/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, симптомов раздражения брюшины нет. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, стул, диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже представлен ограниченным очагом на правой кисти (рис. 1), выраженной эритемой, мелкими папулезными и единичными пустулезными высыпаниями, серозно-гнойными корочками на поверхности очага.

В клинко-лабораторных показателях исследования выявили значения без отклонений от референтных значений нормы.

На основании данных анамнеза и типичной клинической симптоматики выставлен диагноз «Микробная (пара-травматическая) экзема (L30.3), подострая стадия».

Пациентке рекомендована терапия: внутрь – лоратадин 10 мг один раз в сутки десять дней, топическая терапия – на патологические очаги Акридерм ГК два раза в сутки семь дней, затем один раз в сутки еще пять дней. При повторном визите через неделю на коже отмечается существенное улучшение патологического процесса в виде исчезновения папуло-везикулезных и папуло-пустулезных высыпаний, исчезновения инфильтрации и эритемы, значительного уменьшения зуда кожи. Пациентке рекомендовано продолжить уход за кожей эмолянтами в течение четырех-шести недель с контролем состояния кожи и повторным визитом к специалисту по окончании курса проведенной терапии.

- **Рисунок 1.** Пациентка К., 60 лет, диагноз «микробная экзема»
- **Figure 1.** 60-year-old patient K, diagnosed with microbial eczema



До и после лечения (крем бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Акридерм ГК) дважды в день семь дней, а затем один раз в день пять дней и эмолянтные средства)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Р. 50 лет, жительница Курска – на приеме у врача-дерматовенеролога с жалобами на длительно существующие, зудящие высыпания на правой руке, жалобы общего характера на эмоциональную неустойчивость, нарушения сна, плаксивость.

Анамнез заболевания: клинические симптомы болезни беспокоят в течение трех лет, когда после работы в саду с цветами на правой руке (в области предплечья) появились небольшие эритематозные пятна, которые затем разрастались, мокли, на поверхности их отмечалось шелушение. Самостоятельное применение различных растворов, кремов и мазей временно улучшало состояние. Затем после дважды перенесенной коронавирусной инфекции очаги стали присутствовать почти постоянно, что очень нервировало пациентку, она обратилась к врачу-дерматовенерологу в поликлинику по месту жительства, где и был поставлен диагноз «микробная экзема».

Анамнез жизни: замужем, работает продавцом промтоваров, аллергоанамнез не отягощен, на учете у узких специалистов не состоит, диспансеризацию проходит своевременно. Хроническая коморбидная составляющая отсутствует. Травм, операций, гемотрансфузий не было, вредные привычки отсутствуют. Из сопутствующих заболеваний отмечает респираторные сезонные инфекции 2–3 раза в год.

Объективное обследование: состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы вне очагов поражения обычной окраски, цвета и тургора, сухие, суставной аппарат без патологических особенностей, доступные пальпации лимфатические узлы безболезненны, не увеличены. Органы дыхания: частота дыхательных движений 12 в минуту, хрипов не прослушивается; тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 60 уд/мин, АД 115/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, симптомов раздражения брюшины нет. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, стул, диурез в норме. Лабораторные исследования: анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный, иммуноферментный анализ на сифилис и ВИЧ отрицательный, ПЦР на коронавирус отрицательный. Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л; лейкоциты $5,5 \times 10^9$ г/л; лимфоциты 29,6%, эозинофилы 1%, тромбоциты 260×10^9 /л; СОЭ 12 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 6,5 ммоль/л; креатинин 72 мкмоль/л; глюкоза крови 5,0 ммоль/л; общий билирубин 13,5 ммоль/л; АСТ 27 ЕД/л; АЛТ 28 ЕД/л; холестерин 12,6 г/л; общий белок 65 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1015, pH 5,5, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты 1–2 в поле зрения; слизь, эпителий 1–2 в поле зрения. Кал на яйца глистов – отрицательно. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены проявления жирового гепатоза печени. Флюорография легких и ЭКГ без патологии.

Локальный статус: патологический процесс на коже представлен инфильтрированным ограниченным очагом на правом предплечье (рис. 2), выраженной яркой эритемой, на поверхности – чешуйки, серозно-гнойные корочки. Проведено диагностическое исследование чешуек из очага на паразитарные грибки: обнаружены грибки рода *Candida albicans*. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены проявления дискинезии желчных путей. В остальных клинико-лабораторных показателях исследования выявили значения без отклонений от референтных значений нормы. В дальнейшем с учетом данных анамнеза клинической симптоматики процесса, данных лабораторного обследования был выставлен диагноз «микробная экзема (L30.3), подострая стадия».

Пациентке рекомендована терапия: лоратадин 10 мг один раз в сутки десять дней, топическая терапия – на патологические очаги Акридерм ГК два раза в сутки семь дней, затем один раз в сутки еще пять дней.

При повторном визите через десять дней объективно и субъективно отмечено значительное улучшение в виде полного отсутствия эритемы, воспаления, высыпных элементов, шелушения, зуда и жжения кожи. У пациентки улучшился сон, настроение и общее состояние. Рекомендовано продолжить лечение и уход за кожей путем применения эмоленов длительное время, минимизации причинных факторов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка Х. 65 лет, жительница Львовского района Курской области – госпитализирована на стационарное лечение в ОБУЗ «Курская ОМКБ» с жалобами на болезненные мокнущие обширные высыпания на нижних конечностях.

Анамнез заболевания: страдает данным заболеванием около шести лет, когда впервые на правой голени начали появляться первые элементы в виде небольших эрозий, папулезных и пузырьковых высыпаний; районным врачом-дерматовенерологом был выставлен

- **Рисунок 2.** Пациентка Р., 50 лет, диагноз «микробная экзема»
- **Figure 2.** 50-year-old patient P., diagnosed with microbial eczema



До и после лечения (крем бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Акридерм ГК) дважды в день семь дней, а затем один раз в день пять дней и эмоленные средства)

диагноз «варикозная экзема голени». После проведения топической терапии стероидами, назначения антигистаминных препаратов и антибиотиков состояние улучшилось, но в дальнейшем аналогичные обострения, но уже с увеличением площади поражения появлялись регулярно, и пациентка принимала терапию ежегодно. В дальнейшем состояние улучшалось временно, появлялось мокнутие. Настоящее обращение к врачу спровоцировала травма кожи голени, которую пациентка лечила сама анилиновыми красителями, различными пастами и мазями. Улучшения не наступило, процесс распространялся, появился отек, язвенные дефекты, выраженная болезненность.

Анамнез жизни: не работает, пенсионерка, из сопутствующих заболеваний – варикозная болезнь нижних конечностей, ХВН 2, гипертоническая болезнь 2-й стадии, принимает Арифон ретард 1,5 мг, Беталок Зок по 100 мг один раз в день, кардиомагнил, флеботоники курсами. Из перенесенных операций отмечает тиреоидэктомию десять лет назад, принимает ГЗТ Эутирокс 125 мг/сут.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, гиперстенического телосложения, повышенного питания. Кожные покровы обычной окраски, сухие, тургор кожи несколько снижен в соответствии с возрастными изменениями. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации. Органы дыхания: частота дыхательных движений 18 в минуту, хрипов в легких нет. Сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, ЧСС 60 уд/мин, АД 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, стул, диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже локализуется на обеих голених, больше на правой, причем выражен значительно. Выраженная эритема с везикулезными элементами, плотно покрытыми геморрагическими и гнойными влажными корками располагается по медиальной поверхности в нижней трети голени, где имеет место быть и мокнутие – мутное отделяемое из очагов. Варикозного расширения вен в этой зоне не отмечается в связи с наличием выраженного дерматосклероза (рис. 3).

Данные лабораторного обследования: общий анализ крови – гемоглобин 110 г/л; лейкоциты $10,5 \times 10^9$ г/л, эозинофилы 3%, лимфоциты 30%, СОЭ 2 мм/ч, показатели красной крови в норме. Биохимический анализ крови: глюкоза крови 5,9 ммоль/л; АСТ 18 ЕД/л, АЛТ 22 ЕД/л; билирубин общий 6,5 ммоль/л; холестерин 5,5 г/л; общий белок 70 г/л; креатинин 35 мкмоль/л, мочевины 3,5 ммоль/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1016, рН 6,5, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты 3–4 в поле зрения; слизь, эпителий 1–2 в поле зрения. Кал на яйца глистов – отрицательно. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены проявления жирового гепатоза печени. Флюорография легких и ЭКГ без патологии.

● **Рисунок 3.** Пациентка Х., 65 лет, диагноз «микробная экзема»
● **Figure 3.** 65-year-old patient Kh., diagnosed with microbial eczema



До и после лечения (крем бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Акридерм ГК) дважды в день семь дней, а затем один раз в день пять дней и эмолентные средства)

Пациентке был выставлен клинический диагноз «микробная экзема правой голени (L30.3), острая стадия».

Наружно пациентке было назначено лечение антисептическими растворами, энзиматическое очищение раны, а затем по мере освобождения поверхности от корок и ликвидации мокнутия – крем Акридерм ГК два раза в день на пораженные покровы. Общая терапия предполагала назначение антибиотиков: цефтриаксона по 1 г внутримышечно раз в день десять дней, антигистаминной терапии, таблеток Флебодиа 600 один раз в день утром натощак (их пациентка принимала и по выписке из стационара).

В процессе проводимого лечения состояние пациентки улучшилось, по истечении проводимой терапии в течение четырех недель клинические признаки экземы минимизировались: экссудация прекратилась, эритема стала неяркой, активно происходила эпителизация эрозивных и язвенных элементов на коже. По выписке пациентке рекомендовано продолжить наружное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

■ Таким образом, при всех типах экземы происходит нарушение защитного барьера кожи, что повышает вероятность инфицирования. Дисбаланс микрофлоры кожи также увеличивает риск присоединения инфекции и более тяжелого течения экземы.

■ Воздействие микробного фактора может приводить к персистенции микробных аллергенов, сенсибилизации организма к инфекционному агенту, хронизации и рецидивированию экземы.

■ Акридерм ГК в форме крема и мази – тройная комбинация, которая может быть рекомендована как препарат выбора при экземе, осложненной бактериальной и микотической инфекциями, или при риске таковых. 

Поступила / Received 08.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 30.11.2023
Принята в печать / Accepted 30.11.2023

Список литературы / References

1. Кубанов АА, Харди́кова СА, Заславский ДВ, Новиков ЮА, Радул ЕВ, Правдина ОВ и др. *Экзема: клинические рекомендации*. М.; 2020. 44 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1109_kr21L30MZ.pdf?ysclid=lpmpqinra875663221.
2. Robinson CA, Love LW, Farci F. Nummular Dermatitis. 2022 Oct 3. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351436>.
3. Yang Y, Qu L, Mijakovic I, Wei Y. Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microb Cell Fact*. 2022;21(1):176. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01901-6>.
4. Чаплыгин АВ, Котрехова ЛП, Чаплыгин КА, Серебрякова ИС, Мирзоян ВЛ. Современный взгляд на терапию дерматитов крупных складок на основе анализа микробиома. *Проблемы медицинской микологии*. 2022;24(2):148. Режим доступа: https://mycology.szgmu.ru/images/files/2022/2_2022.pdf. Chaplygin AV, Kotrekova LP, Chaplygin KA, Serebryakova IS, Mirzoyan VL. Modern view on the treatment of dermatitis of large folds based on microbiome analysis. *Problems in Medical Mycology*. 2022;24(2):148. (In Russ.) Available at: https://mycology.szgmu.ru/images/files/2022/2_2022.pdf.
5. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
6. Белоусова ТА, Каиль МВ. Терапевтические возможности наружных глюкокортикостероидов в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;12(2):36–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-36-45>. Belousova TA, Kail MV. Therapeutic possibilities of topical corticosteroids in modern clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;12(2):36–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-36-45>.
7. Roeder A, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Safety and efficacy of fluticasone propionate in the topical treatment of skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2005;18(1):3–11. <https://doi.org/10.1159/000081680>.
8. Харди́кова СА. Рациональный выбор комбинированного топического глюкокортикостероида в условиях амбулаторного приема врача-дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(2):70–76. Khardikova SA. Rational choice of a coformulated topical glucocorticosteroid in treatment of dermatologic and venereologic outpatients. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(2):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201817270-76>.
9. Потехаев НС. Экзема: аспекты истории и современные представления. *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;4(4):102–107. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/hymufl>. Potekaev NS. Eczema: aspects of history and modern ideas. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2006;4(4):102–107. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/hymufl>.
10. Соколова ТВ, Мальячук АП, Сафонова ЛА. Стратегия выбора наружной терапии при микробной экземе. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(3):46–63. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716346-63>. Sokolova TV, Malyarchuk AP, Safonova LA. Strategy of choosing external therapy for microbial eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(3):46–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716346-63>.
11. Тлиш ММ, Попандопуло ЕК. Этиопатогенетические аспекты развития микробной экземы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(4):651–656. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2018/4/651>. Tlish MM, Popandopulo EK. Etiopathogenetic aspects of the development of microbial eczema. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(4):651–656. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2018/4/651>.
12. Бакулев АЛ, Кравченко СС, Мурашкин НН, Игонина ИА, Епифанова АЮ, Слесаренко НА. Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;6(98):98–104. Режим доступа: <https://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=253567>. Bakulev AL, Kravchenya SS, Murashkin NN, Igonina IA, Epifanova AYU, Slesarenko NA. Microbial eczema: new possibilities of combined topical therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;6(98):98–104. (In Russ.) Available at: <https://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=253567>.
13. Силина ЛВ, Шварц НЕ. Микробиом кожи при микробной экземе. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(1):49–55. <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801149>. Silina LV, Schwartz NE. Skin microbiome in microbial eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(1):49–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801149>.
14. Устинов МВ, Чаплыгин АВ. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):418–427. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>. Ustinov MV, Chaplygin AV. Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(4):418–427. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>.
15. Харди́кова СА. Эффективность и переносимость различных форм Акридерма ГК в ежедневной практике дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(5):55–61. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615555-61>. Khardikova SA. Efficacy and tolerability of various forms of Akriderm GK in routine dermatological practice. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2016;15(5):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615555-61>.
16. Ковалева ЮС, Комкина НГ. Микробная экзема – триггерные точки воздействия. *Медицинский совет*. 2023;17(2):37–44. <https://doi.org/10.21518/ms2022-031>. Kovaleva YuS, Komkina NG. Microbial eczema – trigger points of exposure. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-031>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Силина Лариса Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; s11ar@mail.ru

Information about the author:

Larisa V. Silina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; s11ar@mail.ru

Дирофиляриатоз человека: редкое заболевание или проблема современности?

О.В. Баковецкая¹, Е.Е. Жильцова^{1✉}, elen_egorovna@mail.ru, А.А. Терехина¹, Ю.А. Поминчук¹, С.О. Фирсова², Л.В. Мироненко¹

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

² Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко; 390005, Россия, Рязань, ул. Семашко, д. 3

Резюме

В статье представлено современное состояние проблемы дирофиляриатоза. Гельминтозная инфекция, вызываемая нематодами рода *Dirofilaria*, в основном является заболеванием плотоядных из семейства псовых и кошачьих. Люди считаются случайными хозяевами, у которых *Dirofilaria spp.*, чаще *D. repens*, редко достигают половой зрелости. Климатические условия территории – это один из определяющих факторов распространения трансмиссивных болезней. В связи с тем что в последние годы повсеместно наблюдается тенденция к повышению средних температур, данные изменения приводят к сдвигу и расширению ареала многих организмов, в том числе возбудителей и переносчиков различных заболеваний. Клиническая картина дирофиляриатоза человека, вызванного *D. repens*, чаще всего проявляется одной из двух клинических форм – подкожной и глазной, хотя по литературным данным встречаются случаи поражения других локализаций. В связи с тем что поражение органов зрения встречается у человека наиболее часто, представленный нами клинический случай является актуальным. Пациентка в рассмотренном нами клиническом случае постоянно проживала в одном из районов Рязанской области. Ландшафтно-природный комплекс данного региона с учетом наличия большого количества болотистых местностей, обилия водоемов и подходящих климатических условий создает благоприятную среду для развития насекомых семейства Culicidae (комары родов *Anopheles*, *Culex* и др.), являющихся трансмиссивными переносчиками различных заболеваний человека и животных, в том числе дирофиляриатоза. Сложный цикл паразита, возможность миграции в организме могут приводить к полиорганному поражению. В научных публикациях описаны случаи обнаружения дирофилярий в легких, сердце, мочеполовой системе. В связи с этим информированность врачей и пациентов о данном заболевании является весьма актуальной и позволит снизить вероятность пролонгации постановки правильного диагноза и проведения лечебных мероприятий.

Ключевые слова: дирофиляриатоз, гельминтозная инфекция, климатический фактор, распространение, микрофилярии

Для цитирования: Баковецкая ОВ, Жильцова ЕЕ, Терехина АА, Поминчук ЮА, Фирсова СО, Мироненко ЛВ. Дирофиляриатоз человека: редкое заболевание или проблема современности? *Медицинский совет.* 2023;17(23):351–357. <https://doi.org/10.21518/ms2023-428>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Human dirofilariasis: a rare disease or a problem of our time?

Olga V. Bakovetskaya¹, Elena E. Zhiltsova^{1✉}, elen_egorovna@mail.ru, Anna A. Terehina¹, Yulia A. Pominchuk¹, Svetlana O. Firsova², Larisa V. Mironenko¹

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

² Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 3, Semashko St., Ryazan, 390005, Russia

Abstract

The article presents the current state of the problem of dirofilariasis. Helminth infection caused by nematodes of the genus *Dirofilaria* is mainly a disease of carnivores from the canine and feline families. Humans are considered occasional hosts in which *Dirofilaria spp.*, more commonly *D. repens*, rarely reach sexual maturity. The climatic conditions of the territory are one of the determining factors for the spread of vector-borne diseases. Due to the fact that in recent years there has been a tendency to increase average temperatures everywhere, these changes lead to a shift and expansion of the ranges of many organisms, including pathogens and vectors of various diseases. The clinical picture of human dirofilariasis caused by *D. repens* most often manifests itself in one of two clinical forms - subcutaneous and ocular, although, according to the literature, there are cases of damage to other localizations. Due to the fact that damage to the organs of vision occurs most often in humans, the clinical case presented by us is relevant. The patient, in our clinical case, permanently lived in one of the districts of the Ryazan region. The landscape and natural complex of this region, taking into account the presence of a large number of wetlands, an abundance of water bodies and suitable climatic conditions, creates a favorable environment for the development of insects of the Culicidae family (mosquitoes of the genera *Anopheles*, *Culex*, etc.), which are transmissible carriers of various human and animal diseases, including dirofilariasis. The complex cycle of the parasite, the possibility of migration in the body can lead to multiple organ damage. Scientific publications describe cases of finding dirofilaria in the lungs, heart, and genitourinary system. In this regard, the awareness of doctors and patients about this disease is very relevant, and will reduce the likelihood of prolonging the correct diagnosis and treatment.

Keywords: dirofilariasis, helminthic infection, climatic factor, distribution, microfilariae

For citation: Bakovetskaya OV, Zhiltsova EE, Terehina AA, Pominchuk YuA, Firsova SO, Mironenko LV. Human dirofilariasis: a rare disease or a problem of our time? *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):351–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-428>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дирофиляриатоз – гельминтозная инфекция, которая вызывается нематодами рода *Dirofilaria*, являющимися паразитами плотоядных из семейства псовых и кошачьих. Это зоонозное и трансмиссивное заболевание, и люди считаются случайными хозяевами, у которых *Dirofilaria spp.* редко достигают половой зрелости. Описано более 40 видов дирофилярий, но заражение человека вызывают преимущественно два вида – *Dirofilaria repens* (чаще) и *Dirofilaria immitis* (реже) [1, 2]. Переносчиками служат самки различных видов комаров из семейства Culicidae, заражение происходит после укуса комара [3]. Дирофиляриатоз человека считается эндемическим заболеванием, которое исторически связано со Средиземноморьем, но в настоящее время из-за увеличения его распространенности все больше и больше стран считаются эндемичными регионами¹.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДИРОФИЛЯРИАТОЗА

Основным резервуаром *D. repens* являются собаки, они могут оставаться микрофиляремическими в течение месяцев или лет [2]. У комаров микрофилярии созревают до инфекционных личиночных стадий, которые могут передаваться новому хозяину в процессе укуса. Одним из определяющих факторов распространения трансмиссивных болезней выступают климатические условия территории. В последние годы повсеместно наблюдается тенденция к повышению средних температур. Такие изменения приводят к сдвигу и расширению ареалов многих организмов, в том числе возбудителей и переносчиков различных заболеваний. В странах с умеренным климатом дирофилярии являются единственными вызывающими заболевания человека гельминтами с трансмиссивным путем передачи [4]. Географическое распространение дирофилярий быстро меняется, о чем свидетельствует растущая распространенность в эндемичных районах Южной Европы, в ранее не затронутых странах Центральной Европы. В России распространенность заболевания сдвинулась с 54° с. ш. в регионы, находящиеся до 57° с. ш. [4, 5]. Анализ научной литературы показал, что на всей территории Российской Федерации регистрируются случаи заражения людей дирофиляриатозом. Исключение составляют северные регионы. Причем в течение последних 30 лет на территории России отмечают увеличение числа случаев заражения дирофиляриатозом. Если ранее данное заболевание регистрировалось

преимущественно в южных регионах (Астраханская, Волгоградская, Ростовская области, Краснодарский край и др.), то в последнее десятилетие случаи болезни были выявлены в областях с умеренным климатом (Московская, Рязанская, Липецкая, Нижегородская, Пензенская, Ивановская области, Урал, Сибирь и др.)². Так, за период 2013–2016 гг. больные дирофиляриатозом были выявлены в 61 из 85 субъектов Российской Федерации, причем на долю Южного и Приволжского федеральных округов приходится более 50% зарегистрированных больных.

По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Рязанской области в 2021 году», в регионе также были зарегистрированы единичные случаи дирофиляриатоза³. Схожесть климатических условий и географическое соседство Рязанской области с Московской, Пензенской и Нижегородской областями повышает вероятность распространения дирофиляриатоза на территории области и позволяет включить ее в прогнозируемую группу риска по данному гельминтозу. Также значимую роль в распространении инфекции сыграло введение в 2000 г. схемы перевозки домашних животных. Облегчение передвижения собак – носителей микрофилярий из эндемичных районов Европы могло способствовать распространению дирофиляриатоза.

Таким образом, текущие изменения климата (глобальное потепление) и глобальное перемещение считаются наиболее важными факторами распространения данного заболевания. Возникновение дирофиляриатоза человека также коррелирует с распространением компетентных видов-переносчиков и увеличением выживаемости паразитов в определенных районах.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ДИРОФИЛЯРИАТОЗА ЧЕЛОВЕКА

Клиническая картина дирофиляриатоза человека, вызванного *D. repens*, чаще всего проявляется одной из двух клинических форм – подкожной и глазной, хотя по литературным данным встречаются случаи поражения различных анатомических локализаций, таких как легкие, слизистая оболочка рта, головной мозг, яички и т. д. [6, 7].

Подкожные формы представляют собой гиперемию, отек и образование узлов в подкожной клетчатке размером около 1 см. Узлы могут располагаться на различных участках тела человека, однако преобладают изменения поверхностных тканей лицевых отделов, кожи голени, мягких тканей кистей [8]. Субъективно могут беспокоить болезненность и зуд.

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Рязанской области в 2021 году». Режим доступа: <http://62.rospotrebnadzor.ru/content/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-7>.

² Там же.

³ Там же.

Глазной дирофиляриатоз в основном проявляется в субконъюнктивальной форме, которая относительно легко диагностируется и подвергается лечению хирургическим путем. Однако если вовремя не диагностировать паразита, он может мигрировать в пери-, внутри- или ретроокулярное пространство, что становится серьезной диагностической и терапевтической проблемой [3, 9]. Осложнения заболевания включают нарушение зрения, глаукому, отслойку сетчатки, помутнение стекловидного тела, потерю остроты зрения и даже слепоту [3].

Следует отметить, что сложный цикл паразита, возможность миграции в организме могут приводить к полиорганному поражению. В научных публикациях описаны случаи обнаружения дирофилярий в легких, сердце, мочеполовой системе [2, 10].

В настоящее время в Российской Федерации не существует клинических рекомендаций по дирофиляриатозу. Диагностика заболевания в большинстве случаев основывается на визуальном обнаружении, комплексном анализе географических, эпизоотологических и эпидемиологических данных и клинических проявлений. Применяется морфологическое исследование возбудителя и (или) исследование методом амплификации нуклеиновых кислот после хирургического удаления паразита [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В клинической практике при дирофиляриатозе наиболее часто встречается поражение кожи и органов зрения. Представленный нами клинический случай – прямое тому подтверждение. Недостаточная информированность врачей и пациентов о данном заболевании пролонгирует возможности постановки правильного диагноза и проведения лечебных мероприятий.

Жительница Рязанской области, 73 года, обратилась к дежурному офтальмологу в Областную клиническую больницу им. Н.А. Семашко города Рязани в декабре 2022 г. с жалобами на покраснение, зуд, жжение, чувство дискомфорта в правом глазу.

Анамнез. Изменения в области правого глаза беспокоят женщину с начала апреля 2022 г. Первичный осмотр пациентки был проведен офтальмологом в лечебном учреждении Нижегородской области, дано направление на оперативное удаление гельминта по месту жительства. Пациентка обратилась в пункт неотложной офтальмологической помощи Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко города Рязани через 7 мес. после первичного осмотра.

Объективно. Под конъюнктивой правого глаза хорошо визуализируемый гельминт. Острота зрения правого глаза с коррекцией 0,7. Обнаружен небольшой отек слизистой в нижневнутреннем отделе, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага чистая, радужка спокойная, реакция зрачка на свет живая, хрусталик – начальные помутнения, на глазном дне диск зрительного нерва розовый, границы четкие, выраженное сужение сосудов за счет утолщенных стенок, сосудистый пучок не изменен, сетчатка прилежит на всем участке.

На основании данных анамнеза и клинической картины заболевания установлен диагноз «другие виды филяриатоза, дирофиляриатоз», код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – B74.8.

В операционной пункта неотложной офтальмологической помощи Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко города Рязани дежурным врачом-офтальмологом произведена операция – удаление паразита из переднего сегмента глаза, ушивание раны конъюнктивы на правом глазу.

Ход оперативного вмешательства: под местной анестезией во внутреннем углу у лимба конъюнктивы отсепарована от склеры, произведена ревизия. Субконъюнктивально обнаружен неподвижный паразит в виде свернутой белой ниточки длиной 95 мм и диаметром 0,55 мм на фоне конъюнктивальной инъекции и хемоза (рис. 1).

Паразит спаян с конъюнктивой, извлечен пинцетом фрагментами. Рана конъюнктивы санирована, герметично ушита узловыми швами. В конъюнктивальную полость заложена антибактериальная глазная мазь. Монокулярно зафиксирована асептическая повязка.

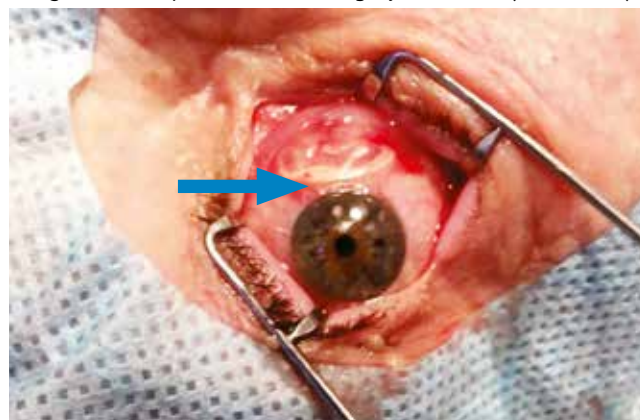
В послеоперационном периоде пациентке назначено антибактериальное, противовоспалительное местное консервативное лечение: глазные капли тобрамицин 0,3% + дексаметазон 0,1% по 1 капле 3 раза в день в течение 7 дней; мазь 1% тетрациклиновая глазная 1 раз в день на ночь 7 дней; внутрь цетиризин 10 мг 1 табл. 1 раз в день 7 дней.

Рекомендовано наблюдение у офтальмолога по месту жительства, в плановом порядке консультация инфекциониста. Через 2 нед. амбулаторно под местной анестезией швы с конъюнктивы сняты. В послеоперационном периоде жалоб нет, офтальмологический статус без осложнений: сохранена высокая острота зрения правого глаза с коррекцией 0,8, правый глаз спокоен, среды прозрачные, рефлекс розовый.

Удаленный в ходе хирургического вмешательства гельминт (рис. 2) был отправлен для морфологического исследования на кафедру биологии Рязанского государственного медицинского университета.

Стадию развития, видовую принадлежность дирофилярии устанавливали по морфологическим характеристикам,

- **Рисунок 1.** Пациентка перед оперативным вмешательством: гельминт (синяя стрелка)
- **Figure 1.** The patient before surgery: helminth (blue arrow)



● **Рисунок 2.** Удаленный гельминт
 ● **Figure 2.** Remote helminth



указанным в определителе [11]. Проводили морфологическое и паразитологическое исследование удаленного гельминта с определением вида, пола, размера тела, изучением степени зрелости половой системы и дополнительным исследованием матки половозрелой самки на наличие или отсутствие в ней микрофилярий. Полученная на исследование особь имела нитевидное тело молочного цвета, ширина составила 0,55 мм, длина – 95 мм. Кутикула очень толстая, имела выраженную продольную и нежную поперечную исчерченность. Половые признаки не сформированы. На этом основании было установлено, что исследуемый гельминт – *D. repens* в стадии личинки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка в рассмотренном нами клиническом случае постоянно проживала в Ермишинском районе Рязанской области. Рязанская область располагается в центре Европейской части России. Климат области умеренно-континентальный, средняя температура января –10 °С, июля – +20 °С. В год в среднем выпадает 500 мм осадков. На территории области сложился уникальный ландшафтно-природный комплекс. Здесь располагаются зоны смешанных лесов в центральной части, широколиственные леса и ковыльные степи – на юге, европейская тайга – на севере. Для севера Рязанской области характерны многочисленные болота. На территории области находится более 500 крупных естественных водоемов с большими сапропелевыми отложениями [11]. Реки области относятся главным образом к бассейну реки Оки, для них характерно высокое весеннее половодье. Обилие водоемов и подходящие климатические условия создают благоприятную среду для развития насекомых семейства Culicidae (комары родов *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*, *Ochlerotatus*, *Stegomyia*, *Culiseta*), являющихся трансмиссивными переносчиками различных заболеваний человека⁴.

Полный жизненный цикл *D. repens* включает пять личиночных стадий с предпатентным периодом примерно 6–9 мес. [1]. Личинки достигают инвазионной стадии

в разные сроки в зависимости от условий окружающей среды, в первую очередь от температуры. Продолжительность сроков развития личинок филярий в комарах может колебаться от 10 до 30 дней. Для развития личинок филярий до инвазионной стадии в комарах-переносчиках необходима так называемая сумма эффективных температур 130 °С [2, 8].

Сезон заражения окончательного хозяина инвазивными личинками дирофилярий на территории Российской Федерации продолжается с апреля-мая по сентябрь-октябрь с некоторыми колебаниями в зависимости от географической зоны. В средней полосе Европейской части России во второй половине мая первыми появляются перезимовавшие комары рода *Anopheles* и олиготермофильные *Aedes*. Численность комаров в этот период невысокая. Весь июнь идет ее нарастание за счет выплода мезотермофильных и термофильных видов рода *Aedes*, *Ochlerotatus*, *Anopheles*, *Stegomyia*, *Culiseta*, *Culex*. Максимум численности потенциальных переносчиков отмечается в июле-августе, когда регистрируется активность комаров всех вышеуказанных родов. В передаче возбудителей дирофиляриатоза могут участвовать разные виды комаров, сменяя друг друга в течение сезона передачи. Риск заражения человека приурочен к периоду максимальной активности комаров, например, на юге России это конец весны и начало осени, когда погодные условия сезона передачи наиболее благоприятны как для переносчика, так и для развития в нем инвазионной личинки. Обычно человек заражается во время сельскохозяйственных работ, отдыха на природе (дача, рыбалка, охота, туризм и т.д.), но только в тех местностях, где есть разнообразные по составу популяции комаров, зараженные животные и климатические условия, благоприятные для развития инвазионных личинок [9, 12, 13].

Так как первые симптомы заражения у пациентки проявились в апреле, то с большой долей вероятности можно предположить, что заражение произошло в сентябре-октябре 2021 г. на территории Рязанской области, так как она никуда не выезжала, т. е. почти за 6 мес. до обращения к врачу.

Развитие паразита зависит от наличия компетентных видов комаров, подходящих хозяев, взрослых самцов и самок *D. repens* и наличия бактериального эндосимбионта в гельминте *Wolbachia sp.*, необходимого для успешной линьки и эмбриогенеза филярий. Однако в большинстве случаев инфекционные личинки обнаруживаются иммунной системой организма окончательного хозяина, что приводит к уничтожению паразита до того, как заражение будет распознано. Как показано выше, основную категорию заболевших составляют лица старше 50 лет. Это может быть связано с тем, что пострепродуктивный период онтогенеза характеризуется снижением защитных механизмов организма, что способствует выживаемости личинки гельминта [5]. Пациентка, рассмотренная в нашем клиническом случае, как раз относится к этой возрастной группе. Выжившие в организме человека личинки могут линять в предвзрослого и взрослого червя [11]. Однако ткани человека для дирофилярий

⁴ Правительство Рязанской области. Общие сведения о Рязанском крае. Режим доступа: <https://ryazan.gov.ru/ryazan/>.

являются все-таки чужеродной средой, в которой они редко развиваются до половозрелого состояния. Так, изъятый из конъюнктивы глаза нашей пациентки гельминт находился в личиночной стадии онтогенеза.

Развитие *D. repens* в половозрелого червя у людей, согласно научным данным, встречается редко. Наборы антигенов как от *D. repens*, так и от их эндосимбионта *Wolbachia sp.* стимулируют специфические иммунологические реакции, которые блокируют полное развитие гельминта в организме человека [1, 6]. По этой причине люди считаются тупиковыми хозяевами для этих гельминтов.

До недавнего времени многие этапы жизненного цикла *D. repens* в организме человека оставались неизвестными. В частности, оставалось неясным, возможно ли спаривание половозрелых диروفиллярий с постоянным отрождением микрофилярий, были неизвестны пути миграции личинок и, соответственно, механизм их проникновения во внутренние органы, сроки достижения ими половозрелой стадии и локализации неполовозрелых гельминтов. Имеются наблюдения лишь об обнаружении единичных половозрелых особей гельминта и редкие находки единичных микрофилярий в крови и жидкости капсул, содержащих взрослую филярию [2]. И только в последние годы отечественными авторами установлено и лабораторно подтверждено нахождение микрофилярий *D. repens* в кровеносном русле человека [10].

Инвазия *D. repens* проявляется локальным воспалением преимущественно в подкожных и глазных тканях. Симптомы обычно слабо выражены и проходят вскоре после хирургического удаления червя [3, 14]. В случае глазного диروفилляриоза, как у рассмотренной нами пациентки, нематода считается мигрирующей и не захваченной защитными механизмами хозяина. В глазу черви *Dirofilaria* могут присутствовать в веке, конъюнктиве, но чаще всего субконъюнктивально [14, 15]. В клиническом случае локализация гельминта была в конъюнктиве правого глаза, что соответствует общей картине проявления глазного диروفилляриоза. Наличие паразита в глазных структурах клинически проявляется в основном зудом и воспалительной реакцией, жжением, болью в глазах и ощущением постороннего предмета в глазу и обычно сопровождается покраснением. Это может привести к нарушению зрения пациента, вызывает головную боль. Гельминты встречаются в виде кистозного поражения или непосредственно видны.

Наиболее серьезные осложнения диروفилляриоза связаны с проникновением *D. repens* в глазное яблоко и сетчатку глаза, что может вести к слепоте [3, 15]. Также отмечены случаи миграции в брюшную полость, интрадуральное пространство и развитие менингоэнцефалита [16]. В последние годы отмечается увеличение числа случаев миграции *D. repens* во внутренние органы. В литературе описаны единичные случаи отхождения *D. repens* при кашле и со стулом у пациентов, не имевших никаких клинических признаков болезни, что указывает на возможность миграции диروفиллярий в верхние дыхательные пути и кишечник. Особую проблему составляет миграция *D. repens* в легкие. Описаны аутохтонные случаи

диروفилляриоза легких с развитием плеврита и опухолевидных образований в легких [17]. Как правило, *D. repens* мигрируют под кожу век, головы, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, реже – в молочные железы, а также в слизистые [18]. Описаны случаи локализации гельминта в ротовой полости. Диروفиллярии могут мигрировать в мужские (мошонку и penis) и женские (яичники) половые органы [16].

Среди удаленных гельминтов около 80% составляли самки, более 70% из них не достигли половозрелости. Хотя человек является тупиковым хозяином, полностью исключить микрофиляриемии нельзя. Часть самок достигает половозрелости, и в научной литературе уже описано несколько случаев микрофиляриемии [1, 2, 16–18]. Именно поэтому необходимо полноценное морфологическое и паразитологическое исследование удаленного гельминта, в случае обнаружения микрофилярий в матке оплодотворенной самки целесообразно проведение многократного обследования пациента с применением методов обогащения для исследования венозной крови. В ряде случаев необходимое исследование не выполняется вовсе [5]. Образование микрофилярий происходит при наличии половозрелых особей, и это будет характеризовать гельминта как адаптированного. Адаптированные виды гельминтов, как правило, органоспецифичны и локализуются в определенных органах и системах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство видов гельминтов, инфицирующих человека, адаптированы к нему, и человек участвует в цикле развития гельминта в качестве окончательного или реже промежуточного хозяина. Поэтому с клинической позиции их можно условно разделить на кишечные, легочные, гельминты гепатобилиарной, кровеносной, мочеполовой системы и т. д. Практически нет таких органов и систем, в которых не могли бы локализоваться гельминты. На основании полученных нами данных и анализа литературы можно сказать, что в настоящее время происходит процесс адаптации *D. repens* к человеку как к дефинитивному хозяину. Таким образом, с проблемой диагностики и лечения диروفилляриоза могут столкнуться врачи – специалисты разных областей: офтальмологи, хирурги, дерматовенерологи, эпидемиологи, кардиологи и др. Кроме этого, их усилия должны быть объединены для эффективного ведения пациента при осложненном диروفилляриозе. Это диктует необходимость осведомленности врачебного сообщества об этом гельминтозе как о полиорганном. Единственным методом лечения диروفилляриоза у человека является хирургическое удаление паразита с последующим гистологическим исследованием. Данный способ удаления диروفиллярии является малоинвазивным, позволяет сохранить целостность нематоды, что создает благоприятные условия для ее идентификации, а также быстрой реабилитации пациента. 

Поступила / Received 10.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 31.07.2023
Принята в печать / Accepted 31.07.2023

Список литературы / References

- Pupić-Bakrač A, Pupić-Bakrač J, Beck A, Jurković D, Polkinghorne A, Beck R. *Dirofilaria repens* microfilaraemia in humans: Case description and literature review. *One Health*. 2021;13:100306. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100306>.
- Бронштейн АМ, Малышев НА, Жаров СН, Федянина ЛВ, Фролова АА, Супряга ВГ, Лучшев ВИ. Первый в России аутохтонный случай выявления длительной микрофиляриемии *Dirofilaria repens* и первый опыт комбинированной терапии диروفилариоза *repens*. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;18(3):47–52. <https://doi.org/10.17816/EID40741>.
Bronstein AM, Malyshev NA, Zharov SN, Fedyanina LV, Frolova AA, Supryaga VG, Luchshev VI. A first autochthonous human case of the long-standing microfilaraemia due to *Dirofilaria repens* in Russia and a first experience of combined therapy of dirofilariasis *repens*. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013;18(3):47–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/EID40741>.
- Ondříška F, Boldiš V, Stanislavová M, Antolová D, Míterpáková M, Hanáček A et al. Ocular *Dirofilaria* after Clinically Manifested Subcutaneous Migration of the Parasite: A Case Report. *Iran J Parasitol*. 2020;15(1):147–152. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v15i1.2539>.
- Супряга ВГ, Дарченкова НН, Бронштейн АА, Лебедева МН, Ястреб ВБ, Иванова ТН и др. Дирофиляриозы в Московском регионе – зоне низкого риска передачи инвазии. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2011;1(3):3–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/undofj>.
Supryaga VG, Darchenkova NN, Bronstein AA, Lebedeva MN, Yastreb VB, Ivanova TN et al. *Dirofilaria* in the Moscow region is a zone of low risk of infection transmission. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2011;1(3):3–7. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/undofj>.
- Возлюбленный ДЕ, Возлюбленный ЕИ, Неласов НЮ. Диагностика и лечение диروفилариоза мягких тканей нижних конечностей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;4(81):81–85. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016481-85>.
Vozlyublenny DE, Vozlyublenny EI, Nelason NYu. Diagnosis and treatment of dirofilariasis of soft tissue of the lower extremities. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;4(81):81–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016481-85>.
- Бронштейн АМ, Федянина ЛВ, Малышев НА, Кочергин НГ, Давыдова ИВ, Бурова СВ и др. Дирофиляриоз человека, вызываемый *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens*, – мигрирующий гельминтоз кожи и внутренних органов: новые данные о «старой» болезни. Анализ собственных наблюдений и обзор литературы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016;21(3):157–165. <https://doi.org/10.17816/EID40924>.
Bronstein AM, Fedyanina LV, Malyshev NA, Kochergin NG, Davydova IV, Burova SV et al. Human *Dirofilaria repens* – migratory cutaneous and visceral helminthiasis: new data of “the old” disease. Analysis of cases and review. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2016;21(3):157–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/EID40924>.
- Морозова ЛФ, Тихонова ЕО, Зотова МА, Сергиев ВП, Тумольская НИ, Супряга ВГ и др. Дирофиляриозы: клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(4):90–96. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-14014>.
Morozova LF, Tikhonova EO, Zotova MA, Sergiev VP, Tumolskaya NI, Supryaga VG et al. Human dirofilariasis: clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(4):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-14014>.
- Криворотова ЕЮ, Нагорный СА. Область применения температурных ЕРД-моделей диروفилариоза. *Российский паразитологический журнал*. 2016;38(4):488–495. <https://doi.org/10.12737/23072>.
Krivorotova EYu, Nagornyy SA. Areas of application of temperature based DDU models for dirofilariasis. *Russian Journal of Parasitology*. 2016;38(4):488–495. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/23072>.
- Морозов ЕН, Супряга ВГ, Ракова ВМ, Морозова ЛФ, Жукова ЛА. Дирофиляриоз человека: клинико-диагностические признаки и методы диагностики. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2014;2(13):13–17. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tsfsvd>.
Morozov EN, Supryaga VG, Rakova VM, Morozova LF, Zhukova LA. Human dirofilariasis: clinical and diagnostic signs and diagnostic methods. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2014;2(13):13–17. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tsfsvd>.
- Федянина ЛВ, Шатова СМ, Ракова ВМ, Шайтанов ВМ, Лебедева МН, Фролова АА и др. Микрофиляриемия при диروفилариозе человека, вызванная *Dirofilaria repens* Railliet Henry, 1911. Описание случая. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2013;2(3):3–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tzckyj>.
Fedyanina LV, Shatova SM, Rakova VM, Shaitanov VM, Lebedeva MN, Frolova AA et al. Microfilariaemia in human dirofilariasis caused by *Dirofilaria repens* Railliet Henry, 1911. Case report. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2013;2(3):3–7. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tzckyj>.
- Морозов ЕН, Лебедева МН, Ганушкина ЛА, Бронштейн АМ, Тумольская НИ, Мазманян МВ и др. Профилактика диروفилариоза: методические указания. М.; 2018. 32 с. Режим доступа: https://standartgost.ru/g/MY_3.23469-17.
- Линовицкая АА, Сайтханов ЭО, Концевая СЮ. Особенности эпидемиологии распространения гельминтозных инвазий среди взрослых и детей на территориях Московской и Рязанской областей. *Вестник Рязанского государственного агротехнологического университета им. П.А. Костычева*. 2019;2(42):140–145. Режим доступа: http://vestnik.rgatu.ru/archive/2019_2.pdf.
Linovitskaya AA, Saykhanov EO, Kontsevaya SYu. Features of the epidemiology of the spread of helminthic invasions among adults and children in the territories of the Moscow and Ryazan regions. *Herald of Ryazan State Agrotechnological University Named after P.A. Kostychev*. 2019;2(42):140–145. (In Russ.) Available at: http://vestnik.rgatu.ru/archive/2019_2.pdf.
- Малышева НС, Гладких КА. Кровососущие комары (Diptera: Culicidae) как возможное звено в трансмиссии возбудителей некоторых заболеваний человека на территории Курской области. *Auditorium*. 2014;4(4):43–50. Режим доступа: https://api-mag.kursksu.ru/api/v1/get_pdf/1303.
Malysheva NS, Gladikh KA. Blood-sucking mosquitoes (Diptera: Culicidae) as a possible link in the transmission of pathogens of some human diseases in the Kursk region. *Auditorium*. 2014;4(4):43–50. (In Russ.) Available at: https://api-mag.kursksu.ru/api/v1/get_pdf/1303.
- Klintebjerg K, Petersen E, Pshenichnaya NY, Ermakova LA, Nagorny SA, Larsen CS. Periorbital *Dirofilaria repens* imported to Denmark: A human case report. *IDCases*. 2014;2(1):25–26. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2014.12.001>.
- Gopinath TN, Lakshmi KP, Shaji PC, Rajalakshmi PC. Periorbital dirofilariasis-clinical and imaging findings: live worm on ultrasound. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(6):298–300. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.114111>.
- Прохоренков ВИ, Гузей ТН, Ашмарина ЕМ, Толстикова НБ, Анисимова ЕН, Осолков ЕО. Дирофиляриоз: два клинических случая. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(5):32–37. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514532-36>.
Prokhoronkov VI, Guzey TN, Ashmarina EM, Tolstikhina NB, Anisimova EN, Oskolkov EO. *Dirofilaria*: two clinical cases. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(5):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201514532-36>.
- Ferrari PA, Grisolia A, Reale S, Liotta R, Mularoni A, Bertani A. A rare case of human pulmonary dirofilariasis with nodules mimicking malignancy: approach to diagnosis and treatment. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13019-018-0750-5>.
- Momčilović S, Gabrielli S, Golubović M, Smilić T, Krstić M, Đenić S et al. Human dirofilariasis of buccal mucosa – First molecularly confirmed case and literature review. *Parasitol Int*. 2019;73:101960. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2019.101960>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – О.В. Баковецкая, Е.Е. Жильцова

Написание текста – О.В. Баковецкая, Е.Е. Жильцова, А.А. Терехина, Ю.А. Поминчук, С.О. Фирсова, Л.В. Мироненко

Сбор и обработка материала – О.В. Баковецкая, Е.Е. Жильцова, А.А. Терехина, Ю.А. Поминчук

Статистическая обработка – О.В. Баковецкая, Е.Е. Жильцова

Редактирование – О.В. Баковецкая, Е.Е. Жильцова

Contribution of authors:

Concept and design of the study – Olga V. Bakovetskaya, Elena E. Zhiltsova

Text writing – Olga V. Bakovetskaya, Elena E. Zhiltsova, Anna A. Terehina, Yulia A. Pominchuk, Svetlana O. Firsova, Larisa V. Mironenko

Data collection and processing – Olga V. Bakovetskaya, Elena E. Zhiltsova, Anna A. Terehina, Yulia A. Pominchuk, Svetlana O. Firsova

Statistical processing of the data – Olga V. Bakovetskaya, Elena E. Zhiltsova

Editing – Olga V. Bakovetskaya, Elena E. Zhiltsova

Информация об авторах:

Баковецкая Ольга Викторовна, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-8102-4463>; bakov.olga@mail.ru

Жильцова Елена Егоровна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>; elen_egorovna@mail.ru

Терехина Анна Александровна, к.б.н., старший преподаватель кафедры биологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-4824-5918>; terexina.ania1986@yandex.ru

Поминчук Юлия Александровна, к.б.н., старший преподаватель кафедры биологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0009-0008-7155-447X>; Ulok62@yandex.ru

Фирсова Светлана Олеговна, врач-офтальмолог, Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко; 390005, Россия, Рязань, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0009-0004-5088-9247>; mironenko2212@mail.ru

Мироненко Лариса Викторовна, к.м.н., доцент кафедры глазных болезней, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0009-0003-0834-8140>; mironenko2212@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Bakovetskaya, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Biology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8102-4463>; bakov.olga@mail.ru

Elena E. Zhiltsova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9406-6841>; elen_egorovna@mail.ru

Anna A. Terehina, Cand. Sci. (Biol.), Senior Lecturer, Department of Biology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4824-5918>; terexina.ania1986@yandex.ru

Yulia A. Pominchuk, Cand. Sci. (Biol.), Senior Lecturer, Department of Biology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7155-447X>; Ulok62@yandex.ru

Svetlana O. Firsova, Ophthalmologist, Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 3, Semashko St., Ryazan, 390005, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-5088-9247>; mironenko2212@mail.ru

Larisa V. Mironenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Eye Diseases, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0834-8140>; mironenko2212@mail.ru

Перспективы применения побегов курильского чая кустарникового в реабилитации пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями

А.В. Требухов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0538-8783>, avtmed@mail.ru

М.В. Горячева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7139-5332>, goryachevamarina@mail.ru

¹ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

² Детская городская поликлиника № 5; 656037, Россия, Алтайский край, Барнаул, ул. Чеглецова, д. 19

Резюме

Введение. Часто и длительно болеющие (ЧДБ) дети – актуальная проблема педиатрии. Представляет интерес рассмотреть возможность реабилитации ЧДБ детей с использованием местных природных ресурсов региона.

Цель. Изучить клинико-иммунологические показатели детей – жителей Алтайского края, часто подверженных острым респираторным заболеваниям, и влияние на указанные показатели фиточая из побегов *Pentaphylloides fruticosa*, применяемого в комплексной терапии и реабилитации ЧДБ детей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 49 детей в возрасте от 3,5 до 7 лет обоего пола, состоящих в диспансерной группе ЧДБ детей. В ходе исследования проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации, а также комплексное клинико-лабораторное, микробиологическое и паразитологическое обследование, определение иммунного статуса. В проспективном когортном исследовании оценивалось влияние применения фиточая из побегов *Pentaphylloides fruticosa* на клинико-иммунологические показатели ЧДБ детей, в составе комплексной терапии препаратами лизатов бактерий и индукторов эндогенного интерферона.

Результаты. В возрастно-половой структуре ЧДБ детей преобладают дети дошкольного возраста (до 70%), преимущественно мужского пола (53%), имеющие отягощенный анамнез (31%). Частые эпизоды респираторных заболеваний не являются следствием иммунной недостаточности и развиваются на фоне ассоциированной, персистирующей вирусно-бактериальной инфекции, протекающей на фоне транзиторной функциональной нестабильности иммунной системы. Проведенный количественный анализ иммунограмм показал достоверную иммунокорригирующую роль экстракционных препаратов *Pentaphylloides fruticosa* в сравнении с исходными показателями.

Выводы. Проведенное клинико-иммунологическое исследование не выявило достоверных клинически значимых нарушений иммунитета у ЧДБ детей – жителей Алтайского края. Вместе с тем применение экстракционных препаратов *Pentaphylloides fruticosa* оказывает достоверное иммунокорригирующее действие на показатели иммунной системы и может рассматриваться как важный компонент в составе комплексной реабилитации у ЧДБ детей с возраста 3,5 года.

Ключевые слова: часто и длительно болеющие дети, иммунный статус, факторы риска, микробная флора слизистых оболочек носоглотки, курильский чай, *Pentaphylloides fruticosa*

Благодарности. Работа выполнена в рамках гранта на проведение научных исследований по изучению природных лечебных ресурсов региона и разработке методик их применения и сохранения, выявлению перспективных территорий для развития санаторно-курортной отрасли в Алтайском крае (регистрационный номер темы в системе ЕГИСУ НИОКТР 123062100038-8). Авторы выражают благодарность коллективу КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 5, г. Барнаул» за помощь в написании статьи.

Для цитирования: Требухов АВ, Горячева МВ. Перспективы применения побегов курильского чая кустарникового в реабилитации пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. *Медицинский совет.* 2023;17(23):358–368. <https://doi.org/10.21518/ms2023-452>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the application of kuril tea shoots in rehabilitating patients with frequently and long-term respiratory virus diseases

Andrey V. Trebukhov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0538-8783>, avtmed@mail.ru

Marina V. Goryacheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7139-5332>, goryachevamarina@mail.ru

¹ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 127051, Russia

² Children's city polyclinic No. 5; 19, Chegletsova St., Barnaul, 656037, Russia

Abstract

Introduction. Frequently and long-term ill children are an urgent problem in pediatrics. It is of interest to take into account the possibility of rehabilitation of frequently and long-term ill children using the natural resources of the region.

Objective. To study the clinical and immunological parameters of children - residents of the Altai Territory, who are often prone to acute respiratory diseases, and the effect on these indicators of herbal tea from the shoots of *Pentaphylloides fruticosa*, used in complex therapy and rehabilitation of frequently and long-term ill children.

Materials and methods. The study involved 49 children aged 3.5 to 7 years of both sexes, who are in the dispensary group of frequently and long-term ill children. During the study, a retrospective analysis of primary medical documentation was carried out, as well as a comprehensive clinical and laboratory, microbiological and parasitological examination, and determination of the immune status. In a prospective cohort study, the effect of the use of herbal tea from the shoots of *Pentaphylloides fruticosa* on the clinical and immunological parameters of frequently and long-term ill children was evaluated as part of complex therapy with bacterial lysates and endogenous interferon inducers.

Results. The age-sex structure of frequently and long-term ill children is dominated by children of preschool age (up to 70%), mostly males (53%), who have a burdened anamnesis (31%). Frequent episodes of respiratory diseases are not a consequence of immune deficiency and develop against the background of an associated, persistent viral and bacterial infection that occurs against the background of transient functional instability of the immune system. The quantitative analysis of immunograms showed a significant immunocorrective role of *Pentaphylloides fruticosa* extraction preparations in comparison with baseline values.

Conclusions. The conducted clinical and immunological study did not reveal any significant clinically significant disorders of the immune system in frequently and long-term ill children - residents of the Altai Territory. At the same time, the use of extractive preparations of *Pentaphylloides fruticosa* has a significant immunocorrective effect on the parameters of the immune system and can be considered as an important component in the complex rehabilitation of frequently and long-term ill children from the age of 3.5 years.

Keywords: frequently and long-term ill children, immune status, risk factors, microbial flora of the mucous membranes of the nasopharynx, Kuril tea, *Pentaphylloides fruticosa*

Acknowledgment. The work was carried out within the framework of a grant for conducting scientific research on the study of the natural healing resources of the region and the development of methods for their use and conservation, the identification of promising areas for the development of the sanatorium and resort industry in the Altai Territory (R&D public accounting No. 123062100038-8). The authors express their gratitude to the staff of the Children's City Polyclinic No. 5 of Barnaul city for help in writing the article.

For citation: Trebukhov AV, Goryacheva MV. Prospects for the application of kuril tea shoots in rehabilitating patients with frequently and long-term respiratory virus diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):358–368. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-452>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальной темой в педиатрии остается проблема часто и длительно болеющих детей (ЧДБ). ЧДБ – это особая группа детей, заболеваемость которых острыми респираторными инфекциями вирусного и/или бактериального происхождения выше, чем у их сверстников [1, 2]. Согласно определению ВОЗ, к ЧДБ относят пациентов, которые перенесли от 6 до 12–15 эпизодов ОРЗ (ОРВИ) за год. В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов в 1986 г. предложили характеристику ЧДБ детей по количеству эпизодов перенесенного ОРЗ [3]. Для детей до 1-го года – это 4 и более эпизодов ОРЗ в год; для детей до 3 лет – 6 и более эпизодов заболеваний в год; для 4–5 лет – 5 и более эпизодов ОРЗ в год, а для детей старше 5 лет – соответственно 4 и более эпизодов ОРЗ за год.

В литературе для детей старше 3 лет в качестве критерия для включения в группу ЧДБ предложено использовать инфекционный индекс (ИИ):

$$\text{ИИ} = \frac{\sum \text{случаев заболевания ОРЗ за год}}{\text{Возраст ребенка в годах}}$$

В норме ИИ составляет 0,2–0,3 ед, а в случае детей из группы ЧДБ он равен 1,1–3,5 [1].

Следует отметить, что рецидивирующие инфекции дыхательных путей являются одной из наиболее частых причин обращений к педиатрам, аллергологам-иммунологам и лор-врачам, кроме того, являются причиной госпитализаций в стационары. Проблема заболеваемости ЧДБ детей приобретает чрезвычайно значимый характер, и прежде всего в осенне-зимний период, когда дети начинают активно посещать детские дошкольные учреждения (ДДУ), а у школьников возрастают учебные нагрузки, связанные с «вработыванием» после относительно долгих летних каникул, или наоборот, с завершением учебного года. Утомление, нарушение режима дня, увеличение количества плотных контактов в закрытых коллективах (особенно в ДДУ) и сезонное повышение заболеваемости ОРЗ/ОРВИ способствуют тому, что дети начинают чаще болеть острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [2]. Необходимо отметить, что актуальность данной проблемы связана не только с ее исключительно медицинскими аспектами, но и общественными, так называемыми «социально-психологическими» и даже экономическими проблемами. Связано это с тем, что члены семьи, осуществляющие уход за больным ребенком (как показывает практика, это не только матери, но и отцы, реже другие члены семьи), вынуждены в этом

случае длительное время находиться на больничном, что приводит к вынужденной безработице и, как следствие, к нарастающей социальной, психологической и материальной неудовлетворенности, повышению конфликтности в семье и обществе [3–5]. Так, по данным Г.С. Аvezова, М.Л. Бабаян и соавт., «в ясельных и младших группах детских дошкольных учреждений доля ЧДБ детей может превышать 50%» [1, 2], тогда как среди школьников эта доля составляет примерно 10%, постепенно снижаясь до 3–5% в старших классах [3, 4].

Частые простудные заболевания ребенка представляют собой результат действия комплекса факторов как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Здесь имеет место как запаздывание развития систем организма (прежде всего иммунной), так и анатомо-физиологические особенности респираторного тракта у детей (строение бронхов, особенности сурфактантной системы, системы мукоцилиарного клиренса и др.). Как следует из литературных источников, частому развитию заболеваний у детей способствуют как индивидуальные психофизиологические факторы, включающие в себя нарушение адаптационных возможностей организма ребенка к нагрузкам (например, при выполнении школьной программы), так и разнообразные вегетативные дисфункции [4, 5]. Необходимо отметить и негативную роль воздействия неблагоприятных факторов перинатального периода (недоношенность, внутриутробные инфекции, гипотрофия, анемия, рахит), раннее искусственное вскармливание, перинатальную энцефалопатию. В настоящее время указывается и роль наследственных факторов в этом процессе. Так, например, в работе А.В. Казаковой в 2019 г. была показана роль полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в группе с повышенным риском рецидивирующих респираторных заболеваний у детей [6]. Среди эндогенных факторов следует отметить и роль всевозможных атопий, часто встречающихся у ЧДБ, которые сопровождаются разнообразными иммунными нарушениями. Так, известно, что дети с респираторными аллергиями и аллергодерматозами чаще подвержены рецидивирующим респираторным инфекциям. В литературе обсуждается и роль дисбиозов слизистых, кожи, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и иной локализации, роли MALT и BALT систем в этом процессе, указывая на имеющиеся в той или иной мере изменения иммунологической реактивности организма [4, 5, 7, 8]. Принято считать, что среди экзогенных факторов значительная роль отводится и так называемым социальным факторам, в том числе уровню санитарной культуры семьи (дефекты ухода за детьми; отсутствие закаливания; занятия физической культурой; нерациональное питание; нарушение режима дня; низкий уровень материального благополучия и социально-бытовых условий семьи; раннее начало посещения детьми ДДУ).

Экологические факторы также способны влиять на состояние иммунной системы ребенка. Например, инсоляция и роза ветров оказывают влияние на присутствие в воздухе аэрополлютантов, высокие концентрации которых также

способствуют развитию различных аллергозов, повышению заболеваемости ОРВИ у детей и как следствие увеличению числа часто и длительно болеющих детей.

С другой стороны, например, минеральный состав почв и воды в регионе также оказывает влияние на доступность минеральных веществ для организма. Так, дефицит цинка повышает чувствительность организма к инфекции, приводит к снижению уровней Т- и В-лимфоцитов и NK-клеток, способствует инволюции тимуса и развитию аутоиммунной патологии [2, 9]. Подобные закономерности известны для дефицита других минеральных веществ – так, дефицит железа способствует понижению напряженности как врожденного, так и адаптивного иммунитета [8], а недостаток в почве и воде, например, марганца, фосфора и селена также оказывает иммуносупрессивное действие, как в контуре гуморального, так и клеточного иммунитета [10]. Таким образом, проблема часто болеющих детей приобретает и экологический, региональный характер.

Алтайский край отнесен к числу территорий риска по значимым индикаторным потерям здоровья, где отмечается высокий прирост заболеваемости как детского, так и взрослого населения [9]. Располагаясь на юге Западной Сибири, Алтай (равнинный и горный) имеет богатую флору, особый минеральный состав воды и почвы, формирующий до 12 уникальных видов геохимических провинций.

Несмотря на множество работ, посвященных тематике ЧДБ детей [1–4, 11–14], в литературе не много публикаций по клинко-иммунологическому обследованию ЧДБ, научно-обоснованным мероприятиям по профилактике и реабилитации данной группы детей в Алтайском крае.

В связи с вышеизложенным, представляет интерес изучение факторов риска и клинко-иммунологических особенностей детей группы ЧДБ, проживающих в Алтайском крае, с целью разработки на их основе рекомендаций по реабилитации детей с использованием местных природных ресурсов. В этой связи необходимо отметить, что на курортных территориях Алтайского края и Республики Алтай находят широкое применение в народной медицине лечебные отвары и чаи, получаемые из лекарственных растений региона. Одним из наиболее известных лекарственных растений Западной Сибири и в частности Алтайского края и Республики Алтай является лекарственное растение *Pentaphylloides fruticosa*, широко применяемое в местной народной медицине и известное как курильский чай. Его сборы широко представлены в аптеках и аптечных фитолавках курортов «Белокуриха», «Бирюзовая Катунь», «Чемал». В настоящее время в регионе готовые аптечные формы БАД в виде пакетированного курильского чая производятся рядом предприятий фармацевтического кластера Алтайского края. Особенность данной биологически активной добавки к пище заключается в ее комплексном воздействии на организм, в том числе – антиаллергическом и иммунокорректирующем действии [15–18], включая и детей. Рекомендуемый возраст для применения у детей данного БАД, согласно инструкции, – старше 3 лет, в дозировках и кратностью применения, зависимой от возраста.

Учитывая вышеизложенное, нами была поставлена **цель работы** – изучить клинико-иммунологические показатели детей – жителей Алтайского края, часто подверженных острым респираторным заболеваниям, и влияние на указанные показатели фиточая из побегов *Pentaphylloides fruticosa*, применяемого в комплексной терапии и реабилитации ЧДБ детей.

В задачи работы входило:

- 1) изучить пренатальные и постнатальные факторы риска у детей из группы ЧДБ;
- 2) определить характер микробной флоры слизистых оболочек носоглотки здоровых лиц и лиц, отнесенных к диспансерной группе ЧДБ, страдающих atopическими дерматозами, и оценить распространенность инфицированности бактериальной и вирусной инфекции в группе;
- 3) изучить особенности иммунного статуса детей – диспансерной группы ЧДБ в условиях вирусно-бактериальной инфекции;
- 4) изучить влияние препарата из побегов *Pentaphylloides fruticosa* (курильского чая) на состояние иммунного статуса лиц, отнесенных к группе ЧДБ, в условиях вирусно-бактериальной инфекции, ассоциированной с atopической патологией, а также характера и частоты заболеваемости в исследуемых группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период 2022–2023 гг. на базе КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 5 г. Барнаула», а также КГБУЗ «Алтайский диагностический центр» НИИ физиологии СО РАН (филиал, г. Барнаул). Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Проведение научно-исследовательских работ одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России 03.10.2022 (протокол № 12).

Контингент обследуемых. В исследовании участвовали 49 детей в возрасте от 3,5 до 7 лет, обоего пола, страдавшие частыми и длительно протекавшими респираторными заболеваниями в течение длительного периода (от 6 мес. до 5 лет) и находящиеся на лечении и реабилитации у аллерголога-иммунолога. Все дети, участвующие в исследовании, состояли в группе диспансерного учета детской поликлиники по месту жительства как «часто и длительно болеющие» и посещали ДДУ или школу. Клиническими критериями включения в группу ЧДБ были зарегистрированные в первичной медицинской документации частые эпизоды простудных заболеваний (более 6 раз в год) по типу ОРВИ / ОРЗ. Характерными жалобами были: боль в горле периодического или постоянного характера, длительно затрудненное носовое дыхание (заложенность носа), ночной храп, першение в горле, длительное «подкашливание». Кроме того, при активном расспросе выявлялись жалобы на астению, потливость, периодический и (или) постоянный субфебрилитет, расстройство стула, лимфаденопатию. Критерии исключения из исследования: все дети, имеющие иные диагностированные соматические заболевания

и состоящие на «Д»-учете у профильных (узких) специалистов; нежелание родителей или законных представителей участвовать в наблюдении.

Нозологический спектр заболеваний, согласно медицинской документации, у детей данной группы включал в себя различные виды рецидивирующих вирусно-бактериальных инфекций (РВБИ) верхних дыхательных путей – ринофарингиты, тонзиллиты, бронхиты, синуситы, отиты, – как правило, ассоциированных с atopической патологией (atопическая бронхиальная астма, $n = 13$, atopический дерматит, $n = 26$). Частота ОРВИ / ОРЗ у детей обследуемой группы была от 7 эпизодов и более в год, средняя длительность заболевания более 8 ± 6 дней и встречалась у 93% детей, принявших участие в исследовании. Инфекционно-воспалительный синдром регистрировался с рождения – у 23% детей, а аллергические реакции в анамнезе отмечались у 58% детей. Подобные особенности определяли тактику обследования и ведения пациентов, в том числе и путем исключения возможной сенсибилизации к неинфекционным аллергенам.

В ходе исследования не было выявлено ни одного случая гельминтоза, однако наблюдался высокий процент (более 91%) инфицированности детей данной группы герпес-вирусной инфекцией (HSV), что согласуется с нашими ранними данными [19]. Диагноз хронической герпес-вирусной инфекции подтверждали на основании характерных изменений гемограммы, таких как лимфоцитоз, моноцитоз, наличие атипичных мононуклеаров [20]. Кроме того, производилось выявление специфических маркеров HSV-инфекции у ЧДБ детей с клиническими признаками лимфопролиферативного синдрома, таких как гиперплазия миндалин I–II степени, наличие лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, затруднения (обструкция) носового дыхания. Все обследуемые дети, в соответствии с результатами определения специфических маркеров, были разделены на 3 группы:

■ 1-я – ЧДБ дети – носители цитомегаловируса (CMV) ($n = 16$);

■ 2-я – ЧДБ дети – носители вируса Эпштейна – Барра (VEB) ($n = 12$);

■ 3-я – ЧДБ дети с коинфекцией (VEB, CMV, HSV) ($n = 21$).

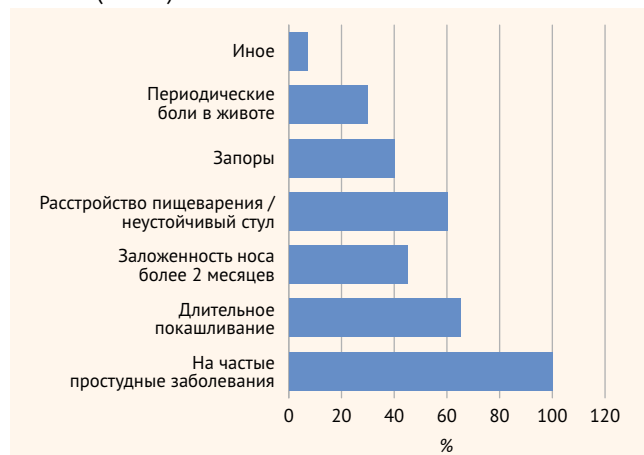
Контрольную группу составляли здоровые дети, не состоящие на учете у узких специалистов и не включенные в группу ЧДБ ($n = 28$).

Исследование проводилось в осенне-весенний период 2022–2023 гг. Анализ структуры жалоб больных показал, что во всех случаях акцент в жалобах делался на частые (более 6 эпизодов ОРЗ в год) и длительные (до 14–28 дней) простудные заболевания, в сочетании с жалобами на расстройство пищеварения, неустойчивый стул и др. (рис. 1).

Всем лицам, участвующим в исследовании, проводилось клинико-лабораторное обследование: общий анализ крови (ОАК) – по стандартной методике с использованием автоматического гематологического анализатора Mythic22 (производства PMR); общий анализ мочи (ОАМ) по классической методике, а также биохимическое общетерапевтическое исследование показателей крови (на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 4000 (USA).

● **Рисунок 1.** Структура жалоб детей из группы часто и длительно болеющих детей при обращении за медицинской помощью (n = 49)

● **Figure 1.** The structure of children's complaints, from the group of "frequently ill children" which seeking for medical care (n = 49)



Для исключения криптогенной инвазии у всех обследуемых исследовался кал методом «PARASEP». В работе производилось также определение титра антител (АТ) к наиболее распространенным в регионе паразитам (описторхисам, аскаридам, лямблиям, трихинеллам, эхинококкам, возбудителям токсокароза, стронгилоидоза, гименолепидоза) методом ИФА. Для оценки бактериологического статуса всем обследуемым проводился посев из носа и зева на микрофлору, а также производился забор кала на условно-патогенную микрофлору (УПФ). Состав микрофлоры оценивался у обследуемых детей по стандартной микробиологической методике.

Кроме того, всем детям проводилось комплексное иммунологическое обследование второго уровня, которое выполнялось на базе КГБУЗ «Алтайский диагностический центр» НИИ физиологии СО РАН (филиал в г. Барнаул), с количественным определением уровней – IgA, IgG, IgM (метод твердофазового иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Принимая во внимание, что аллергический анамнез встречался у 71% детей, для оценки сенсибилизации к аллергенам, в том числе инфекционным, проводилось аллергологическое обследование и количественное определение в крови Ig E (общ) и Ig E (специфический – смеси ингаляционных (№ 1, 2) и 17 пищевых аллергенов, стандартная педиатрическая панель). Также у обследуемых проводилось иммунофенотипирование лимфоцитов (с определением CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+) с использованием моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным АГ на клетках иммунной системы, методом проточной лазерной цитофлуорометрии, с использованием проточного цитометра «Beckman Coulter FC 500» (USA). Для оценки показателей неспецифического иммунитета (фагоцитоза) оценивалась бактерицидная активность с помощью теста «восстановления нитросинего тетразолия» (НСТ и НСТ стимул), а также определялся фагоцитарный индекс (ФИ) и интерфероновый

статус (по стандартным методикам). Носительство вирусных инфекций (HSV) осуществлялось путем определения титра антител и ПЦР к вирусу папилломы человека (HPV), Эпштейна – Барра вирусу (EBV), цитомегаловирусу (CMV), вирусу простого герпеса (HSV-I, II).

Для оценки возможностей иммунокоррекции и реабилитации пациентов из группы ЧДБ в работе проводилась оценка влияния экстракционного препарата побегов *Pentaphylloides fruticosa* (коммерческий аптечный продукт – биологически активная добавка к пище в виде пакетированного фиточая из побегов курльского чая кустарникового; КЧ.) Оценивались клинико-иммунологические показатели в группах исследуемых детей ЧДБ с HSVs, а также производилась сравнительная оценка его иммунокорректирующего действия после 30-дневного приема препарата в дозировках, рекомендованных производителем, в сериях тестов Бронхомунал-П + эндогенный индуктор интерферона и Бронхомунал-П + КЧ.

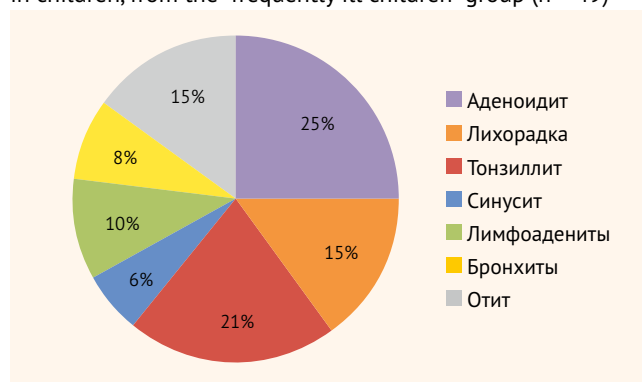
Все полученные в ходе исследования данные подвергались математической обработке с использованием методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «SPSS» и «MS «STATISTICA». Данные представлены в виде среднего, ошибки среднего, доверительного интервала ($p < 0,05$). Достоверность различий в работе оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента для неравнозначных выборок ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования было установлено, что среди наблюдавшихся ЧДБ детей преобладали дети, среди которых 70% посещали ДДУ, а 30% имели в семье братьев или сестер, посещавших ДДУ или школу. В большинстве случаев (92%) частые простудные заболевания связывались с периодом начала посещения ДДУ (средний возраст $2,0 \pm 0,5$ года). В 32% случаев отмечалось, что в семьях имелись лица, страдающие хроническими заболеваниями лор-органов (хронические тонзиллиты) и/или верхних дыхательных путей (хронические бронхиты). Анализ половой структуры показал преобладание в группе лиц мужского пола над женским (32 мальчика, 17 девочек). Соотношение встречающихся клинических синдромов при респираторных заболеваниях у наблюдаемых лиц группы ЧДБ приведено на рис. 2. Из анамнеза жизни следует отметить, что у 31% обследуемых детей отмечалась перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19), у 34% имелась atopическая патология (36% – atopический дерматит, 23% – поллинозы, 12% – atopическая бронхиальная астма и пр.). В группе отмечались стенозирующие ларинготрахеобронхиты достоверно чаще в сравнении с контролем, а также обструктивные бронхиты и пневмонии (20 против 5% соответственно, $p < 0,05$). Острые респираторные инфекции встречались чаще в группе наблюдения, чем в контроле, и в ряде случаев сопровождалась лимфаденитом с длительным субфебрилитетом.

В ходе обследования было выявлено, что у наблюдаемых детей в 74% случаев по данным УЗИ внутренних

● **Рисунок 2.** Соотношение (%) ведущих клинических синдромов у часто и длительно болеющих детей (n = 49)
 ● **Figure 2.** Ratio (%) of the leading clinical syndromes in children, from the “frequently ill children” group (n = 49)



органов регистрировалась выраженная в той или иной степени гепатоспленомегалия. Среди сопутствующих заболеваний на момент обследования выявлялся у 5% – лямблиоз, у 12% – аллергии, у 28% – рецидивирующая герпетическая инфекция. Следует отметить, что частота аллергопатологии в этой группе была в 2,5 раза выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Здесь чаще наблюдались респираторные аллергозы, атопический дерматит и пищевая, реже – лекарственная аллергия.

Следует отметить, что структура возможных формирующихся дефектов системы иммунитета у ЧДБ детей достаточно полиморфна, и здесь могут наблюдаться нарушения различных звеньев врожденного и адаптивного иммунитета, в т.ч. развивающихся на определенном «наследственном фоне». Так, в ряде работ указывается, что у лиц ЧДБ имеется нарушение процессов образования интерферонов (ИФН), способность к синтезу которых является генетически детерминированной, и в реализации которой могут участвовать те или иные факторы как пренатального, так и постнатального риска [21, 22]. Здесь уместно отметить, что неспецифическая резистентность к инфекциям (прежде всего вирусным) во многом зависит от генетических факторов, и в частности от детерминированной выработки интерферонов (ИФН), еще до момента контакта с инфекционным агентом [21–24]. В то же время известно, что у ЧДБ детей способность к его выработке в большинстве случаев снижена [12, 21, 22], и указывается также на нарушение сезонного ритма выработки ИФН, в противоположность здоровым детям, где выработка ИФН выше в осенне-весенний период. Отметим, что, по данным литературы, у детей группы ЧДБ синтез ИФН снижен в течение всего года. Однако в нашем исследовании подобных закономерностей мы не наблюдали. При изучении факторов местного иммунитета у ЧДБ в ряде работ было установлено, что у них также снижено содержание секреторного IgA и уровень активности лизоцима в слюне, по сравнению с редко болеющими детьми. В то же время сопоставимых данных о состоянии клеточного и гуморального звена как специфического, так и не специфического иммунитета в литературе, на наш взгляд, крайне мало. Все это не позволяет выявить основные тенденции патологических изменений в этих звеньях системы иммунитета. В этой связи мы

провели анализ факторов риска у детей группы ЧДБ на основе ретроспективного анализа медицинской документации обследуемых.

Анализ данных позволил нам выделить анамнестические и клинические особенности часто болеющих дошкольников. Так, беременность у 72% матерей ЧДБ детей протекала с умеренно выраженным гестозом (ранним или поздним); в случае 53% изучаемых беременностей протекали на фоне ЦМВ и HSV инфекции. Родоразрешение, как правило, срочное, в 71% случаев естественным путем. В раннем постнатальном онтогенезе у 32% детей данной группы диагностировались перинатальные поражения нервной системы (ППЦ ЦНС) и (или) парциальные неврологические расстройства. До 35% исследуемых детей имели раннее прерывание грудного вскармливания (в период 0–3 мес.) с дальнейшим переводом на искусственное питание. У 54% детей данной группы имелись проявления атопических заболеваний (атопического дерматита) на 1-м году жизни (7 ± 3 мес.). У 22% детей данной группы определялась непереносимость лактозы / цельного молока. Анализ половой структуры ЧДБ детей выявил преобладание в группе лиц мужского пола (58%) над женским.

Как указывалось ранее, структура возбудителей ОРВИ у детей полиморфна и представлена различными респираторными вирусами, имеющими высокую тропность к разным отделам респираторного тракта, что способствует их колонизации. В этой связи в настоящее время большое внимание отводится роли герпес-вирусной инфекции в генезе иммунопатий, в том числе и частых простудных заболеваний. Так как именно в детском возрасте происходит инфицирование человека герпес-вирусной инфекцией (ГВИ), и уже потом, в течение всей последующей жизни, он является носителем этой инфекции.

Известно, что из 8 антигенов данной инфекции 6 являются наиболее встречающимися у детей: вирус Эпштейна – Барра, вирус простого герпеса I и II типа, вирус герпеса человека III типа (вирус ветряной оспы), цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа. Основная роль в контроле за ГВИ отводится клеточному иммунитету. Вместе с тем многочисленные исследования свидетельствуют о возникновении у пациентов с ГВИ (HSVs) вторичной иммунной недостаточности, которая чаще всего обусловлена снижением количества клеток иммунной системы и (или) их функциональной недостаточностью, а также дисбалансом компонентов системы иммунореактивности [12–14, 19].

Учитывая распространенность HSVs инфекции среди детей данной группы, мы провели оценку инфицированности HSVs детей группы ЧДБ жителей Алтайского края. В работе определялись антитела и значения их avidности в крови к вирусам: VEB, CMV, HSV, а также HPV. Кроме того, для верификации полученных результатов дополнительно проводился ПЦР-анализ образцов крови на исследуемые вирусы. Анализ исследования образцов крови методом ПЦР не обнаружил ни в одной из проб ДНК исследуемых вирусов. Однако исследованием образцов крови методом ИФА в 94% проб удавалось обнаружить положительные реакции АТ к антигенам EA (IgG)

и VCA (IgG) EBV, а также положительные anti-CMV IgG (рис. 3). Исследование anti-CMV AT класса IgM не выявило положительных реакций. Кроме того, AT к ВПГ не обнаруживались изолированно от AT к другим герпес-вирусам (VEB, CMV), в то время как AT к CMV встречались в 25% случаев, а AT к VEB – в 17%.

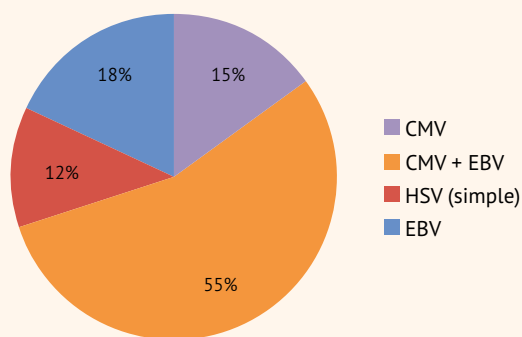
В нашем исследовании инфицированность детей ЧДБ HSV вирусной инфекцией составила 91%. Кроме того, в 65% исследуемых образцов наблюдались лабораторные признаки коинфекции: в данной группе обнаруживались как AT к VEB, так и AT к CMV (до 70%) и (или) HSV I (28%).

Как указывалось выше, ГВИ предрасполагает к развитию вторичной иммунной недостаточности (ВИН) и как следствие к различной тяжести микст-инфекции, поражающей различные отделы респираторного тракта, ассоциированной с разнообразной бактериальной микрофлорой, как правило, условно-патогенного типа (УПФ) [10–12].

В нашем случае микробиологическое исследование посева из зева и носа на микрофлору показало, что у ЧДБ детей обнаружилась высокая «высеваемость» как УПФ-микрофлоры (в диагностически значимых количествах), так и патогенной микрофлоры. Наибольший процент

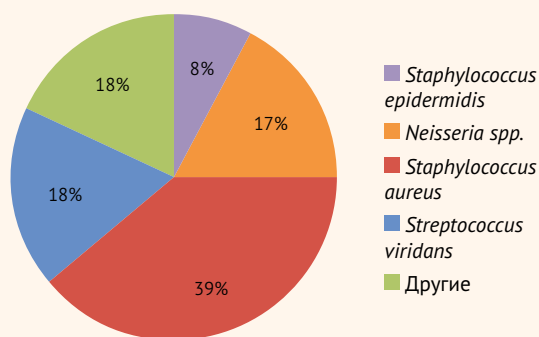
● **Рисунок 3.** Структура герпес-вирусной инфекции у группы часто и длительно болеющих детей (n = 44)

● **Figure 3.** The structure of herpes-virus infection of children, from the “frequently ill children” group (n = 44)



● **Рисунок 4.** Характер микрофлоры (%) верхних дыхательных путей у часто и длительно болеющих детей по результатам микробиологического исследования полости носа и зева (n = 49)

● **Figure 4.** The nature of the microflora (%) of the upper respiratory tract in frequently and long-term ill children, according to the results of a microbiological study of the nasal cavity and pharynx (n = 49)



представленности здесь имели *Staphylococcus epidermidis* (32%), *Neisseria spp.* (23%), *Staphylococcus aureus* (15%), *Streptococcus viridans* (12%). На долю других микробов (бактерий, грибов) приходилось до 18% от их общего количества.

Проведенный ретроспективный анализ медицинской документации показал, что локализация очагов инфекции у ЧДБ детей, как и нозологические формы, у обследуемых различные:

1) назофарингиты; реже встречались острые средние отиты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты (верхние дыхательные пути);

2) ларинготрахеобронхиты;

3) пневмонии (инфекции нижних дыхательных путей).

Среди бактериальной микрофлоры, отмеченной на рис. 4 и в табл. 1, как «другие», у детей в посевах из зева встречались *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (тип b), *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catharalis*, *Chlamydia pneumonia* и *Mycoplasma pneumonia*.

Анализ изменений в гемограммах у ЧДБ детей выявил характерные для хронических вирусных инфекций изменения: лимфоцитоз наблюдался в 75% случаев, моноцитоз – 5%, атипичные мононуклеары в период наблюдения или в анамнезе – 5% пациентов. У 45% детей отмечалась тенденция к лейкопении.

Анализ иммунограммы второго уровня (табл. 2) не выявил у обследуемых детей диагностически

● **Таблица 1.** Соотношение характера микрофлоры верхних дыхательных путей и частоты заболеваний (%) у часто и длительно болеющих детей – жителей Алтайского края (n = 49)

● **Table 1.** The ratio of the nature of the microflora of the upper respiratory tract and the frequency of diseases (%) in frequently and long-term ill children – residents of the Altai Territory (n = 49)

Возбудитель	Число детей, у которых высевался возбудитель (%)	Частота заболеваний, эпизодов в год (%), 6–10 раз в год	Частота заболеваний, эпизодов в год (%), >10 раз в год
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	21	18
<i>Neisseria spp.</i>	17	16	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	39	33	29
<i>Streptococcus viridans</i>	18	14	11
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	4	8
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	3	7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6	5	11
<i>Moraxella catharalis</i>	1	2	1
<i>Chlamydia pneumonia</i>	2	1	2
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	1	1	1

● **Таблица 2.** Показатели иммунограммы у часто и длительно болеющих детей с коинфекцией вирусами CMV и EBV
 ● **Table 2.** The immunogram parameters from frequently and long-term illness children with co-infection with CMV and EBV viruses

Показатель	Группа 1 (ЧДБ с CMV) (М ± m) (%)	Группа 2 (ЧДБ с EBV) (М ± m) (%)	Группа 3 (ЧДБ с CMV+EBV) (М ± m) (%)	Контроль	Референсные значения
CD 45 (абс)	4,8 ± 1,5	9,1 ± 1,1*	5,1 ± 1,5	5,9 ± 3,0 x 10 ⁹ /л	4–9 x10 ⁹ /л
CD 3+	59,7 ± 3,1	55,9 ± 1,9*	61,4 ± 3,5	66 ± 5,2	66–76
CD 4+	33,1 ± 6,1	34,0 ± 6,7	36,0 ± 3,0	39 ± 3,7	33–41
CD 8+	17,1 ± 1,7	20,1 ± 2,0	25,0 ± 4,2	18 ± 2,0	27–35
CD 16+ / CD 56+	10,1 ± 5,5	11,1 ± 3,8	9 ± 3,0	16 ± 4,0	10,6–22,4
CD 19+	19,1 ± 10,0*	25,0 ± 1,9	18,2 ± 3,1	18 ± 4,1	-
CD 4+ / CD 8+ (ИРИ)	1,8 ± 0,4*	1,6 ± 1,5	1,3 ± 0,3*	1,6 ± 2,5	1,1–1,4
ФИ, %	55,0 ± 25,0	64,0 ± 7,6*	58,5 ± 7,7	56 ± 5,0	35–50
НСТ	0,6 ± 0,3	0,2 ± 0,1*	0,6 ± 0,25	0,45 ± 0,3	0,3–0,7
НСТ-тест, стим	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,05	1,0 ± 0,06	0,6 ± 0,1	0,3–0,7

Примечание. *p < 0,05 – достоверность различий между средними показателями.

значимых нарушений иммунного статуса при их нормативной оценке. Вместе с тем, во всех группах отмечалась тенденция к снижению показателей числа CD3+ лимфоцитов (Т-лимфоцитов), а также субпопуляций CD4+ клеток (Т-helper), а также CD 8+ (Т-CTL). Проведенный анализ показателей иммунограммы показал, что количество CD3+, CD 19+ и CD45+ лейкоцитов оказалось достоверно выше для 2-й группы в сравнении с группами 1 и 3, а также контролем (p < 0,05). Аналогичные отличия наблюдались и для показателей фагоцитарного индекса (ФИ). Оценка показателя «Иммунорегуляторного индекса» (ИРИ) выявила его достоверное снижение в 3-й группе в сравнении с контролем. Аналогичные различия наблюдались при межгрупповом сравнении данного показателя. Выявленные изменения указывают на тенденцию к снижению активности показателей клеточного иммунитета в этой группе (p > 0,05). Кроме того, наблюдалось и снижение показателей индекса НСТ во 2-й группе, что указывает на снижение активности фагоцитарного звена иммунитета (p < 0,05).

Оценка показателей гуморального иммунитета (табл. 3) также не выявила достоверных межгрупповых различий в этом звене (p < 0,05). Однако наблюдалась тенденция к снижению количества IgA. Известно из литературы, что избирательная недостаточность одного или нескольких классов Ig в детской популяции регистрируется по разным источникам от 20 до 90% случаев. Как показало наше исследование, здесь имеется тенденция к снижению активности показателей гуморального иммунитета при отсутствии диагностически значимых нарушений в этом контуре иммунной системы. Тем не менее, количественный анализ при межгрупповом сравнении показал, что количество Ig A было выше в группе 3, в то время как уровни сравниваемых Ig в группах 1 и 2 были в пределах нормы, но на нижней ее границе. В то же время отмечалась тенденция к повышению показателей Ig G во всех исследуемых группах. Однако статистически значимого результата при межгрупповом

● **Таблица 3.** Иммунологические показатели гуморального иммунитета в группе часто и длительно болеющих детей (n = 49)

● **Table 3.** Immunological parameters of humoral immunity in the group of frequently and long-term ill children (n = 49)

Показатель	ЧДБ с CMV (М ± m)	ЧДБ с EBV (М ± m)	ЧДБ с CMV + EBV (М ± m)	Референсные значения
В-лимфоциты (CD19+), %	17 ± 9,0	22 ± 3,0	18 ± 3,0	12–22
IgA, г/л	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,3	1,1 ± 0,5	0,6–2,8
IgG, г/л	11 ± 2,7	12 ± 1,2	15,2 ± 3,1	5,4–14,3
IgM, г/л	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,5–1,9

Примечание. *p < 0,05 – достоверность различий между средними показателями.

сравнении получено не было (p > 0,05). Оценка уровня интерферонов у ЧДБ детей с определением уровня интерферонов альфа (ИФН-А) и гамма (ИФН-Г) в сыворотке крови также выявила статистически незначимое снижение показателей ИФН А (p > 0,05) от показателей возрастной нормы во всех группах наблюдавшихся детей.

Относительно высокие показатели IgG по сравнению с нормой у ЧДБ подтверждают значимость и возможно ведущую роль грамположительной микрофлоры в генезе рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у данной группы детей. В то же время указанное снижение IgA у ЧДБ в изучаемых группах может свидетельствовать о патологических процессах со стороны ЖКТ. Так, анализ копрограммы (табл. 4) в исследуемых группах детей в 82% выявлял признаки дисфункции поджелудочной железы, что в совокупности с данными УЗИ внутренних органов позволяло предположить о наличии признаков выраженного в той или иной мере диспанкреатизма.

Микробиологический анализ кала также выявлял дисбиотические нарушения у 75% детей исследуемой группы, как правило, вызванной условно-патогенной микрофлорой в диагностически значимых титрах.

- **Таблица 4.** Данные копрологического исследования у детей группы часто и длительно болеющих (n = 49)
- **Table 4.** The dates of scatological examination in course of children from the group of frequently and long-term illness children (n = 49)

Показатель копрограммы	% встречаемости у ЧДБ	Референсные значения
Мышечные волокна	57	Отсутствуют, допускаются умеренные содержания
Жир нейтральный	21	Отсутствует
Кристаллы жирных кислот	75	Отсутствуют
Мыла	89	Отсутствуют
Клетчатка неперевариваемая	56	В небольшом или умеренном количестве
Клетчатка перевариваемая	51	Отсутствует
Крахмал	70	Отсутствует
Дрожжевые грибы	10	Отсутствуют

Выявленные функциональные нарушения в звеньях иммунной системы и неспецифических факторах защиты являются основой для включения иммунокорректирующих препаратов при лечении и профилактике простудных заболеваний у ЧДБ.

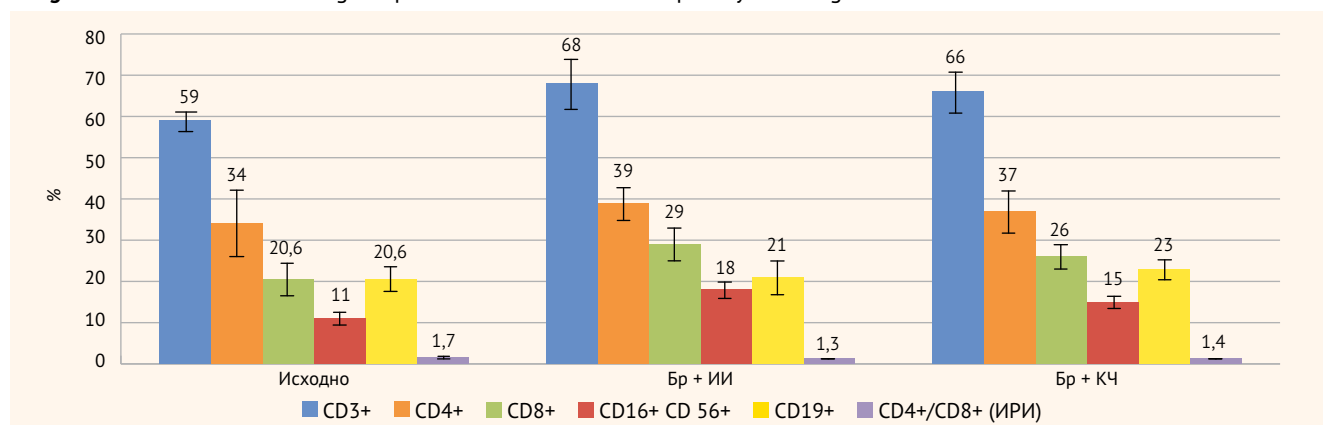
В нашем исследовании мы оценивали возможность коррекции выявленных иммунных и биотических нарушений с применением лизатов бактерий, препаратов индукторов интерферонового ряда, а также включения в рацион питания (диетическая рекомендация) экстракционного препарата побегов *Pentaphylloides fruticosa* в виде пакетированного чая, согласно рекомендованной производителем дозировке и кратности применения [13]. Проводилось сравнение между группами ЧДБ детей: 1-я группа получала курсовое лечение (14 дней) Бронхомунал-П (лизаты бактерий) и «Циклоферон» (МНН: меглюмина акридон-ацетат) в дозировках, согласно инструкции препаратов. 2-я группа получала Бронхомунал-П и Курильский чай. Результаты регистрировались не ранее чем через 45 дней. В исследовании оценивались клинические и клинко-лабораторные показатели гемограммы и иммунограммы. Клиническая эффективность применения иммунокорректирующих препаратов оценивалась как исчезновение

клинических симптомов заболевания, увеличения активности и самочувствия ребенка. Во всех случаях отмечалось снижение длительности и частоты повторных эпизодов ОРЗ за исследуемый период наблюдения (9 мес.) в сравнении с предыдущим периодом. У 45% детей в возрасте от 4 до 7 лет наблюдалось, как следует из медицинской документации, достоверное снижение эпизодов заболевания (в сравнении со средними показателями за предыдущие периоды с 8 ± 5 случаев до 4 ± 2 ; $p < 0,05$). Родителями детей в обеих группах, по данным анкетирования, в 81% случаев отмечалось улучшение самочувствия и активности ребенка, нормализация настроения и сна отмечалась у 53% детей, а редукция простудных симптомов у 96%. Кроме того, в группе 2 в 38% случаев родителями отмечалось улучшение стула ребенка, нормализация ритмов дефекации.

Для объективной оценки эффективности терапии был проведен анализ гемограмм и иммунограмм у детей в данных группах. Клинический анализ показателей гемограмм не выявлял патологических изменений в обеих исследуемых группах, в сравнении с контролем (исходные значения). Однако при анализе иммунограммы был отмечен достоверный прирост относительных показателей лимфоцитов с фенотипом CD 3+, CD4+ и CD 8+ относительно исходных значений ($p < 0,05$) в обеих исследуемых группах (рис. 5). Однако наибольший прирост он имел в первой группе в сравнении с группой 2, при этом достоверных различий в исследуемых показателях групп 1 и 2 найдено не было ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении других показателей иммунограммы, за исключением ИРИ, который был достоверно выше в исходной группе, в сравнении с группами 1 и 2.

Оценка показателей фагоцитарного звена выявила достоверный прирост показателя ФИ на 15% в 1-й группе и на 8% во 2-й ($p < 0,05$). Прирост показателя НСТ и НСТ (стим) также выявил достоверное увеличение показателей в обеих группах относительно исходных значений, на 29 и 15% для НСТ; 23 и 8% для НСТ (стим). Исследование показателей гуморального иммунитета выявило достоверно значимое повышение уровней Ig A в группах 1 и 2 в сравнении с исходными значениями (на 105 и 63%) соответственно (табл. 5).

- **Рисунок 5.** Соотношение показателей иммунограммы у часто и длительно болеющих детей
- **Figure 5.** The ratio of immunogram parameters in course of frequently and long-term sick children



● **Таблица. 5.** Показатели гуморального иммунитета в группах часто и длительно болеющих детей ($n = 45$, $\bar{X} \pm \Delta X$)
 ● **Table 5.** Indicators of humoral immunity in the groups of frequently and long-term sick children ($n = 45$, $\bar{X} \pm \Delta X$)

Показатель	Исходные показатели ($\bar{X} \pm \Delta X$)	Группы*	
		1	2
В-лимфоциты (CD19+), %	$19 \pm 2,0$	$18 \pm 2,4$	$20,1 \pm 2,7$
IgA, г/л	$0,7 \pm 0,15$	$1,6 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,1$
IgG, г/л	$12,1 \pm 1,3$	$10 \pm 1,7$	$12 \pm 2,0$
IgM, г/л	$0,9 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$

Примечание. Группа 1 БР + ИИ, группа 2 БР + КЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно прийти к выводу, что для детей группы ЧДБ, проживающих в Алтайском крае, характерна персистирующая вирусно-бактериальная ассоциация, развивающаяся на фоне функциональной нестабильности иммунной системы, что очевидно способствует снижению как специфической, так и неспецифической резистентности организма, и как следствие высокой восприимчивости детей к бактериальным и вирусным инфекциям. Отметим, что

данное обстоятельство требует от педиатров более взвешенного подхода к тактике обследования этой категории пациентов для выявления истинных причин повышенной заболеваемости.

Применение комбинации лизатов бактерий и индукторов эндогенного интерферона в терапевтических дозировках оказывает иммунокорригирующее действие на показатели иммунограммы. Включение в диету ЧДБ детей с ассоциацией вирусно-бактериальной микрофлоры чаев из экстрактов «Курильского чая» оказывает умеренное иммунокорригирующее действие и способствует нормализации пищеварения, что может быть использовано в программах поликлинической и санаторно-курортной реабилитации детей данной группы.

Проведенное клинико-иммунологическое исследование не выявило клинически значимых нарушений иммунитета у часто и длительно болеющих детей – жителей Алтайского края. Вместе с тем применение экстракционных препаратов *Pentaphylloides fruticosa* (Курильский чай) может рассматриваться как важный природный компонент в составе комплексной амбулаторной или курортной реабилитации ЧДБ детей с возраста 3,5 года.

Поступила / Received 06.11.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2023
 Принята в печать / Accepted 23.11.2023

Список литературы / References

1. Авезова ГС, Косимова СМ. Часто болеющие дети: распространенность и факторы риска. *European Research*. 2017;5(28):79–80. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-rasprostranennost-i-factory-riska>.
 Avezova GS, Kosimova SM. Frequently ill children: prevalence and risk factors. *European Research*. 2017;5(28):79–80. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-rasprostranennost-i-factory-riska>.
2. Абрамова НА, Савенкова МС. Роль социальных и экологических факторов в формировании группы часто болеющих детей в социально благополучных семьях г. Москвы. *Детские инфекции*. 2013;4(4):52–57. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sotsialnyh-i-ekologicheskikh-faktorov-v-formirovanii-gruppy-chasto-boleyuschih-detei-v-sotsialno-blagopoluchnyh-semyah-g-moskvy>?ysclid=lp5g8wp73b605604048.
 Abramova NA, Savenkova MS. The role of social and environmental factors in forming a group of sickly children from socially-secured families in Moscow. *Children Infections*. 2013;4(4):52–57. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sotsialnyh-i-ekologicheskikh-faktorov-v-formirovanii-gruppy-chasto-boleyuschih-detei-v-sotsialno-blagopoluchnyh-semyah-g-moskvy>?ysclid=lp5g8wp73b605604048.
3. Романцов МГ, Мельникова ИЮ. Часто болеющие дети: не только медицинская, но и психолого-педагогическая проблема. *Проблемы педагогики*. 2016;9(20):5–12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-ne-tolko-meditsinskaya-no-i-psihologo-pedagogicheskaya-problema>?ysclid=lp5gbb20nb952854780.
 Romantsov MG, Melnikova IYu. Often long-term ill children: not only a medical, but also a psychological and pedagogical problem. *Problems of pedagogy*. 2016;9(20):5–12. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-ne-tolko-meditsinskaya-no-i-psihologo-pedagogicheskaya-problema>?ysclid=lp5gbb20nb952854780.
4. Самсыгина ГА. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2005;1(1):66–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-diagnostiki-i-terapii>?ysclid=lp5gdiw1xo301312817.
 Samsygina GA. Frequently ill children: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2005;1(1):66–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-diagnostiki-i-terapii>?ysclid=lp5gdiw1xo301312817.
5. Николаева АЮ, Шамшева ОВ. Пути оптимизации иммунного ответа на вакцинацию у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2004;4:38–40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-optimizatsii-immunnogo-otveta-na-vaktsinatsiyu-u-chasto-boleyuschih-detei>?ysclid=lp5geaptby310280283.
 Nikolaeva AYU, Shamsheva OV. Ways to optimize the immune response to vaccination in frequently ill children. *Children Infections*. 2004;4:38–40. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-optimizatsii-immunnogo-otveta-na-vaktsinatsiyu-u-chasto-boleyuschih-detei>?ysclid=lp5geaptby310280283.
6. Казакова АВ, Уварова ЕВ, Лимарева ЛВ, Линева ОИ, Светлова ГН, Трупакова АА. Особенности полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у девочек, предрасположенных к частым респираторным заболеваниям. *Вестник РГМУ*. 2019;6:61–66. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.087>.
 Kazakova AV, Uvarova EV, Limareva LV, Lineva OI, Svetlova GN, Trupakova AA. Features of polymorphism of pro-inflammatory cytokine genes in girls predisposed to frequent respiratory diseases. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;6:61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.087>.
7. Никонова ЕЛ, Попова ЕН. *Микробиота*. М.: Медиа-сфера; 2019. 256 с. Режим доступа: <https://www.endotube.ru/upload/post/microbiom/mikrobiota%20%D0%BA%D0%BD%D0%B8%D0%B3%D0%B0.pdf>.
8. Новикова ИА. Железо и иммунный ответ. *Проблемы здоровья и экологии*. 2011;4(30):42–48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelezo-i-immunnyy-otvet-lektsiya>?ysclid=lp5khem6qp485403231.
 Novikova IA. Iron and immune response. *Problems of health and ecology*. 2011;4(30):42–48. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelezo-i-immunnyy-otvet-lektsiya>?ysclid=lp5khem6qp485403231.
9. Савина АА, Леонов СА, Сон ИМ, Фейгина СИ, Вайсман ДШ. Тенденции показателей заболеваемости населения Алтайского края. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019;65(3):2–30. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-3-4>.
 Savina AA, Leonov SA, Son IM, Feygina SI, Vaisman DSh. Trends of indicators of morbidity of the population of the Altai Territory. *Social Aspects of Population Health*. 2019;65(3):2–30. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-3-4>.
10. Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*. 2022;14(3):644. <https://doi.org/10.3390/nu14030644>.
11. Самсыгина ГА. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(4):211–214. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=347&section=4396>.
 Samsygina GA. The problem of frequently ill children in pediatrics. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(4):211–214. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=347&section=4396>.
12. Левина АС, Бабаченко ИВ, Шарипова ЕВ, Мельник ОВ, Бобова ЕИ. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. *Детские инфекции*. 2014;4:41–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/persistiruyuschie-infektsii-u-chasto-i-dlительно-boleyuschih-detei-vozmozhnosti-etiotopatogeneticheskoy-terapii>?ysclid=lp5gkm2g4f20745379.

- Levina AS, Babachenko IV, Sharipova EV, Melnik OV, Bobova EI. Persistent infections in frequently and prolonged ill children, possibilities of etio-pathogenetic therapy. *Children Infections*. 2014;(4):41–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/persistiruyuschie-infektsii-u-chasto-i-dlitelno-boleyuschih-detey-vozmozhnosti-etiotopogeneticheskoy-terapii?ysclid=lp5gkm2g4f420745379>.
13. Чувиров ДГ, Маркова ТП. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2015;(14):839–843. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusno-bakterialnye-respiratornye-infektsii-profilaktika-i-lechenie-1?ysclid=lp5ggnf9ilw881115391>. Chuvirov DG, Markova TP. Viral and bacterial respiratory infections. Prevention and treatment. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2015;(14):839–843. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusno-bakterialnye-respiratornye-infektsii-profilaktika-i-lechenie-1?ysclid=lp5ggnf9ilw881115391>.
 14. Плотникова МО, Снимщикова ИА, Шманева ИА, Снимщикова АД. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей. *Журнал Ученые записки орловского государственного университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки*. 2014;1(7):102–104. Plotnikova MO, Snimshchikova IA, Shmaneva IA, Snimshchikova AD. Features of the immune status in frequently and long-term ill children. *Journal Uchenye zapiski Oryol State University. Series: natural, technical and medical sciences*. 2014;1(7):102–104. (In Russ.)
 15. Стальная МИ, Арутюнов ГЮ, Бойко ИЕ. Биологическое и терапевтическое действие отваров и экстрактов из растений курльского чая кустарникового. *Новые технологии*. 2014;1:108–112. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskoe-i-terapevticheskoe-deystvie-otvarov-i-ekstraktov-iz-rasteniy-kuril'skogo-chaya-kustarnikovogo?ysclid=lp5h39x8k5688412181>. Stalnaya MI, Arutyunova GYu, Boyko IE. Biological and therapeutic effects of broth and extracts derived from the plants of shrub kuril tea. *New technologies*. 2014;1:108–112. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskoe-i-terapevticheskoe-deystvie-otvarov-i-ekstraktov-iz-rasteniy-kuril'skogo-chaya-kustarnikovogo?ysclid=lp5h39x8k5688412181>.
 16. Хобракова ВБ, Николаев СМ, Цырендambaев ПБ. Экстракт пятилистника кустарникового – перспективный регулятор иммунологических реакций организма. *Байкальский медицинский журнал*. 2012;114(7):100–103. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrakt-pyatilistnika-kustarnikovogo-perspektivnyy-regulyatorimmunologicheskikh-reaktsiy-org-anizma?ysclid=lp5h7nged148456516>. Khobrakova VB, Nikolaev SM, Tsyrendambaev PB. The extract from pentaphylloides fruticosa (L.) o. schwarz is a perspective regulator of immune reactions. *Baikal Medical Journal*. 2012;114(7):100–103. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrakt-pyatilistnika-kustarnikovogo-perspektivnyy-regulyatorimmunologicheskikh-reaktsiy-org-anizma?ysclid=lp5h7nged148456516>.
 17. Гончигова СЧ, Хобракова ВБ, Цыренжапова ОД. Влияние сухого экстракта пятилистника кустарникового на состояние иммунной системы организма при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной противотуберкулезными препаратами. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2001;10:29–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-suhogo-ekstrakta-pyatilistnika-kustarnikovogo-na-sostoyanie-immunnoy-sistemy-organizma-pri-eksperimentalnoy-immunodepressii?ysclid=lp5h8ug5ui553558727>. Gonchikova SC, Khobrakova VB, Tserenjavova OD. Five-leaf extract effect on immune system in experimental anti-tuberculosis drug induced immunodepression. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2001;10:29–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-suhogo-ekstrakta-pyatilistnika-kustarnikovogo-na-sostoyanie-immunnoy-sistemy-organizma-pri-eksperimentalnoy-immunodepressii?ysclid=lp5h8ug5ui553558727>.
 18. Николаева ИГ, Цыренжапова ОД, Асеева ТА, Николаев СМ, Лубсандоржиева ПБ, Николаева ГГ и др. *Способ получения средства, обладающего антиаллергической активностью*. Патент RU № 2109517; 27.04.1998. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2109517>.
 19. Требухов АВ, Жижелова ВЮ, Мальцева МВ, Найдовская НА. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей – жителей Алтайского края. *Journal of Siberian medical science*. 2019;4(12):30–40. Режим доступа: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/590/1088>. Trebukhov AV, Zhizheleva VYu, Maltseva MV, Naidovskaya NA. Features of the immune status of often and long-term sick children – residents of the Altai Territory. *Journal of Siberian medical science*. 2019;4(12):30–40. (In Russ.) Available at: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/590/1088>.
 20. Кан НЮ. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008;2:65–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-persistiruyushey-gerpesvirusnoy-infektsii-v-formirovani-vtorichnogo-immunodefitsita-u-chasto-boleyuschih-detey?ysclid=lp5hcaet2o241806182>. Kan NJ. Importance of chronic herpes infection in forming of secondary immunodeficiency in sickly children. *Children Infections*. 2008;2:65–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-persistiruyushey-gerpesvirusnoy-infektsii-v-formirovani-vtorichnogo-immunodefitsita-u-chasto-boleyuschih-detey?ysclid=lp5hcaet2o241806182>.
 21. Khazim K, Azulay EE, Kristal B, Cohen I. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunol Rev*. 2018;281(1):40–56. <https://doi.org/10.1111/imr.12620>.
 22. Сепиашвили РИ, Славянская ТА. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы. *Аллергология и иммунология*. 2015;16(1):51–57. Режим доступа: <https://www.openrepository.ru/article?id=645779&ysclid=lp5hf35abd155385979>. Sepiashvili RI, Slavyanskaya TA. Strategy and tactics of complex immunorehabilitation of patients with diseases of the immune system. *Allergology and immunology*. 2015;16(1):51–57. (In Russ.) Available at: <https://www.openrepository.ru/article?id=645779&ysclid=lp5hf35abd155385979>.
 23. Бодиевкова ГМ, Титова ЖВ. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (Обзор). *Успехи современной естествознания*. 2015;1(4):616–620. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34866&ysclid=lp5hgahify559450449>. Bodienkova GM, Titova ZhV. The role of polymorphism and expression of individual cytokine genes in the formation of pathology (Review). *Advances in Current Natural Sciences*. 2015;1(4):616–620. (In Russ.) Available at: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34866&ysclid=lp5hgahify559450449>.
 24. Коненков ВИ, Прокофьев ВФ, Шевченко АВ, Голованова ОВ, Зоннова ЕВ, Королев МА, Леонова ЮБ. Комплексный анализ полиморфизма в промоторных участках генов цитокинов IL-1B T-31C, IL-6 G-174C, TNFA G-238A, TNFA G-308A, TNFA C-863A, IL-4 C-590T и IL-10 C-592A в прогнозе эффекта от лечения ревматоидного артрита. *Медицинская иммунология*. 2010;(4):361–374. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnyy-analiz-polimorfizma-v-promotornykh-uchastkah-genov-tsitokinov-il-1b-t-31c-il-6-g-174c-tnfa-g-238a-tnfa-g-308a-tnfa-c-863a-il-4-c-590t-il-10-c-592a>. Konenkov VI, Prokofiev VF, Shevchenko AV, Golovanova OV, Zonova EV, Korolev MA, Leonova JB. Combination analysis of cytokine gene promoter polymorphisms of IL1B T-31C, IL-6 G-174C, TNFA G-238A, TNFA C-863A, IL-4 C-590T, IL-10 C-592A for prediction of treatment efficiency in rheumatoid arthritis. *Medical Immunology (Russia)*. 2010;(4):361–374. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnyy-analiz-polimorfizma-v-promotornykh-uchastkah-genov-tsitokinov-il-1b-t-31c-il-6-g-174c-tnfa-g-238a-tnfa-g-308a-tnfa-c-863a-il-4-c-590t-il-10-c-592a>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Требухов Андрей Владимирович, к.б.н., доцент кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии, Алтайский государственный медицинский университет, 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина д. 40; врач аллерголог клинический иммунолог, Детская городская поликлиника № 5 г. Барнаул, 656037, Россия, Алтайский край, Барнаул, ул. Чеглецова, д. 19; avtmed@mail.ru

Горячева Марина Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии, Алтайский государственный медицинский университет, 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина д. 40; goryachevamarina@mail.ru

Information about authors:

Andrey V. Trebukhov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biology, Histology, Embryology and Cytology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 127051, Russia; Allergist-Clinical Immunologist, Children's City Polyclinic No. 5; 19, Chegletsov St., Barnaul, 656037, Russia; avtmed@mail.ru

Marina V. Goryacheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Biology, Histology, Embryology and Cytology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 127051, Russia; goryachevamarina@mail.ru

Экспериментальное исследование интерстициального воздействия полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм на биологическую модель

Н.И. Иванов, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5370>, Chicago_96@mail.ru

Г.П. Захарова , <https://orcid.org/0000-0002-2316-6279>, GalinaZaharovaLOR@yandex.com

В.В. Шабалин, <https://orcid.org/0000-0002-8168-2343>, vvshabalin@mail.ru

С.С. Гайдуков, <https://orcid.org/0000-0001-7811-9835>, s.gajdukov@niilor.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Введение. В настоящем исследовании представлены результаты интерстициального воздействия полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм на биологические образцы ткани при различной мощности импульсной волны в постоянном режиме при контактном способе.

Цель. Изучить интерстициальное воздействие полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм на экспериментальных образцах ткани в постоянном режиме при различной мощности.

Материалы и методы. В качестве экспериментального образца нами использовалась биологическая ткань с развитой сосудистой структурой в виде свиной печени. Источником лазерного излучения служил полупроводниковый лазер с длиной волны 445 нм, с диапазоном мощности от 0,5 до 4 Вт. При работе с биологическими образцами ткани мы оценивали их наружные и внутренние изменения после воздействия лазера. Время экспозиции при интерстициальном воздействии составляло 1 мм/с при глубине погружения лазерного волокна в ткань на 20 мм. Результаты воздействия лазера оценивали по макро- и микроскопической картине экспериментальных образцов с использованием гистологического исследования и морфометрии зон деструкции и коагуляционного некроза, на поперечном разрезе ткани.

Результаты. Экспериментальное исследование свидетельствует, что интерстициальное применение лазера оказывает выраженное коагуляционное, сочетающееся с режущим воздействие на экспериментальные ткани. Оптимальное сочетание коагуляционного и режущего эффекта воздействия сопровождается визуальной сократимостью ткани без избыточной карбонизации при мощности 3,0 Вт.

Заключение. Применение интерстициального воздействия полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм на экспериментальных образцах ткани в постоянном режиме при различной мощности обнаружило преобладание коагуляционного эффекта в сочетании с режущим при выраженном сокращении объема ткани. Эксперименты показали, что мощность 3 Вт является оптимальной мощностью лазерного воздействия при интерстициальном способе, при которой наступает выраженное сокращение объема исследуемого препарата без избыточной карбонизации.

Ключевые слова: биологическая ткань, свиная печень, коагуляционное воздействие, режущий эффект, избыточная карбонизация

Для цитирования: Иванов НИ, Захарова ГП, Шабалин ВВ, Гайдуков СС. Экспериментальное исследование интерстициального воздействия полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм на биологическую модель. *Медицинский совет.* 2023;17(23):369–374. <https://doi.org/10.21518/ms2023-468>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experimental study of the interstitial effect of a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm on a biological model

Nikita I. Ivanov, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5370>, Chicago_96@mail.ru

Galina P. Zakharova , <https://orcid.org/0000-0002-2316-6279>, GalinaZaharovaLOR@yandex.com

Vladimir V. Shabalin, <https://orcid.org/0000-0002-8168-2343>, vvshabalin@mail.ru

Stanislav S. Gaidukov, <https://orcid.org/0000-0001-7811-9835>, s.gajdukov@niilor.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Introduction. This study presents the results of interstitial exposure of a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm to biological tissue samples at different pulsed wave power in a constant mode, with a contact method.

Aim. To study the interstitial effect of a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm on experimental tissue samples in a constant mode at different power.

Materials and methods. As an experimental sample, we used biological tissue with a developed vascular structure in the form of pig liver. The source of laser radiation was a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm, with a power range from 0.5 to 4 watts. When working with biological tissue samples, we evaluated their external and internal changes after laser exposure. The exposure time during interstitial exposure was 1 mm/sec with a 20 mm immersion depth of the laser fiber into the fabric. The results of the macro and microscopic picture were evaluated using histological examination and morphometry of the zones of destruction and coagulation necrosis, on a transverse section of the tissue.

Results. The results of an experimental study indicate that interstitial laser exposure has a pronounced coagulation effect combined with a cutting effect. The optimal combination of coagulation and cutting effect of exposure, accompanied by visual contractility of the tissue, without excessive carbonation at a power of 3.0 watts.

Conclusion. The use of interstitial exposure of a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm on experimental tissue samples in a constant mode at different power showed the predominance of the coagulation effect in combination with the cutting effect with a pronounced reduction in tissue volume. Experiments have shown that the power of 3 W is the optimal power of laser exposure in the interstitial method, in which there is a pronounced reduction in the volume of the studied drug without excessive carbonation.

Keywords: experimental study, biological tissue, pig liver, coagulation effect, cutting effect, excess carbonation

For citation: Ivanov NI, Zakharova GP, Shabalin VV, Gaidukov SS. Experimental study of the interstitial effect of a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm on a biological model. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):369–374. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-468>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение носового дыхания при заболеваниях носа и околоносовых пазух достаточно часто сопровождается синдромом назальной обструкции, что обуславливает выраженное снижение качества жизни пациентов и представляет медико-социальную проблему [1–8].

Одним из наиболее часто встречающихся в оториноларингологии заболеваний, основным симптомом которого является назальная обструкция, – вазомоторный ринит.

Вазомоторный ринит широко распространен как в России, так и за рубежом [9]. По данным Г.З. Пискунова и С.З. Пискунова, к 2006 г. он составлял 20% среди населения с тенденцией прогрессивного роста. В связи с кратковременной ремиссией и частотой рецидивов при консервативном и нередко излишней травматичностью при хирургическом лечении вазомоторного ринита применение лазера служит достаточно перспективным направлением решения проблемы этого заболевания.

Основным механизмом развития вазомоторного ринита является нарушение нервной регуляции тонуса сосудов слизистой оболочки носа, которое проявляется в виде увеличения объема за счет кровенаполнения в основном нижних носовых раковин, что приводит к обструкции полости носа и нарушению носового дыхания [5, 6]. Назальная обструкция у пациентов с вазомоторным ринитом приводит к развитию осложнений в виде синуситов, отитов, снижается качество жизни у пациентов трудоспособного возраста [1, 6, 9]. Основное направление лечения вазомоторного ринита направлено на предотвращение увеличения объема нижних носовых раковин посредством использования различных методов воздействия на сосуды их кавернозных сплетений [7, 8]. Особенная актуальность применения лазеров в ринологии связана с их возможностью максимально бескровно и щадящего проведения операций, что сокращает риск операционных и послеоперационных осложнений,

способствует более быстрому выздоровлению и реабилитации пациентов, а также, что особенно важно, дает возможность проведения ряда операций в амбулаторных условиях [10, 11].

Учитывая сосудистую дисфункцию механизма патогенеза вазомоторного ринита, наибольшая эффективность хирургической коррекции с помощью лазерного воздействия может быть получена при непосредственной интерстициальной коагуляции сосудов носовой раковины. В то же время подслизистое интерстициальное воздействие представляет наиболее щадящий вариант подхода при лазерной коррекции, т. к. позволяет максимально сохранить реснитчатый эпителий носовых раковин [12–16]. При исследовании действия лазеров как на экспериментальных моделях биологических тканей, так и при применении лазера в хирургии были получены данные, характеризующие особенности их действия [16–20].

В настоящее время самыми используемыми лазерами в оториноларингологии являются полупроводниковые лазеры (диодные лазеры), генерирующие спектр инфракрасного излучения с длиной волны 0,8–0,98 мкм, при этом основными субстратами этого вида излучения являются гемоглобин и меланин, в связи с этим полупроводниковые лазеры характеризуются глубокой пенетрацией в ткани от 3–4 мм [21–25]. В течение последних 10 лет в медицине появилось множество различных лазеров, доступных для работы в оториноларингологии. Одну из последних новинок представляет полупроводниковый лазер с длиной волны 445 нм, который был сертифицирован для медицинского применения в 2018 г. [26–29].

Свойствами данного лазера является сочетание высокого гемостатического эффекта и резекционного воздействия без формирования обширной зоны коагуляции и некроза тканей (за счет проникновения лазерного импульса на глубину не более 1 мм) [30–33]. Однако действие данного лазера при разных режимах и мощностях на экспериментальных моделях изучено недостаточно.

В связи с этим теоретически обоснованные методы его применения в частности у ринологических больных до настоящего времени отсутствуют.

Цель – изучить интерстициальное воздействие полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм на экспериментальные образцы ткани в постоянном режиме при различной мощности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовалось 8 режимов мощности лазерного излучения: от 0,5 до 4,0 Вт с шагом 0,5 Вт. Время экспозиции при интерстициальном воздействии составляло 1 мм/с при глубине погружения лазерного волокна в ткань на 20 мм.

В качестве материала для исследования применялись кусочки свиной печени размером $3 \times 1 \times 1$ см. Источником лазерного излучения при работе на экспериментальных тканях служил полупроводниковый лазер с длиной волны 445 нм (WolfTruBlue; A.R.C. Laser Company).

В работе с биологическими препаратами мы оценивали наружные (место входа лазерного луча) и внутренние изменения образца на поперечном срезе (рис. 1) после воздействия лазера путем изучения микроскопической картины с измерением зон деструкции и коагуляционного некроза. Измерение биологических препаратов проводилось с помощью калибровочного слайда и микроскопа Carl Zeiss с увеличением $\times 16$. Микроскопическое исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, проводилось с помощью микроскопа Olympus CX41 со встроенной цифровой камерой и системой видео- и фотофиксации MMC Multimeter, при увеличении $\times 100$.

В результате проведенной нами работы было исследовано 8 режимов мощностей (от 0,5 до 4 Вт) в 1 экспозиции трехкратно. Общее количество опытов составило 24, количество макропрепаратов 72, микропрепаратов – 216.

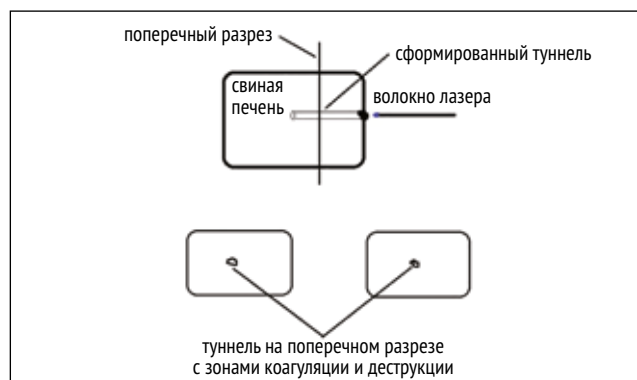
● **Таблица 1.** Среднее значение размеров зон коагуляционного некроза и деструкции наружных отверстий после интерстициального лазерного воздействия

● **Table 1.** The average size of the zones of coagulation necrosis and destruction of external holes after interstitial laser exposure

Режимы мощности лазера, Вт	Средняя ширина зоны деструкции входного отверстия, мкм	Средняя ширина зоны коагуляции входного отверстия, мкм
Интерстициальный способ		
0,5	$400,12 \pm 25,34$	$404,10 \pm 38,65$
1,0	$510,43 \pm 48,12$	$510,00 \pm 56,23$
1,5	$605,72 \pm 70,22$	$600,20 \pm 65,23$
2,0	$850,67 \pm 91,22$	$780,23 \pm 75,23$
2,5	$960,78 \pm 100,32$	$850,20 \pm 85,14$
3,0	$1010,81 \pm 150,42$	$1078,52 \pm 94,26$
3,5	$1570,34 \pm 53,22$	$1400,50 \pm 115,23$
4,0	$2150,67 \pm 340,23$	$1550,55 \pm 212,23$

● **Рисунок 1.** Схема исследования макропрепарата при поперечном разрезе

● **Figure 1.** Scheme of examination of a macroscopic specimen with a transverse section



РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного нами исследования интерстициального воздействия лазерного луча с частотой 445 нм на экспериментальную модель были получены данные, представленные в табл. 1, 2. Данные при исследовании зоны коагуляционного некроза и деструкции на макропрепаратах с помощью калибровочного слайда под увеличением $\times 16$ и измерение гистологических препаратов с помощью системы ВИДЕОТЕСТ не имели достоверных отличий.

Данные, представленные в табл. 1, указывают, что самая малая ширина зоны коагуляции была выявлена при воздействии лазерного луча с минимальной мощностью воздействия 0,5 Вт (рис. 2).

Наибольшая ширина зоны коагуляции выявлена при воздействии лазера с наибольшей мощностью 4 Вт (рис. 3).

Сравнение ширины зоны коагуляции при интерстициальном способе при разных мощностях воздействия

● **Таблица 2.** Среднее значение размеров зон коагуляционного некроза и деструкции после интерстициального лазерного воздействия на срезе туннеля

● **Table 2.** The average value of the size of the zones of coagulation necrosis and destruction after interstitial laser exposure on sections of macro-preparations

Режимы мощности лазера, Вт	Средняя ширина зоны деструкции на срезе туннеля, мкм	Средняя ширина зоны коагуляции на срезе туннеля, мкм
Интерстициальный способ		
0,5	$500,12 \pm 25,34$	$504,10 \pm 38,65$
1,0	$612,43 \pm 48,12$	$620,00 \pm 56,23$
1,5	$689,72 \pm 70,22$	$700,20 \pm 65,23$
2,0	$852,67 \pm 91,22$	$880,23 \pm 75,23$
2,5	$1001,78 \pm 100,32$	$1100,20 \pm 85,14$
3,0	$1250,81 \pm 150,42$	$1385,52 \pm 94,26$
3,5	$1752,34 \pm 53,22$	$1890,50 \pm 115,23$
4,0	$2252,67 \pm 340,23$	$2501,55 \pm 212,23$

показало корреляцию увеличения ширины зоны коагуляции с увеличением мощности лазера. Ручное измерение биологических материалов сопоставляли с измерением с помощью системы ВИДЕОТЕСТ.

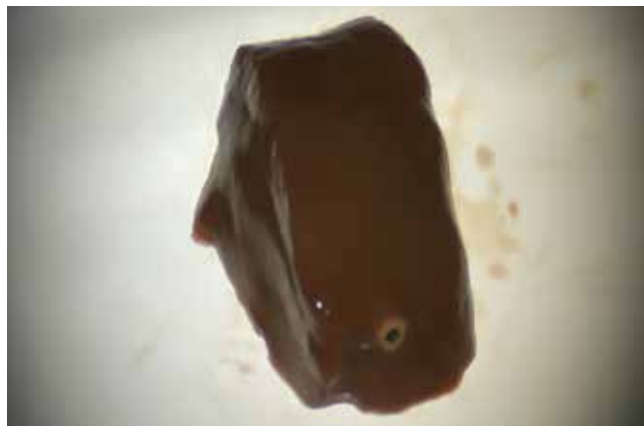
Представленные результаты указывают на возрастание зоны деструкции в области входного отверстия лазерного луча с увеличением мощности лазерного излучения. Соответственно наименьшая ширина зоны деструкции была при мощности 0,5 Вт, наибольшая ширина – при мощности 4 Вт.

Представленные в *табл. 2* данные указывают, что при интерстициальном воздействии на ткани ширина зоны коагуляционного некроза и зоны деструкции увеличивается при увеличении используемой мощности лазера. По сравнению с размерами при поверхностном воздействии обе зоны больше на всех исследуемых мощностях. При этом коагуляционное действие лазера превышает резекционное на всех исследуемых мощностях.

При интерстициальном способе (*рис. 4*) мы отметили также визуальное сокращение ткани при воздействии лазера начиная с мощности в 2 Вт. Выраженное

● **Рисунок 2.** Макропрепарат с характерными зонами деструкции и коагуляции после интерстициального воздействия лазера с мощностью 0,5 Вт

● **Figure 2.** A macropreparation with characteristic zones of destruction and coagulation after exposure to a laser with a power of 0.5 watts



● **Рисунок 4.** Интерстициальное воздействие на макропрепарат

● **Figure 4.** The interstitial effect on the macropreparation



сокращение ткани без увеличения зоны избыточной карбонизации было получено при мощности воздействия 3 Вт.

На гистологических препаратах, как и на макропрепаратах, также проводилось измерение зон коагуляционного некроза и деструкции (*рис. 5*). Сравнение полученных результатов достоверных отличий не выявило.

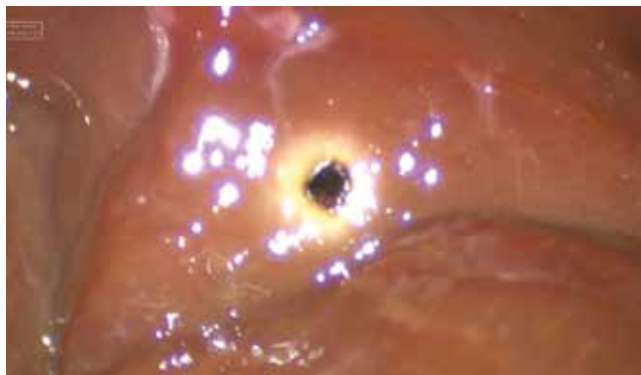
ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования нами обнаружено, что зоны коагуляции и деструкции на поверхности образца препарата в месте входа лазерного луча увеличиваются с увеличением мощности излучения. С другой стороны, имеют место небольшие размеры этих зон в точке входа луча при всех мощностях. Обращала внимание минимальная выраженность поверхностных изменений ткани при использовании интерстициального способа. Что вероятно связано с кратковременной длительностью контакта лазерного луча с поверхностью ткани на входе.

Анализ размеров зон по ходу интерстициального действия лазерного луча по трем срезам показал существенно

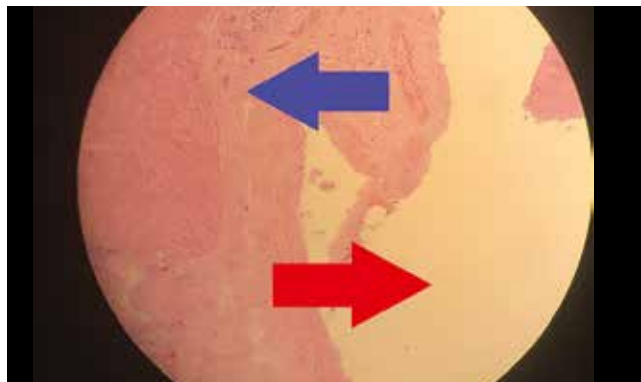
● **Рисунок 3.** Макропрепарат с характерными зонами деструкции и коагуляции после воздействия лазера с мощностью 4 Вт

● **Figure 3.** Macropreparation with characteristic zones of destruction and coagulation after exposure to a laser with a power of 4 watts



● **Рисунок 5.** Гистологический микропрепарат с характерными зонами деструкции (красная стрелка) и коагуляционного некроза (синяя стрелка)

● **Figure 5.** A histological microslide with characteristic zones of destruction (red arrow) and coagulative necrosis (blue arrow) is presented



более выраженное коагуляционное действие лазера по сравнению с резекционным по всему ходу канала. Что вероятно связано с механизмом интерстициального действия лазера в канале и возможностью прохождения волокна световода с минимальным препятствием вследствие режущего эффекта лазерного луча, который позволяет произвести выраженное коагуляционное действие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют, что при интерстициальном способе применения данный лазер оказывает коагуляционно-режущее действие. При этом коагуляционное действие существенно преобладает. Сочетание коагуляционного и режущего эффектов обосновывает эффективность применения данного лазера на обильно кровоснабжаемых тканях путем интерстициального способа воздействия. Это позволит избежать кровотечения из паренхимы тканей и будет способствовать сокращению ткани в объеме. Кроме того, сочетание коагуляционного и режущего эффектов способствует

более свободному продвижению волокна световода по его каналу и усилению коагуляционного эффекта.

Эксперименты показали, что мощность 3 Вт является оптимальной мощностью лазерного воздействия при интерстициальном способе, при котором наступает выраженное сокращение объема исследуемого препарата без избыточной карбонизации.

Интерстициальный способ воздействия на экспериментальные ткани обладает сочетанием коагуляционного и режущего действий, сопровождающихся сокращением объема ткани с минимальными изменениями на поверхности в месте входа лазерного луча. Он может быть использован для разработки метода хирургического лечения вазомоторного ринита для оптимального сокращения объема ткани носовых раковин без формирования обширной зоны поражения слизистой оболочки полости носа с сохранением функциональной активности реснитчатого эпителия.

Поступила / Received 26.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2023

Принята в печать / Accepted 24.11.2023

Список литературы / References

- Пискунов ГЗ. Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух. *Российская ринология*. 2017;25(3):51–57. <https://doi.org/10.17116/rostrino201725351-57>.
Piskunov GZ. Normal and pathological physiology of the nose and paranasal sinuses. *Russian Rhinology*. 2017;25(3):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rostrino201725351-57>.
- Villwock JA, Kuppersmith RB. Nasal Airway Obstruction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(5):xix–xx. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.06.002>.
- Mohan S, Fuller JC, Ford SF, Lindsay RW. Diagnostic and Therapeutic Management of Nasal Airway Obstruction: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Facial Plast Surg*. 2018;20(5):409–418. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2018.0279>.
- Schumacher MJ. Nasal congestion and airway obstruction: the validity of available objective and subjective measures. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2(3):245–251. <https://doi.org/10.1007/s11882-002-0026-x>.
- Будкова МА, Артемьева ЕС. Особенности нарушений носового дыхания у пациентов с назальной обструкцией. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):16–23.
Budkovaya MA, Artemyeva ES. The specific features of nasal breathing disorders in patients with nasal obstruction. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-16-23>.
- Павлова СС, Корнеевков АА, Дворянчиков ВВ, Рязанцев СВ, Рязанцева ЕС, Донская ОС. Оценка потерь здоровья населения в результате назальной обструкции на основе концепции глобального бремени болезней: общие подходы и направления исследований. *Медицинский совет*. 2021;12(12):138–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-138-145>.
Pavlova SS, Korneenkov AA, Dvorianchikov VV, Ryazantsev SV, Ryazantseva ES, Donskaya OS. Assessment of population health losses due to nasal obstruction based on the concept of the global burden of disease: general approaches and research directions. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;12(12):138–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-138-145>.
- Schuman TA, Senior BA. Treatment Paradigm for Nasal Airway Obstruction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(5):873–882. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.003>.
- Рязанцев СВ, Павлова СС. Затрудненное носовое дыхание в практике оториноларинголога: чем помочь? *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):107–115. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-107-115>.
Ryazantsev SV, Pavlova SS. Difficult nasal breathing in the ENT-practice: how to help? *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(2):107–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-107-115>.
- Лопатин АС. *Руним*. М.: Литтерра; 2010. 424 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
- Плужников МС, Карпищенко СА, Рябова МА. Возможности лазерной хирургии в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;4(1):18–28. Режим доступа: <https://elibrary.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=186528>.
- Pluzhnikov MS, Karpishchenko SA, Ryabova MA. Possibilities of laser surgery in otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;4(1):18–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=186528>.
- Лапченко АС, Вознесенский НЛ. Применение хирургического CO₂-лазера при некоторых патологических состояниях ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии*. 1989;4(1):70–72. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2508293/>.
Lapchenko AS, Voznesensky NL. The use of surgical CO₂-laser in some pathological conditions of ENT-organs. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 1989;4(1):70–72. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2508293/>.
- Пискунов ГЗ. Внутриносовая лазерная микрохирургия вазомоторного ринита. В: Скобелкин ОК (ред.). *Применение лазеров в хирургии и медицине: (Тез. Междунар. симпозиума по лазер. хирургии и медицине)*, 18–20 окт. 1988 г., Самарканд. М.; 1988. Ч. 2. С. 242–244.
- Сущева НА, Семенов ФВ. Оптимизация режимов и способов воздействия на ткани нижних носовых раковин диодного и гольмиевого лазеров при лечении больных вазомоторным ринитом. *Российская ринология*. 2017;25(3):16–23. <https://doi.org/10.17116/rostrino201725316-23>.
Suscheva NA, Semenov FV. Optimization of the regimen and methods of the influence of the diode and holmium lasers on the tissues of the inferior nasal conchae for the treatment of the patients presenting with vasomotor rhinitis. *Russian Rhinology*. 2017;25(3):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rostrino201725316-23>.
- Kisser U, Stelter K, Gürkov R, Patscheider M, Schrötzmair F, Bytyci R et al. Diode laser versus radiofrequency treatment of the inferior turbinate – a randomized clinical trial. *Rhinology*. 2014;52(4):424–430. <https://doi.org/10.4193/Rhino14.001>.
- Janda P, Sroka R, Baumgartner R, Grevers G, Leunig A. Laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates: a review. *Lasers Surg Med*. 2001;28(5):404–413. <https://doi.org/10.1002/lsm.1068>.
- Janda P, Sroka R, Tauber S, Baumgartner R, Grevers G, Leunig A. Diode laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates. *Lasers Surg Med*. 2000;27(2):129–139. [https://doi.org/10.1002/1096-9101\(2000\)27:2<129::aid-lsm4>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1096-9101(2000)27:2<129::aid-lsm4>3.0.co;2-r).
- Иванов НИ, Захарова ГП, Шамкина ПА, Кривопалов АА, Будкова МА. Экспериментальное исследование действия полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм на биологическую модель. *Российская ринология*. 2022;30(4):238–242. <https://doi.org/10.17116/rostrino202230041238>.
Ivanov NI, Zakharova GP, Shamkina PA, Krivopalov AA, Budkovaya MA. Experimental study of the effect of 445 nm wavelength semiconductor laser in a biological model. *Russian Rhinology*. 2022;30(4):238–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rostrino202230041238>.
- Matys J, Flieger R, Dominiak M. Effect of diode lasers with wavelength of 445 and 980 nm on a temperature rise when uncovering implants for second stage surgery: An ex-vivo study in pigs. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(4):687–693. <https://doi.org/10.17219/acem/68943>.

19. Saberi S, Rouzsaz M, Shafie F, Einizadeh S, Kharazifard MJ, Shahabi S. The effect of laser-activated bleaching with 445 nm and 915 nm diode lasers on enamel micro-hardness; an in vitro study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;31:101952. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101952>.
20. Reichelt J, Winter J, Meister J, Frentzen M, Kraus D. A novel blue light laser system for surgical applications in dentistry: evaluation of specific laser-tissue interactions in monolayer cultures. *Clin Oral Investig.* 2017;21(4):985–994. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1864-6>.
21. Карпищенко СА, Улюпов МЮ, Иванцов АО, Малкова МЕ. Экспериментальное обоснование выбора режима лазерного излучения с длиной волны 980 нм для рассечения рубцов верхних дыхательных путей. *Российская оториноларингология.* 2020;19(2):38–41. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-38-41>.
Karpishchenko SA, Ulyupov MYu, Ivantsov AO, Malkova ME. Mode selection of laser radiation with a wavelength of 980 nm for dissection of upper airway scars. Experimental study. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2020;19(2):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-38-41>.
22. Плужников МС, Лопотко АИ, Рябова МА. *Лазерная медицина в оториноларингологии.* Минск: ППАНАЛМ, БДП; 2000. 224 с.
23. Lau K, Stavrakas M, Ray J. Lasers in Rhinology-An Update. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(1_suppl):77S–82S. <https://doi.org/10.1177/0145561320940115>.
24. Блоцкий АА, Шмелёва НВ. Применение лазерной и эндоскопической хирургии в оториноларингологии (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2009;34:42–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-lazernoy-i-endoskopicheskoy-hirurgii-v-otorinolaringologii-obzor-literatury>.
Blotsky AA, Shmeleva NV. Application of laser and endoscopic surgery in otorhinolaryngology (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2009;34:42–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-lazernoy-i-endoskopicheskoy-hirurgii-v-otorinolaringologii-obzor-literatury>.
25. Philipp CM, Bertien HP. Lasers in otorhinolaryngology. Physical and medical principles. *Laryngorhinootologie.* 2003;82(Suppl 1):S1–20. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38930>.
26. Кривопапов АА, Рязанцев СВ, Иванов НИ, Захарова ГП. Преимущества лазерной хирургии в ринологии. *Российская ринология.* 2022;30(4):276–281. <https://doi.org/10.17116/rosrino.202230041276>.
Krivopalov AA, Ryazantsev SV, Ivanov NI, Zakharova GP. Advantages of laser surgery in rhinology. *Russian Rhinology.* 2022;30(4):276–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino.202230041276>.
27. Braun A, Kettner M, Berthold M, Wenzler JS, Heymann PGB, Frankenberger R. Efficiency of soft tissue incision with a novel 445-nm semiconductor laser. *Lasers Med Sci.* 2018;33(1):27–33. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2320-9>.
28. Кривопапов АА, Шамкина ПА, Ильина ВА, Козырева ЕЕ, Панченко ПИ. Применение лазера с длиной волны 445 нм в хирургии гортани: экспериментальное исследование. *Российская оториноларингология.* 2022;21(5):47–54. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-47-54>.
Krivopalov AA, Shamkina PA, Il'ina VA, Kozyreva EE, Panchenko PI. Use of 445 nm laser in laryngeal surgery: experimental study. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2022;21(5):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-47-54>.
29. Кривопапов АА, Шамкина ПА, Степанова ЮЕ, Корень ЕЕ, Готовяхина ТВ. Хирургия доброкачественных и опухолеподобных образований гортани с использованием полупроводникового лазера 445 нм: послеоперационное ведение. *Медицинский совет.* 2021;(18):178–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-178-183>.
Krivopalov AA, Shamkina PA, Stepanova YuE, Koren EE, Gotovyakhina TV. Endolaryngeal surgery of benign vocal fold lesions with a 445 nm semiconductor laser: postoperative management. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(18):178–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-178-183>.
30. Hess MM, Fleischer S, Ernstberger M. New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(6):1557–1567. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4974-8>.
31. Nguyen DD, Pang J-Y, Madill C, Novakovic D. Effects of 445-nm Laser on Vessels of Chick Chorioallantoic Membrane with Implications to Microvascular Laser Surgery. *Laryngoscope.* 2021;131(6):1950–1956. <https://doi.org/10.1002/lary.29354>.
32. Lin R, Iakovlev V, Streutker C, Lee D, Al-Ali M, Anderson J. Blue Light Laser Results in Less Vocal Fold Scarring Compared to KTP Laser in Normal Rat Vocal Folds. *Laryngoscope.* 2021;131(4):853–858. <https://doi.org/10.1002/lary.28892>.
33. Козырева ЕЕ, Шамкина ПА, Ильина ВА, Чуфистова АВ. Экспериментальное исследование параметров и методик хирургического воздействия лазера с длиной волны излучения 445 нм. *Российская оториноларингология.* 2021;20(6):60–63. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-60-63>.
Kozyreva EE, Shamkina PA, Il'ina VA, Chufistova AV. Experimental study of parameters and methods of surgical treatment with 445 nm laser. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2021;20(6):60–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-60-63>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Иванов Никита Игоревич, аспирант научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; Chicago_96@mail.ru

Захарова Галина Порфирьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; GalinaZaharovaLOR@yandex.com

Шабалин Владимир Владимирович, д.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; vvshabalin@mail.ru

Гайдуков Станислав Сергеевич, научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; s.gajdukov@niilor.ru

Information about the authors:

Nikita I. Ivanov, Postgraduate Student of the Department for Development and Implementation of New High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Chicago_96@mail.ru

Galina P. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department for Development and Implementation of New High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; GalinaZaharovaLOR@yandex.com

Vladimir V. Shabalin, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Department for Development and Implementation of New High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; vvshabalin@mail.ru

Stanislav S. Gaidukov, Researcher of the Department for Development and Implementation of New High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; s.gajdukov@niilor.ru

Современные методы исследования роговицы и влаги передней камеры глаза при передних увеитах, ассоциированных со спондилоартритами

И.Ю. Разумова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>, torazumova@gmail.com

З.В. Сурнина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

А.А. Годзенко², <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>, alla1106@mail.ru

Л.М. Агаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9239-9156>, lalovski.med@gmail.com

Ю.Н. Юсеф^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>, info@eyeacademy.ru

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4

Резюме

Передний увеит – доминирующее клиническое внесуставное проявление спондилоартритов, ассоциированных с носительством аллели человеческого лейкоцитарного антигена (HLA-B27), которое может предшествовать поражению суставов и позвоночника. В 20–30% случаев увеит протекает с частыми рецидивами – до 5–6 обострений в год, зачастую имеет затяжной характер и плохо поддается местной противовоспалительной терапии, что приводит к снижению зрения и ухудшению качества жизни. Своевременная и точная оценка степени тяжести внутриглазного воспаления играет важную роль в постановке диагноза и в выборе правильной тактики лечения переднего увеита у пациентов со спондилоартритом, ассоциированным с HLA-B27. В настоящее время стандартным клиническим подходом к оценке воспалительного процесса является наличие воспалительных клеток и их количество во влаге передней камеры по классификации SUN с использованием изображений, полученных с помощью щелевой лампы. Однако оценка SUN является субъективной. Более того, индивидуальная вариабельность количества клеток во влаге передней камеры, являющаяся основным диагностическим критерием увеита, может усугубляться определенными условиями тестирования, например яркостью световой полосы щелевой лампы, калибровкой размера луча, интенсивностью источника света. Достижения в технологии оптической визуализации и совершенствование уже известных методов предлагают новые возможности для объективной, точной и количественной оценки воспаления. В статье изложены возможности исследования роговицы и влаги передней камеры глаза при помощи таких методов исследования переднего отрезка глаза, как оптическая когерентная томография переднего сегмента, конфокальная микроскопия роговицы и кератотопометрия.

Ключевые слова: конфокальная микроскопия роговицы, оптическая когерентная томография, кератотопометрия, нервные волокна роговицы, клетки Лангерганса, HLA-B27

Для цитирования: Разумова ИЮ, Сурнина ЗВ, Годзенко АА, Агаева ЛМ, Юсеф ЮН. Современные методы исследования роговицы и влаги передней камеры глаза при передних увеитах, ассоциированных со спондилоартритами. *Медицинский совет*. 2023;17(23):375–381. <https://doi.org/10.21518/ms2023-469>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A modern approach to diagnostic methods of the cornea and aqueous humor of anterior chamber of the eye in patients with anterior uveitis, associated with spondyloarthritis

Irina Yu. Razumova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>, torazumova@gmail.com

Zoya V. Surnina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

Alla A. Godzenko², <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>, alla1106@mail.ru

Lala M. Agaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-9239-9156>, lalovski.med@gmail.com

Yusef N. Yusef^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>, info@eyeacademy.ru

¹ Krasnov Research Institute of Eye Disease; 11a, b, Rossolimo St., 119021, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Anterior uveitis is the dominant clinical extra-articular manifestation of spondyloarthritis associated with the carriage of the human leukocyte antigen allele (HLA-B27), which may precede joint and spinal involvement. In 20–30% of cases, uveitis occurs with frequent relapses – up to 5–6 exacerbations per year, often has a protracted character and is poorly amenable to local anti-inflammatory therapy, which leads to a decrease in vision and a deterioration in the quality of life.

Timely and accurate assessment of the severity of intraocular inflammation plays an important role in making a diagnosis and in choosing the right treatment tactics for treating anterior uveitis in patients with HLA-B27-associated spondyloarthritis. The current standard clinical approach to assessing inflammation is the presence and number of inflammatory cells in the anterior chamber aqua humor according to the SUN classification using slit lamp imaging. However, the assessment of SUN is very subjective. Moreover, the individual variability in anterior chamber cell count, which is the main diagnostic criterion for uveitis, can be exacerbated by certain testing conditions, such as the brightness of the slit lamp light bar, light beam size calibration, light source intensity. Advances in optical imaging technology, the application of the latest technologies and the improvement of already known methods offer new opportunities for an objective, accurate and quantitative assessment of inflammation. The article describes the possibilities of studying the cornea and the anterior chamber of the eye using anterior segment optical coherence tomography, confocal microscopy of the cornea and keratotopometry.

Keywords: corneal confocal microscopy, optical coherence tomography, keratometry, corneal nerve fibers, Langerhans cells, uveitis, HLA-B27

For citation: Razumova IYu, Surnina ZV, Godzenko AA, Agaeva LM, Yusef YuN. A modern approach to diagnostic methods of the cornea and aqueous humor of anterior chamber of the eye in patients with anterior uveitis, associated with spondyloarthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):375–381. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-469>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Серонегативные спондилоартриты (СпА), ассоциированные с носительством аллели человеческого лейкоцитарного антигена В27 (HLA-B27), основной процент которых отводится анкилозирующему спондилиту (АС), характеризуются рядом общих клинических проявлений, таких как боль в спине, несимметричный олигоартрит (преимущественно нижних конечностей), энтезиты, сакроилеит, развитие увеита, симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта, а также кожные высыпания (псориаз) [1]. Увеит составляет 50% всех внесуставных проявлений СпА. Чаще всего воспаление сосудистой оболочки глаза развивается после дебюта основного ревматологического заболевания. Но существуют варианты течения болезни, когда поражение глаз является первым симптомом СпА, а непосредственное поражение суставов наступает через несколько месяцев или лет [2]. Увеит при СпА, ассоциированных с HLA-B27, является острым воспалительным процессом с преимущественным поражением переднего отрезка глаза. В 50–60% случаев увеиты принимают хроническую форму с частыми рецидивами и приводят к ряду осложнений и снижению остроты зрения, что непосредственно влияет на качество жизни пациентов [3].

ДИАГНОСТИКА ПРИ УВЕИТАХ

Для оценки воспалительной активности увеита Международной группой по изучению увеита (International Uveitis Study Group) предложены критерии активности воспалительного процесса, которые учитывают количество воспалительных клеток во влаге передней камеры глаза и, как следствие, степень помутнения влаги передней камеры, а также степень деструкции стекловидного тела. Динамика этих параметров позволяет судить как

о наличии обострения, так и об эффективности проводимой терапии. В соответствии с этими критериями выделяют четыре категории активности: неактивный увеит, нарастание активности увеита, снижение активности увеита и ремиссию заболевания [4].

В 2017 г. группой экспертов разработан и валидирован композитный индекс активности увеита – UVEitis Disease Activity Index, UVEDAI. Индекс включает 7 показателей, которые учитывают воспалительную реакцию влаги передней камеры глаза и стекловидного тела, макулярный отек, васкулит сосудов сетчатки, наличие и число ретинальных и хориоидальных очагов, нейропатию зрительного нерва, а также оценку активности увеита пациентом по визуально-аналоговой шкале. Таким образом, оценивается как передний, так и задний отрезок глаза, что позволяет более полно судить о выраженности воспалительного процесса глазного воспаления [5].

Количественная оценка воспалительных клеток в водянистой влаге осуществляется с помощью щелевой лампы. Во время данного исследования обнаруживаются различные типы клеток:

1. Воспалительные клетки, обычно наблюдаемые при ПУ, представляют собой лимфоциты и плазматические клетки небольшого размера, шаровидные, блестящие и не пигментированные.

2. Макрофаги, отличающиеся крупным размером.

3. Пигментные клетки и гранулы, которые распознаются по небольшому размеру и окраске, обнаруживаются при разрушении или высвобождении пигмента. Другими пигментными клетками могут быть крупные макрофаги, которые фагоцитируют увеальный или кровяной пигмент [6].

Увеличение «флера» (помутнение водянистой влаги) влаги ПК – важный клинический маркер воспаления, он является преобладающим признаком хронического переднего увеита. Воспалительную экссудацию во влаге

передней камеры можно классифицировать по количеству описанных клеток, наблюдаемых в поле зрения при биомикроскопии (с широким лучом с узкой щелью). «Флер» можно оценить с помощью полуколичественных шкал, из которых чаще всего используется система классификации номенклатуры увеита (SUN) [4]. Оценка варьирует от 0, что соответствует отсутствию видимого «флера», до +4, что соответствует интенсивному «флеру». Оценка опалесценции влаги ПК с использованием щелевой лампы является неотъемлемой частью рутинного офтальмологического обследования. Однако надежность и достоверность оценки по классификации SUN зависят от опыта наблюдателя, ряда технических ограничений, таких как порог разрешения щелевой лампы, калибровка размера луча, источник света и адекватное взаимодействие с пациентом. Несоблюдение вышеперечисленных условий диагностики может поставить под угрозу качество результатов [7].

Более точным методом количественной оценки воспалительной клеточной экссудации является проведение парацентеза и измерение концентрации белка в полученном образце, но его повторное измерение невозможно в качестве мониторинга заболевания. Процедура требует определенного хирургического навыка и не входит в список рутинных неинвазивных исследований при воспалении увеального тракта [8].

Вследствие этого возникает острая необходимость в поиске современных методов диагностики, основанных на неинвазивном исследовании внутренних структур. Инструментальные методы, такие как лазерная фотометрия, доступные в течение последних 20 лет, не получили широкого распространения [9–12]. За последние десятилетия новые методы визуализации, включающие оптическую когерентную томографию переднего сегмента и конфокальную микроскопию роговицы, продемонстрировали хорошие результаты в количественной оценке воспалительного процесса в слоях роговицы [13].

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Оптическая когерентная томография (ОКТ, AS-OCT) – неинвазивный и относительно быстрый метод визуализации, который использует световые волны для получения изображений переднего сегмента глаза с высоким разрешением, включая роговицу и переднюю камеру. Он был внедрен в клиническую практику два десятилетия назад [14]. В последние годы был проведен ряд исследований, которые показали эффективность ОКТ в диагностике передних и задних увеитов [15–17]. В частности, ОКТ предоставляет подробную информацию о толщине и топографии роговицы. Данное исследование может генерировать как 2D-, так и 3D-изображения структур глаза. Результаты, полученные на основе AS-OCT, сопоставимы, не зависят от опыта оператора и представляют явные преимущества по сравнению с диагностикой по классификации «SUN».

С появлением усовершенствованных моделей оптических томографов перед специалистами открываются

новые возможности диагностики, позволяющие оценить параметры и обнаружить корреляции между ними. Так, M. Lu et al. в 2020 г. оценили новое устройство для оптической когерентной томографии переднего сегмента – CASIA2, с помощью которого исследовались три основных признака переднего увеита: роговичные преципитаты (РП), количество воспалительных клеток и их взвесь во влаге ПК. Также была разработана программа для количественного определения гладкости задней поверхности роговицы (PCSS) каждого изображения для оценки РП. Максимальные, минимальные и средние значения PCSS рассчитывали по 128 изображениям и сравнивали с результатами пациентов с активным, неактивным передним увеитом и контрольными глазами. Максимальное и среднее значения PCSS были значительно выше в группе с активным увеитом, чем при неактивном увеите и в контрольной группе. Представленные данные коррелировали с классификацией SUN и интенсивностью взвеси во влаге ПК. Согласно анализу ROC-кривой, максимальная PCSS была достоверным показателем наличия переднего увеита, в то время как количество гиперрефлективных точек помогало дифференцировать активное воспаление влаги ПК от неактивного [18].

В настоящее время искусственный интеллект (ИИ) и машинное обучение в диагностической визуализации проходят серьезную оценку в различных областях медицины [19]. Многими учеными, независимо друг от друга, разрабатываются автоматизированные инструменты, основанные на ОКТ, для применения в клинической офтальмологии [20–22]. M. Sorkhabi было проведено одно из таких проспективных двойных слепых исследований изображений AS-OCT, полученных с помощью Tomey CASIA-II, на 19 пациентах (32 глаза). Изображения ОКТ были проанализированы с помощью разработанного авторами программного обеспечения (ПО) на основе ИИ. Показатели специфичности и чувствительности алгоритма обнаружения частиц ИИ были рассчитаны как 0,68 и 0,78 соответственно [23]. В данном исследовании ПО для анализа изображений смогло продемонстрировать значительную корреляцию между количеством частиц, обнаруженных с помощью AS-OCT, и клинической оценкой «SUN». Также были зафиксированы существенные различия по количеству наблюдаемых частиц при разных стадиях воспалительного процесса, кроме случаев, когда воспаление оценивалось по классификации «SUN» как 0, 0,5+, 1+ и 2+. Предполагается, что данное наблюдение связано с недостатками самой классификации и ее субъективностью, т. к. при биомикроскопии в случаях слабовыраженного/невыраженного воспаления клетки могут быть не обнаружены во влаге передней камеры.

Однако представленное исследование имеет ряд недостатков. Так, в использовании предлагаемой системы ИИ существуют определенные ограничения. Во-первых, автоматическая система в настоящее время не может анализировать несколько слайдов из ОКТ-сканирования одного пациента. Во-вторых, были проанализированы ОКТ-сканы небольшого числа пациентов. Следовательно, необходимо расширить исследование, чтобы включить

большую когорту пациентов для оценки эффективности способности модели ИИ в количественной дифференцировке клеток при передних увеитах разной этиологии и с разной степенью выраженности воспаления. К тому же текущее разрешение ОКТ не позволяет различать клетки одинакового размера или типы клеток, такие как эритроциты, пигментные и воспалительные клетки [24]. Таким образом, диагностика на основе ИИ все еще относительно новая и требует дополнительной доработки.

Оптический когерентный томограф не может обеспечить разрешение роговицы на клеточном уровне, имеет ограниченную способность отображать более глубокие слои роговицы, особенно при наличии отека роговицы, когда сигнал ОКТ может быть искажен, затрудняя интерпретацию результата. При его использовании также могут возникать артефакты движения глаз, требующие сосредоточенности и неподвижности пациента [14]. Все вышесказанное обуславливает потребность в проведении дополнительных методов диагностики.

КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ РОГОВИЦЫ

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) обеспечивает получение изображений роговицы с высоким разрешением, позволяя диагностировать и контролировать различные заболевания роговицы инфекционной и неинфекционной этиологии, а также дистрофии роговицы. В конфокальном микроскопе используется лазерный источник света для освещения образца и детектор для сбора отраженного света. Лазерный луч обычно представляет собой маломощный диодный лазер с длиной волны в ближнем инфракрасном диапазоне. Эта длина волны выбрана потому, что она проходит через ткани роговицы, не повреждая их, и не причиняет значительно дискомфорта пациенту [25–27].

К одному из преимуществ КМР можно отнести высокое разрешение изображений роговицы на клеточном уровне и их визуализацию как *in vivo*, так и *ex vivo*. Именно при данном методе возможна визуализация нервов роговицы, информация о структуре и повреждении которых очень важна в диагностике таких заболеваний, как сахарный диабет, различные варианты периферической полинейропатии, синдром сухого глаза и непосредственно увеит [26].

Несмотря на это, КМР является контактным методом, который может вызвать дискомфорт у пациента или повреждение роговицы. Размер выводимой картинки 384×384 нм захватывает преимущественно центральную зону роговицы, при этом, как правило, возникают трудности при оценке периферии роговицы. Также на визуализацию может повлиять наличие помутнений или отека роговицы [27, 28].

Этот метод может быть полезен в диагностике и мониторинге увеитов, поскольку позволяет выявить изменения в структуре роговицы, в частности изменение роговичных субэпителиальных нервных сплетений и активированных клеток Лангерганса (КЛ) и появление роговичных преципитатов. Так, авторы M. Wertheim et al.,

M. Mocan, P. Mahendradas и H. Liang et al. в 2004–2012 гг. с помощью КМР идентифицировали и классифицировали более 6 подтипов роговичных преципитатов, выделив наиболее часто встречаемые типы роговичных преципитатов при различных заболеваниях [29–33]. A. Zhivov et al. и H. Hamrah et al. по результатам КМР доказали повышение количества активированных КЛ при воспалительном процессе, которые, в свою очередь, продуцируют матриксные металлопротеиназы (ММР)-2 и ММР-9, отвечающие за миграцию КЛ с периферии в центральную часть роговицы [34–37]. Роль ММР была также доказана D. Matthey et al., которые отметили корреляцию активности заболевания у пациентов с ПУ с повышенным уровнем сывороточных ММР-8, ММР-9 и провоспалительных цитокинов [37].

С. Аветисовым и соавт. активно изучаются возможности применения КМР в диагностике различных заболеваний, включая увеиты. Результатом одного из проведенных исследований была работа о применении лазерной конфокальной микроскопии роговицы при помощи прибора HRT III с роговичным модулем с последующим анализом хода и структуры нервных волокон роговицы (НВР) с использованием авторского программного обеспечения Liner 1.2S при вирусных увеитах [38].

Была выявлена повышенная извитость НВР, а также увеличение размеров и числа отростков клеток Лангерганса. Также была отмечена корреляция количества и длины отростков макрофагальных КЛ с активностью воспалительного процесса. В ходе исследования были обнаружены изменения хода и структуры НВР и появления КЛ в центральной зоне роговицы парного глаза, на котором клинические проявления увеита отсутствовали, но число КЛ в этих случаях было существенно меньшим [38]. Однако данное исследование проводили на малой выборке пациентов с ограниченным периодом наблюдения, что предполагает более длительный период наблюдения.

КЕРАТОТОПОГРАФИЯ

Кератотопографию, выполненную на приборе Pentacam, можно отнести к дополнительному неинвазивному методу диагностики, который использует визуализацию Шеймплфлюга для получения трехмерного изображения переднего сегмента глаза с высоким разрешением, включая роговицу, радужную оболочку и переднюю камеру. Данное устройство, помимо диагностики кератоконуса, дистрофий роговицы и глаукомы, используется при планировании кераторефракционной хирургии, а также перед факэмульсификацией, поскольку позволяет точно измерить толщину и форму роговицы [39–44].

После исследования H. Ortak et al., показавших, что центральная толщина роговицы была уменьшена у пациентов с ПУ при измерении с помощью ультразвуковой пахиметрии [45], A. Gunes et al. заинтересовались возможностями аппарата Pentacam и целесообразностью применения его для диагностики передних увеитов. Они провели исследование 57 пациентов с ПУ

и 57 здоровых лиц [46]. Все участники прошли детальное офтальмологическое обследование: сферозэквивалент (СЭ), максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ), внутриглазное давление (ВГД), время разрыва слезной пленки (ТВБТ), тест Ширмера под местной анестезией, окрашивание роговицы флуоресцеином, измерение силы роговицы, пахиметрические измерения и измерения объема роговицы. Для оценки субъективного дискомфорта, связанного с сухостью глаз, использовался опросник индекса заболеваний поверхности глаза (OSDI). Параметры роговицы оценивали с помощью вращающейся системы визуализации Шеймплюга высокого разрешения Pentacam (HR Pentacam; Oculus, Германия). Оба глаза всех испытуемых сканировались на узкий зрачок одним и тем же офтальмологом. Кроме того, регистрировались продолжительность заболевания и баллы по Батскому индексу активности болезни Бехтерева (BASDAI) и шкале качества жизни при болезни Бехтерева (ASQoL). Лабораторная оценка состояла из определения человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-B27, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). Помимо достоверной корреляции параметров роговицы с тестами на сухость глаз (ТВБТ, тест Ширмера, окрашивание роговицы флуоресцеином), оценкой OSDI и СРБ, главный результат исследования заключался в том, что толщина роговицы у пациентов с ПУ оказалась меньше, чем у здоровых людей. Считается, что миграция активированных КЛ, чья плотность увеличивается при воспалительном процессе, а также уменьшение объема слезопродукции и снижение стабильности слезной пленки помогут объяснить основные механизмы истончения роговицы у пациентов с ПУ.

Кератотопография является ценным инструментом в диагностике и лечении заболеваний роговицы и передней камеры, предоставляя врачам большой объем информации для принятия решений о лечении. Наряду с этим, имеются некоторые недостатки, в т. ч. стоимость, трудности обучения, ограниченный обзор периферических зон роговицы, зависимость от положения пациента и программного обеспечения (ПО) [39, 45]. Анализ результатов может быть сложным для начинающего пользователя

и может различаться в зависимости от интерпретации исследователя. Прибор Pentacam имеет ограниченный обзор периферической зоны роговицы, что может повлиять на точность измерений в случаях ее заболеваний, поражающих периферические зоны.

Кератотопография при диагностике увеитов, ассоциированных с СпА, может быть дополнена другими методами исследования, например зеркальной микроскопией. Так, рядом авторов значения толщины роговицы и состояние эндотелиального слоя оценивали как норму у 142 здоровых добровольцев. Полученные данные при воспалительных заболеваниях глаз у детей и взрослых, в частности ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом, положительно коррелировали с возрастом [47–50]. Проведенные исследования показали наличие высокого роговичного астигматизма, а также повышение значений передней и задней элевации у пациентов с воспалительными заболеваниями. При этом плотность и морфология эндотелиальных клеток существенно не различались между контролем и группами с активным и неактивным процессом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все представленные методы диагностики являются неинвазивными и позволяют офтальмологам точно определять и исследовать в динамике состояние роговицы и влаги передней камеры. На данный момент при переднем увеите, ассоциированном с HLA-B27, нет универсального метода диагностики, позволяющего адекватно оценить структуру роговицы, глубже лежащие ткани и оптические среды, а также выраженность воспалительной реакции. Наибольший интерес для дальнейшего изучения представляет КМР, демонстрирующая изображения роговицы на клеточном уровне в высоком разрешении, предоставляющая возможность исследовать нервные волокна, клетки, слои и внеклеточный матрикс роговицы, а также оценивать эффективность проводимого лечения.

Поступила / Received 07.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2023

Принята в печать / Accepted 24.11.2023

Список литературы / References

1. Разумова ИЮ, Годзенко АА, Воробьева ОК, Гусева ИА. 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>.
2. Razumova IYu, Godzenko AA, Vorob'eva OK, Guseva IA. 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>.
3. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):337–341. <https://doi.org/10.1097/00002281-200207000-00001>.
4. Yang PZ, Wang H, Zhang Z, Zhong HH, Yu Q, Fu T et al. Clinical diagnosis and treatment of uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2005;41(6):515–518. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16008911>.
5. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–516. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>.
6. Pato E, Martin-Martinez MA, Castelló A, Méndez-Fernández R, Muñoz-Fernández S, Cordero-Coma M et al. Development of an activity disease score in patients with uveitis (UVEDAI). *Rheumatol Int*. 2017;37(4):647–656. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3593-1>.
7. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1959;47(5):155–170. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)78239-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)78239-x).
8. Kiichle M. Laser Tyndallometry in anterior segment diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 1994;5(4):110–116. <https://doi.org/10.1097/00055735-199408000-00016>.
9. Agrawal R, Keane PA, Singh J, Saihan Z, Kontos A, Pavesio CE. Comparative analysis of anterior chamber flare grading between clinicians with different levels of experience and semi-automated laser flare photometry. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(2):184–193. <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.990042>.
10. Herbot CP, Tugal-Tutkun I. The importance of quantitative measurement methods for uveitis: laser flare photometry endorsed in Europe while

- neglected in Japan where the technology measuring quantitatively intraocular inflammation was developed. *Int Ophthalmol*. 2017;37(3):469–473. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0253-0>.
10. Sawa M. Laser flare-cell photometer: principle and significance in clinical and basic ophthalmology. *Jpn J Ophthalmol*. 2017;61(1):21–42. <https://doi.org/10.1007/s10384-016-0488-3>.
 11. Tappeiner C, Heinz C, Roesel M, Heiligenhaus A. Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmologica*. 2011;89(6):e521–e527. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02162.x>.
 12. Bernasconi O, Papadia M, Herbot CP. Sensitivity of laser flare photometry compared to slit-lamp cell evaluation in monitoring anterior chamber inflammation in uveitis. *Int Ophthalmol*. 2010;30(5):495–500. <https://doi.org/10.1007/s10792-010-9386-8>.
 13. Liu X, McNally TW, Beese S, Downie LE, Solebo AL, Faes L et al. Non-invasive instrument-based tests for quantifying anterior chamber flare in uveitis: A systematic review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;29(5):982–990. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1709650>.
 14. Onal S, Tugal-Tutkun I, Neri P, Herbot C. Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int Ophthalmol*. 2014;34(2):401–435. <https://doi.org/10.1007/s10792-013-9822-7>.
 15. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>.
 16. Pakzad-Vaezi K, Or C, Yeh S, Forooghian F. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of uveitis. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(1):18–29. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2013.10.005>.
 17. Invernizzi A, Marchi S, Aldigeri R, Mastrofilippo V, Viscogliosi F, Soldani A et al. Objective Quantification of Anterior Chamber Inflammation: Measuring Cells and Flare by Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1670–1677. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.013>.
 18. Lu M, Wang X, Lei L, Deng Y, Yang T, Dai Y et al. Quantitative Analysis of Anterior Chamber Inflammation Using the Novel CASIA2 Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2020;216:59–68. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.03.032>.
 19. Ahuja AS. The impact of Artificial Intelligence in medicine on the future role of the physician. *PeerJ*. 2019;7. <https://doi.org/10.7717/peerj.7702>.
 20. Liu X, Solebo AL, Faes L et al. Instrument-based Tests for Measuring Anterior Chamber Cells in Uveitis: A Systematic Review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(6):898–907. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1640883>.
 21. Fu H, Baskaran M, Xu Y, Lin S, Wong DWK, Liu J et al. A deep learning system for automated angle-closure detection in anterior segment optical coherence tomography images. *Am J Ophthalmol*. 2019;203:37–45. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.02.028>.
 22. Sharma S, Lowder CY, Vasanji A, Baynes K, Kaiser PK, Srivastava SK. Automated analysis of anterior chamber inflammation by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1464–1470. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.032>.
 23. Sorkhabi MA, Potapenko IO, Ilginis T, Alberti M, Cabrero J. Assessment of anterior uveitis through anterior-segment optical coherence tomography and artificial intelligence-based image analyses. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(4):7. <https://doi.org/10.1167/tvst.11.4.7>.
 24. Li Y, Lowder C, Zhang X, Huang D. Anterior chamber cell grading by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):258–265. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10477>.
 25. Аветисов СЗ, Черненкова НА, Сурнина ЗВ. Анатомо-функциональные особенности и методы исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2018;6(1):102–106. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061102>.
 26. Avetisov SE, Chernenkova NA, Surnina ZV. Anatomical and functional features of corneal nerve fibers and methods of their evaluation. *Vestnik Oftalmologii*. 2018;6(1):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061102>.
 27. 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>.
 28. Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning*. 1988;10(4):128–138. <https://doi.org/10.1002/sca.4950100403>.
 29. 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>.
 30. Mocan M, Kadayifcilar S, Irkeç 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>.
 31. Mahendradas P, Shetty R, Narayana K, Shetty B. 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>.
 32. Mocan MC, Irkeç M, Mikropoulos DG, Bozkurt B, Orhan M, Konstas AG. 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>.
 33. Wertheim M, Mathers WD, Planck SJ, Martin TM, Suhler EB, Smith JR, Rosenbaum JT. In vivo confocal microscopy of keratic precipitates. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(12):1773–1181. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.12.1773>.
 34. Liang H, Baudouin C, Daull P, Garrigue JS, 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>.
 35. 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>.
 36. 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>.
 37. Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. 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>.
 38. Matvey DL, Packham JC, Nixon NB, Coates L, Creamer P, Hailwood S, Taylor GJ, Bhalla AK. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R127. <https://doi.org/10.1186/ar3857>.
 39. Аветисов СЗ, Сурнина ЗВ, Троицкая НА, Патеиук ЛС, Велиева ИА, Гамидов АА, Сидамонидзе АЛ. Результаты лазерной конфокальной микроскопии роговицы при вирусных увеитах (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):53–58. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501153>.
 40. Avetisov SE, Surnina ZV, Troitskaia NA, Pateiuk LS, Velieva IA, Gamidov AA, Sidamondize AL. Results of laser confocal microscopy of the cornea in viral uveitis (a preliminary report). *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(1):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501153>.
 41. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(4):325–333. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e31801ca7121>.
 42. Ambrósio Jr, Valbon BF, Faria-Correia F, Ramos I, Luz A. Scheimpflug imaging for laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(4):310–320. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e318283622a94>.
 43. Shajari M, Kolb CM, Mayer WJ, Agha B, Steinwender G, Dirisamer M et al. Characteristics of preoperative and postoperative astigmatism in patients having Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(7):1001–1006. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.02.002>.
 44. Yong Park C, Do JR, Chuck RS. Predicting postoperative astigmatism using Scheimpflug keratometry (Pentacam) and automated keratometry (IOLMaster). *Curr Eye Res*. 2012;37(12):1091–1098. <https://doi.org/10.3109/02713683.2012.713158>.
 45. Cho YK, Chang HS, La TY, Ji D, Kim H, Choi JA et al. Anterior segment parameters using Pentacam and prediction of corneal endothelial cell loss after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol*. 2010;24(5):284–290. <https://doi.org/10.3341/kjo.2010.24.5.284>.
 46. De Bernardo M, Borrelli M, Imperato R, Rosa N. Calculation of the real corneal refractive power after photorefractive keratectomy using pentacam, when only the preoperative refractive error is known. *J Ophthalmol*. 2020;2020:1–5. <https://doi.org/10.1155/2020/1916369>.
 47. Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T. Anterior ocular biometry using 3-dimensional optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(5):882–889. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.022>.
 48. Gunes A, Erkol Inal E, Tok L, Tok O. Assessment of corneal parameters with Scheimpflug imaging in patients with ankylosing spondylitis. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(3):276–280. <https://doi.org/10.3109/08820538.2015.1068340>.
 49. Karmiris E, Soultanzou K, Machairoudia G, Ntravalias T, Tsiogka A, Chalkiadaki E. Corneal densitometry assessed with Scheimpflug camera in healthy corneas and correlation with specular microscopy values and age. *Cornea*. 2022;41(1):60–68. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002722>.
 50. Cetin EN, Bozkurt K, Akbulut S, Pekel G, Taşçı M, Çobankara V. Corneal and anterior chamber morphology in patients with noninfectious intraocular inflammation. *Arq Bras Oftalmol*. 2021;84(3):220–224. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20210030>.
 51. Yılmaz Çebi A, Kılıçarslan O, Kasapçopur Ö, Uçar D. Case-control study of corneal topography and specular microscopy parameters in JIA patients with and without ocular involvement. *Int Ophthalmol*. 2023;43(2):635–641. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02467-5>.
 52. Cetin EN, Akbulut S, Ekici Tekin Z, Otur Yener G, Bozkurt K, Pekel G, Yüksel S. Corneal and lenticular clarity in children with inflammatory disease as assessed by Scheimpflug imaging. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;39:103032. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.103032>.

Вклад авторов:

Обзор литературы – И.Ю. Разумова, А.А. Годзенко

Концепция статьи, редактирование – З.В. Сурнина

Написание текста, перевод на английский – Л.М. Агаева

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Н. Юсеф

Contribution of authors:

Literature review – Irina Yu. Razumova, Alla A. Godzenko

Concept of the article, editing – Zoya V. Surnina

Text development, translation into English – Lala M. Agaeva

Approval of the final version of the article – Yusef N. Yusef

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; torazumova@gmail.com

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; medzoe@yandex.ru

Годзенко Алла Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; alla1106@mail.ru

Агаева Лала Мамедалиевна, аспирант, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; lalovski.med@gmail.com

Юсеф Юсеф Наим, д.м.н., профессор, доцент кафедры офтальмологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4; директор, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; info@eyeacademy.ru

Information about the authors:

Irina Yu. Razumova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Pathology of the Retina and Optic Nerve, Krasnov Research Institute of Eye Disease; 11a, b, Rossolimo St., 119021, Moscow, Russia; torazumova@gmail.com

Zoya V. Surnina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pathology of Optical Media of the Eye, Krasnov Research Institute of Eye Disease; 11a, b, Rossolimo St., 119021, Moscow, Russia; medzoe@yandex.ru

Alla A. Godzenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; alla1106@mail.ru

Lala M. Agaeva, Resident, Krasnov Research Institute of Eye Disease; 11a, b, Rossolimo St., 119021, Moscow, Russia; lalovski.med@gmail.com

Yusef N. Yusef, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Director, Krasnov Research Institute of Eye Disease; 11a, b, Rossolimo St., 119021, Moscow, Russia; info@eyeacademy.ru

Лингвистические корреляты панического расстройства: обзор

Е.А. Корабельникова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>, e_korabel@mail.ru

Е.В. Яковлева^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2370-4540>, alena_yakovleva_00@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский государственный гуманитарный университет; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 6

³ Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко; 109386, Россия, Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1

Резюме

В настоящее время большой интерес представляет интеграция медицинской науки и лингвистики. Изучение вербальных форм коммуникации пациентов с невротическими расстройствами может иметь диагностическую ценность, так как анализ лингвистических паттернов позволяет объективизировать малоосознаваемые формы психической деятельности. По данным немногочисленных исследований выявлены определенные специфические особенности речи у таких пациентов, которые затрагивают как ее количественные, так и качественные характеристики. В частности, обнаружена склонность к интенсификации речепорождения (многословию), более сложная дискурсивная структура, имеющая большую глубину и степень ветвления, тенденция к использованию определенных лексических единиц и грамматических конструкций. Обнаруженные особенности коррелируют с когнитивными установками пациента, уровнем его эмоционального напряжения. Отдельно предпринимались попытки оценить динамику различных показателей речи в процессе психотерапии. Изучению лингвистических характеристик речи пациентов с паническим расстройством посвящено очень мало исследований. В то же время именно у этой категории клинические проявления наиболее отчетливы и ярки, что дает много преимуществ в изучении различных аспектов речи. Согласно уже имеющимся данным, для пациентов с паническим расстройством характерно снижение контроля за смысловой стороной высказывания в пользу контроля над артикуляцией произносимого текста. Выявлена корреляция высоты и вариабельности тона в зависимости от эмоциональной окраски рассказа. Дальнейшее изучение особенностей речи у пациентов с паническим расстройством необходимо для углубления и расширения существующих знаний. Также их использование перспективно в процессе формирования траектории психотерапевтического лечения.

Ключевые слова: невротические расстройства, тревожные расстройства, паническое расстройство, лингвистика, семантика

Благодарности. Работа поддержана грантом РНФ №22-28-00540.

Для цитирования: Корабельникова ЕА, Яковлева ЕВ. Лингвистические корреляты панического расстройства: обзор. *Медицинский совет.* 2023;17(23):382–388. <https://doi.org/10.21518/ms2023-463>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Linguistic correlates of panic disorder: A review

Elena A. Korabelnikova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>, e_korabel@mail.ru

Elena V. Yakovleva^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2370-4540>, alena_yakovleva_00@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Russian State University for the Humanities; 6, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia

³ Clinical Hospital "RZD-Medicine" named after N.A. Semashko; 23, Bldg. 1, Stavropolskaya St., Moscow, 109386, Russia

Abstract

Currently, the study of verbal forms of communication of patients with neurotic disorders is of great interest. According to studies, certain specific features of the speech of patients with neuroses have been identified. They affect both quantitative and qualitative characteristics of speech. In particular, the tendency to intensification of speech generation (verbosity), a more complex discursive structure with greater depth and degree of branching, a tendency to use certain lexical units and grammatical constructions were revealed. The detected features correlate with the patient's cognitive attitudes and the level of his emotional stress. Of additional interest is the assessment of the dynamics of various indicators of speech in the process of psychotherapy. An extremely small number of studies have been devoted to studying the linguistic characteristics of speech in patients with panic disorder. At the same time, it is in this category that the clinical manifestations are most distinct and illustrative, which gives many advantages in the study of various aspects of speech. According to the already available data, patients with panic disorder are characterized by a decrease in control over the semantic side of the utterance in favor of control over the articulation of the spoken text. The correlation of pitch and tone variability depending on the emotional conditions of the story was revealed. Further study of speech features in patients with panic disorder is necessary to improve and expand existing knowledge, potential use in the process of psychotherapeutic treatment.

Keywords: neurotic disorders, anxiety disorders, panic disorder, linguistics, semantics

Acknowledgments. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-28-00540.

For citation: Korabelnikova EA, Yakovleva EV. Linguistic correlates of panic disorder: A review. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):382–388. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-463>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития науки о человеке предлагает новый аспект рассмотрения человеческого страдания с учетом достижений не только медицины и психологии, но и других смежных наук, в том числе науки о языке и в первую очередь лингвистики и семантики. Интеграции медицинского и гуманитарного знания в диагностику и терапию различных патологических состояний способствуют отечественные концепции языковой природы сознания Л.С. Выготского (1956), А.Н. Леонтьева (1977), В.Ф. Петренко (1988), А.Р. Лурии (1998).

Изучение коммуникативных процессов, особенно исследования вербальных форм коммуникации, оказывает значительную помощь в валидации оценки малоосознаваемых форм психической деятельности, т. е. имеет диагностическую ценность. Поэтому в течение последних лет все возрастает количество работ, посвященных изучению речи пациентов с патологией нервно-психической сферы. Сказанное представляет особый интерес в отношении тех заболеваний, ведущим методом лечения которых является психотерапия, т. е. невротических расстройств. При всем разнообразии концепций и подходов к психотерапии психических расстройств, в том числе неврозов, основные методы воздействия психотерапии реализуются через языковое общение [1–3].

Лингвистические аспекты психотерапии чаще всего остаются областями малоразработанными и незнаемыми большинству психотерапевтов. У многих психотерапевтических методов отсутствует научная лингвистическая база [4, 5]. Анализ лингвистических аспектов психотерапии важен для повышения эффективности деятельности психотерапевтических учреждений при проведении профилактических мероприятий, лечении и реабилитации [6, 7].

ОСОБЕННОСТИ РЕЧИ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

В настоящее время исследования языковых явлений в клинике больных неврозами немногочисленны¹ [8–12]. Данные более ранних исследований, так или иначе касающихся особенностей вербальной коммуникации пациентов с невротическими расстройствами, относятся в основном к ситуации специально ориентированного психотерапевтического взаимодействия, реже – речевых особенностей пациентов с невротическими расстройствами безотносительно к определенной ситуации. Методы исследований, решающих данные задачи, подразумевали в основном лексико-семантический, грамматический и фонетический анализ высказываний. Особенно широкое

распространение с целью формализации речевого поведения получил метод контент-анализа, предложенный Л.А. Gottschalk et al., позволяющий объективно, систематически и количественно описать явное содержание коммуникации [13]. Авторами разработаны специальные шкалы для измерения выраженности в речи таких состояний, как тревога, депрессия, агрессия, шкалы социального отчуждения, надежды и пр. Данный метод нашел применение в анализе самого разнообразного круга проблем, касающихся содержания речевого поведения. Детальный анализ пациентов с невротическими расстройствами в зависимости от клинических характеристик и типа личности с использованием указанных шкал проведен Н.А. Додоновой [9]. Автором проанализированы лексико-семантические и морфологические характеристики речи больных неврозами, при этом определен более высокий, чем у здоровых, уровень выраженности в речи состояний тревоги, депрессии, агрессии, показано более частое употребление пациентами местоимений первого лица, выявлены низкие по сравнению со здоровыми показатели предметности и связности речи и некоторые другие особенности. Таким образом, специфика речи пациентов с невротическими расстройствами, определенная с помощью данных методов, непосредственным образом связана с эмоциональным напряжением и содержанием высказывания. Учитывая полученные ранее данные, исследовались более высокие уровни организации языка с применением соответствующих им методов исследования² [14].

Проведенное нами ранее исследование рассказов о сновидениях детей и подростков с помощью дистрибутивно-статистического анализа текста (А.Я. Шайкевич и др.) и специально разработанной нами схемы категоризации слов позволило сделать важные выводы о специфике смысловой сферы личности пациентов с невротическими расстройствами [11, 15]. В качестве речевых образцов для психолингвистического исследования в упомянутой работе взяты отчеты о сновидениях, в которых в символической форме проявляются актуальные переживания, что насыщает речь пациента конфликтогенной информацией и позволяет выявить речевые корреляты конфликта.

В исследовании участвовали дети и подростки 10–17 лет, страдающие невротическими расстройствами (основная группа, 78 чел.), и здоровые (группа сравнения, 25 чел.). Результаты исследования дают основание заключить, что лингвистика невротических состояний отличается не только интенсификацией речепорождения (многословием), но и особенностями его семантического воплощения. Поиск слова и выбор лексической единицы у больных неврозами, как оказалось, подчинены определенным закономерностям. Текст отчетов о сновидениях структурирован таким образом, что, независимо

¹ Додонова Н.А. Диагностическое значение лексико-семантических и морфологических особенностей речи больных неврозом: дис. ... канд. психол. наук. Л.; 1989. 21 с.

² Там же.

от их формального содержания, в нем начинает проглядывать определенная стратегия отношения к миру с предпочтением одних объектов и избеганием других. Значимые для пациентов с невротическими расстройствами слова, хотя и относимые к разным категориям, можно объединить единым смысловым радикалом, отражающим эгоцентризм, ригидность установок, негативные семантические ассоциации (или коннотации) и склонность к интроекции в восприятии окружающего мира.

Однако оставался не до конца ясным вопрос: в какой степени выявленные особенности речи являются коррелятом невротического состояния, а в какой – связаны со спецификой самих сновидений (большей яркостью, эмоциональной насыщенностью и др.). В связи с этим в другой нашей работе, проведенной совместно с лингвистами Российского государственного гуманитарного университета В.И. Подлесской и А.А. Кибрик, мы использовали ту форму психолингвистического исследования, которая не затрагивает лексических характеристик речи, а относится к особенностям построения самого рассказа и некоторым грамматическим структурам [16]. Указанная задача решалась способом анализа структуры дискурса, отражающего процесс языковой деятельности и зависящего от речевой установки говорящего. Для ответа на данный вопрос был предложен метод лингвистической диагностики невротических расстройств, основанный на дискурсивном анализе текста. Для каждого зарегистрированного образца устной речи экспертом строилось графическое представление иерархической структуры текста (дискурсивная структура). Предложенный метод представления дискурсивной структуры текста использует формализм теории риторических структур (TPC) С. Томпсон и У. Манна, который доработан и адаптирован с учетом специфики собранного материала [16].

Полученные результаты указывают на количественные и качественные различия дискурсивной структуры текстов отчетов о сновидениях.

1. Отчеты пациентов с невротическими расстройствами по сравнению со здоровыми имеют более сложную дискурсивную структуру, содержат большее число дискурсивных единиц.
2. Глубина дискурсивной структуры. Для каждого узла дискурсивной структуры его глубина равна количеству уз-

лов между данным узлом и вершиной дерева (корневым узлом). Показательной является глубина, как максимальная для данного речевого образца узла, так и средняя всех узлов текста, из которой следует достоверно большая глубина дискурсивной структуры у пациентов с невротическими расстройствами по сравнению со здоровыми.

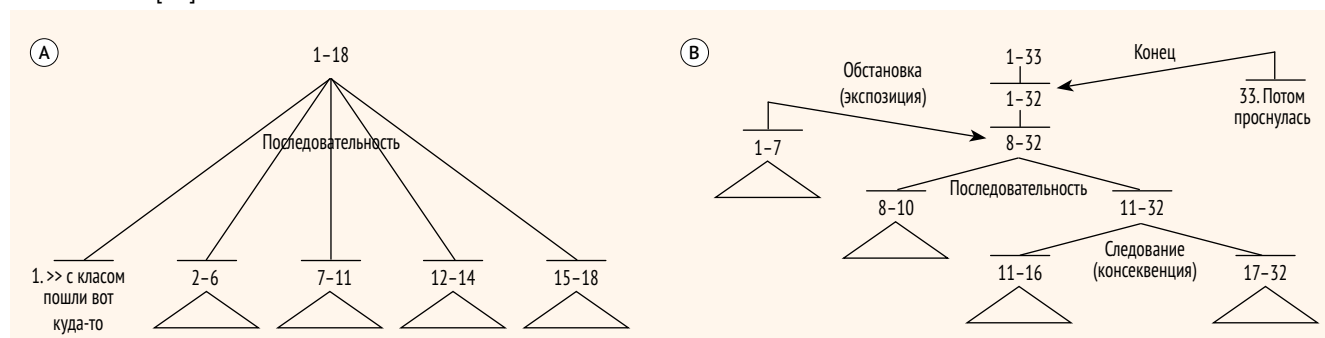
3. Степень ветвления дискурсивной структуры – величина, рассчитываемая как отношение числа отношений в дискурсивной структуре к числу узлов в дискурсивной структуре. Непараметрический тест Ван дер Вардена показывает статистически достоверные различия этого параметра у детей с неврозами и у здоровых детей: среднее значение степени ветвления 79,6 у здоровых по сравнению с 88,3 у детей с невротическими расстройствами, медиана и мода различаются соответственно как 80 (здоровые) и 89,5 (невротические расстройства), 83,0 (здоровые) и 91,67 (невротические расстройства).

На *рис. 1* представлены образцы общих схем TPC-представления здорового и невротического рассказов о сновидениях. Рассказ на *рис. 1А* хорошо соответствует представлениям о правильном нарративе: его события образуют четкую хронологическую последовательность. Эти события группируются в пять эпизодов: первый представляет собой одну строку 1 и описывает начало истории (пошли куда-то), второй (строки 2–6) описывает события в доме, третий (7–11) посвящен выходу за двери, в четвертом эпизоде (12–14) герои попадают на ярмарку и наконец в пятом (15–18) возвращаются в исходную точку, в школу. Эти пять эпизодов составляют так называемую плоскую нарративную структуру – излагаемые в хронологической последовательности события основной нарративной линии. Этой последовательности в TPC-дереве соответствует многоядерное отношение Sequence (Последовательность).

Рассказ на *рис. 1В* представляет собой типичный образец невротического рассказа: он гораздо длиннее здорового, его риторическая структура глубже, и ветвится он сильнее. В центре рассказа – не столько хронологическая последовательность событий, сколько два важных для рассказчицы эпизода, которые излагаются во всех подробностях вместе с эмоциональными переживаниями и анализом возможных последствий. В центре рассказа находится пожар и мучения главной героини по поводу того, что ей

● **Рисунок 1.** Примеры общей схемы представления в теории риторических структур здорового (А) и невротического (В) рассказов о сновидениях [16]

● **Figure 1.** Examples of the general scheme of the theories of rhetorical structures presentation of healthy (A) and neurotic (B) dream stories [16]



следует предпринять в этой ситуации. Полученные результаты указывают на количественные и качественные различия дискурсивной структуры текстов отчетов о сновидениях, которые могут рассматриваться как лингвистические корреляты невротического состояния [17].

Проведенные к настоящему времени исследования в большинстве не учитывают в полной мере современные достижения динамической лингвистики. Лишь единичные работы рассматривают динамику лингвистических показателей в процессе терапии [18, 19]. Попытка подобного рода была предпринята М.Б. Ремесло с целью изучения клинико-лингвистических характеристик больных неврозами и их динамики под влиянием психотерапии. Было проведено обследование 80 больных неврозами (36 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 18 до 62 лет в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте имени В.М. Бехтерева. Исследовались тексты, полученные в результате устных высказываний испытуемых. Им предлагалось рассказать о себе и своей жизни. Соответственно иерархическим уровням организации языка выделялись различные уровни анализа исследуемого текста. Для каждого уровня использовались методики, принятые в современном языкознании и психолингвистике:

- лексико-грамматический уровень – определение процентного соотношения слов, представляющих разные части речи;
- лексико-стилистический уровень – коэффициент глагольности, коэффициент пассивного залога глаголов, коэффициент личных местоимений, коэффициент логической связности, коэффициент эмболии, коэффициент словарного разнообразия;
- морфосинтаксический уровень – количество слов в тексте, количество предложений, средний размер предложений в словах, процентное соотношение простых и сложных предложений.

Также применялась методика ключевых слов и выделения семантических категорий, отражающих уникальный опыт человека и его субъективный мир.

Наиболее достоверными для использования являются следующие психолингвистические показатели: количество слов и предложений, процентное соотношение простых предложений, которое у пациентов с невротическими расстройствами выше, чем у здоровых. Дополнительным показателем является количество местоимений (выше у пациентов с невротическими расстройствами). Наиболее достоверными психолингвистическими коэффициентами для пациентов с невротическими расстройствами являются коэффициент пассивного залога и коэффициент эмболии (выше у пациентов с невротическими расстройствами). Дополнительными при обследовании могут быть коэффициенты логической связности и словарного разнообразия (ниже у пациентов с невротическими расстройствами).

Анализ методом ключевых слов показал, что наиболее характерной особенностью пациентов с невротическими расстройствами является связь категорий «болезнь» и «страдание», высокая субъективная значимость категории «личные отношения». Характерным для пациентов

с невротическими расстройствами является большее количество субъективно значимых категорий.

Отличия в организации речи на различных уровнях у пациентов с невротическими расстройствами по сравнению со здоровыми отражают их психологические особенности, такие как дисгармоничное сочетание тенденций к увеличению числа семантических конструкций при одновременной склонности к излишнему абстрагированию (в речи пациентов это может соответствовать сравнительно большому числу простых предложений, увеличению количества речевой продукции). Увеличение количества речевой продукции и коэффициента эмболии может также свидетельствовать о большем уровне эмоционального напряжения у пациентов. В речи больных неврозами проявляется и неприятие собственной ответственности (более высокие показатели коэффициента пассивного залога глаголов, большая частота употребления местоимений).

У пациентов с невротическими расстройствами после проведенной психотерапии отмечено:

- на морфосинтаксическом уровне – достоверное снижение количества слов, предложений и простых предложений;
- на лексико-стилистическом уровне – повышение коэффициента глагольности (связанного с активностью, готовностью к действиям), коэффициента личных местоимений, коэффициента связности (отражающего актуализацию пассивного словарного запаса), снижение коэффициента эмболии (прямо пропорционального эмоциональному напряжению);
- на лексико-грамматическом уровне – достоверно большая частота использования глаголов, чем других частей речи.

ОСОБЕННОСТИ РЕЧИ ПРИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Особую актуальность лингвистическое исследование приобретает для тревожных расстройств. Исследования, посвященные данному вопросу, выполнены преимущественно в русле изучения паралингвистических аспектов речи. Вокализация является результатом работы большого количества мышц грудной клетки, горла и головы, поэтому любые изменения мышечного тонуса будут влиять на вокальные характеристики. При тревоге и страхе повышенное мышечное напряжение может привести к повышению тона голоса. Вместе с тем изменение дыхания, влияющее на давление в области голосовых связок, и слюноотделение, приводящее к изменениям резонансных характеристик речевого тракта, по-своему влияют на характеристики голоса. При пересказе о пугающих событиях паралингвистические аспекты речи могут раскрыть информацию об эмоциональных и физиологических процессах, происходящих во время воспоминаний. Следовательно, речь может быть полезным инструментом для предоставления информации об эмоциональной обработке тревоги и страха во время воздействия раздражителей, вызывающих тревогу. Это важно для психотерапии, потому что речь является центральной частью лечения. По данным различных авторов, эмоциональные факторы

влиять на паралингвистические аспекты речи, такие как высота тона и скорость речи [20–23]. Существуют также свидетельства того, что паралингвистические аспекты речи предоставляют информацию об эмоциональной вовлеченности говорящего в те или иные воспоминания [24].

По наблюдению ряда авторов, при переживании стресса в результате мышечного напряжения и ригидности голоса варибельность высоты тона уменьшается [25–30]. R.J. McNally et al. попытались определить, могут ли независимые эксперты идентифицировать различия в паралингвистических аспектах речи пациентов с различными вариантами тревожных расстройств [31]. Пациентов с различными типами тревожных расстройств и с большим депрессивным расстройством, а также здоровых людей просили рассказать о страхе. Не имея информации о диагнозах говорящих, эксперты оценили отфильтрованные по содержанию воспоминания о страхе выше по шкалам тревоги, возбуждения и доминирования, чем нейтральные воспоминания. Эти результаты подтверждают, что паралингвистические аспекты речи предоставляют информацию об эмоциональной обработке во время воздействия пугающих воспоминаний. A.W. Siegman и S. Boyle изучали влияние преднамеренных изменений паралингвистических аспектов речи на субъективное настроение у здоровых взрослых. Они обнаружили, что страх был сильнее, если переживания, связанные с ним, рассказывались в соответствии с настроением (быстро и громко) [32].

Показано также, что стрессовые состояния влияют на паралингвистические аспекты речи [33]. В этих исследованиях стресс относится как к негативным эмоциям (эмоциональный стресс), так и к интенсивной рабочей нагрузке (стрессовая задача). Сравнение стрессовых и нестрессовых ситуаций показало, что при увеличении стресса или нагрузки средняя высота тона повышается, а скорость речи снижается [34].

Таким образом, имеется достаточно доказательств того, что уровень тревоги можно измерить путем анализа характеристик речи [35, 36], причем не только устной, но и письменной [37]. J.W. Pennebaker и L.A. King предложили специальную программу Linguistic Inquiry and Word Count для анализа речи путем подсчета и кодирования целевых слов из психологически значимых категорий [38]. Эта программа вошла в дизайн исследования пациентов с социальным тревожным расстройством (СТР) в сравнении со здоровыми нетревожными испытуемыми: 24 чел. с СТР (из них 8 – с генерализованным подтипом) и 21 чел. из контрольной группы попросили выступить перед аудиторией. Во время своей речи люди с СТР чаще, чем контрольная группа, использовали слова с положительными эмоциями, мы-утверждения (отражающие озабоченность по поводу того, что они находятся в центре внимания), реже использовали я-утверждения (индикатор концентрации внимания на себе) и также слова отрицания во время выступления [17]. Полученные результаты авторы интерпретировали как следствие того, что люди с СТР склонны занимать подчиненное положение в надежде сохранять низкий уровень дистресса в социальных ситуациях, сводя при этом к минимуму риск враждебной реакции со стороны других [39].

ЛИНГВИСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

Самый драматический вариант проявления тревожных расстройств – паническое расстройство (ПР). В ряде исследований показано, что переживание страха оказывает существенное влияние на различные параметры речи. Существуют различные исследования, демонстрирующие взаимосвязь между паралингвистическими аспектами речи и страхом у здоровых людей [25]. Было обнаружено, что страх положительно связан со средним тоном, диапазоном высоты тона и скоростью речи [21]. Однако результаты в отношении изменчивости тона были неоднозначными. В одних исследованиях было показано, что варибельность высоты тона увеличивается в ситуациях страха [21], тогда как в других она снижается [25]. Исходя из этого, ПР могло бы стать прекрасной моделью для изучения лингвистических и паралингвистических коррелятов тревоги и страха. Тем не менее работы на эту тему крайне немногочисленны.

В исследовании М.В. Фролова и др. проведен сравнительный анализ количества и длительности пауз, возникающих при реализации речевого высказывания в ходе выполнения вербальных заданий (пересказ текста, описание сюжетной картинки и другие вербальные задания) у здоровых лиц с нормальной речью и у пациентов с ПР [40]. Записанные на магнитную ленту образцы речи 20 испытуемых с ПР были обработаны по специальной программе на компьютере. По данным исследования, отличительной особенностью речевого паузирования у пациентов с ПР являлось преобладание или коротких (от 0,1 до 0,3 сек), или длинных пауз (1,0 сек и дольше). Указанные особенности речевой ритмики способствуют объяснению интонационных характеристик речи у пациентов с ПР: монотонность изложения, отсутствие эмоциональной выразительности и интонационной завершенности смысловых групп. Можно полагать, что пациенты с ПР при речевом высказывании обеспечивают главным образом произносительную сторону процесса. Особенности речевого паузирования у этих пациентов указывают на тот факт, что все произвольное внимание направлено на артикуляцию произносимого текста, а не на восприятие и передачу его смысла, что свидетельствует о снижении контроля за смысловой стороной высказывания.

М.А. Hagenaars и A. Van Minnen изучали влияние страха на паралингвистические аспекты речи у пациентов, страдающих ПР с агорафобией (n = 25) [41]. Было проведено испытание, состоящее из двух модулей – автобиографическая беседа и беседа по сценарию. Каждый модуль состоял из двух эмоциональных состояний – страха и счастья. Речь была записана в цифровом виде и проанализирована с помощью PRAAT – компьютерной программы, предназначенной для извлечения паралингвистических показателей из записанного в цифровом виде разговора [42]. Речевые показатели фиксировались каждые 0,01 сек. Для анализа речи была выбрана 2-я минута каждого рассказа, и были рассчитаны средние баллы параметров речи за этот интервал (рис. 2). Результаты

показывают, что в автобиографическом монологе речь была медленнее, имела более низкий тон и меньшую вариативность высоты тона, чем при разговоре по сценарию. Вариативность высоты тона была ниже при речи в ситуации страха, чем в ситуации счастья. При воспроизведении автобиографических воспоминаний испытуемые говорили более высоким тоном, когда испытывали страх, чем когда испытывали счастье. Противоположная тенденция отмечалась, когда испытуемые читали вслух сценарии, описывающие ситуацию страха.

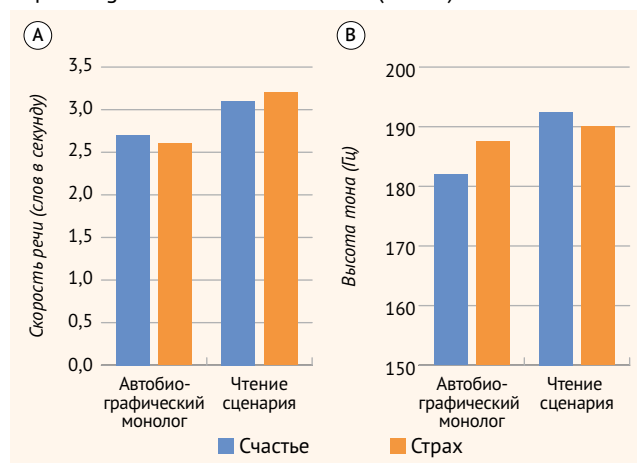
Возможно, в последнем случае участники сосредоточились на передаче смысла текста окружающим (в данном случае – экспериментатору), что побудило их адаптировать свои голоса в интересах слушателя, в то время как при воспроизведении автобиографических воспоминаний коммуникативный аспект речи в этом модуле был сведен к минимуму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной медицине и психологии для решения диагностических и терапевтических задач все чаще привлекаются различные интегрирующие концепции, основанные на философских, методологических, мировоззренческих или технологических теориях. В связи с этим в медицинскую науку и практику интегрируются знания из других областей науки, в том числе психолингвистики, семиотики, общего языкознания. Целая серия исследований показывает влияние эмоциональной сферы на лингвистические и паралингвистические аспекты речи, что доказывает актуальность проведения научного поиска в направлении исследования особенностей речи при

● **Рисунок 2.** Средние значения скорости речи (А) и высоты тона (В) в зависимости от эмоции и модуля (n = 25)

● **Figure 2.** Average values of speech rate (A) and pitch (B) depending on emotion and module (n = 25)



пограничных психических нарушениях, в частности при тревожных расстройствах. Лингвистические корреляты тревожных состояний могли бы особенно ярко и рельефно проявиться при исследовании ПР как наиболее яркого и драматичного варианта тревожных расстройств, что уже доказано исследованиями данного вопроса, пусть и крайне немногочисленными. Дальнейшие работы в данном направлении могли бы дополнить арсенал существующих диагностических методов и обогатить ресурс знаний и навыков, необходимых для терапии пациентов с ПР. 

Поступила / Received 30.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 16.11.2023

Принята в печать / Accepted 23.11.2023

Список литературы / References

- Александров АА. *Психотерапия*. СПб.: Питер; 2004. 480 с.
- Russell R, Simms M. Preface. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54(3):XI–XIII. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.03.001>.
- Curtis H. *Everyday Life and the Unconscious Mind. An Introduction to Psychoanalytic Concepts*. Routledge; 2015. 148 p.
- Черепанова ИЮ. *Ключ Гамаюн. Научная магия суггестивного влияния языка*. М.: Профит-Стайл; 2007. 464 с.
- Леонтьев АА. *Основы психолингвистики*. М.: Смысл; 1997. 287 с.
- Чуркин АА. Место психотерапии в новой концепции охраны психического здоровья. В: *Психотерапия: от теории к практике: материалы 1-го съезда Российской Психотерапевтической Ассоциации*. СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева; 1995. С. 21–25.
- Назыров РК, Холявко ВВ. О развитии клинической психотерапии. В: *Краснов ВН (ред.). XV Съезд психиатров России, Москва, 9–12 ноября 2010 г.* М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2010. С. 316. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/1047?name=15>.
- Ремесло МБ, Назыров РК. Клинико-лингвистические характеристики больных неврозами и их динамика в процессе психотерапии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. 2007;(2):21–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ibulwr>.
- Remeslo MB, Nazayrov RK. Clinical and linguistic characteristics of patients with neuroses and their dynamics in the process of psychotherapy. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2007;(2):21–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ibulwr>.
- Додонова НА. О возможности использования метода контент анализа речевой продукции для диагностики больных неврозами. В: *Проблемы совершенствования медицинской помощи населению г. Ленинграда: тезисы городской научно-практической конференции молодых специалистов учреждений здравоохранения г. Ленинграда, Ленинград, 23–24 мая 1988 г.* Л.; 1988. С. 164–165.
- Казанская АВ. О чем говорит речь? Грамматика и стилистика устной речи. *Московский психотерапевтический журнал*. 1996;(2):166–176.
- Kazanskaya AV. What does the speech say? Grammar and stylistics of oral speech. *Moscow Psychotherapeutic Journal*. 1996;(2):166–176. (In Russ.)
- Вейн АМ, Голубев ВЛ, Коробельникова ЕА, Крейнс МГ. Психолингвистическое исследование сновидений детей и подростков с невротическими расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 1999;(1):18–21.
- Vein AM, Golubev VL, Korabelnikova EA, Kreines MG. Psycholinguistic study of dreams of children and adolescents with neurotic disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1999;(1):18–21. (In Russ.)
- Li H, Yang B. I misunderstand you because I worry about you: The relationship between neuroticism and ratings of linguistic interpreting. *Pers Individ Dif*. 2023;207:112170. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2023.112170>.
- Gottschalk LA, Lolas FA, Viney SM (eds.). *Content analysis of verbal Behavior. Significance in Clinical Medicine and Psychiatry*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 1986. 281 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-71085-8>.
- Черепанова ИЮ. *Дом колдуны. Язык творческого бессознательного*. М.: КСП+; 1999. 416 с.
- Шайкевич АЯ, Андрющенко ВМ, Ребецкая НА. *Дистрибутивно-статистический анализ языка русской прозы 1850–1870-х гг.* М.: Языки славянской культуры; 2013. Т. 1. 504 с.
- Кириков АА, Подлесная ВИ. *Рассказы о сновидениях. Корпусное исследование устного русского дискурса*. М.: Языки славянских культур; 2009. 737 с.
- Hofmann SG, Moore PM, Gutner C, Weeks JW. Linguistic correlates of social anxiety disorder. *Cogn Emot*. 2012;26(4):720–726. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.602048>.
- Калина НФ. *Лингвистическая психотерапия*. М.: Ваклер; 1999. 282 с.
- Караулов ЮН, Филиппович ЮН. *Лингвокультурное сознание русской языковой личности. Моделирование состояния и функционирования*. М.: Московский государственный лингвистический университет; 2009. 334 с.
- Darby JK. *Speech and language evaluation in neurology: Adult disorders*. Orlando: Grune & Stratton; 1985. 278 p.

21. Scherer KR. Vocal affect expression: a review and a model for future research. *Psychol Bull.* 1986;99(2):143–165. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0033-2909.99.2.143>.
22. Baken R, Orlikoff F. *Clinical Measurement of Speech and Voice*. 2nd ed. San Diego: Singular Publishing; 2000. 864 p.
23. Tolkmitt FJ, Scherer KR. Effect of experimentally induced stress on vocal parameters. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1986;12(3):302–313. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.12.3.302>.
24. Rice LN, Koke CJ. Vocal style and the process of psychotherapy. In: Darby J (ed.). *Speech Evaluation in Psychiatry*. New York: Grune & Stratton; 1981, pp. 151–168.
25. Scherer KR. Expression of emotion in voice and music. *J Voice.* 1995;9(3):235–248. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(05\)80231-0](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(05)80231-0).
26. Pittam J, Scherer KR. Vocal expression and communication of emotion. In: Lewis M, Haviland JM. (eds.). *Handbook of Emotions*. New York: Guilford Press; 1993, pp. 185–197.
27. Amir N, Stafford J, Freshman MS, Foa EB. Relationship between trauma narratives and trauma pathology. *J Trauma Stress.* 1998;11(2):385–392. <https://doi.org/10.1023/A:1024415523495>.
28. Foa EB, Molnar C, Cashman L. Change in rape narratives during exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* 1995;8(4):675–690. <https://doi.org/10.1007/BF02102894>.
29. Pennebaker JW. The effects of traumatic disclosure on physical and mental health: the values of writing and talking about upsetting events. *Int J Emerg Ment Health.* 1999;1(1):9–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11227757/>.
30. Van Minnen A, Wessel I, Dijkstra T, Roelofs K. Changes in PTSD patients' narratives during prolonged exposure therapy: a replication and extension. *J Trauma Stress.* 2002;15(3):255–258. <https://doi.org/10.1023/A:1015263513654>.
31. McNally RJ, Otto MW, Hornig CD. The voice of emotional memory: content-filtered speech in panic disorder, social phobia, and major depressive disorder. *Behav Res Ther.* 2001;39(11):1329–1337. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(00\)00100-5](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(00)00100-5).
32. Siegman AW, Boyle S. Voices of fear and anxiety and sadness and depression: the effects of speech rate and loudness on fear and anxiety and sadness and depression. *J Abnorm Psychol.* 1993;102(3):430–437. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.102.3.430>.
33. Griffin GR, Williams CE. The effects of different levels of task complexity on three vocal measures. *Aviat Space Environ Med.* 1987;58(12):1165–1170. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3426490/>.
34. Streeter LA, Macdonald NH, Apple W, Krauss RM, Galotti KM. Acoustic and perceptual indicators of emotional stress. *J Acoust Soc Am.* 1983;73(4):1354–1360. <https://doi.org/10.1121/1.389239>.
35. Cosmides L. Invariances in the acoustic expression of emotion during speech. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1983;9(6):864–881. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.9.6.864>.
36. Scherer KR. Speech and emotional states. Speech evaluation in psychiatry. In: Darby J (ed.). *Speech Evaluation in Psychiatry*. New York: Grune & Stratton; 1981, pp. 189–220.
37. Rook L, Mazza MC, Lefter I, Brazier F. Toward Linguistic Recognition of Generalized Anxiety Disorder. *Front Digit Health.* 2022;4:779039. <https://doi.org/10.3389/fdgh.2022.779039>.
38. Pennebaker JW, King LA. Linguistic styles: language use as an individual difference. *J Pers Soc Psychol.* 1999;77(6):1296–1312. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.77.6.1296>.
39. Gilbert P, McEwan K, Bellew R, Mills A, Gale C. The dark side of competition: How competitive behaviour and striving to avoid inferiority are linked to depression, anxiety, stress and self-harm. *Psychol Psychother.* 2009;82(Pt 2):123–36. <https://doi.org/10.1348/147608308X379806>.
40. Фролов МВ, Кориневская ИВ, Воробьева ОВ. Феноменологическая оценка психогенных пароксизмов с позиций вербальной деятельности. *Физиология человека.* 2004;30(1):132–134. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/oxnwhf>.
41. Frolov MV, Korinevskaya IV, Vorobeva OV. The interval distribution in the speech flow of healthy persons and in patients with paroxysmal disorders. *Fiziologiya Cheloveka.* 2004;30(1):132–134. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15040296/>.
42. Hagenaars MA, van Minnen A. The effect of fear on paralinguistic aspects of speech in patients with panic disorder with agoraphobia. *J Anxiety Disord.* 2005;19(5):521–537. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2004.04.008>.
43. Boersma P, van Heuven V. Speak and unSpeak with PRAAT. *Glot International.* 2001;5(9-10):341–347. Available at: https://www.fon.hum.uva.nl/paul/papers/speakUnSpeakPraat_glot2001.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.А. Корабельникова**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.А. Корабельникова**
 Написание текста – **Е.А. Корабельникова, Е.В. Яковлева**
 Сбор и обработка материала – **Е.А. Корабельникова, Е.В. Яковлева**
 Обзор литературы – **Е.А. Корабельникова**
 Анализ материала – **Е.В. Яковлева**
 Редактирование – **Е.В. Яковлева**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.А. Корабельникова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena A. Korabelnikova**
 Study concept and design – **Elena A. Korabelnikova**
 Text development – **Elena A. Korabelnikova, Elena V. Yakovleva**
 Collection and processing of material – **Elena A. Korabelnikova, Elena V. Yakovleva**
 Literature review – **Elena A. Korabelnikova**
 Material analysis – **Elena V. Yakovleva**
 Editing – **Elena V. Yakovleva**
 Approval of the final version of the article – **Elena A. Korabelnikova**

Информация об авторах:

Корабельникова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник, Российский государственный гуманитарный университет; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 6; e_korabel@mail.ru
Яковлева Елена Вячеславовна, врач-невролог, Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко; 109386, Россия, Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1; alena_yakovleva_00@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Korabelnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, Russian State University for the Humanities; 6, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia; e_korabel@mail.ru
Elena V. Yakovleva, Neurologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine" named after N.A. Semashko; 23, Bldg. 1, Stavropolskaya St., Moscow, 109386, Russia; alena_yakovleva_00@mail.ru