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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2024 | Том 18 | № 5

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

OUTPATIENT CLINIC

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

медицинский совет
2024 | Том 18 | №5
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Поликлиника

Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:
Айдар Ишмухаметов, академик РАН, д.м.н., профессор

Редакция:
Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко
Ведущие редакторы: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Мария Старицына, Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:
105082, Россия, Москва, ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25 (многоканальный).
Для корреспонденции:
Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:
https://remedium.ru
Сайт журнала: https://www.med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
Каталог Почты России – подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 25 апреля 2024 г.
Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© Медицинский совет, 2024

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*	28.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.04.2024
№4	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.04.2024
№5	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна* *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович*	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	31.05.2024
№9	«Пульмонология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.08.2024
№13	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович* *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна*	31.10.2024
№17	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	31.10.2024
№19	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.11.2024
№20	«Пульмонология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.12.2024
№23	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2024

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No.5
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Polyclinic

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:
Aydar Ishmukhametov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:
Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko
Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko, Irina Filippova, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna, Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:
71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).
Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:
https://remedium.ru
Website of the journal:
https://www.med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on April 25, 2024.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

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:
НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	28.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.04.2024
No.5	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov*	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2024
No.8	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	31.05.2024
No.9	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.08.2024
No.13	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	30.09.2024
No.15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology *Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2024
No.19	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.11.2024
No.20	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.12.2024
No.23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2024

медицинский совет
2024 | Том 18 | №5
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

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) *(гастроэнтерология)*

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

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

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

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

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

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

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*)

Еровиченков 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 Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No.5
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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 Reumatology (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. Vladimirsky (Moscow, Russia) *(Gastroenterology)*

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

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

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

A.A. Vizel, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.A. Erovichenkov, 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) (*Dermatovenerology*)

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, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhevskiy 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. Vladimirsky (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, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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*)

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*)

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

медицинский совет
2024 | Том 18 | №5
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+

Содержание

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Кардиология

Кашталап В.В., Седых Д.Ю.
Терапевтическая комбинация «ключей» к целевому уровню холестерина липопротеинов низкой плотности 16

Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Тмоян Н.А., Ежов М.В.
Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом – залог успеха в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 22

Леонова М.В.
Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2023 года: новые тенденции 30

Пульмонология

Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Захарова И.А.
Применение экзогенного сурфактанта в пульмонологической практике 41

COVID-19

Нуралиева Г.С., Шмидт А.Е., Неклюдова Г.В., Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Мержоева З.М., Чикина С.Ю., Трушенко Н.В., Берикханов З.М., Суворова О.А., Куркиева Ф.Т., Авдеев И.С., Болотская А.А., Авдеев С.Н.
Применение виброакустической терапии в лечении пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией 50

Волошин Н.И., Салухов В.В., Минаков А.А., Прохорова М.О., Белякова Т.А., Кочукова В.В.
Клиническая эффективность различных режимов системной глюкокортикоидной терапии у пациентов с COVID-19 58

Неврология

Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Хайбуллина А.Р.
Современный взгляд на использование тиоктовой кислоты в неврологической практике 70

Шишкова В.Н.
Вклад ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета в развитие когнитивных нарушений 82

Акавов А.Н., Корабельникова Е.А., Умаханова З.Р., Баранов М.Л., Моллаева Н.Р.
Влияние инсомнии и ее коррекции на эмоциональное состояние постинсультных больных 90

Рубина С.С., Чичановская Л.В., Макарова И.И., Юсуфов А.А., Слюсарь Н.Н.
Взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с обструктивным апноэ сна 98

Михеева А.Г., Топузова М.П., Михеева М.Г., Алексеева М.Г., Каронова Т.Л.
Эмоциональные нарушения в структуре постковидного синдрома 108

Урология/нефрология

Шорманов И.С., Жигалов С.А., Соловьёв А.С., Бажина О.В.
Фармакологическое действие эпоэтина бета при лечении анемии у пациентов с заболеваниями почек 117

Оториноларингология

Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Кудрина И.Д., Межакова Д.А., Королева А.Н., Фастаковская К.С.
Латентный мастоидит (обзор литературы) 124

Психиатрия

Исправление в статье «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата пароксан в комплексной терапии генерализованного тревожного расстройства» 132

Гастроэнтерология

Сереброва С.Ю., Евтеев В.А., Демченкова Е.Ю., Прокофьев А.Б.
Компендиум pH-чувствительных полимеров в лекарственных препаратах, применяемых в гастроэнтерологии: фокус на кишечнорастворимые оболочки 134

Исправление в статье «Клиническое течение младенческих колик на фоне лечения моно- и мультипробиотиками» 143

Гинекология

Дударева Ю.А., Сероштанова Д.Н.
Осложненное течение беременности и перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа 144

Бахтияров К.Р., Зуева А.С., Дудурич В.В., Радионова В.В., Капырина Т.Д.
Роль полного метагеномного секвенирования в диагностике и лечении хронического эндометрита 150

Доброхотова Ю.Э., Маркаров А.Э., Пониманская М.А., Апресян С.В., Хлынова С.А., Димитрова В.И., Папоян С.А., Маркова Э.А., Слюсарева О.А.
Мультидисциплинарный подход при лечении гиперпластических заболеваний матки 158

Ревматология

Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В.
Уратснижающая терапия при подагре: трудности в достижении цели и пути их преодоления ... 172

Филатова Ю.С., Желткевич О.В., Солодчук О.Н., Крамская Л.А.
Приверженность терапии остеоартрита: проблемы и решения 183

Балаганская М.А., Галкина С.Н., Тетенева А.В., Старовойтова Е.А., Кириллова Н.А., Сорокина Т.В., Колесник Н.Ю., Сергеева К.С., Загромова Т.А., Федосенко С.В.
Случай гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) у пациентки после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 192

Валеева Д.И., Хусаинова Р.И., Хусаинова Л.Н., Тюрин А.В.
Наследственные заболевания человека со скелетной патологией – молекулярный патогенез и клиническая характеристика 202

Иммунология

Евдокимов Е.Ю., Свечникова Е.В., Понежева Ж.Б.
Интерферон гамма как триггер хронических вирусных инфекций и воспалительных дерматозов 214

Дерматология

Свирщевская Е.В., Матушевская Е.В., Иванова М.А., Владимирова Е.В., Матушевская Ю.И.
Эпидемиология, лечение и профилактика поверхностных микозов кожи 222

Шачнев А.С., Жукова О.В., Касихина Е.И.
Дисгидротическая экзема: клинико-эпидемиологические особенности и тактика терапии 230

Касихина Е.И., Жукова О.В., Острецова М.Н., Кочетков М.А., Нада А.Я.
Флашинг-реакции у детей с кожным мастоцитозом 240

Офтальмология

Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В.
Изолированный глазной саркоидоз 248

Кинтюхина Н.П., Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В.
Обоснование фармакологической коррекции состояния глазной поверхности при постковидном синдроме 254

Корнеева А.В., Лоскутов И.А.
Перспективы применения аминобензойной кислоты в офтальмологической практике 260

Эндокринология

Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Тарадайко Н.Ю., Суханов С.А., Аксенова Т.С.
Умный прибор для умного самоконтроля гликемии у больных сахарным диабетом 272

Коморбидный пациент

Старостина С.В., Назаров К.А., Лоскутова П.А., Тащян О.В., Мнацаканян М.Г.
Неинвазивная диагностика ларингофарингеального рефлюкса как внепищеводного проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: обзор литературы 280

Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю.
Коморбидность ревматоидного артрита и заболеваний пародонта 288

Баландин А.А., Овчинникова Е.А., Баландина И.А.
Инсомнические и когнитивные нарушения как проявление энцефалопатии при химиотерапии 298

Практика

Шишкова В.Н.
Современные подходы к коррекции состояний дефицита и недостаточности витамина D у взрослых 305

Селивёрстов П.В.
Перспективы использования телемедицинских технологий на основе искусственного интеллекта при проведении медицинского осмотра 312

Коденцова В.М., Рисник Д.В., Крюкова Е.В., Дарий С.Г.
L-карнитин: пищевые источники, адекватные и клинически эффективные дозы 320

Элизбарян И.С., Лазарева Л.А., Чуприненко Л.М., Чабанец Е.А., Парфенова А.Г.
Морфологические изменения нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом 330

16+

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No.5
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Content

Content

News, discoveries and events 8

Cardiology

Kashtalap V.V., Sedykh D.Yu.
Therapeutic combination of "keys" to target low-density lipoprotein cholesterol level 16

Kolmakova T.E., Alekseeva I.A., Tmoyan N.A., Ezhov M.V.
Combined hypolipidemic therapy with rosuvastatin and ezetimibe is the key to success in the treatment and prevention of cardiovascular diseases 22

Leonova M.V.
European guidelines for the treatment of arterial hypertension 2023: new trends 30

Pulmonology

Ignatova G.L., Antonov V.N., Zakharova I.A.
The use of exogenous surfactant in pulmonological practice 41

COVID-19

Nuralieva G.S., Shmidt A.E., Nekludova G.V., Gaynitdinova V.V., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M., Chikina S.Yu., Trushenko N.V., Berikkhanov Z.G., Suvorova O.A., Kurkieva F.T., Avdeev I.S., Bolotskaia A.A., Avdeev S.N.
Applying vibroacoustic therapy in the treatment of patients with COVID-associated pneumonia ... 50

Voloshin N.I., Salukhov V.V., Minakov A.A., Prokhorova M.O., Belyakova T.A., Kochukova V.V.
Clinical efficacy of various regimens of systemic glucocorticoids therapy in COVID-19 patients 58

Neurology

Khaibullina D.Kh., Maksimov Yu.N., Khaibullina A.R.
Modern view on the use of alpha lipoic acid in neurological practice 70

Shishkova V.N.
Contribution of obesity, insulin resistance and diabetes mellitus to cognitive impairment ... 82

Akavov A.N., Korabelnikova E.A., Umakhanova Z.R., Baranov M.L., Mollaeva N.R.
Influence of insomnia and its correction on the emotional state of post-stroke patients 90

Rubina S.S., Chichanovskaia L.V., Makarova I.I., Yusufov A.A., Slyusar N.N.
Relationship of neurospecific proteins with neuroimaging and cognitive disorders in patients with obstructive sleep apnea 98

Mikheeva A.G., Topuzova M.P., Mikheeva M.G., Alekseeva T.M., Karonova T.L.
Emotional disturbances in postcovid syndrome structure 108

Urology / Nephrology

Shormanov I.S., Zhigalov S.A., Soloviev A.S., Bazhina O.V.
Pharmacological action of epoetin beta in the treatment of anemia in patients with kidney diseases 117

Otorhinolaryngology

Dubinets I.D., Sinitskii A.I., Kudrina I.D., Mezhakova D.A., Koroleva A.N., Fastakovskaya K.S.
Latent mastoiditis (literature review) 124

Psychiatry

In the article "Double blind randomized placebocontrolled study of the efficacy and safety of proroxan in the complex therapy of generalized anxiety disorder" 132

Gastroenterology

Serebrova S.Yu., Evteev V.A., Demchenkova E.Yu., Prokofiev A.B.
Compendium of pH-sensitive polymers in gastroenterology drugs: focus on enteric coatings 134

In the article "Clinical course of infant colic during treatment with mono- and multiprobiotics" 143

Gynecology

Dudareva Yu.A., Seroshtanova D.N.
Complicated pregnancy and perinatal outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus 144

Bakhtiyarov K.R., Zueva A.S., Dudurich V.V., Radionova V.V., Kapyrina T.D.
The role of whole metagenomic sequencing in the chronic endometritis diagnosis and treatment 150

Dobrokhotova Yu.E., Markarov A.E., Ponimanskaya M.A., Apresyan S.V., Khlynova S.A., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Markova E.A., Slyusareva O.A.
Multidisciplinary approach in the treatment of hyperplastic diseases of the uterus 158

Rheumatology

Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V.
Urate-lowering therapy for gout: Difficulties in goal achieving the and ways to overcome ... 172

Filatova Yu.S., Zheltkevich O.V., Solodchuk O.N., Kramskaya L.A.
Adherence to osteoarthritis therapy: problems and solutions 183

Balaganskaya M.A., Galkina S.N., Teteneva A.V., Starovoytova E.A., Kirillova N.A., Sorokina T.V., Kolesnik N.Yu., Sergeeva K.S., Zagromova T.A., Fedosenko S.V.
A case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) after a patient's suffering from a new coronavirus infection COVID-19 192

Valeeva D.I., Khusainova R.I., Khusainova L.N., Tyurin A.V.
Hereditary human diseases with skeletal pathology – molecular pathogenesis and clinical characteristics 202

Immunology

Evdokimov E.Yu., Svechnikova E.V., Ponezheva Zh.B.
Interferon gamma as a trigger of chronic viral infections and inflammatory dermatoses 214

Dermatology

Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V., Ivanova M.A., Vladimirova E.V., Matushevskaya Yu.I.
Epidemiology, therapy and prevention of superficial skin mycoses 222

Shachnev A.S., Zhukova O.V., Kasikhina E.I.
Dyshidrotic eczema: clinical and epidemiological features and therapy tactics 230

Kasikhina E.I., Zhukova O.V., Ostretsova M.N., Kochetkov M.A., Nada A.Ya.
Flushing reactions in children with cutaneous mastocytosis 240

Ophthalmology

Safonova T.N., Zaitseva G.V.
Isolated ocular sarcoidosis 248

Kintyukhina N.P., Safonova T.N., Zaitseva G.V.
Substantiation of pharmacological correction of the condition of the ocular surface in postcovid syndrome 254

Korneeva A.V., Loskutov I.A.
Aminobenzoic acid and prospects of its use in ophthalmology practice 260

Endocrinology

Zanozina O.V., Sorokina Yu.A., Taradayko N.Yu., Sukhanov S.A., Aksenova T.S.
A smart device for smart self-monitoring of glycemia in patients with diabetes 272

Comorbid patient

Starostina S.V., Nazarov K.A., Loskutova P.A., Tashchyan O.V., Mnatsakanyan M.G.
Noninvasive diagnosis of laryngopharyngeal reflux as an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease: A literature review 280

Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu.
Comorbidity of rheumatoid arthritis and periodontal diseases 288

Balandin A.A., Ovchinnikova E.A., Balandina I.A.
Insomniac and cognitive disorders as a manifestation of encephalopathy during chemotherapy 298

Practice

Shishkova V.N.
Current approaches to the management of vitamin D deficiency and insufficiency in adults 305

Seliverstov P.V.
Prospects for the use of telemedicine technologies based on artificial intelligence during medical examination 312

Kodentsova V.M., Risnik D.V., Kryukova E.V., Dariy S.G.
L-carnitine: food sources, adequate and clinically effective doses 320

Elizbaryan I.S., Lazareva L.A., Chuprinenko L.M., Chabanets E.A., Parfenova A.G.
Morphological changes in the neuroepithelium of the olfactory zone of the nasal cavity in patients with chronic polypous rhinosinusitis 330

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-110

Клинический случай / Clinical case

Терапевтическая комбинация «ключей» к целевому уровню холестерина липопротеинов низкой плотности

В.В. Кашталап, https://orcid.org/0000-0003-3729-616X, v_kash@mail.ru
Д.Ю. Седых✉**,** https://orcid.org/0000-0001-7058-2008, md-sedih@mail.ru
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Резюме
В статье актуализирована сохраняющаяся высокая распространенность нарушений липидного обмена и их связь с развитием сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с атеросклерозом. Акцентировано внимание на существующей недостаточной приверженности к коррекции дислипидемии как со стороны пациентов, так и медицинских работников, а также на проблеме недостижения целевых показателей холестерина липопротеидов низкой плотности на стандартном лечении статинами. Показана эволюция современной терапии нарушений липидного обмена и обоснована целесообразность ранней инициации комбинированного лечения у пациентов с очень высоким и высоким кардиоваскулярным риском при наличии тяжелой дислипидемии, обозначены возможные существующие в действующих рекомендациях стратегии лечения. На примере амбулаторного пациента 54 лет после перенесенного стентирования коронарных артерий, имеющего очень высокий сердечно-сосудистый риск (установленные диагнозы ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, гипертонической болезни), с недостижением целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности менее 1,4 ммоль/л продемонстрирована терапевтическая эффективность двойной комбинации – ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиба в дозе 10 мг со статином в максимально переносимой дозировке. Показано, что предлагаемое комбинированное липидснижающее лечение клинически и лабораторно безопасно. В качестве аргументов в пользу начала комбинированного лечения в указанном клиническом случае приводятся не только недостижение целевого значения холестерина липопротеидов низкой плотности на высокоинтенсивной монотерапии статином в рамках вторичной профилактики и возможная семейная гиперхолестеринемия, но и наследственный анамнез по кардиоваскулярной патологии, ранний дебют сердечно-сосудистых заболеваний у пациента.

Ключевые слова: дислипидемия, очень высокий сердечно-сосудистый риск, липидснижающая терапия, статины, эзетимиб

Благодарности: работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (0419-2022-0002)».

Для цитирования: Кашталап ВВ, Седых ДЮ. Терапевтическая комбинация «ключей» к целевому уровню холестерина липопротеинов низкой плотности. *Медицинский совет*. 2024;18(5):16–21. https://doi.org/10.21518/ms2024-110.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic combination of "keys" to target low-density lipoprotein cholesterol level

Vasily V. Kashtalap, https://orcid.org/0000-0003-3729-616X, v_kash@mail.ru
Darya Yu. Sedykh✉**,** https://orcid.org/0000-0001-7058-2008, md-sedih@mail.ru
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia

Abstract
This article updates the continuing high prevalence of lipid metabolism disorders and their connection with the development of cardiovascular pathology associated with atherosclerosis. Attention is focused on the existing lack of adherence to the correction of dyslipidemia, both on the part of patients and medical workers, as well as the problem of failure to achieve target levels of low-density lipoprotein cholesterol with standard statin treatment. The evolution of modern therapy for lipid metabolism disorders is shown and the feasibility of early initiation of combination treatment in patients with very high and high cardiovascular risk in the presence of severe dyslipidemia is substantiated, and possible treatment strategies existing in current recommendations are outlined. In the presented work, using the example of an outpatient 54 years old after undergoing stenting of the coronary arteries, who has a very high cardiovascular risk (established diagnoses of coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis, hypertension) with failure to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol of less than 1.4 mmol/l The therapeutic effectiveness of a double combination – an inhibitor of cholesterol absorption

© Кашталап ВВ, Седых ДЮ, 2024

in the intestine – ezetimibe at a dose of 10 mg with a statin at the maximum tolerated dosage was demonstrated. It has been shown that the proposed combined lipid-lowering treatment is clinically and laboratory safe. Arguments in favor of starting combination treatment in this clinical case include not only the failure to achieve the target value of low-density lipoprotein cholesterol on high-intensity statin monotherapy as part of secondary prevention and possible familial hypercholesterolemia, but also a hereditary history of cardiovascular pathology, early onset of cardiovascular diseases in patient.

Keywords: dyslipidemia, very high cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, statins, ezetimibe

Funding: work within the fundamental theme «Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia (No. 0419-2022-0002)».

For citation: Kashtalap VV, Sedykh DYu. Therapeutic combination of "keys" to target low-density lipoprotein cholesterol level. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):16–21. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-110.

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

ВВЕДЕНИЕ

Более 50% пациентов в России, согласно исследованию «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)» (ЭССЕ-РФ), имеют гиперхолестеринемию, 20,6% – выраженное повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (более 4,3 ммоль/л) [1]. ХС-ЛПНП – класс липопротеинов крови, являющийся наиболее атерогенным, это не просто биомаркеры повышенного риска, но и причинный фактор в патофизиологии атеросклеротических ССЗ, требующий медикаментозной коррекции [2]. По данным проспективного метаанализа, включающего 14 исследований с 90 056 пациентами, уменьшение показателя ХС-ЛПНП даже на 1 ммоль/л сопровождается снижением относительного риска крупных коронарных событий на 23% и крупных сосудистых событий на 21% [3]. Требуемым целевым уровнем ХС-ЛПНП при очень высоком сердечно-сосудистом риске (ССР) считаются значения менее 1,4 ммоль/л (и снижение на 50% и более от исходного уровня), при этом пациенты, стратифицируемые в данную группу, должны иметь:

1) ССЗ – ишемическую болезнь сердца (ИБС): перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию, чрескожное коронарное вмешательство с ангиопластикой баллоном или стентированием, коронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), атеросклероз периферических артерий;

2) сахарный диабет с поражением органов-мишеней или с 3 факторами ССР, или продолжительностью более 20 лет;

3) хроническую почечную недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м^2,

4) риск по шкале SCORE более 10%;

5) семейную дислипидемию с ССЗ или с факторами ССР [4].

В настоящее время мы являемся свидетелями эволюции липидснижающей терапии (ЛСТ), применяемой в реальной клинической практике, от статинов к препаратам, действующим на уровне малых некодирующих рибонуклеиновых кислот [4, 5]. В перспективах возможным станет применение вакцин от дислипидемии и даже прицельное редактирование проатерогенных генов [5]. Основная цель всей липидмодифицирующей терапии сводится к снижению уровня ХС-ЛПНП, с сопутствующей коррекцией таких атерогенных мишеней, как холестерин не липопротеинов высокой плотности и липопротеина (а), что глобально отражается на коррекции ССР и улучшении прогноза для пациентов [5].

Между тем достижение целевого ХС-ЛПНП у пациентов остается недостаточным даже при очень высоком ССР: так, по данным российской части исследования DYSIS, проведенного в 2012 г. и включавшего 1586 участников, перенесших острый коронарный синдром, только 12,2% на монотерапии статинами смогли достичь показателя ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л [6]. Также недостаточным представлено и снижение ХС-ЛПНП у пациентов очень высокого ССР в европейском регистре DA VINCI (n = 2039), где 52% получали статины в средних дозах, 28% – высокоинтенсивную терапию статинами, 9% – комбинацию статинов и эзетимиба: только 33% больных смогли достигнуть целевого уровня ХС-ЛПНП, что обосновало приоритет инициации у большинства пациентов очень высокого ССР комбинированной терапии [7]. Несмотря на позиционируемые в метаанализе Cholesterol Treatment Trialists Collaboration 2010 преимущества высокоинтенсивной терапии статинами перед обычными дозами [8], для лучшего достижения целевых значений ХС-ЛПНП рекомендуется согласно экспертным расчетам стартовать с комбинированной ЛСТ уже при показателе > 2,8 ммоль/л.

Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий 2019 г. и российские рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза 2020 г. позиционируют следующие схемы для достижения целевого ХС-ЛПНП:

1) назначение высокоинтенсивной ЛСТ статинами с повышением дозы до максимально переносимой;

2) при недостижении целевого ХС-ЛПНП на монотерапии статинами – назначение двойной комбинации ЛСТ (максимально переносимой дозы статинов с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимибом);

3) при недостижении целевого ХС-ЛПНП на двойной комбинации – назначение тройной комбинации ЛСТ (максимально переносимой дозы статинов с эзетимибом и добавлением ингибитора PCSK9) в рамках вторичной профилактики ССЗ, а также при семейной гиперхолестеринемии (в сочетании с ССЗ или другим основным фактором ССР).

Эзетимиб также может быть использован в качестве монотерапии или комбинации с ингибитором PCSK9 при выявлении истинной непереносимости статинов; противопоказаний к их назначению в виде тяжелых заболеваний печени; высоком риске развития миопатий или при их возникновении; возрасте пациента свыше 80 лет. Старт с тройной комбинации ЛСТ целесообразен при экстремально высоком ССР (ИМ в анамнезе, сердечно-сосудистое событие или атеросклероз периферических артерий, многососудистое поражение коронарного русла, семейная гиперхолестеринемия) [4, 9, 10]. Расчетные степени снижения ХС-ЛПНП при различных вариантах ЛСТ составляют при интенсивной терапии:

- статинами – 50%,
- статинами с эзетимибом – 65%,
- статинами с эзетимибом и ингибитором PCSK9 – 85%.

Оптимальные сроки контроля достижения целевого ХС-ЛПНП соответствуют 4–6 нед. от инициации терапии и производятся одновременно с анализом лабораторных показателей безопасности (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), гликемии, креатинина) [9].

В качестве дополнительного «ключа» для эффективного терапевтического снижения концентрации ХС-ЛПНП целесообразно использовать эзетимиб. Так, C.M. Ballantyne et al. показали, что эзетимиб в комбинации со статином, даже в низкой дозе, безопасен в приеме и сопоставим по степени снижения ХС-ЛПНП с высокоинтенсивной монотерапией статином [11]. Исследование C. Gagne постулировало, что добавление данного препарата к текущему лечению статинами приводило к дополнительному снижению ХС-ЛПНП на 25,1%, при этом уже 71,5% пациентов смогли достичь рекомендованных целевых уровней ХС-ЛПНП ($p < 0,001$) [12].

Действие эзетимиба связано с избирательным подавлением активности транспортного белка холестерина NPC1L1 (Ниманна – Пика-подобный белок), содержащегося в мицеллярном аппарате клеток тонкого кишечника, что способствует уменьшению на 54% абсорбции пищевого и билиарного холестерина. Известно, что NPC1L1 белок также обнаружен на апикальной мембране гепатоцитов, где его ведущая функция – обратный захват холестерина и желчи. В гепатоците на канальцевой мембране также расположен еще один транспортер холестерина, участвующий в гепатобилиарной экскреции неэтерифицированного холестерина, антагонистом которому является NPC1L1. Функционально белок NPC1L1 предотвращает чрезмерное выделение билиарного холестерина путем транспортирования экстретированного в желчные канальцы холестерина обратно в гепатоцит. Эзетимиб, блокируя NPC1L1 в печени, увеличивает экскрецию холестерина с желчью, что является дополнительным его механизмом гиполипидемического действия [13].

Эзетимиб показал высокую эффективность в сочетании со статином в международном рандомизированном клиническом исследовании IMPROVE-IT, включавшем 18 144 пациента с острым коронарным синдромом, средние значения ХС-ЛПНП через 2,5–8,5 года от начала лечения составляли 1,4 ммоль/л (при монотерапии статином – 1,8 ммоль/л). Отличия двойной комбинации:

1) позволила снизить первичную комбинированную конечную точку на 6,4% (сердечно-сосудистую смертность, большие коронарные события или нефатальный ОНМК) по сравнению с монотерапией статином ($p = 0,016$) без развития нежелательных явлений, требующих отмены лечения;

2) в динамике комбинация была на 22,22% эффективнее в снижении ХС-ЛПНП;

3) комбинация уменьшила частоту ИМ (на 13% – нефатальных, на 16% – фатальных), ишемического ОНМК на 21%, экстренной коронарной реваскуляризации на 19% [14].

При этом женщины в большей степени, чем мужчины, снизили риск ИМ и крупных сердечно-сосудистых событий (на 22 и 12% соответственно) [15].

В литературе широко представлены публикации и о плейотропных эффектах эзетимиба, механизмы которых продолжают изучаться. Так, есть исследования, показавшие на фоне терапии эзетимибом эффективное снижение концентрации маркеров оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, снижение провоспалительных медиаторов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и ряда других), уменьшение инсулинорезистентности при верифицированном сахарном диабете, гепатопротекторные свойства при неалкогольной жировой болезни печени [16]. Представлено также положительное влияние эзетимиба в сочетании со статинами на объем атеросклеротического поражения коронарных артерий, качественную структуру атеросклеротической бляшки, степень стенозирования сосуда по данным внутрисосудистой визуализации [17].

Примечательно, что по данным метаанализа 27 рандомизированных клинических исследований частота нежелательных эффектов при монотерапии статинами и двойной комбинированной терапии с эзетимибом была примерно одинакова, т. е. эзетимиб не увеличивал количество побочных эффектов [3, 18]. Кроме того, весомыми преимуществами эзетимиба являются однократный прием в течение суток за счет 22-часового периода полувыведения; малая вероятность лекарственного взаимодействия ввиду отсутствия метаболизма с рядом цитохромов, в том числе Р450; отсутствие влияния на всасывание жирорастворимых витаминов, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола; безопасное выведение с желчью за счет метаболизма в тонкой кишке и печени.

Эзетимиб также подтвердил свою безопасность у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [19, 20], а в израильском когортном исследовании прием данного препарата даже ассоциировался со снижением риска госпитализации по поводу COVID-19 и его осложнений [21].

В настоящей статье на примере из реальной клинической практики будет продемонстрирована возможность коррекции гиперхолестеринемии с помощью

комбинированной ЛСТ с дополнительным включением в терапию эзетимиба 10 мг у пациента с очень высоким ССР и недостижением целевого значения ХС-ЛПНП [22]. Такое агрессивное воздействие на модифицируемый фактор риска, как дислипидемия, способствует оптимизации вторичной профилактики [23–30].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Амбулаторный пациент Кемеровского липидного центра мужчина М. 54 лет работает кладовщик на химическом предприятии.

Клинический диагноз

Основное заболевание: дислипидемия по Фредриксону II А типа. Возможная семейная гиперхолестеринемия (балл по DLCNC – 4; очень высокий риск, целевой уровень ЛПНП < 1,4 ммоль/л), ИБС. Постинфарктный кардиосклероз от января 2022 г. Состояние после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием передней нисходящей (ПНА) (01.2022 DES) и огибающей (ОА) (02.2022 DES) артерий. Хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс I.

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, медикаментозно контролируемая артериальная гипертензия.

Анамнез заболевания

Клиника артериальной гипертензии с 2017 г., максимальное повышение артериального давления 180/100 мм рт. ст., адаптирован – к 115–120/70 мм рт. ст. Обследован, диагноз гипертонической болезни установлен. Гипотензивная терапия регулярная. Инсульты отрицает. Нарушений ритма и проводимости не прослеживается. В январе 2022 г. без предшествующей клиники стенокардии перенес неосложненный Q-образующий передний распространенный ИМ, в госпитализацию проводилась коронарография, согласно которой было выявлено двухсосудистое поражение (острая окклюзия ПНА 100%, гемодинамически значимый стеноз ОА 75%), по поводу чего в рамках острого коронарного синдрома сразу же была застентирована ПНА, ОА была реваскуляризована через 2 нед. от ИМ в плановом порядке (февраль 2022 г.). При выписке после ИМ и вмешательств пациенту были рекомендованы: ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке 75 мг в обед после еды, тикагрелор 90 мг 2 раза в день – утром и вечером в течение 12 мес. с последующим переходом на 60 мг 2 раза в день – утром и вечером, бисопролол 5 мг утром, периндоприл 2,5 мг утром, амлодипин 2,5 мг вечером, аторвастатин 80 мг на ночь. Кроме того, пациенту были разъяснены немедикаментозные принципы модификации образа жизни, особенности последующего диспансерного наблюдения, необходимость получения льготного лекарственного обеспечения.

Анамнез жизни

Туберкулез, вирусные гепатиты, инфекции, передающиеся половым путем, отрицает. Хронические заболевания: миопия средней степени тяжести обоих глаз; хронический гастрит вне обострения. Аллергологический анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не проводилось. Перелом дистальной фаланги II пальца правой кисти в 1998 г. Операций не было. Бывший курильщик. Имеет отягощенный ранний наследственный анамнез по ССЗ (ИБС с 45 лет у отца с фатальным исходом ИМ в 55 лет).

Липидологический анамнез

Впервые повышение общего холестерина (ОХС) по амбулаторной карте отмечено с 30 лет (5,8 ммоль/л), стремился самостоятельно добиться снижения немедикаментозно (гипохолестериновая диета, регулярная физическая активность, отказ от курения), без значимого эффекта. Ежегодно на медосмотре на работе пациенту сообщалось о наличии повышения ОХС и необходимости его коррекции препаратами (прописывался розувастатин 10 мг), однако ЛСТ пациентом не принималась. В 2017 г. при обследовании по гипертонической болезни отмечалось сохранение дислипидемии (ОХС 6,3 ммоль/л, ХС-ЛПНП 4,1 ммоль/л), был назначен аторвастатин 10 мг, однако пациент от приема воздержался ввиду личных убеждений об опасном влиянии статинов на печень и мышцы. В 2022 г. перенес ИМ и вмешательства на коронарных артериях, после чего пациент в рамках льготного лекарственного обеспечения начинает регулярный прием аторвастатина 80 мг, опасаясь наследственности фатальных осложнений заболевания. Дислипидемия при госпитализации с ИМ: ОХС 6,75 ммоль/л, ХС-ЛПНП 4,4 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 1,44 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) 1,7 ммоль/л. Через 4 мес. от ИМ на фоне постоянного приема аторвастатина 80 мг на визите к кардиологу были предоставлены следующие значения липидов: ОХС 4,2 ммоль/л, ХС-ЛПНП 2,29 ммоль/л, ТГ 0,7 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,59 ммоль/л. Ввиду недостижения целевого ХС-ЛПНП пациент направлен на консультацию в липидологический центр.

В июне 2022 г. пациент попадает на учет к кардиологу-липидологу. Проведено дообследование пациента по другим сосудистым бассейнам на предмет атеросклероза, выявлена гипоплазия позвоночной артерии справа. Учитывая очень высокий ССР, возможную семейную гиперхолестеринемию, ранний собственный и наследственный анамнез по ССЗ, недостижение целевого ХС-ЛПНП, в рамках вторичной профилактики липидологом назначен переход с высокоинтенсивной монотерапии статином на двойную ЛСТ с аторвастатином 80 мг и эзетимибом 10 мг в составе.

Через 3 нед. приема у пациента возникли интенсивные боли в икроножных мышцах и их слабость, ввиду чего доза аторвастатина 80 мг была снижена кардиологом до 40 мг, эзетимиб принимался в прежней дозе. Контроль профиля безопасности спустя 6 нед. показал клиническое нивелирование болевого синдрома в мышцах и отсутствие лабораторных отклонений (аспартатаминотрансфераза 12,6 Ед/л, аланинаминотрансфераза 17,1 Ед/л, креатинфосфокиназа 70 Ед/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, креатинин 74 мкмоль/л). Двойная комбинированная терапия была продолжена в прежнем объеме и дозах с рекомендованным контрольным наблюдением кардиолога-липидолога 1 раз в год с дообследованием.

В настоящее время пациент принимает двойную ЛСТ в прежних дозах, соблюдает гипохолестериновую диету, жалоб не отмечает. Регулярно контролирует липидограмму и показатели безопасности терапии, динамически отслеживает другие сосудистые бассейны на предмет манифестации атеросклероза, осматривается липидологом. На последнем визите в июле 2023 г. самочувствие удовлетворительное, коронарных жалоб не предъявляет, артериальная гипертензия скомпенсирована. *Status localis*: ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы нет. Липидограмма от мая 2023 г.: ОХС 3,0 ммоль/л, ЛПНП 1,33 ммоль/л, ЛПВП 1,4 ммоль/л, ТГ 0,6 ммоль/л. По электрокардиограмме ишемических изменений в миокарде не определяется, ритм синусовый 58 в мин.; по ультразвуковому обследованию сердца – глобальная сократительная функция левого желудочка в норме, по клапанам и полостям без особенностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере пациента очень высокого ССР с недостижением ХС-ЛПНП отражена эффективность предлагаемого комбинированного липидснижающего лечения (максимально переносимой дозировки статина с дополнительным усилением эзетимибом 10 мг) с клинической и лабораторной безопасностью. Аргументами в пользу выбора такого лечебного подхода стали наследственный анамнез по ССЗ, ранний дебют ССЗ у пациента, возможная семейная гиперхолестеринемия, недостижение целевого ХС-ЛПНП на высокоинтенсивной монотерапии статином в рамках вторичной профилактики.

Поступила / Received 01.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2024
Принята в печать / Accepted 27.02.2024

Список литературы / References

1. Мешков АН, Ершова АИ, Деев АИ, Метельская ВА, Жернакова ЮВ, Ротарь ОП и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62–67. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, Metelskaya VA, Zhernakova YuV, Rotar OP et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2017;16(4):62–67. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3198–3208. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab841.
6. Оганов РГ, Кухарчук ВВ, Арутюнов ГП, Галявич АС, Гуревич ВС, Дупляков ДВ и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70–78. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, Galyavich AS, Gurevich VS, Duplyakov DV et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2012;11(4):70–78. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
7. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279–1289. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047.
8. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
9. Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Кухарчук ВВ. Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023. Что нового? *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;(3):5–9.. https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0001.
Ezhov MV, Sergienko IV, Kukharchuk VV. Clinical guidelines for lipid disorders 2023. What's new? *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;(3):5–9. (In Russ.) https://doi.org/10.34687/2219-8202JAD.2023.03.0001.
10. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS et al Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830–833. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718.
11. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409–2445. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8.
12. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):1084–1091. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02774-1.
13. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:239–259. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142233.
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489.
15. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006901. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006901.
16. Шапошник ИИ, Генкель ВВ. Плейотропные эффекты эзетимиба. *Кардиология*. 2019;59(12S):12–17. https://doi.org/10.18087/cardio.n875.
Shaposhnik II, Genkel VV. Pleiotropic effects of ezetimibe. *Kardiologiya*. 2019;59(12S):12–17. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.n875.
17. Gragnano F, Calabrò P. Role of dual lipid-lowering therapy in coronary atherosclerosis regression: Evidence from recent studies. *Atherosclerosis*. 2018;269:219–228. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.012.
18. Toth PP, Morrone D, Weintraub WS, Hanson ME, Lowe RS, Lin J et al. Safety profile of statins alone or combined with ezetimibe: a pooled analysis of 27 studies including over 22,000 patients treated for 6–24 weeks. *Int J Clin Pract*. 2012;66(8):800–812. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02964.x.
19. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, France M, Syed A, Neely D et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis*. 2020;313:126–136. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008.
20. Grewal T, Nguyen MKL, Buechler C. Cholesterol and COVID-19-therapeutic opportunities at the host/virus interface during cell entry. *Life Sci Alliance*. 2024;7(5):e202302453. https://doi.org/10.26508/lsa.202302453.
21. Israel A, Schäffer AA, Cicurel A, Feldhamer I, Tal A, Cheng K et al. Identification of drugs associated with reduced severity of COVID-19: A case-control study in a large population. *medRxiv*. 2021;2020.10.13.20211953. https://doi.org/10.1101/2020.10.13.20211953.
22. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination

therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10349):380–390. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3.
23. Федорова НВ, Седых ДЮ, Кашталап ВВ, Чеснокова ЛЮ, Груздева ОВ, Барбараш ОЛ. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе (клиническое наблюдение). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4S):121–129. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4S-121-129.
Fedorova NV, Sedykh DYu, Kashtalap VV, Chesnokova LYu, Gruzdeva OV, Barbarash OL. Intensification of lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4S):121–129. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4S-121-129.
24. Cardoso R, Blumenthal RS, Kopecky S, Lopez-Jimenez F, Martin SS. How Low to Go With Lipid-Lowering Therapies in a Cost-effective and Prudent Manner. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(4):660–669. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.011.
25. Rikhi R, Shapiro MD. Newer and Emerging LDL-C Lowering Agents and Implications for ASCVD Residual Risk. *J Clin Med*. 2022;11(15):4611. https://doi.org/10.3390/jcm11154611.
26. Барбараш ОЛ, Федорова НВ, Седых ДЮ, Груздева ОВ, Хрячкова ОН, Кашталап ВВ, Филимонова АА. Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4010. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4010.
Barbarash OL, Fedorova NV, Sedykh DYu, Gruzdeva OV, Khryachkova ON, Kashtalap VV, Filimonova AA. PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4010. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4010.
27. Седых ДЮ, Кашталап ВВ, Хрячкова ОН, Петрова ТС, Барбараш ОЛ. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5030. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030.
Sedykh DYu, Kashtalap VV, Khryachkova ON, Petrova TS, Barbarash OL. Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5030. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030.
28. Lee ZV, Lam H. Aggressive lipid-lowering therapy after percutaneous coronary intervention - for whom and how? *AsiaIntervention*. 2022;8(1):24–31. https://doi.org/10.4244/AIJ-D-22-00005.
29. Hammoudeh AJ, Echtay A, Ghanem GY, Haddad J. Achieving low-density lipoprotein cholesterol treatment goals among dyslipidemic individuals in the Levant: the CEntralized Pan-Levant survey on tHE Undertreatment of hypercholeSterolemia (CEPHEUS) study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(10):1957–1965. https://doi.org/10.1185/03007995.2014.929095.
30. McCaughey C, Ranganathan D, Kerins M, Murphy G, Murphy R. Dyslipidaemia management in the cardiac rehabilitation clinic of a tertiary referral centre: analysis of the impact of new ESC guidance on LDL-C target achievement. *Ir J Med Sci*. 2022;191(6):2569–2577. https://doi.org/10.1007/s11845-021-02885-9.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Кашталап**
Написание текста – **В.В. Кашталап, Д.Ю. Седых**
Сбор и обработка материала – **Д.Ю. Седых**
Обзор литературы – **Д.Ю. Седых, Н.А.Тмоян**
Анализ материала – **В.В. Кашталап, Д.Ю. Седых**
Редактирование – **В.В. Кашталап**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Кашталап**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vasily V. Kashtalap**
Text development – **Vasily V. Kashtalap, Darya Yu. Sedykh**
Collection and processing of material – **Darya Yu. Sedykh**
Literature review – **Darya Yu. Sedykh, Narek A. Tmoyan**
Material analysis – **Vasily V. Kashtalap, Darya Yu. Sedykh**
Editing – **Vasily V. Kashtalap**
Approval of the final version of the article – **Vasily V. Kashtalap**

Информация об авторах:

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; v_kash@mail.ru
Седых Дарья Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; md-sedih@mail.ru

Information about authors:

Vasily V. Kashtalap, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; v_kash@mail.ru
Darya Yu. Sedykh, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Cardiologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; md-sedih@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-124

Обзорная статья / Review article

Кардиология

Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом – залог успеха в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Т.Е. Колмакова, https://orcid.org/0000-0002-0316-2940, kolmakova70@mail.ru
И.А. Алексеева, https://orcid.org/0000-0001-9685-4569, iralex66@mail.ru
Н.А. Тмоян, https://orcid.org/0000-0002-3617-9343, ntmoyan@gmail.com
М.В. Ежов✉**,** https://orcid.org/0000-0002-1518-6552, marat_ezhov@mail.ru
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме
Лечение атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) актуально во всем мире и России как ведущей причины заболеваемости, смертности, инвалидизации трудоспособного населения и экономического ущерба в масштабах всей страны. Ведущими факторами риска развития, прогрессирования и развития ССЗ и их осложнений являются гиперхолестеринемия (ГХС) и дислипидемия (ДЛП). ДЛП как основной фактор возникновения и прогрессирования атеросклероза представляет собой наиболее значимый модифицируемый фактор риска ССЗ. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, каждый второй взрослый в России имеет ДЛП, каждый пятый – повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), что делает актуальной проблему комплексной индивидуальной терапии ДЛП. Пропорциональное уменьшение риска ССЗ атеросклеротического генеза зависит от абсолютного снижения в крови уровня ХС ЛНП. Основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих ХС ЛНП, остаются статины. Розувастатин, обладающий максимальной ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, применяемый в суточных дозах 10–40 мг, проявляет высокую гиполипидемическую эффективность уже в начальной суточной дозе, увеличивающуюся с повышением дозы. Помимо терапии мощными статинами, с титрованием их дозы до максимально переносимой, для достижения целевых уровней ХС ЛНП рекомендуется сочетать статин с эзетимибом. Подобная комбинация позволяет уменьшить дозу статина, сохраняя при этом отличную эффективность снижения ХС ЛНП, одновременно обеспечивая хороший профиль безопасности. Доказано, что использование фиксированной комбинации статин / эзетимиб у пациентов очень высокого риска ССЗ эффективнее аналогичной свободной комбинации, а сокращение количества принимаемых таблеток увеличивает приверженность пациентов к лечению. Фиксированную комбинацию розувастатин / эзетимиб можно считать препаратом выбора у пациентов с ДЛП высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска как с клинической, так и с экономической точки зрения.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, дислипидемия, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), целевой уровень ХС ЛНП, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, розувастатин, эзетимиб

Для цитирования: Колмакова ТЕ, Алексеева ИА, Тмоян НА, Ежов МВ. Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом – залог успеха в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2024;18(5):22–29. https://doi.org/10.21518/ms2024-124.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined hypolipidemic therapy with rosuvastatin and ezetimibe is the key to success in the treatment and prevention of cardiovascular diseases

Tatyana E. Kolmakova, https://orcid.org/0000-0002-0316-2940, kolmakova70@mail.ru
Irina A. Alekseeva, https://orcid.org/0000-0001-9685-4569, iralex66@mail.ru
Narek A. Tmoyan, https://orcid.org/0000-0002-3617-9343, ntmoyan@gmail.com
Marat V. Ezhov✉**,** https://orcid.org/0000-0002-1518-6552, marat_ezhov@mail.ru
National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract
The treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) is actual worldwide and in Russia as the main reason of morbidity, mortality, invalidation of the working population and national economic damage. The main reasons of developing and progressing of CVD are hypercholesterolemia and dyslipidemia (DLP). DLP, as the main factor of the occurrence and progression of atherosclerosis, represent the most relevant modifiable factor of ASCVD. According to the epidemiological study of ESSE-RF,

© Колмакова ТЕ, Алексеева ИА, Тмоян НА, Ежов МВ, 2024

every second adult in Russia has DLP, every fifth – elevated total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, which makes the problem of complex individual lipid-lowering therapy actual. A proportional reduction of risk of ASCVD depends on the absolute reduction in blood levels of LDL-C. Statins remain the main group of drugs that significantly reduce LDL-C level. Rosuvastatin, which has the peak inhibitory activity against HMG-CoA reductase, used in daily doses of 10–40 mg, exhibits high lipid-lowering efficiency already at the initial daily dose, increasing with the rising dose. The combination of a statin with ezetimibe is recommended to achieve target LDL-C level, allows to reduce the dose of statin while maintaining excellent LDL-C lowering efficiency with good safety profile. Fixed combination of statin/ezetimibe in patients at very high ASCVD risk has been shown to be more effective than the same free combination, and reducing of taken pills increases adherence to treatment. The fixed combination of rosuvastatin/ezetimibe, presented on the Russian pharmacological market with Rosulip Plus, can be considered as the drug of choice in patients with DLP of high and very high cardiovascular risk, both from clinical and economic point of view.

Keywords: hypercholesterolemia, dyslipidemia, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), target LDL-C level, atherosclerotic cardiovascular diseases, rosuvastatin, ezetimibe, Rosulip Plus

For citation: Kolmakova TE, Alekseeva IA, Tmoyan NA, Ezhov MV. Combined hypolipidemic therapy with rosuvastatin and ezetimibe is the key to success in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(5):22–29. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-124.

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

ВВЕДЕНИЕ

В статистике причин заболеваемости и смертности в России и мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующую позицию. Согласно данным Росстата, смертность от ССЗ в Российской Федерации (РФ) в 2020 г. составила 640,8 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 313 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения[1]. Доказано, что дислипидемия (ДЛП) является основным фактором риска (ФР) возникновения и прогрессирования атеросклеротического процесса, приводящего к развитию ССЗ и их осложнений [1–3]. Так, международное многоцентровое эпидемиологическое исследование INTERHEART (INitial step To assEss the importance of Risk factors for coronary HEART disease worldwide) продемонстрировало, что ДЛП явилась ведущей причиной развития первого в жизни инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Распространенность ДЛП в России крайне высока, по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) в различных регионах РФ она составляет от 50 до 67%, причем у 23% пациентов с ДЛП зарегистрировано выраженное повышение уровня общего холестерина (ОХС) (>6,2 ммоль/л), а у 20,6% пациентов значимо повышен уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (>4,2 ммоль/л) [5, 6]. Определяя высокую заболеваемость и смертность от кардиоваскулярных заболеваний в нашей стране, ДЛП также обусловливает значительные расходы национальной системы здравоохранения, являясь не только медицинской, но и экономической проблемой. По статистике совокупный экономический ущерб от ДЛП составляет более триллиона рублей в год, что эквивалентно 1,5% ВВП [7].

Ключом к замедлению прогрессирования ССЗ, уменьшению риска осложнений, улучшению общего состояния пациентов является гиполипидемическая терапия (ГЛТ). Доказано, что пропорциональное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза зависит от абсолютного снижения ХС ЛНП, при этом снижение на каждый ммоль/л соответствует уменьшению риска ССЗ примерно на одну пятую [1]. Относительный риск (ОР) дебюта ишемической болезни сердца (ИБС) при снижении концентрации ХС ЛНП на каждый ммоль/л под воздействием разных гиполипидемических средств снижается на 19% при использовании эзетимиба, на 21% при терапии статинами, на 24% при приеме ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 [2]. ГЛТ проводится по принципу treat-to-target (до достижения эффекта), закрепленному Европейским обществом кардиологов (ЕОК), Европейским обществом атеросклероза (ЕОА) в клинических рекомендациях 2019 г., Евразийской ассоциацией кардиологов (ЕАК) и Российским национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) в рекомендациях 2020 г. Суммируя опыт эпидемиологических, генетических и интервенционных исследований по снижению уровня ХС ЛНП, в рекомендациях ЕОК/ЕОА 2019 г. и ЕАК/НОА 2020 г. предлагаются новые целевые значения ХС ЛНП (*табл. 1*), по принципу «чем ниже, тем лучше», при этом отсутствует нижний порог, снижать рекомендуется вплоть до уровня 1 ммоль/л. Оптимальное лечение должно соответствовать степени сердечно-сосудистого риска (ССР) пациента [1–3, 8].

ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ И РОЛЬ РОЗУВАСТАТИНА

Согласно международным и российским рекомендациям, основной группой лекарственных препаратов для лечения ДЛП, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, остаются ингибиторы фермента β-гидрокси-β-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины [1–3]. Механизм действия статинов направлен на уменьшение синтеза холестерина в печени за счет конкурентного угнетения фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Ввиду проведенных широкомасштабных исследований 4S, HPS, LIPID, CARE, WOSCOPS, ASCOT-LLA,

[1] Россия в цифрах 2021: краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2021. С. 93, 103, 224. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12993.

● ***Таблица 1.*** Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска
● ***Table 1.*** Recommended LDL-cholesterol targets according to the risk category

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов экстремального риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л и **очень высокого риска** целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного	I	B
У пациентов **высокого риска** целевой уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного	I	B
У пациентов **умеренного риска** целевой уровень ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л	IIa	A
У пациентов **низкого риска** целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л	IIb	A

Примечание. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

REVERSAL, PROVE IT-TIMI 22, TNT, JUPITER с успешными результатами, статины сохраняют позицию основного класса гиполипидемических препаратов и рекомендуются большинству пациентов с ДЛП. ГЛТ статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП в среднем на 20–60%, триглицеридов (ТГ) – на 8–15%, повысить уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) на 5–15% [3, 8]. Длительное применение статинов уменьшает частоту летальных исходов ИБС и ССО на 25–40%, что также было показано в ряде многоцентровых международных исследований [3, 8]. Успешность лечения статинами определяется переносимостью этих препаратов пациентом и регулярностью приема. Но даже при отсутствии проблем и хорошей комплаентности пациента ЦУ ХС ЛНП на монотерапии достигается не всегда. Часто при назначении статинов в максимально переносимых дозах повышается риск развития нежелательных явлений, таких как мышечные боли, миопатии, изменение функции печени, развитие сахарного диабета (СД). В связи с этим, к сожалению, большой процент пациентов с ССЗ, особенно пожилых, самостоятельно прекращает ГЛТ [9, 10]. Известно, что через год после ИМ только около 50% пациентов продолжают постоянно использовать статины [11, 12]. Кроме того, даже при соблюдении пациентами рекомендаций и продолжении приема статинов лишь небольшой процент из них достигает ЦУ ХС ЛНП. Данные международных проектов EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) IV и EUROASPIRE V показали, что применение современных мощных статинов в максимально разрешенных дозах позволило достичь ЦУ ХС ЛНП лишь у 20–30% пациентов очень высокого ССР [9, 13, 14]. По результатам исследования АЙСБЕРГ (диАгностирование пациентов с гиперхолестеринемиЙ в уСловиях амБулаторной практики на раннЕм этапе с целью улучшения сеРдечно-сосудистого проГноза), в РФ частота достижения ЦУ ОХС у амбулаторных пациентов не превышала 12% [15].

Розувастатин, обладающий максимальной ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, проявляет высокую гиполипидемическую эффективность уже в начальной суточной дозе (10 мг/сут), с повышением дозы до максимальной (40 мг/сут) эффективность возрастает. Доказано, что в дозе 10 мг/сут розувастатин снижает уровень ХС ЛНП на 42–52% от исходного и на 63% – при назначении максимальной разрешенной дозы (40 мг/сут) [16, 17].

Исследования эффективности розувастатина у пациентов с ГЛП и различной степенью ССР, проведенные в рамках единой программы GALAXY, продемонстрировали более высокую гиполипидемическую активность розувастатина по сравнению с другими статинами, в исследованиях ARIANE, ARIES, DISCOVERY Alpha по сравнению с аторвастатином, в исследовании SOLAR в сравнении с симвастатином. Исследования STELLAR, MERCURY-I и MERCURY-II доказали более значимую эффективность различных доз (10–40 мг) розувастатина по сравнению с аналогичными дозами аторвастатина, симвастатина, правастатина [18]. Метаанализ данных 32 258 пациентов, включенных в 37 рандомизированных исследований, сравнивающих липидснижающие эффекты статинов, объединенных в базе VOYAGER (An indiVidual patient data meta-analysis Of statin therapY in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), показал несомненное преимущество розувастатина в сравнении с аторвастатином и симвастатином в снижении ХС ЛНП до ЦУ у пациентов высокого риска ССО, а также при парных сравнениях различных дозировок (10, 20, 40 мг) розувастатина, аторвастатина и симвастатина [18] (*табл. 2*).

● ***Таблица 2.*** Средний процент снижения уровня ХС ЛНП на фоне приема различных доз статинов [18]
● ***Table 2.*** Average percentage reduction of LDL-C levels with different doses of statins [18])

Статин / дозы, мг	Число пациентов	Среднее снижение ХС ЛНП (±SD)
Аторвастатин		
10	7804	-35,7% (16,0)
20	3896	-43,1% (14,5)
40	1324	-47,9% (13,8)
80	2070	-49,2% (17,3)
Розувастатин		
5	5 668	-41,4% (12,8)
10	11 650	-43,5% (17,9)
20	3551	-49,4% (17,5)
40	2981	-55,5% (14,8)
Симвастатин		
10	165	-28,4% (13,8)
20	2923	-33,5% (15,8)
40	542	-40,3% (13,0)

Примечание. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

КОМБИНАЦИЯ СТАТИНОВ И ЭЗЕТИМИБА

Следуя рекомендациям ЕОК/ЕОА 2019 г. и ЕАК/НОА 2020 г. по ведению ДЛП, при недостижении ЦУ ХС ЛНП показано назначение комбинированной ГЛТ. Комбинация статинов и эзетимиба, имеющих разные механизмы действия, дополняющие и потенцирующие гиполипидемическое действие каждого, позволяет уменьшить дозу статина, сохраняя при этом отличную эффективность снижения ХС ЛНП, одновременно обеспечивая хороший профиль безопасности.

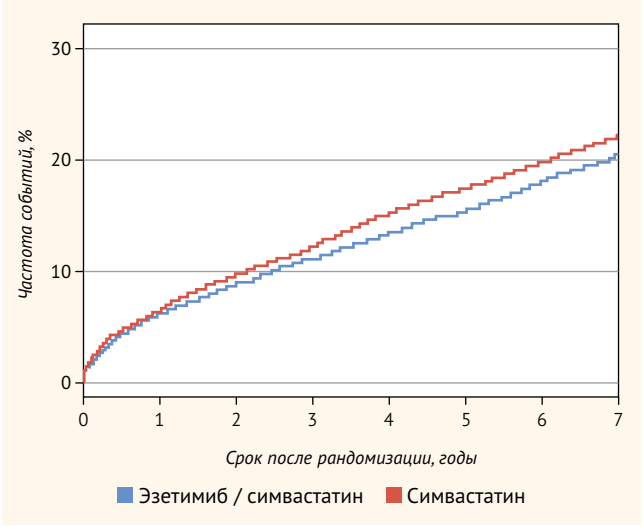
Эзетимиб препятствует всасыванию холестерина (ХС) в тонком кишечнике, блокируя в ворсинчатом аппарате тонкого кишечника транспортный белок Niemann-Pick C1-Like1, ответственный за всасывание холестерина и фитостеролов, что приводит к 50% снижению абсорбции пищевого и билиарного ХС [19, 20]. За счет снижения всасывания ХС эзетимиб сокращает запасы ХС ЛНП в печени, приводя к компенсаторному увеличению количества рецепторов ЛНП в печени, и усиливает захват ею ХС ЛНП из крови. В то же время эзетимиб не влияет на всасывание жирорастворимых витаминов и лекарств, поступающих с пищей. Метаболизируясь в тонком кишечнике и печени, эзетимиб с желчью выделяется в желудочно-кишечный тракт, где повторно ингибирует всасывание ХС. Такой механизм циркуляции приводит к длительному периоду полувыведения эзетимиба, составляющему 22 ч, и обеспечивает выраженный гиполипидемический эффект [19, 20]. Эзетимиб снижает ХС ЛНП на 15–30%, превосходя фибраты (снижают на 5–20%), но уступая статинам (снижают на 18–55%) [21].

Монотерапия эзетимибом безопасна и редко сопровождается повышением печеночных трансаминаз, мышечными болями, в то же время значимо снижает риск ССО. В исследовании EWTOPIA 75 (Ezetimibe Lipid-Lowering Trial On PreventIon of Atherosclerosis in 75 or Older) [22], проведенном в Японии, было 3786 амбулаторных пациентов старше 75 лет без ИБС, с уровнем ХС ЛНП ⩾3,6 ммоль/л в сочетании с одним или более ФР. Терапия эзетимибом на 34% снижала частоту первичной конечной точки, включающей совокупность внезапной сердечной смерти, ИМ, коронарной реваскуляризации или инсульта (относительный риск (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,86; p = 0,002), на 62% снижала частоту коронарных реваскуляризаций (ОР 0,38; 95% ДИ 0,18–0,79; p = 0,007), была безопасной и хорошо переносилась [22].

Статины и эзетимиб обладают синергичными механизмами действия, обеспечивая ингибирование синтеза ХС (статины) и ингибирование абсорбции ХС (эзетимиб). Сочетание этих препаратов приводит к двойному ингибированию ХС и потенцированию гиполипидемического эффекта при хорошем профиле безопасности и переносимости. Многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 15–20% у лиц, получавших комбинацию статина и эзетимиба, по сравнению с монотерапией статином [23–25]. Наиболее крупное из них, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [26], включило 18 144 больных с ОКС, имевших относительно невысокий уровень ХС ЛНП (до 3,2 ммоль/л). Пациенты получали монотерапию симвастатином или его комбинацию с эзетимибом в течение 7 лет. Через год наблюдения средний уровень ХС ЛНП в группах значимо различался и составил 1,4 ммоль/л при комбинированной терапии и 1,8 ммоль/л в группе симвастатина (p < 0,001). Частота смертельных исходов от ССЗ, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и инсульта через 7 лет в группе комбинированной терапии была на 6,4% ниже по сравнению с группой монотерапии симвастатином (ОР 0,936; 95% ДИ 0,89–0,99; p = 0,016), а частота побочных эффектов достоверно не различалась. Последующий анализ подгрупп выявил снижение ССО у пожилых пациентов в возрасте 75 лет и старше, получавших эзетимиб (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,90). У пациентов с СД было отмечено большее снижение ХС ЛНП в течение первого года исследования в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии симвастатином (1,1 ммоль/л против 0,6 ммоль/л соответственно), а через 7 лет было показано снижение абсолютного риска ССО на 5,5% у пациентов с СД, принимавших симвастатин с эзетимибом, по сравнению с монотерапией симвастатином (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78–0,94). Таким образом, комбинированная терапия в долгосрочной перспективе сопровождалась улучшением прогноза за счет снижения частоты развития основных ишемических событий (*рис. 1)* [26].

Метаанализ целого ряда подобных РКИ показал, что присоединение эзетимиба к статинам приводит к безопасному дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 23% [26].

Рисунок 1. Исследование IMPROVE-IT: влияние терапии на риск развития событий первичной конечной точки у пациентов после острого коронарного синдрома
Figure 1. IMPROVE-IT trial: effect of therapy on the risk of developing primary endpoint events in patients after acute coronary syndrome



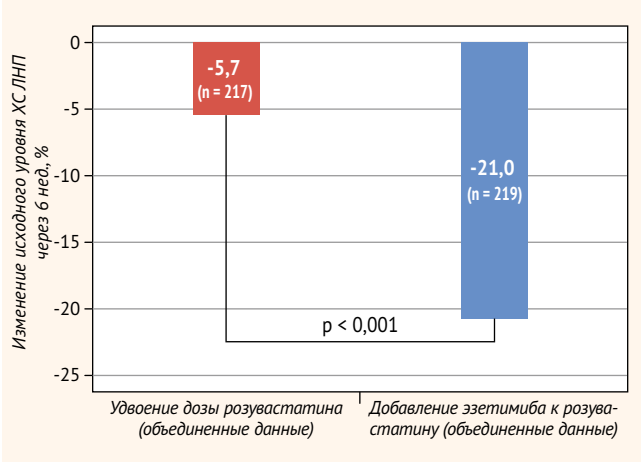
ИССЛЕДОВАНИЯ РОЗУВАСТАТИНА С ЭЗЕТЕМИБОМ

Разумным, эффективным и экономически выгодным представляется комбинация наиболее мощного на сегодняшний момент статина – розувастатина и эзетимиба, в связи с чем большой интерес представляют клинические исследования эффективности и переносимости данного сочетания препаратов. Так, исследование EXPLORER (EXamination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone) показало, что добавление эзетимиба к исходной дозе розувастатина по сравнению с ее удвоением значительно чаще приводило к достижению целевых значений ХС ЛНП, при этом частота побочных эффектов в группах не отличалась [27]. В РКИ ACTE (efficACy and SafeTy of Ezetimibe Added On to Rosuvastatin Versus Up Titration of Rosuvastatin in Hypercholesterolemic Patients at Risk for Coronary Heart Disease) 440 пациентов с умеренно высоким/высоким ССР были рандомизированы в группы удвоения дозы розувастатина в режиме монотерапии (с 5 до 10 мг или с 10 до 20 мг) или розувастатина (с 5 до 10 мг) в комбинации с эзетимибом (10 мг) в течение 6 нед. Была наглядно продемонстрирована выигрышность присоединения эзетимиба, приведшая к более значимому гиполипидемическому эффекту по сравнению с удвоением дозы розувастатина (*рис. 2*) [28].

Похожие результаты получены корейскими исследователями в 8-недельном двойном слепом многоцентровом РКИ I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) по сравнению эффективности и безопасности комбинированной терапии эзетимибом и розувастатином с монотерапией розувастатином у пациентов с ГХС [29], включившем 396 пациентов. Оценивалась разница в среднем процентном изменении уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным через 8 нед. лечения между группами, получавшими эзетимиб/розувастатин (5, 10, 20 мг) и розувастатин (5, 10, 20 мг), также

● ***Рисунок 2.*** Исследование ACTE: процент изменения уровня ХС ЛНП через 6 нед. гиполипидемической терапии относительно исходного

● ***Figure 2.*** ACTE trial: percentage change from baseline in LDL cholesterol levels after 6 weeks of lipid-lowering therapy

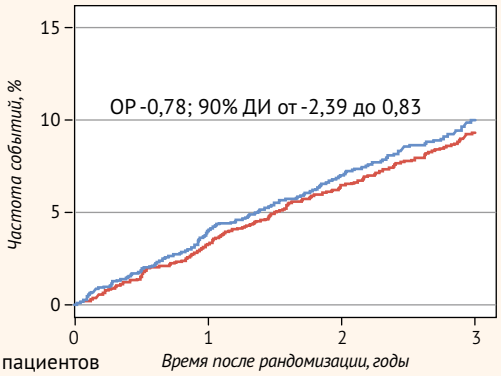


Примечание. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

частота возникновения нежелательных явлений. Через 8 нед. терапии эффективность каждой из комбинаций эзетимиба / розувастатина в отношении снижения уровня ХС ЛНП была выше, чем у каждой из соответствующих доз розувастатина. Среднее процентное изменение уровня ХС ЛНП во всех группах комбинации эзетимиб / розувастатин составляло >50%. Число пациентов, достигших ЦУ ХС ЛНП на 8-й нед., было значительно больше в группе эзетимиба / розувастатина (180 (92,3%) из 195 пациентов), чем в группе монотерапии розувастатином (155 (79,9%) из 194 пациентов), p < 0,001. Безопасность и переносимость комбинации эзетимиб / розувастатин были сравнимы с таковыми при монотерапии розувастатином [29].

В двух крупных метаанализах обобщены результаты РКИ, оценивающих комбинированную терапию статинами и эзетимибом по сравнению с интенсивной монотерапией статином. Данные метаанализы РКИ показали значительное снижение концентрации ХС ЛНП у пациентов, получавших комбинированную терапию статинами средней интенсивности и эзетимибом по сравнению с монотерапией статинами высокой интенсивности, однако, из-за отсутствия долгосрочных клинических результатов, рекомендовалось использовать эзетимиб только в случае сохраняющейся высокой концентрации ХС ЛНП, несмотря на максимальную дозу статинов при монотерапии или при непереносимости статинов [23, 24]. В свете этого интересны результаты недавно завершившегося многоцентрового рандомизированного открытого исследования RACING (RAndomised Comparison of efficacy and safety of lipid lowerING with statin monotherapy versus statin – ezetimibe combination for high-risk cardiovascular disease) в Южной Корее, где изучалась долгосрочная (3-летняя) клиническая эффективность и безопасность терапии розувастатином умеренной интенсивности в комбинации с эзетимибом, по сравнению с высокоинтенсивной монотерапией розувастатином у больных с очень высоким риском ССО [30]. В период с февраля 2017 г. по декабрь 2018 г. было включено 3780 пациентов: 1894 пациента получали комбинацию розувастатин 10 мг и эзетимиб 10 мг, 1886 – высокоинтенсивную монотерапию розувастатином 20 мг. Первичной конечной точкой была 3-летняя комбинированная сердечно-сосудистая смерть, серьезные ССО, ИМ, инсульт без летального исхода, госпитализация. Первичная конечная точка произошла у 172 пациентов (9,1%) в группе комбинированной терапии и у 186 пациентов (9,9%) группы высокоинтенсивной монотерапии розувастатином (ОР –0,78%; 90% ДИ от -2,39 до 0,83) (*рис. 3*) [30]. ЦУ ХС ЛНП <1,8 ммоль/л был достигнут в 1-й, 2-й и 3-й годы наблюдения у 73, 75 и 72% больных в группе комбинированной терапии и 55, 60 и 58% пациентов в группе высокоинтенсивной монотерапии розувастатином соответственно (все p < 0,0001). Прекращение или снижение дозы исследуемого препарата из-за непереносимости достоверно чаще наблюдались при высокоинтенсивной монотерапии розувастатином: у 88 пациентов группы комбинированной терапии (4,8%) против 150 пациентов

● ***Рисунок 3.*** Исследование RACING [30]
● ***Figure 3.*** RACING trial [30]



Количество пациентов							
Монотерапия	1886		1786		1711		1639
Комбинированная терапия	1894		1795		1724		1654

Высокоинтенсивная монотерапия розувастатином
Умеренная терапия розувастатином в комбинации с эзетимибом

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

группы монотерапии розувастатином (8,2%) соответственно (p < 0,0001).

Таким образом, у пациентов очень высокого ССР комбинированная терапия розувастатином умеренной интенсивности с эзетимибом была сопоставима и достоверно не отличалась от высокоинтенсивной монотерапии розувастатином по 3-летним комбинированным исходам. У пациентов группы комбинированной терапии достоверно чаще достигался ЦУ ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, а частота отмены препарата, связанная с непереносимостью проводимой терапии или снижением дозы, была достоверно реже, что позволяет рекомендовать применение комбинации умеренных доз розувастатина и эзетимиба для вторичной профилактики ССО у пациентов с очень высоким ССР [30].

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ

Доказано, что использование фиксированной комбинации статина с эзетимибом у пациентов очень высокого риска на 9% эффективнее аналогичной свободной комбинации [31]. Так, при ретроспективном анализе электронных медицинских карт более 300 тыс. амбулаторных пациентов с очень высоким ССР в Германии было выявлено, что добавление эзетимиба у пациентов, уже получавших статины, снижало уровень ХС ЛНП дополнительно почти на 24% с более выраженным снижением при приеме фиксированной комбинации (снижение на 28,4%), по сравнению с раздельным приемом препаратов (снижение на 19,4%, p < 0,0001). Рекомендуемый уровень ХС ЛНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) был достигнут у 31,5% при приеме фиксированной комбинации и 21,0% при раздельном приеме таблеток [31]. Аналогично, в 2021 г. были опубликованы результаты многоцентрового РКИ, по оценке терапии фиксированной комбинацией эзетимиба в сочетании с малой дозой (2,5 мг) розувастатина (Р2,5 + Э10) на снижение ХС ЛНП у пациентов с низким и средним риском ССО [32]. Пациенты групп сравнения получали монотерапию эзетимибом 10 мг (Э10), розувастатином 2,5 мг (Р2,5) и розувастатином 5 мг (Р5), всего было включено 279 пациентов. Клинические и лабораторные исследования проводились исходно, а также через 4 и 8 нед. терапии. Первичной конечной точкой было процентное изменение уровня ХС ЛНП через 8 нед. наблюдения. Более выраженное снижение уровня ХС ЛНП выявлено в группе Р2,5+Э10 (-45,7 ± 18,6%), чем в группе Э10 (-16,7 ± 14,7%, p < 0,0001), группе Р2,5 (-32,6 ± 15,1%, p < 0,0001) и группе Р5 (-38,9 ± 13,9%, p = 0,0003). Аналогичные результаты наблюдались в отношении снижения ОХС и уровня аполипопротеина В. Все пациенты с низким и средним ССР достигли ЦУ ХС ЛНП в группе Р2,5 + Э10 (100%) по сравнению с 13,0% в группе Э10, 47,6% в группе Э2,5 и 65,2% в группе Э5. Побочные эффекты возникали редко во всех группах. Результаты этого исследования, определяющие комбинацию розувастатина низкой интенсивности и эзетимиба в фиксированных дозах более эффективной в снижении уровня ХС ЛНП и достижении ЦУ ХС ЛНП, по сравнению с монотерапией розувастатином умеренной интенсивности, позволяют рекомендовать ее использование как полезную альтернативу монотерапии розувастатином умеренной интенсивности у пациентов с низким и умеренным ССР [32].

Схожие данные получены в исследованиях других авторов. Так, польские исследователи провели РКИ ROSEZE (Low dose of ROSuvastatin in combination with EZEtimibe effectively and permanently reduce low density lipoprotein cholesterol concentration independently of timing of administration) по оценке эффективности фиксированной комбинации розувастатин / эзетимиб (10/10 мг) и оценке связи со временем приема препарата [33]. В исследование включены 83 пациента с ИБС и ДЛП, у которых на монотерапии статинами в течение 6 нед. уровень ХС ЛНП сохранялся ⩾ 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). Пациенты были разделены на группы в зависимости от времени приема фиксированной комбинации розувастатин / эзетимиб. В группе I пациенты препарат получали утром, во II группе – вечером на протяжении 6 нед., затем в течение следующих 6 нед. в группах меняли время приема препарата. Первичной конечной точкой было изменение уровня ХС ЛНП через 6 и 12 нед. Медиана концентрации ХС ЛНП исходно, через 6 и 12 нед. составила 98,10, 63,14 и 59,40 мг/дл соответственно; p < 0,001. Уровни ХС ЛНП были одинаковыми, независимо от времени приема препарата утром (62,5 мг/дл по сравнению с вечерними 59,7 мг/дл; p = 0,259). Было показано, что комбинация розувастатин / эзетимиб в фиксированных дозах значимо и длительно снижает уровень ХС ЛНП, независимо от времени приема препарата, при этом терапия была безопасной и хорошо переносилась. Авторы исследования рекомендовали назначение фиксированной комбинации розувастатин / эзетимиб утром с большей частью других препаратов, т. к. эта модификация улучшала приверженность к ГЛТ по сравнению с традиционным приемом статинов вечером [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день статины и эзетимиб представляются эффективными и безопасными классами лекарственных препаратов для лечения ДЛП, что в реальных условиях подтверждено многочисленными рандомизированными клиническими испытаниями и исследованиями. Фиксированные комбинации статина и эзетимиба позволяют быстрее достигать целевых значений ХС ЛНП, обеспечивают приверженность пациента к терапии, предупреждают развитие и прогрессирование ССЗ.

Поступила / Received 05.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2024
Принята в печать / Accepted 07.03.2024

Список литературы / References

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–2472. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144.
3. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонова ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020(1):7–42. Режим доступа: https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274/271.
Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Moscow, 2020. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;(1):7–40. (In Russ.) Available at: https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274/271.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–952. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
5. Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):15–23. https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23.
Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2016;19(1):15–23. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23.
6. Мешков АН, Ершова АИ, Деев АИ, Метельская ВА, Жернакова ЮВ, Ротарь ОП и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования Эссе-РФ За 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):62–67. https://doi.org/10.15829/1728–8800–2017–4–62–67.
Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, Metelskaya VA, Zhernakova YuV, Rotar OP et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the Esse-RF study for the years 2012–2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2017;16(4):62–67. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
7. Концевая АВ, Баланова ЮА, Имаева АЭ, Худяков МБ, Карпов ОИ, Драпкина ОМ. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(3):393–401. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
Kontsevaya AV, Balanova YA, Imaeva AE, Khudyakov MB, Karpov OI, Drapkina OM. Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(3):393–401. (In Russ.) https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 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.
9. Алексеева ИА, Колмакова ТЕ, Ежов МВ. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность. *Медицинский совет.* 2019;(16):21–26. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.
Alekseeva IA, Kolmakova TE, Ezhov MB. Fixeddose combination of rosuvastatin + ezetimibe: ease of use, safety and efficacy. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(16):21–26. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.
10. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):526–534. https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
11. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009;119(23):3028–3035. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487–497. https://doi.org/10.1056/NEJMra050100.
13. Dykun I, Wiefhoff D, Totzeck M, Al-Rashid F, Jánosi RA, Rassaf T, Mahabadi AA. Disconcordance between ESC prevention guidelines and observed lipid profiles in patients with known coronary artery disease. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;22:73–77. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.12.004.
14. Presta V, Figliuzzi I, Miceli F, Coluccia R, Fogacci F, Cicero AFG, Ferrucci A et al. Achievement of low density lipoprotein (LDL) cholesterol targets in primary and secondary prevention: Analysis of a large real practice database in Italy. *Atherosclerosis.* 2019;285:40–48. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.017.
15. Алексеева ИА, Ежов МВ. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. *Медицинский совет.* 2020;(14):26–32. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.
Alekseeva IA, Ezhov MV. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(14):26–32. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.
16. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769–1818. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158.
17. Колмакова ТЕ, Алексеева ИА, Ежов МВ. Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ.* 2020;10:20–24. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin_kak_dostupnoe_sredstvo_dlya_effektivnoy_profilaktiki_serdechno-sosudistyh_zabolevaniy/#ixzz6nO976Jge.
Kolmakova TE, Alexeeva IA, Ezhov MV. Rosuvastatin as an affordable medicine for effective prevention of cardiovascular diseases. *RMJ.* 2020;10:20–24. Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin_kak_dostupnoe_sredstvo_dlya_effektivnoy_profilaktiki_serdechno-sosudistyh_zabolevaniy/#ixzz6nO976Jge.
18. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(4):212–217. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw006.
19. Hammersley D, Signy M. Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017;8(1):4–11. https://doi.org/10.1177/2040622316672544.
20. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:415–427. https://doi.org/10.2147/VHRM.S33664.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110(2):227–239. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E.
22. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation.* 2019;140(12):992–1003. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415.
23. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis.* 2014;237:829–837. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105.

24. Gudzune KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;160(7):468–476. https://doi.org/10.7326/M13-2526.
25. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):251–261. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387–2397. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489.
27. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007;99(5):673–680. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.10.022.
28. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tershakovec AM, Jones-Burton C. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011;108(4):523–530. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
29. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther.* 2018;40(2):226–241.e4. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.12.018.
30. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10349):380–390. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3.
31. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, Laufs U. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(3):243–252. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01740-8.
32. Lee SA, Kim W, Hong TJ, Ahn Y, Kim MH, Hong SJ et al. Effects of Fixed-dose Combination of Low-intensity Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Moderate-intensity Rosuvastatin Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study. *Clin Ther.* 2021;43(9):1573–1589. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.07.016.
33. Obońska K, Kasprzak M, Tymosiak K, Fabiszak T, Krintus M, Kubica J. Low dose of ROSuvastatin in combination with EZEtimibe effectively and permanently reduce low density lipoprotein cholesterol concentration independently of timing of administration (ROSEZE): A randomized, crossover study - preliminary results. *Cardiol J.* 2021;28(1):58–66. Available at: https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC8105047&blobtype=pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.В. Ежов**
Написание текста – **Т.Е. Колмакова, И.А. Алексеева, Н.А. Тмоян, М.В. Ежов**
Обзор литературы – **Т.Е. Колмакова, И.А. Алексеева**
Анализ материала – **Т.Е. Колмакова, И.А. Алексеева, Н.А. Тмоян, М.В. Ежов**
Редактирование – **И.А. Алексеева, М.В. Ежов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **М.В. Ежов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marat V. Ezhov**
Text development – **Tatyana E. Kolmakova, Irina A. Alekseeva, Narek A. Tmoyan, Marat V. Ezhov**
Literature review – **Tatyana E. Kolmakova, Irina A. Alekseeva**
Material analysis – **Tatyana E. Kolmakova, Irina A. Alekseeva, Narek A. Tmoyan, Marat V. Ezhov**
Editing – **Irina A. Alekseeva, Marat V. Ezhov**
Approval of the final version of the article – **Marat V. Ezhov**

Информация об авторах:

Колмакова Татьяна Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; kolmakova70@mail.ru
Алексеева Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; iralex66@mail.ru
Тмоян Нарек Арамаисович, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; ntmoyan@gmail.com
Ежов Марат Владиславович, д.м.н., главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; marat_ezhov@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana E. Kolmakova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; kolmakova70@mail.ru
Irina A. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; iralex66@mail.ru
Narek A. Tmoyan, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; ntmoyan@gmail.com
Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Acting Head of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; marat_ezhov@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-090

Обзорная статья / Review article

Кардиология

Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2023 года: новые тенденции

М.В. Леонова, https://orcid.org/0000-0001-8228-1114, anti23@mail.ru

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Тактика лечения артериальной гипертензии направлена на контроль уровня артериального давления, а также на предотвращение тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и влияния на прогноз заболевания в целом. Поэтому фармакотерапии артериальной гипертензии придается важное значение как руководству по лечению пациентов в реальной практике. Новые рекомендации Европейского общества по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2023 г. разработаны после тщательного анализа исследований в области гипертонии, причем не ограничивались только рандомизированными контролируемыми исследованиями, но и включали реалистичные исследования (обсервационные, когортные, административные базы данных). Рекомендации 2023 г. подтверждают доказанную значимость 5 основных классов антигипертензивных препаратов: тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, антагонистов кальция и β-блокаторов. Новые данные метаанализов подтверждают большую клиническую значимость в предотвращении исходов, связанных с артериальной гипертензией, для блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, антагонистов кальция и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, что легло в основу их предпочтительного использования в фармакотерапии артериальной гипертензии, включая их различные комбинации. Новой тенденцией в фармакотерапии артериальной гипертензии явилось включение β-блокаторов в число основных антигипертензивных препаратов, в том числе для их предпочтительного применения при целом ряде клинических состояний. Упоминаются новые классы лекарств, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые проявляют эффекты снижения артериального давления и по которым получены убедительные доказательства в снижении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и в случае ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – у пациентов без диабета. В рекомендациях 2023 г. существенно обновлена информация о доступных комбинированных стратегиях лечения артериальной гипертензии и дополнены данные по эффективности фиксированных комбинаций, включая квадропиллы и полипиллы.

Ключевые слова: клинические рекомендации, антигипертензивные препараты, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, β-блокаторы, фиксированные комбинации, квадропиллы

Для цитирования: Леонова МВ. Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2023 года: новые тенденции. *Медицинский совет*. 2024;18(5):30–39. https://doi.org/10.21518/ms2024-090.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

European guidelines for the treatment of arterial hypertension 2023: new trends

Marina V. Leonova, https://orcid.org/0000-0001-8228-1114, anti23@mail.ru

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

The treatment strategy for arterial hypertension is aimed at controlling blood pressure levels, as well as preventing serious cardiovascular complications and affecting the prognosis of the disease. Therefore, pharmacotherapy of arterial hypertension is given great importance as a guide to the treatment of patients in real practice. The new 2023 European Society Guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension were developed after a thorough analysis of studies in the field of arterial hypertension, and were not limited to RCTs only, but also included realistic studies (observational, cohort, administrative databases). The 2023 Guidelines support the proven value of five major classes of antihypertensive drugs: thiazide/thiazide-like diuretics, ACEIs, ARBs, calcium antagonists, and β-blockers. New data from meta-analyses support the greater clinical relevance of RAS blockers, calcium channel blockers, and thiazide/thiazide-like diuretics in preventing hypertension-related outcomes, leading to their preferred use in the pharmacotherapy of arterial hypertension, including various combinations of drugs. A new trend in the pharmacotherapy of arterial hypertension has been the inclusion of β-blockers among the main antihypertensive drugs, including their preferred use for a number of clinical conditions. New classes of drugs, such as SGLT2 inhibitors and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists, are cited as having BP-lowering effects and with strong evidence of reduced cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and, in the case of SGLT2 inhibitors, in non-diabetic patients. The 2023 Guidelines significantly updated information on available combination strategies for the treatment of arterial hypertension, and added data on the effectiveness of fixed combinations, including quadropills and polypills.

© Леонова МВ, 2024

Keywords: clinical guidelines, antihypertensive drugs, RAS blockers, β-blockers, fixed combinations, quadropills

For citation: Leonova MV. European guidelines for the treatment of arterial hypertension 2023: new trends. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):30–39. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-090.

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

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в мире. По данным проведенного Всемирной организацией здравоохранения объединенного анализа 1201 репрезентативного исследования населения с 104 млн участников, к 2019 г. распространенность АГ в мире достигла 1,28 млрд среди взрослого населения 30–79 лет, при этом показатель контроля АГ составил 23% у женщин и 18% у мужчин [1].

Тактика лечения АГ направлена на контроль уровня артериального давления (АД), а также на предотвращение серьезных сердечно-сосудистых осложнений и влияние на прогноз заболевания в целом. Поэтому фармакотерапии АГ придается важное значение как руководству по лечению пациентов в реальной практике. С целью улучшения результатов лечения подходы и алгоритмы в фармакотерапии АГ регулярно пересматриваются и обновляются на основе анализа широкого пласта доказательных данных.

Новые рекомендации Европейского общества по диагностике и лечению АГ 2023 г. были подготовлены после тщательного поиска и анализа новых исследований в области гипертонии, причем не ограничивались только рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ), но и включали исследования обсервационные и реальной клинической практики, которые играют значимую роль и предоставляют дополнительные данные, не охваченные РКИ [2].

Так же как и в предшествующих Европейских рекомендациях 2018 г., новые рекомендации 2023 г. подтверждают доказанную значимость 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП):

- тиазидных/тиазидоподобных диуретиков;
- ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА);
- антагонистов кальция;
- β-блокаторов.

Основные доказательства их эффективности получены в ряде метаанализов 2015 г. и обновленном метаанализе 2020 г. [3–5]. Так, в 2015 г. была выполнена серия серьезных метаанализов C. Thomopoulos et al. по оценке влияния и сравнению эффективности разных классов АГП на основные сердечно-сосудистые исходы АГ и смертность. В метаанализе 55 РКИ (n = 195 267, 773 137 пациенто-лет) проводилась оценка эффектов влияния 5 классов АГП по сравнению с плацебо [3]. Показано, что эффекты всех классов АГП существенно не различаются по большинству исходов в сравнении с плацебо. Тиазидные/тиазидоподобные диуретики значительно снижают все основные исходы, включая смертность. β-Блокаторы значительно снижают риск инсульта, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых событий. При применении антагонистов кальция получено значительное снижение частоты инсультов, основных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности. ИАПФ приводили к снижению инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых событий, а БРА – к снижению инсульта, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых событий (*табл. 1*) [3].

В последующем метаанализе той же группы исследователей 50 РКИ (n = 247 006, 1 029 768 пациенто-лет) при сравнительном анализе были выявлены существенные различия между основными классами АГП по влиянию на исходы АГ [4]. Так, диуретики превосходят другие классы АГП по снижению риска развития сердечной недостаточности; β-блокаторы менее эффективны в предотвращении инсульта; антагонисты кальция более эффективно предотвращают инсульт и общую смертность, но меньше снижают риск сердечной недостаточности; ИАПФ более эффективны в снижении риска инфаркта миокарда и менее эффективны в предотвращении инсульта; БРА уступают в предотвращении инфаркта миокарда; класс блокаторов

Таблица 1. Влияние основных классов антигипертензивных препаратов на исходы артериальной гипертензии [3]
Table 1. Effects of major classes of antihypertensive drugs on outcomes in arterial hypertension [3]

Класс АГП	Относительный риск для исходов против плацебо / без лечения (95% ДИ)				
	Инсульт	Инфаркт миокарда	ХСН	СС-смертность	Общая смертность
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	0,63 (0,55–0,72)	0,84 (0,74–0,95)	0,51 (0,39–0,66)	0,82 (0,75–0,90)	0,89 (0,83–0,95)
β-блокаторы	0,77 (0,61–0,97)	0,88 (0,77–1,01)	0,57 (0,35–0,91)	0,85 (0,69–1,05)	0,94 (0,84–1,06)
Антагонисты кальция	0,66 (0,58–0,75)	0,83 (0,65–1,05)	0,81 (0,60–1,10)	0,82 (0,70–0,97)	0,87 (0,77–0,98)
ИАПФ	0,80 (0,69–0,93)	0,87 (0,79–0,97)	0,79 (0,66–0,93)	0,89 (0,75–1,07)	0,92 (0,83–1,03)
БРА	0,91 (0,86–0,97)	0,94 (0,86–1,04)	0,90 (0,83–0,97)	1,03 (0,94–1,13)	1,01 (0,97–1,06)

Примечание. АГП – антигипертензивные препараты; ДИ – доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СС – сердечно-сосудистый; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ИАПФ и БРА – более эффективен в предотвращении сердечной недостаточности [4].

В обновленном метаанализе J. Wei et al. 2020 г., в который было включено 46 РКИ с участием 248 887 пациентов [5], показана значимость снижения систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. для предотвращения риска всех сердечно-сосудистых событий на 14% (относительный риск (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–0,96) и значимость снижения диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. для предотвращения риска сердечно-сосудистой смерти на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–1,00), инсульта – на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95) и всех сердечно-сосудистых событий – на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96). В сетевом метаанализе подтверждено, что по сравнению с плацебо ИАПФ, дигидропиридиновые антагонисты кальция и тиазидные диуретики одинаково эффективны в снижении общих сердечно-сосудистых событий на 25%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – на 20% и инсульта – на 35%, что ИАПФ являются наиболее эффективными в снижении риска инфаркта миокарда (на 28%) и диуретики оказались наиболее эффективными в снижении реваскуляризации (на 33%) (*табл. 2*).

На основании метаанализов в рекомендациях 2023 г. сделан вывод, что все перечисленные классы АГП соответствуют требуемым критериям, т. е. эффективно снижают САД и ДАД, предотвращают основные специфические исходы, связанные с АГ, по сравнению с плацебо и оказывают в целом сопоставимый эффект или лишь немного отличающийся совокупный риск сердечно-сосудистых исходов и смертности. Новые данные подтверждают большую клиническую значимость в предотвращении исходов, связанных с АГ, блокаторов РАС, антагонистов кальция и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, что легло в основу их предпочтительного использования для фармакотерапии АГ, включая их различные комбинации.

Новой тенденцией для фармакотерапии АГ в рекомендациях 2023 г. явилось включение β-блокаторов в число основных АГП на начальном этапе, в том числе для их предпочтительного применения для целого ряда клинических состояний. Кроме того, упоминаются новые классы лекарств, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), которые стали доступны в клинической практике и проявляют эффекты снижения АД, а также получили убедительные доказательства в снижении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и в случае ингибиторов SGLT2 – у пациентов без диабета.

В рекомендациях 2023 г. существенно обновлена информация о доступных комбинированных стратегиях лечения АГ и дополнены данные по эффективности фиксированных комбинаций, включая квадропиллы и полипиллы.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

ИАПФ относятся к наиболее широко используемым АГП, что обосновано доказательствами в большом количестве РКИ и метаанализов по оценке их эффективности как по снижению уровня АД, так и по предотвращению сердечно-сосудистых исходов и смертности у пациентов с АГ [6]. Несмотря на значительную пользу применения ИАПФ в лечении АГ, они имеют повышенный риск очень редкого побочного эффекта, такого как ангионевротический отек, и кашля, которым страдают примерно 5–10% пациентов [2].

БРА обладают такой же антигипертензивной эффективностью и протективным эффектом, что и ИАПФ, хотя имеют иной механизм ингибирования РАС [7]. Разница между ИАПФ и БРА заключается в их профиле переносимости: у БРА частота побочных эффектов сопоставима с плацебо и самая низкая частота прекращения лечения по сравнению со всеми другими классами АГП [2].

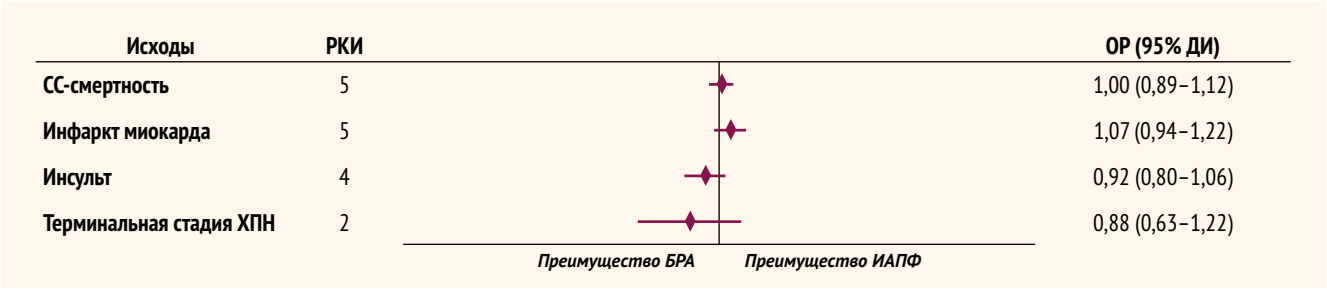
В систематическом обзоре и метаанализе F.H. Messerli et al. 2018 г. проведено сравнение эффективности и переносимости применения ИАПФ и БРА у пациентов с АГ [8]. Результаты метаанализа не выявили различий в эффективности между ИАПФ и БРА в отношении суррогатной конечной точки АД. По конечным исходам БРА в сравнении с ИАПФ показали сопоставимую эффективность в отношении сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта и терминальной стадии почечной недостаточности (*рис. 1*). Сравнение переносимости ИАПФ и БРА в РКИ с плацебо выявило значительно более низкую частоту отмены из-за побочных эффектов при применении

Таблица 2. Влияние основных классов антигипертензивных препаратов на исходы артериальной гипертензии [5]
Table 2. Effects of major classes of antihypertensive drugs on outcomes in arterial hypertension [5]

Класс АГП	Относительный риск для исходов против плацебо (95% ДИ)				
	Инсульт	Инфаркт миокарда	Реваскуляризация	Все СС-исходы	СС-смертность
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	0,63 (0,53–0,76)	0,82 (0,67–1,00)	0,67 (0,47–0,95)	0,73 (0,62–0,85)	0,78 (0,69–0,88)
β-блокаторы	0,80 (0,67–0,98)	0,80 (0,65–0,99)	0,84 (0,56–1,25)	0,83 (0,70–0,98)	0,99 (0,87–1,13)
Антагонисты кальция	0,61 (0,52–0,70)	0,79 (0,66–0,96)	0,79 (0,48–1,03)	0,73 (0,64–0,84)	0,80 (0,71–0,89)
ИАПФ	0,66 (0,55–0,80)	0,72 (0,59–0,88)	0,73 (0,50–1,06)	0,71 (0,60–0,83)	0,80 (0,70–0,91)
БРА	0,69 (0,58–0,83)	0,89 (0,72–1,10)	0,72 (0,49–0,07)	0,79 (0,67–0,94)	0,85 (0,74–0,97)

Примечание. АГП – антигипертензивные препараты; ДИ – доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СС – сердечно-сосудистый; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

● ***Рисунок 1.*** Сравнение влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина на основные сердечно-сосудистые исходы и смертность у пациентов с артериальной гипертензией (адаптировано из [8])
● ***Figure 1.*** Comparison of the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on major cardiovascular outcomes and mortality in hypertensive patients (adapted from [8])



РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистый; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

БРА (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54–0,87), чем ИАПФ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,67–1,07).

В отношении прямого ингибитора ренина алискирена в рекомендациях 2023 г. отмечено, что, несмотря на положительные результаты нескольких РКИ по его влиянию на уровень АД и сердечно-сосудистые исходы АГ, два последних РКИ по изучению эффективности препарата в дополнение к стандартной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ASTRONAUT, n = 1639; ATMOSPHERE, n = 7016) были досрочно остановлены из-за увеличения частоты нежелательных явлений, главным образом когда алискирен сочетался с другим блокатором РАС [9]. Впоследствии алискирен практически исчез из медицинской практики в европейских странах.

В рекомендациях 2023 г. уделено внимание новому классу блокаторов ангиотензиновых (АТ) рецепторов и ингибитора неприлизина (АРНИ), который одновременно блокирует действие АТII на $АТ_1$-рецептор и ингибирует деградацию натрийуретических пептидов, способствуя периферической вазодилатации, представителем является комбинация сакубитрила/валсартана. Отмечено, что получены данные в недавнем наиболее крупном метаанализе S.K. Chua et al. 2021 г. (10 РКИ, n = 5931), подтвердившие значительно бóльшую антигипертензивную эффективность сакубитрила/валсартана у пациентов с АГ по сравнению с монотерапией другими АГП (валсартаном, олмесартаном, амлодипином) без увеличения частоты побочных эффектов [10]. Сакубитрил/валсартан не одобрен для лечения АГ в Европе и США, тогда как в Китае и Японии одобрен в качестве АГП.

β-БЛОКАТОРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В рекомендациях 2023 г. положительно освещена роль β-блокаторов с вазодилатирующим действием, и класс β-блокаторов был восстановлен в качестве потенциального варианта 1-й линии лечения АГ наряду с ИАПФ, БРА, антагонистами кальция и диуретиками.

В предыдущих Европейских рекомендациях 2018 г. и Международных рекомендациях 2020 г., несмотря на то что β-блокаторы были отнесены к числу 5 основных классов АГП, в общем алгоритме фармакотерапии АГ их рекомендовали только при наличии конкретных показаний, например, пациентам с ХСН, стенокардией, после перенесенного инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий или молодым женщинам с АГ детородного возраста, планирующим беременность [11, 12].

В прагматичном научном обзоре G. Mancia et al. 2022 г. был представлен анализ данных по применению β-блокаторов для лечения АГ [13] и было отмечено, что «некоторые руководства по гипертонии убрали β-блокаторы с их прежнего положения в качестве препаратов первого выбора. Однако это понижение может быть неоправданно, поскольку β-блокаторы снижают АД так же эффективно, как и другие основные АГП, и имеют убедительные доказательства в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Предполагаемые недостатки β-блокаторов, такие как повышенный риск депрессии или эректильной дисфункции, возможно, были преувеличены». β-Блокаторы оказывают благоприятное воздействие на различные клинические состояния, которые могут сопутствовать АГ, что делает их использование либо «в качестве специфического лечения, либо в качестве сопутствующего лечения потенциально распространенным в клинической практике». Кроме того, данные о роли активации симпатической нервной системы при развитии АГ обосновывают патофизиологическое значение β-блокаторов для лечения АГ [13].

В РКИ и метаанализах показано, что β-блокаторы 1-го и 2-го поколения, такие как пропранолол, атенолол и метопролол, по сравнению с плацебо значительно снижают риск инсульта, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. По сравнению с другими классами АГП β-блокаторы практически одинаково предотвращали серьезные сердечно-сосудистые события, за исключением менее эффективной профилактики инсульта [4, 5]. В новом обобщенном метаанализе C. Thomopoulos et al. 2020 г. (84 РКИ, n = 165 850, 542 330 пациенто-лет) проведена оценка эффективности влияния β-блокаторов на исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, АГ) [14]. В 67 РКИ (n = 68 478, средний период наблюдения – 2,5 года, исходное АД – 136/82 мм рт. ст.) в сравнении с плацебо / отсутствием лечения / менее интенсивной терапией

β-блокаторы приводили к значимому снижению риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78–0,92) и общей смертности – на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,75–0,86) (*рис. 2*). В 5 РКИ у пациентов с АГ (n = 18 724; средний срок наблюдения – 5,1 года; исходное АД 163/94 мм рт. ст.) снижение риска основных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии β-блокаторами в сравнении с плацебо / отсутствием лечения / менее интенсивной терапией составило 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96; p = 0,014). В 24 сравнительных РКИ (n = 103 764; средний срок наблюдения – 3,92 года) β-блокаторы по сравнению с другими классами препаратов показали меньшее протективное действие от инсульта (ОР 1,20; 95% ДИ 1,06–1,38, p = 0,093), также в 16 РКИ у пациентов с АГ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,07–1,37, p = 0,092) [14]. Возможно, что эта разница в данных об инсульте между β-блокаторами и другими классами АГП обусловлена небольшими различиями в достигнутом уровне АД, включая центральное САД, к которому особенно чувствительны цереброваскулярные события [2].

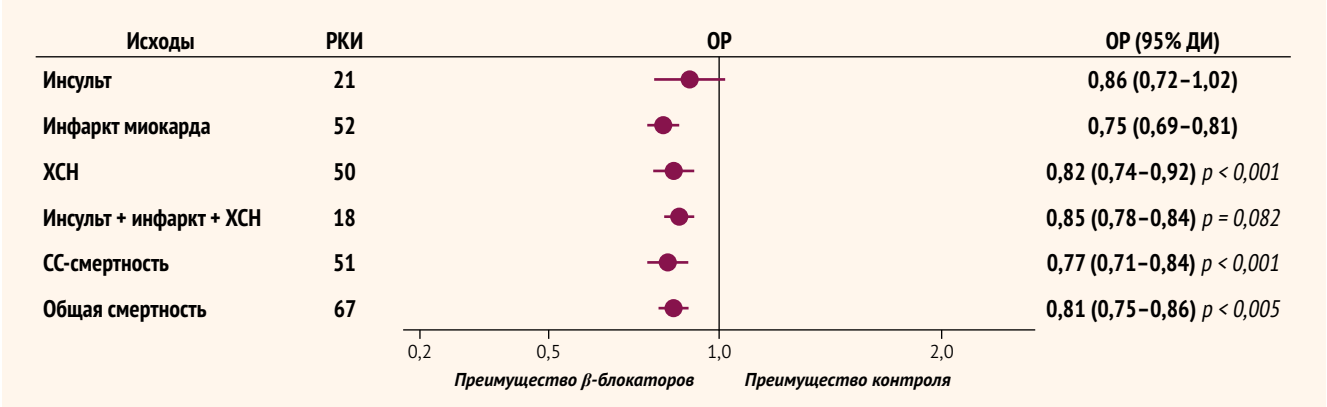
β-Блокаторы представляют неоднородный класс препаратов с наличием ряда фармакологических различий, среди которых особый интерес представляет β_1-селективность и дополнительное прямое вазодилатирующее свойство. β-Блокаторы 3-го поколения, такие как небиволол или карведилол, проявляют прямые сосудорасширяющие свойства, а также обладают ангиогенной, антиоксидантной, антипролиферативной, антигипертрофической и антиапоптотической активностью [15]. Вместе с тем РКИ с применением β-блокаторов 3-го поколения с дополнительным вазодилатирующим действием у пациентов с АГ по оценке влияния на отдаленные исходы не проводилось, то же самое относится и к бисопрололу [2].

В отсутствие РКИ обращено внимание к исследованиям реальной клинической практики по применению препаратов класса β-блокаторов 3-го поколения у пациентов с АГ. Так, в крупном наблюдательном исследовании в США проведена оценка эффективности и безопасности β-блокаторов 3-го поколения в сравнении с атенололом в качестве монотерапии АГ на основании принципов крупномасштабного сбора и оценки данных через сеть административных баз данных (LEGEND – Large-scale Evidence Generation and Evaluation across a Network of Databases) [16, 17]. Включены в анализ 118 133 пациента, которые принимали β-блокаторы 3-го поколения карведилол и небиволол, и 267 891 пациент – атенолол. Объединенные отношения рисков инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу ХСН не различались между β-блокаторами 3-го поколения и атенололом: ОР 1,07; 95% ДИ 0,74–1,55 – для инфаркта миокарда, ОР 1,06; 95% ДИ 0,87–1,31 – для инсульта, ОР 1,46; 95% ДИ 0,99–2,24 – для ХСН. Однако β-блокаторы 3-го поколения показали значительно более высокий риск инсульта, чем ИАПФ (ОР 1,29; 95% ДИ 1,03–1,72) и тиазидные диуретики (ОР 1,56; 95% ДИ 1,17–2,20). Таким образом, не было выявлено преимуществ β-блокаторов 3-го поколения в предотвращении основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ.

В отношении небиволола были проведены новые метаанализы и исследования реальной практики для уточнения особенностей эффективности и безопасности. По результатам метаанализа 34 РКИ (n = 12 465) по сравнению антигипертензивной эффективности небиволола с другими классами АГП у пациентов с АГ было выявлено, что небиволол превосходил другие β-блокаторы и диуретики по снижению САД при отсутствии различий с БРА и антагонистами кальция, тогда как по снижению ДАД небиволол превосходил не только другие β-блокаторы, но и другие классы АГП (ИАПФ, БРА, антагонисты кальция, диуретики) [18].

Кроме того, были проведены еще два наблюдательных исследования по оценке преимуществ небиволола, обладающего вазодилатирующим действием, при лечении АГ. Первое исследование основано на ретроспективном анализе когорты 5705 пациентов с АГ без предварительного диагноза сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний [19]. Согласно регрессионному анализу Кокса, небиволол был связан с 17% случаев снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению

Рисунок 2. Влияние β-блокаторов в сравнении с плацебо / отсутствием лечения / менее интенсивной терапией на основные сердечно-сосудистые исходы и смертность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из [14])
Figure 2. Effects of β-blockers versus placebo/no intervention/less intensive intervention on major cardiovascular outcomes and mortality in cardiovascular patients (adapted from [14]



РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистый; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

с невазодилатирующими β-блокаторами (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,94, p = 0,004) и с 24% – по сравнению с метопрололом (ОР 0,76; ДИ 0,66–0,87, p = 0,0001). Второе исследование имело сходный дизайн с включением в анализ данные 81 402 пациентов и сравнением небиволола с метопрололом и атенололом [20]. В когортах атенолола и метопролола был получен больший риск госпитализации по поводу комбинированного сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт), чем в когорте небиволола (ОР 1,68; 95% ДИ 1,29–2,17 для атенолола и ОР 2,05; 95% ДИ 1,59–2,63 для метопролола, p < 0,001). Риски большинства отдельных сердечно-сосудистых событий также были ниже в группе небиволола, включая инфаркт миокарда и стенокардию, по сравнению с атенололом, а также инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность и стенокардию по сравнению с метопрололом (p < 0,05), но не было различий между препаратами по риску инсульта.

Таким образом, по данным исследований реальной практики применение β-блокатора небиволола с дополнительным вазодилатирующим действием ассоциировалось с меньшим количеством сердечно-сосудистых исходов по сравнению с невазодилатирующими β-блокаторами. Это согласуется с ранее проведенными РКИ по сравнению влияния разных β-блокаторов на показатели центрального АД, являющегося независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, показавшие большее улучшение у принимавших небиволол, чем атенолол или метопролол независимо от аналогичного снижения плечевого АД [21]. Кроме того, небиволол значимо снижал индекс аугментации независимо от изменений частоты сердечных сокращений, что также может способствовать снижению риска инфаркта миокарда и стенокардии [22].

В рекомендациях 2023 г. представлены дополнительные обоснования по более благоприятному профилю побочных эффектов у бисопролола и небиволола, имеющих высокую β_1-селективность и наличие у небиволола дополнительной вазодилатации за счет повышенного высвобождения оксида азота, чем у других β-блокаторов, включая менее неблагоприятное воздействие на сексуальную функцию [23]. Так, по заключению консенсуса рабочей группы по сексуальной дисфункции и АГ Европейского общества гипертонии возникновение эректильной дисфункции может быть связано с нежелательным действием АГП на ткани полового члена. Анализ данных указывает на различное влияние АГП на эректильную функцию: худшим профилем обладают диуретики (кроме индапамида) и неселективные β-блокаторы, а лучшим – БРА и небиволол (*табл. 3*) [23].

Кроме того, опасения по поводу влияния β-блокаторов на психологическое состояние не должны влиять на их использование в клинической практике [2], что подтверждается результатами недавнего систематического обзора 151 РКИ (n = 53 533) и метаанализа психиатрических побочных эффектов на фоне терапии 24 препаратами класса β-блокаторов. В метаанализе 31 плацебо-контролируемого РКИ и 27 РКИ с активным контролем риск депрессии и отмены из-за депрессии не

Таблица 3. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на эректильную функцию у пациентов с артериальной гипертензией [23]

Table 3. Effects of different classes of antihypertensive agents on erectile function in hypertensive patients [23]

Класс АГП, препараты	Влияние на эректильную функцию
ИАПФ	–/↑
БРА	–/↑
α-блокаторы	–/↑
β-блокаторы: • – неселективные • – β_1-селективные (кроме небиволола) • – небиволол	 ↓↓ ↓/– ↑
Антагонисты кальция	–
Препараты центрального действия	↓↓
Диуретики: • петлевые • тиазиды/тиазидоподобные (кроме индапамида) • индапамид • антагонисты минералокортикоидных рецепторов	 ↓/– ↓ –/↑ ↓

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АГП – антигипертензивные препараты; – нейтральное действие; ↑ – улучшение; ↓ – снижение.

был повышен на фоне терапии β-блокаторами (ОР 1,2 и 0,98 соответственно) [24].

В рекомендациях 2023 г. отмечено, что β-блокаторы проявляют благоприятные эффекты примерно при 50 клинических состояниях и могут быть полезны для многих пациентов с целым рядом сопутствующих заболеваний (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (*рис. 3*) [2]. Обращено внимание на повышенную частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое (более 80 ударов в минуту), которая характерна для АГ и отражает повышенную симпатическую активность. Прогрессирующее увеличение ЧСС в покое сопровождается прогрессирующим увеличением риска фибрилляции предсердий, ХСН и смертности в общей популяции и у пациентов с АГ. Эти обстоятельства позволяют выделять категорию пациентов с АГ и повышенной ЧСС в особый клинический фенотип, подтверждающий рациональность использования β-блокаторов.

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В рекомендациях 2023 г. указано отсутствие результатов РКИ по влиянию АМКР на отдаленные исходы АГ и риск гиперкалиемии, что ограничивает их применение в фармакотерапии АГ, за исключением гиперальдостеронизма или резистентной гипертензии [2]. В недавнем метаанализе 12 РКИ (n = 1655) оценивали влияние спиронолактона на уровень АД при резистентной АГ по сравнению с другими методами лечения и показали значимое

● ***Рисунок 3.*** Состояния, при которых применяется терапия β-блокаторами [2]
● ***Figure 3.*** Medical conditions that require β-blocker therapy [2]

Отдельные показания к назначению β-блокаторов

- Хронические коронарные синдромы, противоишемическая терапия.
- Постмиокардиальный инфаркт: аритмии, стенокардия, известная неполная реваскуляризация.
- Острый коронарный синдром.
- Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и с низкой фракцией выброса при ишемической болезни сердца, аритмиях и тахикардии.
- Мерцательная аритмия: профилактика, контроль сердечного ритма.
- Женщины с детородным потенциалом, планирующие беременность.
- Гипертонические нарушения при беременности

Некоторые другие состояния, при которых терапия β-блокаторами может быть эффективной

- Артериальная гипертензия с повышенным пульсом в покое более 80 ударов в минуту.
- Неотложная помощь и парентеральное введение.
- Периоперационная гипертензия.
- Большая внесердечная хирургия.
- Чрезмерная прессорная реакция на физическую нагрузку и стресс.
- Синдром гиперкинетического сердца.
- Синдром постуральной ортостатической тахикардии.
- Ортостатическая гипертензия.
- Синдром обструктивного апноэ сна.
- Заболевание периферических артерий с хромотой.
- Хроническая обструктивная болезнь легких.
- Портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, связанное с циррозом печени, и рецидивирующее кровотечение из варикозно расширенных вен.
- Глаукома.
- Тиреотоксикоз, гипертиреоз.
- Гиперпаратиреоз при уремии.
- Мигрень.
- Эссенциальный тремор.
- Тревога и тревожные расстройства.
- Психические расстройства (посттравматический стресс)

снижение АД ($p < 0,001$) [25]. К настоящему времени появились новые препараты класса АМКР, которые изучаются у пациентов с АГ, сахарным диабетом 2-го типа или хронической болезнью почек. Среди них финеренон, показавший не только эффективное снижение АД, но и уменьшение случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с АГ и диабетической хронической болезнью почек [26–28]. При применении финеренона гиперкалиемия, приведшая к прекращению лечения, наблюдалась у 1,7% пациентов [28].

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

В рекомендациях 2023 г. упоминаются новые классы препаратов, которые проявляют эффекты снижения АД менее выраженно, чем классические АГП, но способны уменьшать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с АГ и сахарным диабетом и без него [2]. К этой группе относятся ингибиторы SGLT2. По результатам метаанализа 6 плацебо-контролируемых РКИ ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин) значительно снижали суточное САД и ДАД на –3,76 и –1,83 мм рт. ст. соответственно, а также дневное (–4,34 и –2,09 мм рт. ст.) и ночное АД (–2,61 и –1,49 мм рт. ст.) [29]. В другом метаанализе 8 РКИ у 5233 пациентов с ХСН и без диабета наблюдалось снижение на 22% риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН для группы получавших ингибиторы SGLT2 (ОР 0,78; $p < 0,001$) [30].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Как отмечается в рекомендациях 2023 г., первоначальная комбинированная терапия двумя препаратами является наиболее эффективной стратегией лечения АГ. Комбинированная терапия – «краеугольный камень контроля АГ» – обеспечивает движение в правильном направлении и позволяет преодолевать проблему инерционной монотерапии, что должно быть принято медицинским сообществом [2]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что медицинская инерция, т. е. неспособность адекватно интенсифицировать лечение или проводить титрование доз АГП, способствует недостаточной эффективности и субоптимальному контролю АД, когда многие пациенты остаются на монотерапии и (или) субоптимальных дозах лекарств.

Комбинированная терапия АГ позволяет достигать лучшего контроля уровня АД у большинства пациентов и лучшей долгосрочной приверженности к лечению, а также лучше предотвращать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смертности. Исследования больших когорт пациентов, получавших антигипертензивную терапию, показали, что первоначальное комбинированное лечение приводило к более низкому риску сердечно-сосудистых событий по сравнению с первоначальной монотерапией с последующим традиционным поэтапным алгоритмом [31, 32].

Так, в крупнейшем когортном исследовании в Италии сравнивали результаты лечения 125 635 пациентов (возраст 40–85 лет), которые начали антигипертензивную терапию с одного ($n = 100\,982$) или двух препаратов ($n = 24\,653$) в свободной или фиксированной комбинации [33]. Анализ частоты перехода с начальной монотерапии на комбинацию двух препаратов выявил 22, 27, 32 и 36% через 6 мес., 1, 2 и 3 года соответственно, что резко контрастирует с рекомендациями руководств по использованию комбинированного лечения у большинства пациентов с АГ. В группе первоначального комбинированного лечения частота приверженности к лечению оставалась высокой и составила 85, 82, 79 и 78% в те же периоды наблюдения. При этом отдаленные результаты лечения показали, что первоначальное применение комбинации двух препаратов было связано со значительным снижением риска смерти на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,72–0,89) и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79–0,90) по сравнению с начальной монотерапией.

Для комбинированной терапии могут применяться все 5 основных классов АГП, исключением является комбинация ИАПФ и БРА. Предпочтительными могут быть комбинации ИАПФ или БРА с антагонистами кальция или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Эти комбинации доступны в одной таблетке и в различных дозировках, что обеспечивает гибкое назначение и титрование от более низких доз к более высоким. Другие комбинации, такие как антагонисты кальция или β-блокаторы + диуретик, также широко представлены [2].

Результаты РКИ показывают, что комбинированная терапия двумя АГП позволяет контролировать АД примерно у 1/2 или 2/3 пациентов [2]. В случаях когда контроль АД не достигается комбинацией двух препаратов, возможным логическим вариантом может быть использование комбинации трех препаратов, обычно блокатора РАС, антагониста кальция и тиазидного/тиазидоподобного диуретика. Комбинация трех препаратов может контролировать АД у 90% пациентов.

В рекомендациях 2023 г. поддерживается стратегия комбинированной терапии для улучшения контроля АД на основе трех постулатов [2]:

1) поощрение использования комбинированной терапии у большинства пациентов с АГ, особенно в контексте более низких целевых показателей АД – менее 130/80 мм рт. ст.;

2) пропаганда использования упрощенной комбинированной терапии на основе одной таблетки для поддержания долгосрочной приверженности к лечению;

3) рекомендация начальной комбинированной терапии большинству пациентов с АГ для улучшения краткои долгосрочного контроля АД и снижения частоты исходов.

В рекомендациях 2023 г. обновлена информация о применении фиксированных комбинированных препаратов как неотъемлемого компонента антигипертензивной терапии в клинической практике (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [2].

В новом метаанализе G. Parati et al. 2021 г., включившем 44 исследования за 2014–2020 гг., из которых подавляющее большинство составили реалистичные исследования (наблюдательные, когортные, административные базы данных), проведена оценка приверженности к лечению, постоянства терапии, снижения АД и достижения целевых показателей АД при использовании фиксированных комбинаций АГП в сравнении со свободными комбинациями АГП [34]. Применение фиксированных комбинаций в большинстве исследований имело более высокую приверженность к терапии (примерно на 10%), а также приводило к достоверно большей степени снижения САД/ДАД через 3 мес. (–3,99/–1,54 мм рт. ст.; p < 0,05) и достижению целевого АД (49% и более).

В одном из последних крупных наблюдательных исследований START (административная база Германии) проводилось сравнение 4 фиксированных комбинаций (ингибиторы РАС + антагонист кальция ± диуретик) с аналогичными свободными комбинациями при участии 57 998 пациентов с АГ, которые наблюдались в течение 1 года, по общей смертности и госпитализациям по сердечно-сосудистым причинам, а также вторичным сердечно-сосудистым исходам (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака, ХСН) [35]. Анализ частоты основных сердечно-сосудистых событий показал достоверное снижение риска в группе пациентов на фоне приема фиксированных комбинаций: на 34% – для ИБС (ОР 0,66; p < 0,001), на 24% – для инфаркта миокарда (ОР 0,76; p = 0,0016), на 23% – для инсульта (ОР 0,77; < 0,001), на 39% – для транзиторной ишемической атаки (ОР 0,61; p < 0,001), на 41% – для ХСН (ОР 0,59; p < 0,001). В группах при приеме фиксированной комбинации в одной таблетке наблюдалось достоверное снижение смертности (ОР 0,62; p < 0,001) и достоверно более низкая частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (ОР 0,63; p < 0,001). Кроме того, устойчивость к терапии, определяемая как период времени продолжения приема лекарств, была значимо выше на фоне фиксированных комбинаций – 69–76% пациентов против свободных комбинаций – 26–52% пациентов [36].

Опубликованы результаты прогнозирования 10-летних клинических результатов на фоне фиксированных комбинаций в одной таблеткой по сравнению со свободными комбинациями АГП на основе микросимуляционной модели на период с 2020 по 2030 г. в 5 странах: Италия, Россия, Китай, Южная Корея и Мексика [37]. Предполагалось, что за 10 лет терапия фиксированной комбинацией улучшит результаты лечения АГ на популяционном уровне за счет улучшения соблюдения режима приема одной таблетки, увеличения доли пациентов, достигающих целевых уровней САД. Согласно полученным прогнозам, терапия на основе фиксированных комбинаций может улучшить клинические результаты лечения АГ во всех странах: снизить смертность на 5,4% в Италии, на 4,9% – в России, на 4,5% – в Китае, на 2,3% – в Южной Корее и на 3,6% – в Мексике и уменьшить частоту неблагоприятных исходов (ИБС, инсульт, ХПН) на 11,5% в Италии, на 9,2% – в России, на 8,4% – в Китае, на 4,9% – в Южной Корее и на 6,7% – в Мексике.

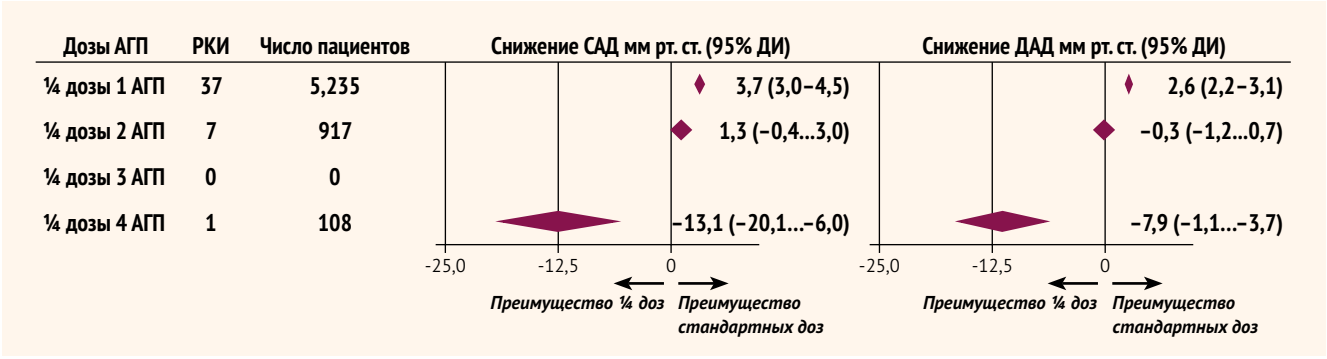
КОНЦЕПЦИЯ КВАДРОПИЛЛЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В рекомендациях 2023 г. нашел отражение новый инновационный терапевтический подход к повышению контроля АД при одновременном улучшении переносимости – использование комбинаций низких или сверхмалых доз рекомендуемых АГП. При таком подходе сохраняется способность эффективно снижать повышенное АД, при этом удается избежать большинства побочных эффектов [2].

Установлено, что один АГП в стандартной полной дозе обеспечивает среднее снижение АД на 9–10 мм рт. ст., что недостаточно для достижения контроля АД у многих пациентов. При этом применение комбинации двух АГП в половинной дозе или даже четверти дозы препаратов сопровождается бóльшим приростом снижения АД (аддитивное действие), чем удвоение дозы в монотерапии («закон Law») [38].

Проведен первый систематический обзор и метаанализ 42 исследований с участием 20 284 пациентов

● ***Рисунок 4.*** Метаанализ исследований антигипертензивной эффективности четвертных доз антигипертензивных препаратов (адаптировано из [39])
● ***Figure 4.*** Meta-analysis of studies on the antihypertensive effectiveness of quarter-doses of antihypertensive agents (adapted from [39])



АГП – антигипертензивный препарат; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДИ – доверительный интервал.

с АГ, в которых изучалась антигипертензивная эффективность четвертных доз основных классов АГП [39]. По данным 36 РКИ, применение четвертной дозы одного АГП в сравнении с плацебо показало снижение САД/ДАД на –4,7/–2,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$). В 6 РКИ сравнение четвертных доз двух АГП с плацебо приводило к снижению САД/ДАД на –6,7/–4,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$). В одном исследовании после применения четвертных доз 4 АГП снижение САД/ДАД было наиболее эффективно и составило –22,4/–13,1 мм рт. ст. по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Результаты метаанализа всех исследований выявили значимое преимущество применения четвертных доз 4 АГП в сравнении с монотерапией стандартной дозой АГП (*рис. 4*) [39].

В настоящее время появляются новые данные, свидетельствующие, что фиксированные комбинации 4 АГП в ультранизких четвертных дозировках (квадропиллы) эффективны для снижения АД [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые Европейские рекомендации по лечению АГ 2023 г. представляют несомненный научно-практический интерес. В них эксперты обобщили все новые доказательные данные по исследованиям, причем внимание было сфокусировано на современных реалистичных исследованиях, проводимых в условиях реальной клинической практики, которые наиболее точно отражают эффективность и безопасность применения разных классов АГП и лечебных тактик и способствуют обоснованию или корректировке существующих алгоритмов лечения АГ. Определены новые тенденции в области эффективности разных классов АГП, а также новых классов препаратов, позволяющих улучшать отдаленные результаты лечения АГ.

Поступила / Received 10.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2024
Принята в печать / Accepted 05.03.2034

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957–980. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01330-1.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195–211. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(7):1321–1341. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000614.
5. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, Magee MJ, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1921618. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21618.
6. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2088–2097. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075.
7. Messerli FH, Bangalore S. Angiotensin Receptor Blockers Reduce Cardiovascular Events, Including the Risk of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2017;135(22):2085–2087. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025950.
8. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(13):1474–1482. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058.
9. Pantzaris ND, Karanikolas E, Tsiotsios K, Velissaris D. Renin Inhibition with Aliskiren: A Decade of Clinical Experience. *J Clin Med.* 2017;6(6):61. https://doi.org/10.3390/jcm6060061.
10. Chua SK, Lai WT, Chen LC, Hung HF. The Antihypertensive Effects and Safety of LCZ696 in Patients with Hypertension: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2021;10(13):2824. https://doi.org/10.3390/jcm10132824.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940.
12. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–1357. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

13. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension.* 2022;79(6):1153–1166. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19020.
14. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens.* 2020;38(9):1669–1681. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002523.
15. Do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of β-blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev.* 2019;15(1):22–31. https://doi.org/10.2174/1573402114666180918102735.
16. Chan You S, Krumholz HM, Suchard MA, Schuemie MJ, Hripcsak G, Chen R et al. Comprehensive Comparative Effectiveness and Safety of First-Line β-Blocker Monotherapy in Hypertensive Patients: A Large-Scale Multicenter Observational Study. *Hypertension.* 2021;77(5):1528–1538. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16402.
17. Schuemie MJ, Ryan PB, Pratt N, Chen R, You SC, Krumholz HM et al. Large-scale evidence generation and evaluation across a network of databases (LEGEND): assessing validity using hypertension as a case study. *J Am Med Inform Assoc.* 2020;27(8):1268–1277. https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa124.
18. Seleme VB, Marques GL, Mendes AEM, Rotta I, Pereira M, Júnior EL, da Cunha CLP. Nebivolol for the Treatment of Essential Systemic Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021;21(2):165–180. https://doi.org/10.1007/s40256-020-00422-0.
19. Huck DM, Rosenberg MA, Stauffer BL. Nebivolol and incident cardiovascular events in hypertensive patients compared with nonvasodilatory beta blockers. *J Hypertens.* 2022;40(5):1019–1029. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003109.
20. Basile J, Egan B, Punzi H, Ali S, Li Q, Patel M, Neutel J. Risk of Hospitalization for Cardiovascular Events with β-Blockers in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther.* 2018;7(2):173–183. https://doi.org/10.1007/s40119-018-0117-y.
21. Fongemie J, Felix-Getzik E. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. *Drugs.* 2015;75(12):1349–1371. https://doi.org/10.1007/s40265-015-0435-5.
22. Redón J, Pascual-Izuel JM, Rodilla E, Vicente A, Oliván J, Bonet J et al. Effects of nebivolol and atenolol on central aortic pressure in hypertensive patients: a multicenter, randomized, double-blind study. *Blood Press.* 2014;23(3):181–188. https://doi.org/10.3109/08037051.2013.840421.
23. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, Wolf J, Imprialos K, Terentes-Printzios D et al. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens.* 2020;38(7):1220–1234. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002382.
24. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharably EAE, Schäfer MS, Mangelsen E, Fürtig MA et al. Do β-Blockers Cause Depression?: Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During β-Blocker Therapy. *Hypertension.* 2021;77(5):1539–1548. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16590.
25. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(34):e21694. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000021694.
26. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219–2229. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845.
27. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252–2263. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956.
28. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474–484. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777.
29. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005686. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005686.
30. Teo YH, Teo YN, Syn NL, Kow CS, Yoong CSY, Tan BYQ et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(5):e019463. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019463.
31. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension.* 2013;61(2):309–318. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.
32. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension.* 2011;58(4):566–572. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592.
33. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension.* 2018;72(4):846–853. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
34. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2021;77(2):692–705. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
35. Weisser B, Wilke T, Predel HG, Schmieder RE, Wassmann S, Gillessen A et al. Single pill treatment in daily practice is associated with improved clinical outcomes and all-cause mortality in cardiovascular diseases: results from the START project. *Eur Heart J.* 2022;43(Suppl. 2):ehac544.2254. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2254.
36. Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillessen A et al. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. *Hypertension.* 2023;80(5):1127–1135. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810.
37. Borghi C, Wang J, Rodionov AV, Rosas M, Sohn IS, Alcocer L et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2021;10:200102. https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2021.200102.
38. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326(7404):1427. https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1427.
39. Bennett A, Chow CK, Chou M, Dehbi HM, Webster R, Salam A et al. Efficacy and Safety of Quarter-Dose Blood Pressure-Lowering Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2017;70(1):85–93. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09202.
40. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, Nelson MR, Reid CM, Schlaich MP et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10305):1043–1052. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Московского регионального отделения, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAEN, Clinical Pharmacologist, Member of the Moscow Regional Branch, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; anti23@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-089

Обзорная статья / Review article

Применение экзогенного сурфактанта в пульмонологической практике

Г.Л. Игнатова, https://orcid.org/0000-0002-0877-6554, iglign@mail.ru
В.Н. Антонов✉**,** https://orcid.org/0000-0002-3531-3491, ant-vn@yandex.ru
И.А. Захарова, https://orcid.org/0009-0000-1139-1818, zaharowa.inna2012@yandex.ru
Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме
Легочный сурфактант (ЛС) – это сложная смесь липидов и белков, необходимая для поддержания правильной функции легких. Изменения ЛС играют важную роль при хронических заболеваниях легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и идиопатический фиброз легких. Целью данной статьи является обоснование применения экзогенного сурфактанта при различных респираторных заболеваниях, на основании анализа публикаций в отечественных и международных медицинских изданиях, а также собственного опыта применения в реальной клинической практике. В данном обзоре в первую очередь обсуждены вклад легочных поверхностно-активных веществ для поддержания гомеостаза респираторной системы; оптимальные пути доставки; отличия натурального и синтетического сурфактанта; заболевания, связанные с нарушением выработки сурфактанта, такие как идиопатический легочный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром, легочный альвеолярный протеиноз, муковисцидоз. Особое внимание обращено на иммунологические свойства специфических белков поверхностно-активных веществ A и D, их влияние на защиту при респираторной вирусной инфекции. Приведены данные о непосредственном влиянии экзогенного сурфактанта на легочную функцию, увеличение постбронходилатационных FEV1 и FVC. Особое внимание уделено применению сурфактанта при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Фармакологические и терапевтические стратегии по улучшению дисфункции легочных поверхностно-активных веществ могут предотвратить альвеолярный коллапс, снизить провоспалительную реакцию и ограничить вирусную инфекцию. В настоящее время в нескольких клинических испытаниях изучается использование препаратов поверхностно-активных веществ для лечения различных респираторных заболеваний, что позволит при получении результатов значительно пересмотреть представления о терапевтических возможностях экзогенного сурфактанта и расширить области его применения.

Ключевые слова: поверхностно-активные вещества, хронические заболевания легких, способы доставки, респираторный дистресс-синдром, SP-A, SP-D

Для цитирования: Игнатова ГЛ, Антонов ВН, Захарова ИА. Применение экзогенного сурфактанта в пульмонологической практике. *Медицинский совет.* 2024;18(5):41–48. https://doi.org/10.21518/ms2024-089.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of exogenous surfactant in pulmonological practice

Galina L. Ignatova, https://orcid.org/0000-0002-0877-6554, iglign@mail.ru
Vladimir N. Antonov✉**,** https://orcid.org/0000-0002-3531-3491, ant-vn@yandex.ru
Inna A. Zakharova, https://orcid.org/0009-0000-1139-1818, zaharowa.inna2012@yandex.ru
South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract
A lung surfactant is a complex mixture of lipids and proteins necessary to maintain proper lung function. Drug changes play an important role in chronic lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and idiopathic pulmonary fibrosis. The purpose of this article is to substantiate the use of exogenous surfactant in various respiratory diseases, based on the analysis of publications in domestic and international medical journals, as well as their own experience of application in real clinical practice. This review primarily discusses the contribution of pulmonary surfactants to maintaining homeostasis of the respiratory system; optimal delivery routes; differences between natural and synthetic surfactant; diseases associated with impaired surfactant production, such as idiopathic pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory distress syndrome, pulmonary alveolar proteinosis, cystic fibrosis. Special attention is paid to the immunological properties of specific proteins of surfactants A and D, their effect on protection against respiratory viral infection. Data on the direct effect of exogenous surfactant on pulmonary function, an increase in post-bronchodilation FEV1 and FVC are presented. Special attention is paid to the use of surfactant in the new coronavirus infection COVID-19. Pharmacological and therapeutic strategies to improve pulmonary surfactant dysfunction can prevent alveolar collapse, reduce the proinflammatory response, and limit viral infection. Currently, the use of surfactant preparations for the treatment of various respiratory diseases is being studied in several clinical trials, which will significantly revise the understanding of the therapeutic possibilities of an exogenous surfactant and expand its application areas.

© Игнатова ГЛ, Антонов ВН, Захарова ИА, 2024

Keywords: surfactants, chronic lung diseases, delivery methods, respiratory distress syndrome, SP-A, SP-D

For citation: Ignatova GL, Antonov VN, Zakharova IA. The use of exogenous surfactant in pulmonological practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):41–48. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-089.

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

ВВЕДЕНИЕ

Легочный сурфактант (ЛС) – это сложная смесь липидов и белков, необходимая для поддержания правильной функции легких. Он уменьшает поверхностное натяжение в альвеолах, предотвращая коллапс во время выдоха и облегчает повторное расширение во время вдоха. Кроме того, ЛС играет решающую роль во врожденной защите дыхательной системы и иммунной регуляции [1]. Дисфункция ЛС способствует различным респираторным заболеваниям, включая неонатальный респираторный дистресс-синдром (НРДС), респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДС), связанный с COVID-19, ОРДС и травму легких, вызванную аппаратом искусственной вентиляции легких (VILI) [2]. Изменения ЛС играют важную роль при хронических заболеваниях легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА) и идиопатический фиброз легких (ИЛФ). Немаловажное значение имеет состояние ЛС при инфекциях респираторной системы [3].

Целью данной статьи является обоснование применения экзогенного сурфактанта при различных респираторных заболеваниях на основании анализа публикаций в отечественных и международных медицинских изданиях, а также собственного опыта применения в реальной клинической практике.

В данном обзоре в первую очередь будет обсужден вклад легочных поверхностно-активных веществ для поддержания гомеостаза респираторной системы; оптимальные пути доставки; заболевания, связанные с нарушением выработки сурфактанта.

СОСТАВ СУРФАКТАНТА

Легочный сурфактант представляет собой смесь 10% специфических белков поверхностно-активных веществ A, B, C и D (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D) и 90% липидов, включая фосфолипиды (ФЛ), триглицериды, холестерин и жирные кислоты [4]. ФЛ – основные липидные компоненты ЛС, наиболее распространенным из которых является фосфатидилхолин (ФХ), половина из которого встречается как дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ) [5]. Этот ФЛ обуславливает основные поверхностно-активные свойства ЛС. Фосфатидилглицерол составляет около 8% ФЛ в ЛС [2]. Фосфатидилглицерол участвует в адсорбции и распределении ЛС на альвеолярной поверхности, а также является маркером зрелости легких [6]. Фосфатидилглицерол и фосфатидилинозитол (ФИ) являются фосфолипидами, которые функционируют как регуляторы врожденных иммунных процессов, антагонизируя активацию родственного лиганда Toll-подобных рецепторов 2 (TLR2) и 4 (TLR4). Фосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол действуют, блокируя распознавание активирующих лигандов TLR, либо непосредственно, либо через корецепторы TLR4 CD14 и MD2. Этот механизм подразумевает снижение событий фосфорилирования белка, которые характеризуют внутриклеточную сигнализацию активированными TLR и ингибированием транскрипции провоспалительных генов [7]. Исследования *in vitro* в эпителиальных клетках бронхов показали, что гиперэкспрессия TLR2 и TLR4 индуцирует профибротическую среду, увеличивая выработку провоспалительных белков HMGB1 или IL-27 [8]. В клиническом контексте экспрессия TLR2 и TLR4 была значительно увеличена в легких пациентов с различными формами идиопатического легочного фиброза [9]. Эти доказательства повышают важность фосфатидилглицерола и фосфатидилинозитола в патогенезе TLR при фиброзе легких.

Остальные ФЛ состоят из фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина и фосфатидилсерина [2]. Фосфатидилэтаноламин содержится в ЛС, что составляет 1,5% от всех ФЛ. Фосфатидилэтаноламин обладает антифибротическими свойствами, снижая экспрессию генов коллагена в фибробластах легких человека [9]. Холестерин составляет примерно 4% ФЛ, что необходимо для поддержания структуры и свойств липидного монослоя [10]. Кардиолипин является незначительным компонентом (менее 1,1%), но может играть важную роль в гомеостазе легких [11]. Эти липидные компоненты ЛС способствуют функциональности и стабильности альвеолярного эпителия и необходимы для поддержания газообмена O2 и CO2 [2]. Молекулярные механизмы, связанные с липидными компонентами легочных поверхностно-активных веществ, представляют собой актуальную тему для понимания последствий развития респираторной патологии.

Гидрофобные белки поверхностно-активных веществ SP-B и SP-C вместе с ДПФХ в основном придают поверхностные свойства, уменьшая поверхностное натяжение в альвеолах. Между тем, гидрофильные белки поверхностно-активных веществ SP-A и SP-D модифицируют иммунные реакции во время респираторной вирусной инфекции [2]. Известно, что SP-A и SP-D защищают от вирусных и других патогенных инфекций, блокируя проникновение вирусов, таких как грипп, респираторно-синтициальный вирус (РСВ) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), в клетки человека [12].

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СУРФАКТАНТА

Терапевтический ЛС может быть натуральным или синтетическим [13]. Природные легочные поверхностно-активные вещества были выделены из амниотических

жидкостей свиней, крупного рогатого скота и человеческой амниотической жидкости [14]. Опубликованные исследования говорят о том, что натуральные (животные) поверхностно-активные вещества были более эффективными, чем синтетический сурфактант, потому что натуральные препараты содержат все фосфолипиды поверхностно-активных веществ и гидрофобные белки (SP-B и SP-C), необходимые для быстрого формирования функциональной поверхностной пленки [15]. Однако использование природных поверхностно-активных веществ сопровождается присущими рисками, такими как передача инфекционных агентов, иммуногенность и неполная очистка от примесей [16]. Для минимизации потенциальных рисков использованы удаление высокоиммуногенных белков, таких как SP-A и SP-D, терминальная стерилизация и скрининг источников животного происхождения [17]. Клинические исследования показывают, что препараты поверхностно-активных веществ, содержащие SP-A и SP-D, могут иметь лучшую эффективность [18]. Напротив, полностью синтетические поверхностно-активные вещества обладают большей степенью химической чистоты, тем самым избегая некоторых потенциальных рисков [19]. Синтетические поверхностно-активные вещества снижают потенциальные ограничения поверхностно-активных веществ животного происхождения, избегают этических и религиозных факторов и имеют более низкие производственные затраты [20]. Теоретически синтетическое поверхностно-активное вещество может содержать SP-A и SP-D [21]. Кроме того, SP-B и SP-C трудно синтезировать, а синтетические препараты поверхностно-активных веществ без этих компонентов демонстрируют ограниченную функциональность [22]. Исследования показывают, что синтезированные формы и рекомбинантные фрагменты SP-A и SP-D могут быть применимы для терапевтического использования [23]. Преимущество рекомбинантных фрагментов SP-D в их меньшем размере, тем самым увеличивается вероятность достижения дистальных отделов легких и демонстрируется более высокая устойчивость к протеазам и коллагеназам, чем полноразмерные SP-D [24]. В связи с этим, синтезированные формы и рекомбинантные фрагменты SP-A и SP-D могут рассматриваться в дополнение к естественным легочным поверхностно-активным веществам.

СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА

Основными способами доставки поверхностно-активных препаратов в настоящее время являются методики InSurE (Intubation – Surfactant – Extubation), LISA (less invasive surfactant administration) и ингаляция через небулайзер [25]. Первые два способа введения разработаны и в основном применяются в педиатрической практике у пациентов с НОРДС. Попытки ингаляционного введения препарата актуализировались в период пандемии COVID-19.

В экспериментальном исследовании F. Ricci et al. на животных проведено сравнение эффективности InSurE и LISA. Двадцать шесть спонтанно дышащих кроликов со сниженной концентрацией поверхностно-активных веществ с умеренным ОРДС были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа – 200 мг/кг поверхностно-активного вещества InSurE; 2-я группа – 200 мг/кг поверхностно-активного вещества с помощью LISA; 3-я группа – без лечения поверхностно-активными веществами (контроль). Газообмен контролировался в течение 180 мин. После этого было оценено осаждение и распространение поверхностно-активных веществ в легких, при этом контролировались фосфатидилхолин и белок поверхностно-активного вещества С (SP-C), соответственно. Результаты: у необработанных животных не было обнаружено никаких признаков выздоровления. После InSurE оксигенация улучшилась быстрее по сравнению с LISA. Тем не менее при LISA и InSurE сопоставимые результаты с точки зрения газообмена, параметров вентиляции и механики легких. Ни фосфатидилхолин, ни распределение SP-C в легких не отличались между группами InSurE и LISA. Авторы сделали вывод, что в острых условиях LISA продемонстрировала эффективность и доставку поверхностно-активных веществ в легкие, аналогичные InSurE у взрослых кроликов, истощенных поверхностно-активными веществами. Это первое исследование, сравнивающее LISA и InSurE с точки зрения газообмена, параметров вентиляции и механики легких, а также распределения поверхностно-активных веществ, и оно дает перспективы приоритетного использования менее инвазивных методик [26].

В клиническом протоколе С.Н. Авдеева и др. в 2020 г. представлена методика ингаляционного применения Сурфактанта-БЛ (МНН Тауректант, ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) с помощью меш-небулайзера Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия). Предварительно готовили эмульсию препарата, содержащую 5 мг в 1,0 мл физиологического раствора. Препарат назначили в дозе 1 мг/кг 2–3 раза в сут., продолжительность терапии составляла от 3 до 5 сут. Выполненный анализ первого опыта применения ингаляционной терапии препаратом Сурфактант-БЛ в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, обнаружил высокую эффективность технологии. Подтверждено не только ожидаемое положительное влияние на оксигенацию, связанное с нормализацией вентиляционно-перфузионных отношений, но и обнаружены признаки предупреждения дальнейшего повреждения легких. Последнее подтверждалось сокращением частоты перевода на инвазивную вентиляцию легких и значимым снижением летальности. Авторы сделали заключение, что включение сурфактант-терапии через меш-небулайзер в комплексное лечение пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволило обеспечить улучшение газообмена, статистически значимо сократить частоту перевода на инвазивную вентиляцию легких и снизить летальность [27].

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Обычно затрагивая новорожденных и недоношенных младенцев, РДС характеризуется неполным развитием ATII и недостаточным производством поверхностно-активных

веществ, что приводит к повышенному риску альвеолярного коллапса, затрудненному дыханию и нарушению газообмена [28]. У новорожденных с РДС не только значительно снижен размер пула поверхностно-активных веществ, но и снижены уровни SP-A бронхоальвеолярной жидкости [3]. Эти патологические особенности могут быть скорректированы путем введения экзогенных поверхностно-активных веществ как синтетических, так и животных, что значительно снижает уровень смертности от ОРДС. Другим терапевтическим подходом к профилактике неонатального РДС во время преждевременных родов является введение материнского дородового кортикостероида, который стимулирует развитие эпителиальных клеток легких плода и увеличивает выработку эндогенных поверхностно-активных веществ до рождения [3].

В отличие от неонатального РДС, острый респираторный дистресс-синдром у взрослых связан с воспалением и диффузным альвеолярным повреждением легочной ткани, что наблюдается, к примеру, при вирусной инфекции (грипп, новая коронавирусная инфекция COVID-19 и др.).

Вирус SARS-CoV-2 может вызвать повреждение легких, которое включает в себя дыхательные пути, альвеолы и легочные сосуды [29]. Патологические исследования демонстрируют диффузное альвеолярное повреждение, включая воспалительный экссудат, интерстициальное воспаление и инфильтрацию моноцитов, лимфоцитов и макрофагов [30]. Кроме того, наблюдается пролиферация альвеолярных эпителиальных клеток II типа и очаговая десквамация альвеолярных эпителиальных клеток [31]. Тяжелый COVID-19 связан с многочисленными изменениями в иммунном профиле, влияющими на способность клеток хозяина своевременно и эффективно вырабатывать иммунный ответ против SARS-CoV-2 [32]. Эозинопения и лимфопения с серьезным снижением частоты CD4+ и CD8+ Т-клеток, В-клеток и клеток естественного киллера (NK) являются общими чертами пациентов с тяжелым COVID-19 [33]. Кроме того, Т-клеточная лимфопения, вызванная секвестрацией Т-клеток в тканях или апоптозом Т-клеток в результате провоспалительных цитокинов, распространена у пациентов с тяжелым COVID-19 [32]. Выработка сурфактанта изменяется у пациентов с COVID-19, что не только влияет на свойства, связанные с поверхностным натяжением, но и влияет на противовирусный иммунитет хозяина после вирусной инфекции [29]. Экзогенный легочный поверхностно-активный препарат может уменьшить поверхностное натяжение и предотвратить альвеолярный коллапс, тем самым сохраняя функцию легких для оксигенации [33]. В связи с этим, фармакологические и терапевтические стратегии, направленные на корректировку дисфункции легочных поверхностно-активных веществ во время респираторной вирусной инфекции, не только способствуют сохранению функции легких, но и ингибируют провоспалительную реакцию и ограничивают вирусную инфекцию.

Уровень легочных поверхностно-активных веществ не всегда снижается во время вирусной респираторной инфекции. Исследование, анализирующее образцы легочной ткани, полученные от инфицированных RSV мышей, показало изменения в 86 липидах поверхностно-активных веществ по сравнению с контрольными мышами [34]. Среди измененных липидов некоторые липиды показали снижение количества, такие как диацилглицеролы, триацилглицеролы и пальмитоилированные фосфатидилглицериды. Во время заражения вирусом гриппа уровни фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в клетках AT II значительно ниже у инфицированных гриппом мышей по сравнению с уровнями контрольных животных, в то время как уровни фосфатидилсерина, сфингомиелина, холестерина были повышены [35].

Кроме того, уровни белков легочных поверхностно-активных веществ не показывают простой тенденции к снижению во время вирусной респираторной инфекции. Например, одно исследование сообщило, что экспрессия SP-A была значительно повышена, в то время как экспрессия SP-B не изменилась в легких пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольными пациентами. Авторы этого исследования предположили, что повышенная экспрессия SP-A, которая присутствовала в альвеолах, может аннулировать терапевтическую эффективность лечения экзогенными поверхностно-активными веществами [35].

ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ

Заболевания, связанные с нарушением клиренса или перепроизводством поверхностно-активного вещества, также могут привести к нарушению функции легких. Пациенты, страдающие от легочного альвеолярного протеиноза (ЛАП), как правило, испытывают трудности с дыханием и демонстрируют накопление поверхностно-активных веществ в альвеолах, что нарушает нормальный газообмен [36]. Поверхностно-активные вещества, выделенные из бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с ЛАП, являются патологическими: увеличивается уровень общего содержания фосфолипидов, изменяется состав поверхностно-активных веществ (увеличение процента фосфатидилинозитола, снижение уровня фосфатидилглицерола), а также увеличение соотношений SP-A и SP-D [37]. Первичный ЛАП обычно вызван мутацией гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), и в дальнейшем запускается аутоиммунный ответ, генерирующий антитела против GM-CSF. Вторичный или приобретенный ЛАП может быть связан с несколькими этиологическими причинами [38]. Нарушения сигнализации GM-CSF влияют на развитие, созревание и функцию альвеолярных макрофагов, что еще больше подчеркивает их критическую роль в поддержании гомеостаза поверхностно-активных веществ. Отсутствие сигнализации GM-CSF приводит к нарушению катаболизма липидов и экспорту их из альвеолярных макрофагов, что ведет к развитию увеличенного пеноподобного клеточного фенотипа и снижению способности к фагоцитозу и обработке поверхностно-активных веществ [38]. Хотя лечение в значительной степени зависит от дренажа легкого для удаления избытка поверхностно-активного вещества, терапия с добавками GM-CSF показала некоторые незначительные преимущества у некоторых

пациентов [3]. Как и при патологиях с дефицитом ЛС, повышенные уровни поверхностно-активных веществ также связаны с одышкой и снижением функции легких, что указывает на важность жестко регулируемого поверхностно-активного вещества для поддержания здоровья легких.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое прогрессирующее заболевание неизвестного происхождения, не поддающееся эффективному лечению и имеющее высокую смертность [39]. ИЛФ характеризуется разрушением альвеолярного эпителия и уменьшением воздушного пространства, занимаемого фибробластами, которые образуют фиброзные очаги, характеризующиеся накоплением богатого коллагеном внеклеточного матрикса [39]. Дисфункция и апоптоз альвеолоцитов 2 типа (ATII) инициируют возникновение и прогрессирование ИЛФ [40]. Апоптоз и истощение клеток ATII при ИЛФ приводят к снижению синтеза ЛС, который необходим для предотвращения роста других клеток, таких как фибробласты, которые рекрутируются после повреждения эпителия. Апоптоз связан с изменениями в метаболизме фосфолипидов, высвобождающими жирные кислоты, такие как арахидоновая кислота, что сопровождается снижением жизнеспособности клеток [40]. Чрезмерный рост фибробластов приводит к накоплению коллагена и активации факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF-β). TGF-β является мощным профибротическим цитокином, который опосредует его фибропролиферативные эффекты, индуцируя апоптоз клеток ATII [9].

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

ХОБЛ, которая в настоящее время рассматривается как гетерогенное заболевание, вызываемое множеством факторов, является третьей по значимости причиной смерти в мире и характеризуется хронической воспалительной инфильтрацией дыхательных путей и разрушением нормальной структурной целостности альвеол[1]. По мере прогрессирования заболевания инициирование воспалительного механизма и иммунной системы может разрушить структурную целостность дыхательных путей и альвеолярных клеток за счет активации воспалительных клеток и содействует высвобождению большого количества цитокинов и медиаторов воспаления, что влияет на секрецию легочных сурфактантных белков [3]. Это не только усугубляет формирование эмфиземы и прогрессирование ХОБЛ, но также способствует возникновению системной воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ.

Сурфактантные протеины, в частности легочные сурфактантные белки A (SP-A) и D (SP-D), которые действуют как защита от инфекции дыхательных путей, могут активировать макрофаги и фагоциты благодаря их гидрофильности, широкой специфичности к домену распознавания углеводов, который может связываться с микроорганизмами. Следовательно, они могут выполнять антибактериальные функции и устранять апоптотические клетки, а также одновременно участвовать в процессе иммунной функции, воспалительной реакции и метаболизме липидов [6]. В настоящее время некоторые исследования подтвердили, что SP-A и SP-D могут установить связь с ХОБЛ как в исследованиях на животных, так и в исследованиях на людях, но конкретная связь и значение диагностики и лечения этого заболевания в будущем до сих пор не ясны [6].

В публикации C.W. Agudelo et al. показано, что уровень сурфактантных липидов может снижаться на 60% у пациентов с ХОБЛ. Все классы фосфолипидов были резко снижены, включая эфирные фосфолипиды. Снижение уровня фосфолипидов, холестерина и сфингомиелина в БАЛ статистически значимо коррелировало с функцией легких [6]. У пациентов с ХОБЛ обнаруживаются значительные изменения поверхностно-активных веществ, хотя их вклад в патогенез или прогрессирование заболевания неясен. Несколько исследований показали, что в БАЛ у пациентов с ХОБЛ содержатся сниженные уровни фосфолипидов [18]. Введение экзогенных поверхностно-активных веществ может приводить к улучшению функции легких (увеличению постбронходилатационного FEV1 и FVC) [41].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма является серьезной проблемой здоровья в обществе, и, по оценкам, более 300 млн человек во всем мире страдают от этого заболевания. Большинство пациентов с астмой имеют симптомы от легкой до умеренной степени; однако у некоторых пациентов (примерно 5–10% взрослых больных астмой) проявляются более тяжелые симптомы, высокая коморбидная нагрузка и частые обострения астмы. Кроме того, пациенты с тяжелой астмой находятся в плохо контролируемом состоянии, несмотря на ежедневное использование высоких доз ингаляционных кортикостероидов и дополнительных методов лечения [42]. Поскольку лечение астмы остается постоянной клинической проблемой, необходимы дальнейшие исследования патофизиологии и терапии астмы для улучшения здоровья, снижения социальных издержек и улучшения качества жизни.

Многие факторы риска, такие как генетическая предрасположенность, вирусная инфекция, воздействие аллергенов или загрязняющих веществ и изменения в микробиоме, являются важными детерминантами на различных этапах патогенеза астмы [43]. При воздействии факторов окружающей среды эпителий дыхательных путей считается центральным регулятором (инициирование и поддержание) иммунных реакций. Этот барьер первой линии включает несколько компонентов при повреждении эпителия, включая ферменты, муцины и поверхностно-активные вещества, а также цитокины [43]. Ранее было показано, что измененные уровни поверхностно-активных веществ в бронхоальвеолярной жидкости или образцах сыворотки связаны с несколькими заболеваниями легких, включая астму [3]. Кроме того, недавние исследования

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 report. Available at: https://goldcopd.org/2023-gold-report-2.

показали, что поверхностно-активные вещества играют важную роль в развитии астмы с эозинофилией [44]. На сегодняшний день применение поверхностно-активных веществ при астме активно не применяется, но недавние исследования показывают, что поверхностно-активные вещества могут положительно влиять на легочную функцию, увеличивая форсированную жизненную емкость (FVC) примерно на 12%, FEV1 на 27% и PaO2 на 13% [3].

МУКОВИСЦИДОЗ

Муковисцидоз (МВ) вызван мутациями в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR), и ранние изменения в основном обнаруживаются в малых дыхательных путях [45]. Легочное поверхностно-активное вещество имеет решающее значение для поддержания проходимости воздушного пространства во время дыхательного цикла. Эти биофизические функции преимущественно связаны с липидами поверхностно-активных веществ [46], белками поверхностно-активных веществ (SP-) B и -C, а также SP-A, что способствует устойчивости к ингибированию активности поверхностно-активных веществ продуктами воспаления. Измененное поверхностно-активное вещество было связано с нарушением функции легких у маленьких детей с респираторными инфекциями. Таким образом, нарушения любого из этих компонентов могут влиять на биофизическую активность поверхностно-активных веществ и могут способствовать ранним изменениям функции легких у пациентов с муковисцидозом [47].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Основной опыт использования экзогенного терапевтического сурфактанта накопился во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, при развитии у больных ОРДС и прогрессирующей дыхательной недостаточности. В Челябинском областном инфекционном центре у 32 пациентов с различными степенями тяжести COVID-19 (24 с тяжелой, 8 больных со средней степенью тяжести, согласно классификации актуальной версии Временных методических рекомендаций МЗ РФ) применялась ингаляционная терапия с препаратом Сурфактант-БЛ (МНН Тауректант, ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) в дозе 1 мг/кг 2–3 раза через меш-небулайзер. Таким образом, в структуре пациентов преобладали более тяжелые больные, с выраженными проявлениями дыхательной недостаточности. Основными критериями оценки эффективности были отсутствие прогрессирования дыхательной недостаточности и перевод на искусственную вентиляцию легких, более ранняя выписка из стационара. Общая эффективность составила 54%. Перевод на ИВЛ потребовался 4 пациентам (12,5%) с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, получавшим сурфактант-терапию. Летальность составила 9,3%, что сопоставимо с данными опубликованных исследований [27]. Основными особенностями пациентов с недостаточным ответом на проводимую терапию сурфактантом были более выраженная тяжесть состояния исходно, позднее обращение за медицинской помощью (более 5 сут.) или нерациональная терапия на догоспитальном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакологические и терапевтические стратегии по улучшению дисфункции легочных поверхностно-активных веществ могут предотвратить альвеолярный коллапс, снизить провоспалительную реакцию и ограничить вирусную инфекцию. В настоящее время в нескольких клинических испытаниях изучается использование препаратов поверхностно-активных веществ для лечения различных респираторных заболеваний, что позволит при получении результатов значительно пересмотреть представления о терапевтических возможностях экзогенного сурфактанта и расширить области его применения.

Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2024
Принята в печать / Accepted 29.02.2024

Список литературы / References

1. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res.* 2020;88(2):176–183. https://doi.org/10.1038/s41390-020-0750-8.
2. Garcia MJ, Amarelle L, Malacrida L, Briva A. Novel opportunities from bioimaging to understand the trafficking and maturation of intracellular pulmonary surfactant and its role in lung diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1250350. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1250350.
3. Milad N, Morissette MC. Revisiting the role of pulmonary surfactant in chronic inflammatory lung diseases and environmental exposure. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162):210077. https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2021.
4. Echaide M, Autilio C, Arroyo R, Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017;1859(9 Pt B):1725–1739. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.03.015.
5. Olmeda B, Martínez-Calle M, Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: Biogenesis, extracellular conversions, recycling. *Ann Anat.* 2017;209:78–92. https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.09.008.
6. Agudelo CW, Samaha G, Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):122. https://doi.org/10.1186/s12944-020-01278-8.
7. Numata M, Kandasamy P, Voelker DR. The anti-inflammatory and antiviral properties of anionic pulmonary surfactant phospholipids. *Immunol Rev.* 2023;317(1):166–186. https://doi.org/10.1111/imr.13207.
8. Voelker DR, Numata M. Phospholipid regulation of innate immunity and respiratory viral infection. *J Biol Chem.* 2019;294(12):4282–4289. https://doi.org/10.1074/jbc.AW118.003229.
9. Tlatelpa-Romero B, Cázares-Ordoñez V, Oyarzábal LF, Vázquez-de-Lara LG. The Role of Pulmonary Surfactant Phospholipids in Fibrotic Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):326. https://doi.org/10.3390/ijms24010326.
10. Walther FJ, Sharma S, Gordon LM, Waring AJ. Structural and functional stability of the sulfur-free surfactant protein B peptide mimic B-YL in synthetic surfactant lipids. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):330. https://doi.org/10.1186/s12890-021-01695-0.
11. Porras-Gómez M, Shoaib T, Steer D, Espinosa-Marzal RM, Leal C. Pathological cardiolipin-promoted membrane hemifusion stiffens pulmonary surfactant membranes. *Biophys J.* 2022;121(6):886–896. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2022.02.018.
12. Numata M, Voelker DR. Anti-inflammatory and anti-viral actions of anionic pulmonary surfactant phospholipids. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022;1867(6):159139. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159139.

13. Pérez-Gil J. A recipe for a good clinical pulmonary surfactant. *Biomed J.* 2022;45(4):615–628. https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.03.001.
14. Hallman M, Herting E. Historical perspective on surfactant therapy: Transforming hyaline membrane disease to respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2023;28(6):101493. https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101493.
15. De Luca D, Autilio C. Strategies to protect surfactant and enhance its activity. *Biomed J.* 2021;44(6):654–662. https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.07.011.
16. Suresh GK, Soll RF. Lung surfactants for neonatal respiratory distress syndrome: animal-derived or synthetic agents?. *Paediatr Drugs.* 2002;4(8):485–492. https://doi.org/10.2165/00128072-200204080-00001.
17. Mohanty SS, Koul Y, Varjani S, Pandey A, Ngo HH, Chang JS et al. A critical review on various feedstocks as sustainable substrates for biosurfactants production: a way towards cleaner production. *Microb Cell Fact.* 2021;20(1):120. https://doi.org/10.1186/s12934-021-01613-3.
18. Lv MY, Qiang LX, Wang BC, Zhang YP, Li ZH, Li XS et al. Complex Evaluation of Surfactant Protein A and D as Biomarkers for the Severity of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:1537–1552. https://doi.org/10.2147/COPD.S366988.
19. Moya F, Curstedt T, Johansson J, Sweet D. Synthetic surfactants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2023;28(6):101503. https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101503.
20. Härtel C, Glaser K, Speer CP. The Miracles of Surfactant: Less Invasive Surfactant Administration, Nebulization, and Carrier of Topical Drugs. *Neonatology.* 2021;118(2):225–234. https://doi.org/10.1159/000516106.
21. Ramanathan R, Biniwale M, Sekar K, Hanna N, Golombek S, Bhatia J et al. Synthetic Surfactant CHF5633 Compared with Poractant Alfa in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Pediatr.* 2020;225:90–96.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.024.
22. Weaver TE. Synthesis, processing and secretion of surfactant proteins B and C. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1408(2-3):173–179. https://doi.org/10.1016/s0925-4439(98)00066-0.
23. Ghati A, Dam P, Tasdemir D, Kati A, Sellami H, Sezgin GC et al. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2021;51:101413. https://doi.org/10.1016/j.cocis.2020.101413.
24. Hsieh MH, Chen PC, Hsu HY, Liu JC, Ho YS, Lin YJ et al. Surfactant protein D inhibits lipid-laden foamy macrophages and lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(1):38–50. https://doi.org/10.1038/s41423-022-00946-2.
25. Cavallin F, Bua B, Pasta E, Savio F, Villani PE, Trevisanuto D. Device positioning with LISA vs. INSURE: a crossover randomized controlled manikin trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10577–10583. https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2134774.
26. Ricci F, Bresesti I, LaVerde PAM, Salomone F, Casiraghi C, Mersanne A et al. Surfactant lung delivery with LISA and InSurE in adult rabbits with respiratory distress. *Pediatr Res.* 2021;90(3):576–583. https://doi.org/10.1038/s41390-020-01324-2.
27. Баутин АЕ, Авдеев СН, Сейлиев АА, Швечкова МВ, Мержоева ЗМ, Трушенко НВ и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(9):6–12. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12.
Bautin AE, Avdeev SN, Seyliev AA, Shvechkova MV, Merzhoeva ZM, Trushenko NV, et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(9):6–12. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12.
28. Ma CC, Ma S. The role of surfactant in respiratory distress syndrome. *Open Respir Med J.* 2012;6:44–53. https://doi.org/10.2174/1874306401206010044.
29. Li D, Wang X, Liao Y, Wang S, Shan J, Ji J. Insights Gained Into the Treatment of COVID19 by Pulmonary Surfactant and Its Components. *Front Immunol.* 2022;13:842453. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842453.
30. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020;477(3):359–372. https://doi.org/10.1007/s00428-020-02886-6.
31. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375(6585):1122–1127. https://doi.org/10.1126/science.abm8108.
32. Zhou R, To KK, Wong YC, Liu L, Zhou B, Li X et al. Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity.* 2020;53(4):864–877.e5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.026.
33. Bos LDJ, Sjoding M, Sinha P, Bhavani SV, Lyons PG, Bewley AF et al. Longitudinal respiratory subphenotypes in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: results from three observational cohorts. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1377–1386. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00365-9.
34. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4570. https://doi.org/10.1126/science.abd4570.
35. Woods PS, Doolittle LM, Rosas LE, Joseph LM, Calomeni EP, Davis IC. Lethal H1N1 influenza A virus infection alters the murine alveolar type II cell surfactant lipidome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;311(6):L1160–L1169. https://doi.org/10.1152/ajplung.00339.2016.
36. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):16. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0066-3.
37. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff).* 2020;16(2):200018. https://doi.org/10.1183/20734735.0018-2020.
38. Trapnell BC, Whitsett JA. Gm-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defense. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:775–802. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.090601.113847.
39. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190021. https://doi.org/10.1183/16000617.0021-2019.
40. Zhu W, Tan C, Zhang J. Alveolar Epithelial Type 2 Cell Dysfunction in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung.* 2022;200(5):539–547. https://doi.org/10.1007/s00408-022-00571-w.
41. Agudelo CW, Kumley BK, Area-Gomez E, Xu Y, Dabo AJ, Geraghty P et al. Decreased surfactant lipids correlate with lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS ONE.* 2020;15(2):e0228279. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228279.
42. Hohlfeld JM. The role of surfactant in asthma. *Respir Res.* 2002;3(1):4. https://doi.org/10.1186/rr176.
43. Choi Y, Jang J, Park HS. Pulmonary Surfactants: a New Therapeutic Target in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(11):70. https://doi.org/10.1007/s11882-020-00968-8.
44. Ledford JG, Addison KJ, Foster MW, Que LG. Eosinophil-associated lung diseases. A cry for surfactant proteins A and D help? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;51(5):604–614. https://doi.org/10.1165/rcmb.2014-0095TR.
45. Luppi F, Kalluri M, Faverio P, Kreuter M, Ferrara G. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res.* 2021;22(1):109. https://doi.org/10.1186/s12931-021-01711-1.
46. Griese M, Essl R, Schmidt R, Ballmann M, Paul K, Rietschel E, Ratjen F. Sequential analysis of surfactant, lung function and inflammation in cystic fibrosis patients. *Respir Res.* 2005;6(1):133. https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-133.
47. Gunasekara L, Al-Saiedy M, Green F, Pratt R, Bjornson C, Yang A et al. Pulmonary surfactant dysfunction in pediatric cystic fibrosis: Mechanisms and reversal with a lipid-sequestering drug. *J Cyst Fibros.* 2017;16(5):565–572. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.04.015.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов**
Концепция и дизайн исследования – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов**
Написание текста – **В.Н. Антонов**
Сбор и обработка материала – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, И.А. Захарова**
Обзор литературы – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, И.А. Захарова**
Анализ материала – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов**
Редактирование – **Г.Л. Игнатова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov**
Study concept and design – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov**
Text development – **Vladimir N. Antonov**
Collection and processing of material – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov, Inna A. Zakharova**
Literature review – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov, Inna A. Zakharova**
Material analysis – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov**
Editing – **Galina L. Ignatova**
Approval of the final version of the article – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov**

Информация об авторах:

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор, директор Института пульмонологии, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; iglign@mail.ru
Антонов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ant-vn@yandex.ru
Захарова Инна Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, научный сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; zaharowa.inna2012@yandex.ru

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; iglign@mail.ru
Vladimir N. Antonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; ant-vn@yandex.ru
Inna A. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, Researcher of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; zaharowa.inna2012@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-036

Оригинальная статья / Original article

COVID-19

Применение виброакустической терапии в лечении пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией

Г.С. Нуралиева[1,2]✉, galia32@yandex.ru, **А.Е. Шмидт[1], Г.В. Неклюдова[1,2], В.В. Гайнитдинова[1], Н.А. Царева[1,2], З.М. Мержоева[1], С.Ю. Чикина[1], Н.В. Трушенко[1,2], З.М. Берикханов[1], О.А. Суворова[1], Ф.Т. Куркиева[1], И.С. Авдеев[1], А.А. Болотская[1], С.Н. Авдеев[1,2]**

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

[2] Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Введение. Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризуемых очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. В настоящее время доступен широкий спектр не только фармакологических, но и физиотерапевтических методов лечения. В том числе виброакустическая терапия используется для облегчения отхождения бронхолегочного секрета.

Цель. Оценить эффективность виброакустической легочной терапии с помощью аппарата BARK VibroLUNG (производство ТОО «БАРК Технолоджи», Казахстан) у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В исследование были включены 70 пациентов с подтвержденной методом ПЦР положительной COVID-19 инфекцией. Пациенты были разделены на 2 группы, которые статистически значимо не отличались друг от друга. Пациентам 1-й группы (n = 35) проводилась виброакустическая легочная терапия (ВАЛТ) в сочетании с базовым лечением. Пациенты 2-й группы (n = 35) получали только базовое лечение. ВАЛТ проводилась в течение 7 дней 2 сеанса в день по 20 мин.

Результаты. На фоне проведения комплексной терапии в сочетании с курсом ВАЛТ у пациентов исследуемой группы отмечалось статистически значимое снижение длительности госпитализации до 19 (12–29) дней в отличие от 27 (24–34) дней (p = 0,003) группы контроля. При сравнении изменения показателей выживших больных исследуемой группы получена положительная динамика основных показателей на фоне ВАЛТ: ΔВАШ -2 (-3; -1), p = 0,000; ΔSpO2 – 6 (2; 7), p = 0,002; ΔPaO2 – 13 (2; 19), p = 0,001 в сравнении с динамикой аналогичных показателей группы контроля.

Выводы. Полученные результаты показали эффективность применения виброакустической терапии при лечении пациентов с коронавирусной пневмонией. Данный метод может позволить оптимизировать затраты здравоохранения на лечение COVID-19, поскольку происходит значительное снижение количества койко-дней.

Ключевые слова: виброакустическая легочная терапия (ВАЛТ), COVID-19, дыхательная недостаточность, респираторная поддержка, одышка

Для цитирования: Нуралиева ГС, Шмидт АЕ, Неклюдова ГВ, Гайнитдинова ВВ, Царева НА, Мержоева ЗМ, Чикина СЮ, Трушенко НВ, Берикханов ЗМ, Суворова ОА, Куркиева ФТ, Авдеев ИС, Болотская АА, Авдеев СН. Применение виброакустической терапии в лечении пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией. *Медицинский совет*. 2024;18(5):50–57. https://doi.org/10.21518/ms2024-036.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Applying vibroacoustic therapy in the treatment of patients with COVID-associated pneumonia

Galiya S. Nuralieva[1,2]✉, galia32@yandex.ru, **Anna E. Shmidt[1], Galina V. Nekludova[1,2], Viliya V. Gaynitdinova[1], Natalya A. Tsareva[1,2], Zamira M. Merzhoeva[1], Svetlana Yu. Chikina[1], Natalia V. Trushenko[1,2], Zelimkhan G. Berikkhanov[1], Olga A. Suvorova[1], Fatima T. Kurkieva[1], Ivan S. Avdeev[1], Anastasia A. Bolotskaia[1], Sergey N. Avdeev[1,2]**

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

[2] Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Introduction. Pneumonia is a group of acute infectious (mainly bacterial) diseases of various etiology, pathogenesis, and morphological characteristics characterized by focal lesions of the respiratory tract of the lungs with the obligatory presence of intraalveolar exudation. Currently, a wide range of not only pharmacological, but also physiotherapeutic methods of treatment is available. Vibroacoustic therapy is also used to facilitate the discharge of bronchopulmonary secretions.

Aim. To evaluate the effectiveness of vibroacoustic pulmonary therapy using the BARK VibroLUNG device (manufactured by BARK Technology, Kazakhstan) in patients with COVID-19.

Materials and methods. 70 patients with PCR-confirmed positive COVID-19 infection were included in the study. The patients were divided into 2 groups, which statistically did not differ from each other. Group 1 (n = 35) underwent vibroacoustic pulmonary therapy (VALT) in combination with basic treatment. Group 2 (n = 35) received only basic treatment. VALT was performed for 7 days, 2 sessions per day for 20 minutes.

© Нуралиева ГС, Шмидт АЕ, Неклюдова ГВ, Гайнитдинова ВВ, Царева НА, Мержоева ЗМ, Чикина СЮ и др., 2024

Results. Against the background of complex therapy in combination with the course of VALT, patients in the study group showed a statistically significant decrease in the duration of hospitalization to 19 (12–29) days, as opposed to 27 (24–34) days (p = 0.003) in the control group. When comparing the changes in the indicators of the surviving patients of the study group, a positive dynamics of the main indicators against the background of VALT was obtained: ΔVAS -2 (-3; -1), p = 0.000; ΔSpO2–6 (2; 7), p = 0.002; ΔPaO2–13 (2; 19), p= 0.001 in comparison with the dynamics of similar indicators of the control group.
Conclusions. The results have shown the effectiveness of vibroacoustic therapy in the treatment of patients with coronavirus pneumonia. This method can optimize healthcare costs for the treatment of COVID-19, as there is a significant decrease of duration of hospitalization.

Keywords: vibroacoustic lung therapy (VALT), COVID-19, respiratory failure, respiratory support, dyspnea

For citation: Nuralieva GS, Shmidt AE, Nekludova GV, Gaynitdinova VV, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Chikina SYu, Trushenko NV, Berikkhanov ZG, Suvorova OA, Kurkieva FT, Avdeev IS, Bolotskaia AA, Avdeev SN. Applying vibroacoustic therapy in the treatment of patients with COVID-associated pneumonia. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):50–57. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-036.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризуемых очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [1]. Несмотря на разработку вакцин и других методов профилактики, внебольничная пневмония по-прежнему является часто встречающимся заболеванием и одной из основных причин смертности ежегодно во всем мире. В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2019 г. на долю пневмоний приходилось 41,9%; смертность в 2018 г. составила 17,0 на 100 тыс. населения[1]. В конце 2019 г. в Китае произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, которая быстро распространилась по планете и потребовала разработки новых методов лечения пневмонии во избежание высокой смертности и более быстрого восстановления пациента.

Избыточная продукция мокроты и недостаточный клиренс бронхиального дерева могут представлять серьезную проблему при многих заболеваниях дыхательной системы. Одним из методов, улучшающих отхождение бронхиального секрета и повышающих вентиляцию легких, является виброакустическая легочная терапия (ВАЛТ), применение которой улучшает дренаж бронхов, рекрутирование альвеол, что в свою очередь нормализует вентиляционно-перфузионные соотношения. ВАЛТ – метод физиотерапии, сочетающий акустическое и вибрационное воздействие на паренхиму легких волнами высокой интенсивности плавающей частоты в диапазоне от 20 до 300 Гц, усиленных резонансным эффектом [2]. Принцип работы ВАЛТ основан на воздействии звукового сигнала в низкочастотном звуковом диапазоне с двух позиций двумя излучателями, при этом данный сигнал преобразуется в звук и вибрацию [3–5]. Эффект резонанса звуковой волны с колебаниями грудной клетки, легочной паренхимы, бронхиального дерева достигается за счет «плавающего эффекта» генерируемого сигнала с частотой от 20 до 300 Гц[2]. Возникающая виброакустическая волна вызывает колебание как негомогенной легочной паренхимы, так и внутрилегочного компартмента (отек, слизь, инфильтрация, гипостатический транссудат), что улучшает дренаж, вентиляцию, аэрацию. «Плавающая» частота сигнала позволяет достичь лучших результатов при меньшей интенсивности: при более низких частотах увеличивается объем воздуха, перемещаемого в легкие, при более высоких частотах возрастает скорость воздушного потока [6]. Таким образом, саногенный эффект виброакустического массажа грудной клетки обеспечивается за счет резонансного воздействия на стенку бронхов, что способствует «отлипанию» мокроты и улучшению мукоцилиарного клиренса, раскрытию микроателектазов и редукции внутриальвеолярного экссудата [7].

В пульмонологической практике вибрационное воздействие на грудную клетку показало свою эффективность у пациентов с муковисцидозом [8], бронхоэктазами [9], при обострении ХОБЛ [10]. Также ВАЛТ широко используется в реанимационном отделении у пациентов с ОРДС [11], с нарушением дренажа бронхиального дерева на фоне длительной ИВЛ, сокращая длительность респираторной поддержки [12], после оперативных вмешательств на органах грудной клетки, улучшая пассаж мокроты, вентиляционные показатели и оксигенирующую функцию легких [13–15].

Исходя из широкого спектра состояний и заболеваний, при которых ВАЛТ показала свою эффективность, можно предположить, что данный вид лечения применим у пациентов с пневмоний, вызванной COVID-19. Повреждение легких и альвеолярного эпителия, вызванное инфекцией COVID-19, увеличивает альвеолярную секрецию, препятствуя правильному газообмену в альвеолах. Существует повышенный риск тяжелых ателектазов, вторичных по отношению к образованию слизистых пробок, которые полностью закупоривают просвет бронхов [16].

Цель – оценка эффективности виброакустической легочной терапии с помощью аппарата BARK VibroLUNG (производство ТОО «БАРК Технолоджи», Казахстан) у пациентов с COVID-19.

[1] Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник. М.; 2019. Режим доступа: https://www.demoscope.ru/weekly/2020/0845/biblio03.php.

[2] Тимофеев АБ. *Исследование явлений механического резонанса в органах и тканях человека и их использование для лечения и контроля его эффективности: дис. ... канд. биол. наук:* 03.00.13. Москва, 2005. (In Russ.) Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/issledovanie-yavlenii-mekhanicheskogo-rezonansa-v-organakh-i-tkanyakh-cheloveka-i-ikh-ispolz.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 70 пациентов, проходивших стационарное лечение в пульмонологическом отделении УКБ №4 Сеченовского университета по поводу внебольничной пневмонии COVID-19 различной степени тяжести (подтвержденной методом ПЦР, а также с выявленными клиническими симптомами, маркерами воспаления и характерной КТ-картиной), – мужчины и женщины старше 18 лет. Пациенты в случайном порядке были разделены на исследуемую группу, в лечении которых помимо стандартных методов применялась ВАЛТ аппаратом VibroLung (n = 35), и группу контроля (n = 35). Пациенты, у которых были выявлены противопоказания для проведения ВАЛТ (тяжелое состояние, наличие булл с риском их разрыва, травмы грудной клетки, наличие имплантированных и внешних электронно-механических устройств в проекции грудной клетки, коагулопатии), в исследование не включались.

Пациентам исследуемой группы наряду с комплексным лечением пневмонии, вызванной COVID-19, проводились процедуры ВАЛТ с помощью аппарата VibroLUNG ежедневно по 2 процедуры (между процедурами не менее 5 ч), длительность каждой 20 мин, в течение 7 дней.

Пациентам обеих групп была проведена комплексная оценка основных показателей в начале исследования и в конце после стандартного лечения и 14 сеансов ВАЛТ в 1-й группе или только стандартного лечения во 2-й группе: ЧДД (в мин), уровень одышки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов и по шкале mMRC (Modified Medical Research Council) с оценкой одышки от 0 до 4 баллов, уровень SpO_2 на воздухе, парциальное давление кислорода артериальной крови (PaO_2), уровень SpO_2 на фоне кислородной терапии, показатели общего анализа крови (лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, гемоглобин, тромбоциты), биохимического анализа крови (Срб, Na, K, мочевина, креатинин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ферритин), уровень Д-димера и степень поражения по МСКТ ОГК, а также длительность госпитализации.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка, который показал, что распределение большинства рассматриваемых показателей отлично от нормального. Непрерывные данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный разброс, категориальные переменные – абсолютные и относительные частоты в процентах. Сравнение непрерывных переменных между несвязанными группами проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни, категориальные переменные между группами сравнивали при помощи точного теста Фишера (при численных значениях менее 5) или критерия $\chi 2$ Пирсона.

Оценку влияния ВАЛТ на вероятность события проводили при помощи метода одномерной логистической регрессии. Результат представлен в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных и графическое представление результатов осуществлялись с использованием пакета прикладных программ GraphPad Prism 9 и программного обеспечения IBM SPSS Statistics, version 26 (IBM Corporation, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди включенных в исследуемую группу пациентов, в лечение которых применялась ВАЛТ, мужчин было 20 (57,1%), женщин – 15 (42,9%). 8 (22,9%) из них потребовалась ИВЛ, 28 (80%) – НИВЛ. 28 пациентов (80%) имели хронические заболевания. Медиана возраста пациентов составила 63,0 (52,0–68,0) года, ИМТ = 30,0 (25,4–35,8) кг/м^2, ЧДД = 24,0 (23,0–26,0) в мин, ЧСС = 84,0 (78,0–88,0) в мин. Группа контроля была сопоставима с исследуемой группой по всем исследуемым параметрам, за исключением возраста (*табл. 1*).

После лечения в исследуемых группах была выявлена статистически значимая разница выраженности одышки, оцениваемой по ВАШ. Так, у больных, получавших ВАЛТ, выраженность одышки по ВАШ составила 4 (3–6) балла по сравнению с 5 (4–7) баллами контрольной группы ($p = 0,029$). Однако показатели оксигенации статистически значимо не отличались: в основной группе SpO_2 = 90 (86–94)% и PaO_2 = 60 (52–79) мм рт.ст., в контрольной группе SpO_2 = 89 (80–91)% и PaO_2 = 59 (50–62) мм рт.ст. ($p = 0,085$ и $p = 0,118$ соответственно).

Сравнение длительности госпитализации исследуемой группы и группы контроля показывает статистически значимое уменьшение показателя на фоне применения ВАЛТ (в исследуемой группе – 19 (12–29) дней, в группе контроля – 27 (24–34) дней ($p = 0,003$)).

Число пациентов с летальным исходом было практически одинаковым в обеих группах: в группе больных, получавших ВАЛТ, – 8 (22,9%), в группе контроля – 9 (25,7%) ($p = 1,000$).

Результат одномерного логистического регрессионного анализа продемонстрировал, что применение ВАЛТ не влияло на летальность / выживаемость больных: ОШ летального исхода составило 0,856 (95%ДИ: 0,287–2,556) ($p = 0,781$).

Поскольку на количество койко-дней могла значимо влиять ранняя госпитальная летальность, то в обеих группах была выделена подгруппа выживших больных. Проведен сравнительный анализ исходных основных клинических показателей, длительности госпитализации, динамики выраженности одышки, SpO_2, PaO_2 у выживших больных (*табл. 2, 3*).

Сравнительный анализ продемонстрировал, что у выживших больных длительность госпитализации пациентов на фоне применения ВАЛТ статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой (в исследуемой группе – 20 (16–32) дней, в группе контроля – 28,5 (24–34,3) дня ($p = 0,008$)) (*рис. 1*).

Применение ВАЛТ статистически значимо уменьшало ВАШ, увеличивало SpO_2, PaO_2 (*табл. 3, рис. 2, 3*).

● ***Таблица 1.*** Сравнение показателей исследуемой группы и группы контроля
● ***Table 1.*** Comparison of main parameters in the study group and the control group

Параметр	Основная группа n = 35	Контрольная группа n = 35	p
Возраст, лет	63,0 (52,0–68,0)	71,0 (62,0–79,0)	0,015
Пол (М), n (%)	20 (57,1)	17 (48,6)	0,632
ИМТ, кг/м^2	30,0 (25,4–35,8)	29,9 (27,4–32,4)	0,750
ЧДД, в мин	24 (23–26)	24 (23–26)	0,288
ЧСС, уд/мин	84 (78–88)	83 (76–92)	0,808
САД, мм рт.ст.	130 (120–130)	127 (119–138)	0,763
ДАД, мм рт.ст.	80 (75–80)	79 (73–82)	0,595
СРБ	55,0 (16,8–129,2)	47,0 (14,3–108,0)	0,750
Na^+	139,0 (135,9–142,0)	138,0 (135,9–142,0)	0,960
K^+	4,5 (4,1–4,9)	4,3 (3,9–5,0)	0,321
Мочевина	8,5 (5,2–11,2)	6,7 (4,9–10,0)	0,227
Креатинин	97,9 (83,0–106,9)	99,4 (84,9–109,0)	0,573
АСТ	38,5 (33,0–50,0)	35,0 (22,0–45,0)	0,068
АЛТ	30,6 (20,7–43,0)	34,0 (26,0–47,0)	0,418
ЛДГ	470 (365–828)	637 (446–844)	0,211
Д-димер	0,60 (0,40–0,89)	0,70 (0,45–1,00)	0,272
SpO_2, %	87 (80–90)	88 (84–91)	0,625
pO_2, мм рт.ст.	57 (47–62)	58 (55–61)	0,344
ВАШ, балл	6 (5–7)	6 (4–7)	0,956
mMRC, балл	3 (2–3)	3 (3–3)	0,203
НИВЛ, n (%)	28 (80)	29 (82,9)	1,000
ИВЛ, n (%)	8 (22,9)	8 (22,9)	1,000
Хронические заболевания, n (%)	28 (80)	33 (94,3)	0,151
КТ-1, n (%) КТ-2, n (%) КТ-3, n (%) КТ-4, n (%)	8 (22,9) 17 (48,6) 8 (22,9) 2 (5,7)	10 (28,6) 14 (40,0) 8 (22,9) 3 (8,6)	0,853

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показало положительное влияние ВАЛТ в отношении выраженности одышки и уровня оксигенации крови у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19.

Несмотря на то что после лечения больные исследуемых групп не отличались по показателям оксигенации, однако, разделив пациентов согласно исходу болезни, была обнаружена значительная статистически значимая положительная динамика ряда показателей в группе выживших больных, получавших ВАЛТ (медиана снижения выраженности одышки по ВАШ составила 2 балла,

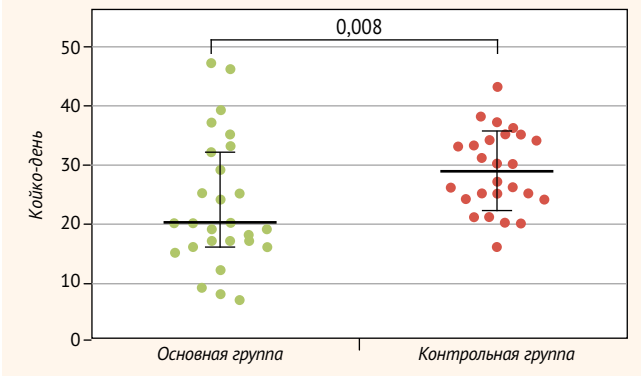
● ***Таблица 2.*** Сравнение показателей выживших больных исследуемой группы и группы контроля
● ***Table 2.*** Comparison of the surviving patients in the groups

Параметр	Основная группа (n = 27)	Контрольная группа (n = 26)	p
Возраст, лет	60 (52–68)	70,5 (61–79)	0,034
Пол (М), n (%)	15 (55,6)	13 (50,0)	0,786
ИМТ, кг/м^2	30,8 (26,7–35,2)	30,75 (27,9–32,5)	0,870
ЧДД, в мин	24 (23–26)	24 (23–25)	0,996
ЧСС, уд/мин	84 (80–90)	83 (77,3–92,5)	0,761
САД, мм рт.ст.	130 (120–130)	127,5 (120,5–137,3)	0,353
ДАД, мм рт.ст.	80 (75–80)	79 (73,8–82,3)	0,828
SpO_2, %	88 (82–90)	89 (85,8–91)	0,464
pO_2, мм рт.ст.	58 (48–62)	59 (56,5–62)	0,470
ВАШ, балл	6 (5–7)	5 (4–6)	0,233
mMRC, балл	3 (2–3)	3 (2–3)	0,757
НИВЛ, n (%)	20 (74,1)	21 (80,8)	0,745
Хронические заболевания, n (%)	20 (74,1)	24 (92)	0,142
КТ-1, n (%) КТ-2, n (%) КТ-3, n (%) КТ-4, n (%)	4 (14,8) 15 (55,6) 7 (25,9) 1 (3,7)	7 (26,9) 10 (38,5) 7 (26,9) 2 (7,7)	0,565

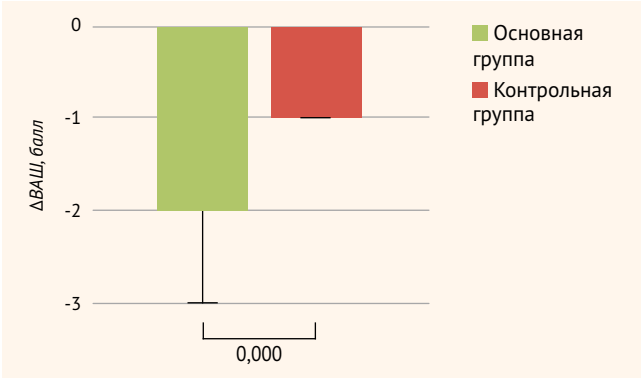
● ***Таблица 3.*** Сравнение динамики показателей оксигенации крови и выраженности одышки у выживших больных обеих групп
● ***Table 3.*** Change in the blood oxygenation and dyspnea severity in the surviving patients

Параметр	Основная группа, выжившие больные	Контрольная группа, выжившие больные	p
ΔВАШ	-2 (-3; -1)	-1 (-1; -0,75)	0,000
ΔmMRC	-1 (-1; 0)	0 (-1; 0)	0,374
ΔSpO2	6 (2; 7)	1 (1; 2)	0,002
ΔPaO2	13 (2; 19)	2 (0; 2)	0,001

● ***Рисунок 1.*** Длительность госпитализации у выживших больных основной и контрольной групп
● ***Figure 1.*** Hospitalization length in the surviving patients of the study and the control groups

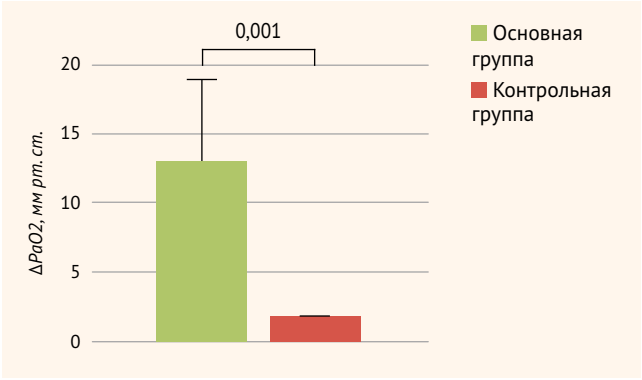


● ***Рисунок 2.*** Изменения выраженности одышки по ВАШ у выживших больных основной и контрольной групп
● ***Figure 2.*** Change in dyspnea severity according to VAS in the surviving patients of the study and the control groups



Примечание. На фоне применения ВАЛТ у выживших пациентов наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности одышки: ΔВАШ -2 (-3; -1), p = 0,000 по сравнению с группой контроля.

● ***Рисунок 3.*** Изменения выраженности одышки по PaO_2 у выживших больных основной и контрольной групп
● ***Figure 3.*** Change in dyspnea severity in dependence of PaO_2 in the surviving patients of the study and the control groups



Примечание. На фоне применения ВАЛТ у выживших пациентов наблюдалась положительная динамика оксигенации артериальной крови в виде повышения уровня PaO2: ΔPaO2 13 (2; 19), p = 0,001 по сравнению с группой контроля.

медиана увеличения SpO – 6% и PaO_2 – 13 мм рт.ст.). Положительный эффект влияния ВАЛТ на оксигенацию позволил уменьшить длительность госпитализации больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией. Полученные в настоящем исследовании результаты аналогичны более ранним исследованиям применения ВАЛТ у пациентов как с COVID-19 ассоциированной пневмонией, так и с внебольничной пневмонией иной этиологии, демонстрируя эффективность данной терапии даже у пациентов с тяжелым течением болезни.

Исследование M. Çelik et al. продемонстрировало, что применение устройств для высокочастотных колебаний грудной стенки у пациентов с COVID-19 способствовало улучшению оксигенации, обеспечивая значительное улучшение, наблюдаемое при тестировании функции легких пациентов. По сравнению с контрольной группой объем форсированного выдоха за 1 секунду, форсированная жизненная емкость легких и пиковая скорость выдоха были статистически выше в группе реабилитации на 5-й день ($p < 0,05$). При оценке оксигенации разница насыщения крови кислородом на 5-й и 1-й день была значительно выше в группе реабилитации, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Кроме того, число пациентов, нуждавшихся в неинвазивной искусственной вентиляции легких, было ниже в группе реабилитации ($p < 0,05$) [17].

В случае, описанном A.Z. Bekniyazova et al., показана эффективность ВАЛТ у пациента с COVID-19, двусторонней пневмонией и сепсисом на фоне перипротезной инфекции сустава, с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, двусторонним экссудативным плевритом. Клинически при использовании ВАЛТ наблюдалось улучшение дренажной функции бронхов, что было визуально зафиксировано во время бронхоскопии. Также положительная динамика от лечения была отмечена по данным периферической оксиметрии, газовому составу крови, индексу оксигенации и рентгенографии органов грудной клетки в динамике. Проведение виброакустической терапии при комплексном лечении пациента способствовало более быстрой реабилитации и активизации, и, как следствие, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии была значительно сокращена у больных, получавших ВАЛТ [18].

Положительное влияние ВАЛТ на состояние пациентов с внебольничной пневмонией было показано в исследовании В.В. Салухова и др., в котором принял участие 181 пациент с внебольничной пневмонией, находившийся на стационарном лечении. У пациентов, получивших курс ВАЛТ, отмечено уменьшение продолжительности общей интоксикации и клинических проявлений, увеличение интенсивности отхождения мокроты. Разрешение пневмонической инфильтрации по данным рентгенографии наступило на 9,2 ±1,4 сут. лечения в группе ВАЛТ и только на 13,4 ± 1,8 сут. ($p < 0,05$) в контрольной группе. К тому же применение курса вибрационного воздействия на грудную клетку позволило сократить сроки стационарного лечения в среднем на 3 дня. Продолжительность стационарного лечения в сравниваемых группах составила 12,6 ± 1,6 и 16,9 ± 2,1 дня соответственно ($p < 0,05$) [19], что соответствует полученным результатам нашего исследования.

Следует сказать, что ВАЛТ целесообразно использовать не только в острый период заболевания, как было показано в настоящем исследовании, но и при постковидном синдроме в рамках реабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Эффективность виброакустической терапии в коррекции одышки и кашля в период восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции показана в исследовании А.М. Щикота и др. В нем приняли участие 60 пациентов с наличием отдаленных респираторных симптомов после COVID-19 разной степени тяжести. На фоне курса виброакустической терапии в группе без бронхолегочной патологии доля пациентов с одышкой сократилась с 96,7 до 30%, у пациентов с хронической бронхолегочной патологией – с 90 до 10%, общий средний балл одышки по mMRC снизился до 0,2 ± 0,4 (Δ 82%), по ВАШ – до 0,4 ± 0,8 (Δ 89,1%), был достигнут полный регресс кашлевого синдрома в обеих группах. Также выявлен прирост показателей ОФВ1 и пиковой скорости выдоха [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали эффективность применения виброакустической терапии при лечении пациентов с коронавирусной пневмонией. ВАЛТ имеет положительное влияние на состояние пациента с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, снижая выраженность одышки, улучшая показатели оксигенации крови. Положительный эффект применения ВАЛТ может быть обусловлен улучшением альвеолярной вентиляции. Уменьшение длительности госпитализации на фоне ВАЛТ может позволить оптимизировать затраты здравоохранения на лечение больных COVID-19.

Поступила / Received 09.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2024
Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

1. Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Рачина СА, Руднов ВА и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):295–355. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355.
Avdeev SN, Dekhnich AV, Zaytsev AA, Kozlov RS, Rachina SA, Rudnov VA и др. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):295–355. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355.
2. Boyd-Brewer C. Vibroacoustic Therapy: Sound Vibrations in Medicine. *Alternat Complem Ther*. 2003;9(5):257–263. https://doi.org/10.1089/1076280033 22490706.
3. Henry B, Royston TJ. A multiscale analytical model of bronchial airway acoustics. *J Acoust Soc Am*. 2017;142(4):1774. https://doi.org/10.1121/1.5005497.
4. Драган СП, Разинкин СМ, Ерофеев ГГ. Метод акустической стимуляции дыхательной системы. *Медицинская техника*. 2020;(3):26–28. https://doi.org/10.1007/s10527-020-10001-x.
Dragan SP, Razinkin SM, Yerofeev GG. A Method of acoustic stimulation of the respiratory system. *Bio-Medical Engineering*. 2020;(3):26–28. (In Russ.) https://doi.org/10.1007/s10527-020-10001-x.
5. Palnitkar H, Henry BM, Dai Z, Peng Y, Mansy HA, Sandler RH et al. Sound transmission in human thorax through airway insonification: an experimental and computational study with diagnostic applications. *Med Biol Eng Comput*. 2020;58(10):2239–2258. https://doi.org/10.1007/s11517-020-02211-y.
6. Kempainen RR, Milla C, Dunitz J, Savik K, Hazelwood A, Williams C et al. Comparison of settings used for high-frequency chest-wall compression in cystic fibrosis. *Respir Care*. 2010;55(6):695–701. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507651/.
7. Чугунов АА, Минаков АА. Перспективные методы лечения внебольничной пневмонии у военнослужащих. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021;40(S1-1):177–178. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/muvvzs.
Chugunov AA, Minakov AA. Promising methods of treatment of community-acquired pneumonia in military personnel. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S1-1):177–178. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/muvvzs.
8. Warwick WJ, Hansen LG. The long-term effect of high-frequency chest compression therapy on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1991;11(3):265–271. https://doi.org/10.1002/ppul.1950110314.
9. Nicolini A, Cardini F, Landucci N, Lanata S, Ferrari-Bravo M, Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2013;(13):21. https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-21.
10. Авдеев СН, Гусева НА, Нуралиева ГС. Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016;26(4):466–472. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472.
Avdeev SN, Guseva NA, Nuralieva GS. Efficacy of high frequency chest wall oscillation method in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2016;26(4):466–472. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472.
11. Сабиров ДМ, Росстальная АЛ, Махсудов ДР. Виброакустическая терапия при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме смешанного генеза (клиническое наблюдение). *Вестник экстренной медицины*. 2021;14(1):31–38. Режим доступа: https://ems-journal.uz/index.php/ems/article/view/12/5.
Sabirov DM, Rosstalnaya AL, Makhsudov DR. Vibroacoustic therapy in severe acute respiratory distress syndrome of mixed genesis (clinical observation). *Vestnik Ekstrennoy Meditsiny*. 2021;14(1):31–38. (In Russ.) Available at: https://ems-journal.uz/index.php/ems/article/view/12/5.
12. Зырянкина НМ, Саскин ВА. Виброакустический массаж грудной клетки в реанимационной практике: взгляд медицинской сестры. В: *Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020): Сборник тезисов XIX съезда федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт-Петербург, 25–27 октября 2020 г.* СПб.: Человек и его здоровье; 2020. С. 37–38.Режим доступа: https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/far/2020/tezis.pdf.
13. Еременко АА, Зюляева ТП, Калинина АА, Розина НА. Оценка эффективности виброакустического массажа легких при самостоятельном дыхании у пациентов после кардиохирургических операций. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2020;8(4):126–134. https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-126-134.
Yeremenko AA, Zyulyaeva TP, Kalinina AA, Roshchina NA. Evaluation of the effectiveness of vibroacoustic lung massage with independent breathing in patients after cardiac surgery. *Clinical and experimental surgery. The journal named after Academician B.V. Petrovsky*. 2020;8(4):126–134. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-126-134.
14. Еременко АА, Зюляева ТП, Рябова ДВ, Алферова АП. Сравнительная оценка эффективности вибрационных физиотерапевтических методов в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(6):80–89. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-6-80-89.
Eremenko AA, Zyulyaeva TP, Ryabova DV, Alferova AP. Comparative evaluation of the effectiveness of vibrational physiotherapy methods in the early stages after cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(6):80–89. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-6-80-89.
15. Еременко АА, Рябова ДВ, Комнов РД, Червинская АВ. Оценка эффективности и безопасности аппаратной стимуляции кашля при ранней послеоперационной респираторной реабилитации у кардиохирургических пациентов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(6-2):17–24. https://doi.org/10.17116/kurort20219806217.
Eremenko AA, Ryabova DV, Komnov RD, Chervinskaya AV. Effectiveness and safety evaluation of a cough stimulation device in early postoperative respiratory rehabilitation in cardiac surgery patients. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture*. 2021;98(6-2):17–24. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/kurort20219806217.
16. Sancho PT, Gandarias PA, González RS, Gurumeta AA. Respiratory physiotherapy with Vibration belts in the critical patient COVID-19 in the prone position. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020;67(8):481–482. https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.06.014.
17. Çelik M, Yayık AM, Kerget B, Kerget F, Doymuş Ö, Aksakal A et al. High-Frequency Chest Wall Oscillation in Patients with COVID-19: A Pilot Feasibility Study. *Eurasian J Med*. 2022;54(2):150–156. https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.21048.
18. Bekniyazova AZ, Kadralinova A, Konkayeva ME, Yeltaeva AA, Konkayev AK. Case Report: Complex Treatment Using Vibroacoustic Therapy in a Patient With Co-Infection and COVID-19. *Front Med*. 2022;9:893306. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.893306.
19. Салухов ВВ, Харитонов МА, Макаревич АМ, Богомолов АБ, Казанцев ВА, Иванов ВВ и др. Опыт применения аппарата Bark Vibrolung в комплексном лечении внебольничной пневмонии. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2021;23(1):51–58. https://doi.org/10.17816/brmma.63576.
Salukhov VV, Kharitonov MA, Makarevich AM, Bogomolov AB, Kazantsev VA, Ivanov VV et al. Experience of using the Bark Vibrolung device in the complex treatment of community-acquired pneumonia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):51–58. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/brmma.63576.
20. Щикота АМ, Морозова СА, Турова ЕА, Погонченкова ИВ, Рассулова МА. Возможности виброакустической терапии в коррекции респираторных проявлений постковидного синдрома. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(6):5–12. https://doi.org/10.17116/kurort2022990615.
Shchikota AM, Morozova SA, Turova EA, Pogonchenkova IV, Rassulova MA. Capacity of vibroacoustic therapy for correction of respiratory manifestations of post COVID-19 syndrome. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture*.. 2022;99(6):5–12. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/kurort2022990615.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева**
Концепция и дизайн исследования – **Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко, З.М. Берикханов, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, Ф.Т. Куркиева, И.С. Авдеев, А.А. Болотская, С.Н. Авдеев**
Написание текста – **Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Г.В. Неклюдова**
Сбор и обработка материала – **Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко, З.М. Берикханов, О.А. Суворова, Ф.Т. Куркиева, И.С. Авдеев, А.А. Болотская**
Обзор литературы – **С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко, З.М. Берикханов, О.А. Суворова, Ф.Т. Куркиева, И.С. Авдеев, А.А. Болотская**
Анализ материала – **С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко, З.М. Берикханов, О.А. Суворова, Ф.Т. Куркиева, И.С. Авдеев, А.А. Болотская**
Статистическая обработка – **Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко, З.М. Берикханов, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, Ф.Т. Куркиева, И.С. Авдеев, А.А. Болотская, С.Н. Авдеев**
Редактирование – **С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.Н. Авдеев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey N. Avdeev, Galiya S. Nuralieva**
Study concept and design – **Galiya S. Nuralieva, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Zelimkhan G. Berikkhanov, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Fatima T. Kurkieva, Sergey N. Avdeev, Anastasia A. Bolotskaia, Sergey N. Avdeev**
Text development – **Galiya S. Nuralieva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt**
Collection and processing of material – **Galiya S. Nuralieva, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Zelimkhan G. Berikkhanov, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Fatima T. Kurkieva, Sergey N. Avdeev, Anastasia A. Bolotskaia**
Literature review – **Sergey N. Avdeev, Galiya S. Nuralieva, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Zelimkhan G. Berikkhanov, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Fatima T. Kurkieva, Sergey N. Avdeev, Anastasia A. Bolotskaia**
Material analysis – **Sergey N. Avdeev, Galiya S. Nuralieva, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Zelimkhan G. Berikkhanov, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Fatima T. Kurkieva, Sergey N. Avdeev, Anastasia A. Bolotskaia**
Statistical processing – **Galiya S. Nuralieva, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Zelimkhan G. Berikkhanov, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Fatima T. Kurkieva, Sergey N. Avdeev, Anastasia A. Bolotskaia, Sergey N. Avdeev**
Editing – **Sergey N. Avdeev, Galiya S. Nuralieva, Galina V. Nekludova**
Approval of the final version of the article – **Sergey N. Avdeev**

Информация об авторах:

Нуралиева Галиа Сериковна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0002-4726-4906; galia32@yandex.ru

Шмидт Анна Евгеньевна, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-1314-0091; a_e_schmidt@mail.ru

Неклюдова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0002-9509-0867; nekludova_gala@mail.ru

Гайнитдинова Вилия Вилевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-5999-2150; ivv_08@mail.ru

Царева Наталья Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0001-9357-4924; n_tsareva@mail.ru

Мержоева Замира Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, заведующая отделением пульмонологии Университетской клинической больницы №4, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-3174-5000; zamira.merzhoeva@bk.ru

Чикина Светлана Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-5536-9388; svch@list.ru

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник клинической лаборатории, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0002-0685-4133; trushenko.natalia@yandex.ru

Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4335-3987; berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru

Суворова Ольга Александровна, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-9661-7213; Olga.a.suvorova@mail.ru
Куркиева Фатима Тамерлановна, ординатор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-7616-1239; Kurkievafatima-1999@yandex.ru
Авдеев Иван Сергеевич, 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; https://orcid.org/0000-0002-2070-3497; ivan.avdeev@list.ru
Болотская Анастасия Александровна, 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; https://orcid.org/0000-0002-5867-1152; NastasiaBolotskaia@mail.ru
Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0002-5999-2150; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher at the Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4726-4906; galia32@yandex.ru
Anna E. Shmidt, Assistant of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1314-0091; a_e_schmidt@mail.ru
Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9509-0867; nekludova_gala@mail.ru
Viliya V. Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9928-926X; ivv_08@mail.ru
Natalya A. Tsareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher at the Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9357-4924; n_tsareva@mail.ru
Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pulmonology, Head of the Department of Pulmonology of the University Clinical Hospital No. 4; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3174-5000; zamira.merzhoeva@bk.ru
Svetlana Yu. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pulmonology, Head of the Department of Pulmonology of the University Clinical Hospital No. 4; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5536-9388; svch@list.ru
Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher at the Clinical Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0685-4133 ; trushenko.natalia@yandex.ru
Zelimkhan G. Berikkhanov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4335-3987; berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru
Olga A. Suvorova, Assistant of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9661-7213; Olga.a.suvorova@mail.ru
Fatima T. Kurkieva, Resident of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7616-1239; Kurkievafatima-1999@yandex.ru
Ivan S. Avdeev, Student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2070-3497; ivan.avdeev@list.ru
Anastasia A. Bolotskaia, Student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5867-1152; NastasiaBolotskaia@mail.ru
Sergey N. Avdeev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5999-2150; serg_avdeev@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-064

Оригинальная статья / Original article

COVID-19

Клиническая эффективность различных режимов системной глюкокортикоидной терапии у пациентов с COVID-19

Н.И. Волошин✉, nikitavoloshin1990@gmail.com, **В.В. Салухов, А.А. Минаков, М.О. Прохорова, Т.А. Белякова, В.В. Кочукова**

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

Резюме

Введение. Системные глюкокортикоиды успешно применяются при лечении пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. Однако остается неясным, какой режим дозирования и длительности применения глюкокортикоидов обладает лучшей клинической эффективностью.

Цель. Оценить результаты применения различных режимов системной глюкокортикоидной терапии в лечении пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы. Приводятся результаты ретроспективного исследования медицинской документации 200 пациентов, перенесших COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения в период с мая 2020 г. по декабрь 2021 г. Критерием включения явилось применение у данных пациентов различных по дозе и длительности режимов системной глюкокортикоидной терапии без использования блокаторов янус-киназ и генно-инженерных биологических препаратов. Клиническая эффективность оценивалась по выраженности и достаточности противовоспалительного эффекта, частоте и характеру нежелательных эффектов терапии.

Результаты. Режим применения глюкокортикоидов в дозе, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение 7 сут. продемонстрировал наибольшую клиническую эффективность: значимо снижал С-реактивный белок, гематологические воспалительные индексы, процент поражения легочной ткани, минимально влияя на углеводный обмен и гемостаз. Глюкокортикоидная терапия, эквивалентная 20 мг/сут дексаметазона, в течение более 7 сут. и пульс-терапия в течение 3 сут. продемонстрировали значимо меньшую клиническую эффективность.

Выводы. У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения обоснованно применять дозу глюкокортикоида, эквивалентную 6 мг/сут дексаметазона, длительностью от 7 до 10 сут. либо эквивалентную 20 мг/сут не более 7 сут. Не рекомендовано применение пульс-терапии и использование глюкокортикоидов в дозе, эквивалентной ⩾ 20 мг/сут дексаметазона, более 7 сут. Для оценки динамики течения воспаления и контроля эффективности проводимой глюкортикоидной терапии, помимо рутинных маркеров воспаления, рекомендовано использовать гематологические воспалительные индексы.

Ключевые слова: COVID-19, дыхательная недостаточность, глюкокортикоиды, клиническая эффективность, 6 мг/сут дексаметазона, гипергликемия, гиперкоагуляция, пульс-терапия

Благодарности: это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Для цитирования: Волошин НИ, Салухов ВВ, Минаков АА, Прохорова МО, Белякова ТА, Кочукова ВВ. Клиническая эффективность различных режимов системной глюкокортикоидной терапии у пациентов с COVID-19. *Медицинский совет*. 2024;18(5):58–68. https://doi.org/10.21518/ms2024-064.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy of various regimens of systemic glucocorticoids therapy in COVID-19 patients

Nikita I. Voloshin✉, nikitavoloshin1990@gmail.com, **Vladimir V. Salukhov, Alexey A. Minakov, Maria O. Prokhorova, Tatyana A. Belyakova, Vitoria V. Kochukova**

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

Abstract

Introduction. Systemic glucocorticoids have been successfully used in the treatment of patients with moderate to severe COVID-19. However, the best clinical efficacy dosage regimen and duration of glucocorticoid usage is remained unclear.

Aim. To evaluate the results of using different regimens of systemic glucocorticoid therapy in the treatment of patients with moderate and severe COVID-19.

Materials and methods. The results of a retrospective study of medical papers of 200 patients who had moderate to severe COVID-19 in the period from May 2020 to December 2021 are presented. The inclusion criterion was the use different regimens of doses and durations systemic glucocorticoid therapy in these patients without the use blockers of Janus kinases. and genetically engineered biological drugs. Clinical effectiveness was assessed by the severity and sufficiency of the anti-inflammatory effect, the frequency and nature of side effects of this therapy.

Results. The regimen of glucocorticoids at a dose equivalent to 6 mg/day of dexamethasone for 7 days demonstrated the greatest clinical effectiveness: it significantly reduced C-reactive protein, hematological inflammatory indices,% lung tissue damage, minimally affecting carbohydrate metabolism and hemostasis. Glucocorticoid therapy equivalent to 20 mg/day of dexamethasone for more than 7 days and pulse-therapy for 3 days demonstrated significantly lower clinical effectiveness.

© Волошин НИ, Салухов ВВ, Минаков АА, Прохорова МО, Белякова ТА, Кочукова ВВ, 2024

Conclusions. In patients with moderate to severe COVID-19, it is reasonable to use a dose of glucocorticoid equivalent to 6 mg/day of dexamethasone for 7 to 10 days, or equivalent to 20 mg/day for no more than 7 days. The use of pulse therapy and the use of glucocorticoids at a dose equivalent to ⩾ 20 mg/day of dexamethasone for a duration of 7 days are not recommended. To assess the dynamics of inflammation and monitor the effectiveness of glucorticoid therapy, in addition to routine markers of inflammation, it is recommended to use hematological inflammatory indices.

Keywords: COVID-19, respiratory failure, glucocorticoids, clinical effectiveness, 6 mg/day dexamethasone, hyperglycemia, hypercoagulation, pulse therapy

Acknowledgements: this study did not require additional funding.

For citation: Voloshin NI, Salukhov VV, Minakov AA, Prokhorova MO, Belyakova TA, Kochukova VV. Clinical efficacy of various regimens of systemic glucocorticoids therapy in COVID-19 patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):58–68. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-064.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоиды (ГК), благодаря их способности модулировать процесс воспаления (противовоспалительный эффект), занимают важное место в патогенетической терапии пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

На сегодняшний день является доказанным то, что применение системных ГК в составе комплексной терапии при сравнении с терапией без ГК значимо снижает 30-дневную летальность у пациентов с дыхательной недостаточностью, время нахождения пациентов на ИВЛ, увеличивает количество дней без респираторной поддержки, при этом не влияя на частоту внутригоспитальной инфекции и время выведения вируса из организма, у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения [1–5].

Однако в начале пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 2019 г., использование системной ГК терапии не было рекомендовано. Только после серии публикаций, в которых авторы сообщали о преимуществах применения ГК у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью, системная ГК-терапия в составе комплексной терапии вошла в отечественные и зарубежные рекомендации [3, 5–7].

По данным проведенного анализа лекарственной терапии пациентов с COVID-19 [8], дексаметазон является самым часто назначаемым глюкокортикоидом. Так, в одном из первых крупных исследований, посвященных оценке эффективности ГК у пациентов с COVID-19, – RECOVERY (6 425 пациентов) впервые было показано, что прием дексаметазона в дозе 6 мг/сут в течение 10 сут. в отличие от стандартного лечения снижает 28-дневную летальность госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется оксигенотерапия или ИВЛ [3]. Применение 12 мг/сут дексаметазона не имело преимуществ в снижении 90-дневной летальности, потребности в ИВЛ и частоте развития нежелательных эффектов ГК перед 6 мг/сут у пациентов с COVID-19 [9].

По данным B.M. Tomazini et al., применение 20 мг/сут дексаметазона в течение 5 сут. оказалось эффективным у пациентов с COVID-19 и ОРДС, снижая 28-дневную летальность и уменьшая количество дней в ОРИТ [10]. В то же время, по данным H. Jamaati et al., применение 20 мг/сут дексаметазона в течение 5–10 сут. у пациентов с COVID-19 и ОРДС не сопровождалось клиническим преимуществом перед лечением без ГК [11].

Данные о клинической эффективности и пользе пульс-терапии ГК у пациентов с COVID-19 противоречивы. По данным А.А. Зайцева, пульс-терапия метилпреднизолоном (125–500 мг/день в течение 2–3 дней) при тяжелом течении COVID-19 уменьшает выраженность системного воспалительного ответа и нарушений свертывания, способствует восстановлению газообмена в легких, а также снижает число интубаций и летальных исходов [12]. Однако в отечественном исследовании «Путник» [13] пульс-терапия ГК (до 1000 мг/сут метилпреднизолона в течение 3 сут.) в сравнении с плацебо у пациентов с COVID-19 тяжелого течения (по шкале NEWS 2 до 11 баллов) действительно способствовала более выраженному снижению С-реактивного протеина (СРБ), но одновременно с этим приводила к гипергликемии, гиперфибриногенемии, повышению концентрации D-димера, повышению индекса соотношения «нейтрофилы/лимфоциты» (ИСНЛ), что в конечном итоге, по мнению авторов, могло повлиять на замедление разрешения воспаления легочной ткани и бóльшую длительность пребывания в стационаре пациентов, получавших пульс-терапию. При прямом сравнении краткосрочной пульс-терапии метилпреднизолоном (250–1000 мг в день в течение одного или нескольких дней подряд) со стандартными дозами (0,5–1,5 мг/кг метилпреднизолона в сутки, эквивалентно 10–20 мг/сут дексаметазона) у пациентов с COVID-19 тяжелого течения продемонстрировано повышение риска смерти или ИВЛ на фоне пульс-терапии, особенно у пациентов старше 65 лет [14–16].

P. Ssentongo на основе результатов исследования [17], выполненного на 13 404 пациентах, сделал вывод, что оптимальная продолжительность применения ГК у пациентов с COVID-19 тяжелого течения должна составлять до 6 сут., поскольку при лечении длительностью более 7 сут. отсутствует дополнительная польза от терапии и улучшение выживаемости пациентов.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют масштабные исследования, посвященные изучению прямого сопоставления препаратов ГК, а имеющиеся сравнительные работы являются недостаточно надежными.

Согласно последним отечественным рекомендациям [18], у пациентов с COVID-19 среднетяжелого

и тяжелого течения рекомендовано использовать дексаметазон в дозе 6–24 мг/сут либо метилпреднизолон 60–250 мг/сут в течение 3–4 сут. с последующим постепенным снижением дозы ГК.

Необходимо учитывать, что терапия ГК сопровождается развитием большого количества нежелательные эффектов. При недлительном применении системных ГК самые частые и опасные из нежелательных эффектов – это гипергликемия, повышенное тромбообразование, кровотечение [19–22]. Именно эти нежелательные эффекты вносят значительный вклад в риск летального исхода [23, 24]. Необходимо также учитывать, что заболевание COVID-19 само по себе приводит к развитию у пациента иммунной коагулопатии с гиперкоагуляцией, ассоциированной с тромбозами.

Таким образом, позиция медицинского сообщества по поводу наиболее эффективного применения ГК, дозы препарата, времени инициации и длительности терапии у пациентов с COVID-19 в течение последних трех лет трансформировалась. Однако, несмотря на это, сегодня остается большое количество противоречий и нерешенных вопросов в клинических рекомендациях, посвященных использованию ГК у пациентов с COVID-19.

Цель исследования – оценить результаты применения различных режимов системной глюкокортикоидной терапии в лечении пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения и определить режим с максимальной клинической эффективностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сформирована ретроспективная выборка историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ВМедА им. С.М. Кирова: 1-й клинике терапии усовершенствования врачей им. академика Н.С. Молчанова и клинике военно-полевой хирургии, а также в 442-м военном клиническом госпитале им. З.П. Соловьева с мая 2020 г. по декабрь 2021 г.

Были изучены 200 архивных историй болезни пациентов, у которых был установлен диагноз «COVID-19 среднетяжелого или тяжелого течения». COVID-19 среднетяжелого или тяжелого течения считался подтвержденным при наличии в истории болезни пациента критериев, указанных в актуальных на момент лечения отечественных рекомендациях [25].

Критерии включения были следующие: возраст старше 18 лет; патогенетическая терапия, включающая в себя системную ГК-терапию; отсутствие критериев исключения: индивидуальная непереносимость глюкокортикоидов; совместное с глюкокортикоидами применение ингибиторов янус-киназ и/или антицитокиновых препаратов; наличие сопутствующих заболеваний, требующих назначения иной ГК-терапии и (или) иной иммуномодулирующей терапии, а также ингибиторов янус-киназ и антицитокиновых препаратов; возраст моложе 18 лет.

Были выделены группы пациентов, получавших различные по дозе и длительности режимы системной ГК-терапии (*табл. 1*). В дополнение к комплексной терапии COVID-19 в группе 1 ГК применялся в дозе, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение ⩽ 7 сут.; в группе 2 – ГК в дозе, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение ⩽ 7 сут.; в группе 3 – ГК в дозе, эквивалентной 45–95 мг/сут дексаметазона (пульс-терапия), в течение 3 сут.; в группе 4 ГК – в дозе, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут.; в группе 5 – ГК в дозе, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут.

Всем пациентам за время госпитализации выполнялось: ежедневное измерение сатурации крови с помощью пульсоксиметра. При поступлении, при выписке и на 3–4-е сут. в группах 1, 2, 3, на 8–10-е сут. в группе 4, группе 5 после назначения ГК выполнялись: общий анализ крови, биохимическое исследование крови (глюкоза, общий белок, креатин, мочевина, АЛТ, АСТ, СРБ, ферритин), коагулограмма (D-димер, фибриноген, АЧТВ, протромбин по Квику); спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ) минимум двукратно (при поступлении и во время контроля динамики состояния пациента) с подсчетом пораженных сегментов легких и процента пораженной легочной ткани эмпирическим методом.

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics v. 23.0 (IBM, США). Количественные признаки представлены с помощью оценок математического ожидания (средней) и среднего квадратического отклонения (стандартная ошибка) – M (±SD), а также медианы и межквартильного интервала (1-й и 3-й квартили) – Me [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены как абсолютные (n) и относительные (%) величины. Распределение количественных данных проверялось при помощи критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Достоверность нормального распределения признавали статистически значимой при уровне ошибки первого рода более 5% ($p > 0,05$) по Шапиро – Уилка и более 20% ($p > 0,02$) по Колмогорову – Смирнову. На основании этого были применены параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения количественных параметров двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, для сравнения количественных параметров в двух и более независимых выборках использовали критерий Краскела – Уоллиса. Проблема множественных сравнений решалась установкой порогового уровня значимости $p = 0,01$ при сравнении 5 групп либо применением теста Шеффе. Также сравнение дисперсий (лабораторных параметров) и достоверность различий между двумя и более группами пациентов оценивались методом дисперсионного анализа. Для сравнения качественных

● ***Таблица 1.*** Рандомизация групп по режиму системной терапии глюкокортикоидами

● ***Table 1.*** Randomization of groups according to the regimen of systemic glucocorticoid therapy

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Доза ГК, эквивалентная дексаметазону, мг/сут	6	20	47–94	6	20
Длительность лечения, сут.	⩽7	⩽7	3	>7	>7

переменных независимых выборок использовали критерий χ2 (хи-квадрат) или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений n ⩽ 5). Различия признавали статистически значимыми при уровне ошибки первого рода менее 5% (p < 0,05). Сравнение количественных параметров (значения лабораторных показателей) в двух зависимых выборках проводили с использованием критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как представлено в *табл. 2*, количество наблюдений в группах относительно равномерное. Значимых различий по возрасту, полу, ИМТ и частоте встречаемости ожирения, случаев сахарного диабета в сравниваемых группах не было. Индекс коморбидности Чарлсон у пациентов в группе 1 значимо отличался от пациентов в группе 4 (2,0 балла против 3,0 балла, p = 0,001), между остальными группами значимых различий в этом показателе не наблюдалось. Значения медианы пульсоксиметрии, баллов по шкале NEWS 2, процента поражения легочной ткани и количества пораженных сегментов легких по данным СКТ значимо не различались между группами. Примечательно, что более чем 50% пациентов в каждой группе оценены по шкале NEWS 2 в 7 и более баллов и имели формальные показания для лечения в условиях ОРИТ (количество таких пациентов было сопоставимо между группами).

При поступлении у пациентов всех 5 групп не наблюдалось значимых различий в количестве эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, СОЭ, показателях индексов, характеризующих воспаление: индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ), индекса соотношения моноцитов к лимфоцитам (ИСМЛ), индекса соотношения СРБ к лимфоцитам (ИССРБЛ), системного иммуновоспалительного индекса (СИВИ).

На фоне терапии ГК (*табл. 3*) регистрировалось значимое превышение количества лейкоцитов (WBC) в группе 5 по сравнению с группой 1 (9,3 × 10^9/л против 7,8 × 10^9/л, p = 0,04). Аналогичная закономерность была выявлена в содержании нейтрофилов (NEUT): у пациентов группы 5 их количество было значимо больше, чем в группе 1 и группе 4 (p = 0,04). Содержание тромбоцитов (PLT) было значимо ниже в группе 3 по сравнению с группой 2 (201,0 × 10^9/л против 273,5 × 10^9/л, p = 0,02) и группе 4 (201,0 × 109/л против 286,5 × 109/л, p = 0,04). Медиана значений и ИССРБЛ были максимальны в группе 5, а СИВИ в группе 2. ИСНЛ был значимо больше у пациентов группы 5 в сравнении с пациентами группы 1 и 4 (p = 0,04). В свою очередь медиана значений ИССРБЛ была значимо больше в группе 1 по сравнению со всеми

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

Table 2. Characteristics of groups in COVID-19 patients upon admission to hospital depending on the dose and duration of glucocorticoid usage

Параметры	Группа 1 (6 мг/сут ⩽ 7 сут.)	Группа 2 (20 мг/сут ⩽ 7 сут.)	Группа 3 (пульс-терапия 3 сут.)	Группа 4 (6 мг/сут > 7 сут.)	Группа 5 (20 мг/сут >7 сут.)	Значимость p
Количество наблюдений, абс. (%)	44 (22,0)	58 (29,0)	27 (13,5)	48 (24,0)	23 (11,5)	
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	57,5 [43,5; 68,0]	59,0 [50,0; 66,0]	51,0 [45,0; 63,0]	61,5 [55,0; 68,5]	52,0 [45,0; 65,0]	$p_{общ}$ = 0,3
Пол: • мужчина, абс. (%) • женщина, абс. (%)	 24 (20,5) 20 (24,1)	 33 (28,2) 25 (30,1)	 18 (15,4) 9 (10,8)	 26 (22,2) 22 (26,5)	 16 (13,7) 7 (8,4)	$p_{общ}$ = 0,6
ИМТ, кг/м^2 Me [Q1; Q3]	28,3 [25,5; 31,1]	28,9 [25,5; 32,5]	27,1 [25,1; 31,1]	27,0 [24,2; 30,0]	27,8 [25,3; 33,8]	$p_{общ}$ = 0,7
Ожирение, абс. (%)	15 (34,1)	26 (44,8)	8 (29,6)	12 (25,0)	9 (39,1)	$P_{общ}$ = 0,2
Индекс коморбидности Чарлсон, балл, • Me [Q1; Q3] • M (±SD)	2,0 [1,0; 3,0]& 1,9 (±1,3)	3,0 [1,0; 3,0] 2,4 (±1,5)	3,0 [1,0; 4,0] 2,6 (±1,5)	3,0 [2,0; 5,0] 3,6 (±2,0)	2,0 [1,0; 3,0] 2,3 (±2,0)	$p_{общ}$ = 0,001 $p_{1/4}$ = 0,001
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	11 (25)	15 (26)	8 (30)	14 (29)	8 (35)	$p_{общ}$ = 0,9
Пульсоксиметрия, (SpO_2), %, • Me [Q1; Q3] • M (±SD)	93,0 [92,0; 94,7] 93,2 (±2,5)	92,0 [91,0; 93,0] 91,9 (±2,7)	93,0 [92,0; 94,7] 92,5 (±2,2)	93,5 [91,2; 95,7] 92,9 (±4,9)	93,0 [92,0; 93,0] 92,6 (±1,4)	$p_{общ}$ = 0,05
Баллы по шкале NEWS 2, абс. Me [Q1; Q3]	6,0 [4,0; 8,0]	7,5 [5,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	8,0 [6,0; 8,0]	$p_{общ}$ = 0,08
⩾7 баллов NEWS 2, абс. (%)	21 (47,7)	38 (65,5)	12 (44,4)	23 (47,9)	16 (69,6)	$p_{общ}$ = 0,1
Процент поражения легочной ткани, %, Me [Q1; Q3]	68,5 [52,0; 77,5]	65,5 [51,0; 77,5]	65,0 [45,0; 76,0]	70,0 [54,0; 79,0]	60,0 [47,0; 76,0]	$p_{общ}$ = 0,4
Количество пораженных сегментов легких, абс. Me [Q1; Q3]	18,5 [11,5; 20,0]	20,0 [11,0; 20,0]	18,0 [9,0; 20,0]	20,0 [12,0; 20,0]	18,0 [11,0; 20,0]	$p_{общ}$ = 0,5

Примечание. $p_{общ}$ – статистическая значимость при сравнении 5 групп (критерий χ2 Пирсона и Краскела – Уоллиса); & Статистическая значимость при сравнении с группой 4 (критерий Манна – Уитни).

остальными группами (4,6,12,6, 20,4, 8,5, 23,0 ед., p < 0,03). Важно, что ИССРБЛ в группе 4 был значимо меньше, чем в группе 3 (p = 0,04) и группе 5 (p = 0,004). Максимальное значение медианы СИВИ регистрировалось у пациентов группы 2, и оно было значимо больше в сравнении с пациентами не только группы 1 (1 592,0 ед. против 957,4 ед., p = 0,04), группы 3 (1 592,0 ед. против 631,4 ед., p = 0,01), но и группы 4 (1 592,0 ед. против 928,6 ед., p = 0,02). СИВИ у пациентов группы 5 был значимо больше, чем у пациентов группы 3 (1 394,2 ед. против 631,4 ед., p = 0,03). Значимых различий между группами при сравнении количества эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ, ИСМЛ не было выявлено.

При выписке у пациентов всех групп значимых различий в показателях клинического анализа крови и обсуждаемых расчетных индексах выявлено не было.

При поступлении значимых различий между группами в концентрации С-реактивного протеина (СРБ), ферритина выявлено не было (*рис. 1*).

После назначения глюкокортикоидной терапии данные маркеры воспаления закономерно снижались в сравнении с их концентрацией при поступлении. Минимальная концентрация СРБ зафиксирована в группе 1, и она значимо отличалась от группы 3 (5,0 мг/л против 36,2 мг/л, p = 0,009) и группы 5 (5,0 мг/л против 28,7 мг/л, p = 0,01). Концентрация же ферритина была самой низкой в группе 5, и она значимо отличалась от группы 2 (235,0 нг/мл против 509,8 нг/мл, p = 0,02).

Значимых различий в концентрации общего белка, креатинина, мочевины, активности АЛТ, АСТ у пациентов между группами при поступлении, на фоне терапии, при выписке не регистрировалось.

Значимых различий между группами в концентрации глюкозы венозной крови, измеренной натощак, при поступлении не регистрировалось. После назначения ГК наблюдалось закономерное увеличение концентрации глюкозы. Медиана концентрации глюкозы была самой большой в группе 3 и оказалась значимо выше, чем в группе 1 (11,2 ммоль/л против 6,6 ммоль/л, p = 0,001) и группе 4 (11,2 ммоль/л против 7,6 ммоль/л, p = 0,009) (*рис. 2*).

Стоит отметить, что средняя разница между концентрацией глюкозы при поступлении и после назначения ГК была максимальной в группе 3 и составила 4,4 ммоль/л (3,7–5,3 ДИ 95%), минимальной же она оказалась в группе 1 (0,7 ммоль/л (0,4–1,0 ДИ 95%)) и группе 4 (0,3 ммоль/л (0,0–0,7 ДИ 95%)). Средняя разница уровня глюкозы в группе 3 была значимо больше, чем в группе 1 (p < 0,001), группе 2 (p < 0,001), группе 4 (p < 0,001). Медиана дней сохраняющейся гипергликемии после назначения ГК была максимальной среди всех групп в группе 3 и была значимо больше, чем в группе 1 (9,0 против 1,5 сут., p < 0,001), группе 2 (9,0 против 2,0 сут., p = 0,006) и группе 4 (9 против 1,0 сут., p = 0,002) (*табл. 4*).

У пациентов группы 3 и группы 5 значимо чаще при выписке сохранялась гипергликемия – в 85 и 95,5% случаев.

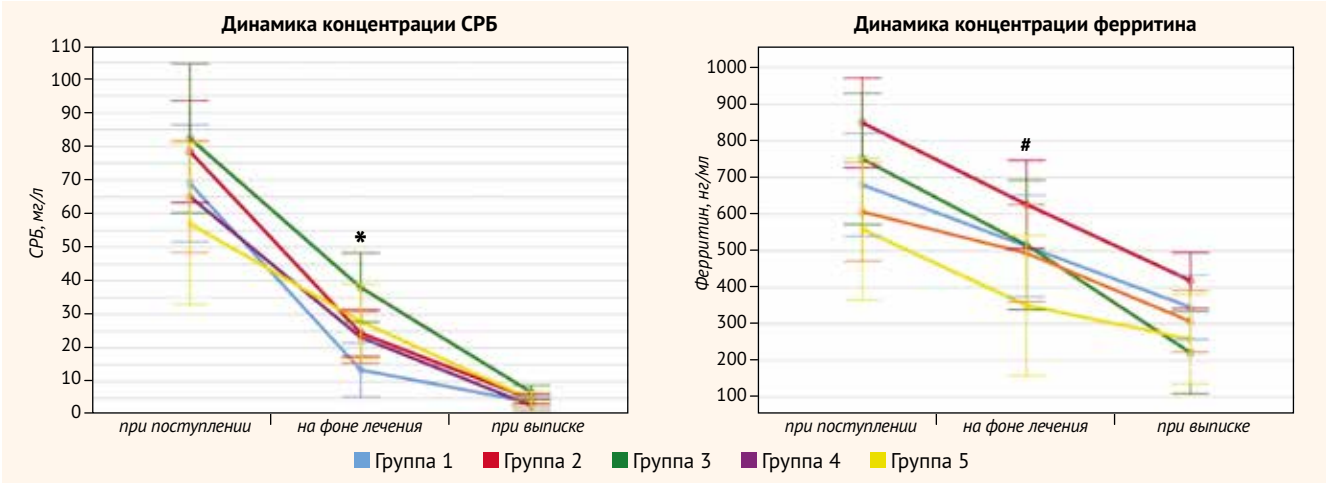
● ***Таблица 3.*** Показатели общего анализа крови у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

● ***Table 3.*** Blood count parameters in patients with COVID-19 depending on the dose and duration of glucocorticoid usage

Параметры	Группа 1 (6 мг/сут ⩽ 7 сут.) (n = 44)	Группа 2 (20 мг/сут ⩽ 7 сут.) (n = 58)	Группа 3 (пульс-терапия 3 сут.) (n = 27)	Группа 4 (6 мг/сут > 7 сут.) (n = 48)	Группа 5 (20 мг/сут > 7 сут.) (n = 23)	Значимость p
WBC, ×10⁹/л Me [Q1; Q3]	7,8 [5,5; 9,4]®	9,0 [7,0; 11,3]	8,7 [6,8; 12,6]	8,1 [6,5; 10,7]	9,3 [7,8; 11,4]	$p_{общ}$ = 0,01 $P_{1/5}$ = 0,04
NEUT, ×10⁹/л Me [Q1; Q3]	5,6 [3,6; 7,2]®	7,3 [4,8; 8,9]	7,3 [3,5; 10,0]	5,9 [4,1; 7,6]®	7,8 [6,6; 9,9]	$p_{общ}$ = 0,003 $p_{1/5}$ = 0,04 $p_{4/5}$ = 0,04
PLT, ×10⁹/л Me [Q1; Q3]	231,5 [185,7; 312,7]	273,5 [203,5; 367,0]*	201,0 [111,0; 269,0]	286,5 [200,7; 369,7]*	234,0 [136,0; 319,0]	$p_{общ}$ = 0,002 $p_{2/3}$ = 0,02 $p_{3/4}$ = 0,04
ИСНЛ, ед. Me [Q1; Q3]	3,9 [2,3; 5,9]®	5,2 [3,8; 8,4]	5,1 [2,2; 9,0]	3,4 [2,4; 6,0]®	7,6 [3,5; 10,0]	$p_{общ}$ = 0,002 $p_{1/5}$ = 0,04 $p_{4/5}$ = 0,04
ИССРБЛ, ед. Me [Q1; Q3]	4,6 [1,4; 13,2]	12,6 [3,8; 29,3]#	20,4 [10,1;43,1]#&	8,5 [4,0; 18,7]#	23,0 [4,4; 38,2]#&	$p_{общ}$ < 0,001 $p_{1/2}$ = 0,03 $p_{1/3}$ < 0,001 $p_{1/4}$ = 0,04 $p_{1/5}$ < 0,001 $p_{3/4}$ = 0,04 $p_{4/5}$ = 0,004
СИВИ, ед. Me [Q1; Q3]	957,4 [490,9; 1 563,9]©	1592,0 [930,3; 2 213,4]*	631,4 [431,7; 1 843,2]	928,6 [660,7; 1 692,3]	1394,2 [714,0; 3 047,4]*	$p_{общ}$ = 0,001 $p_{1/2}$ = 0,04 $p_{2/3}$ = 0,01 $p_{2/4}$ = 0,02 $P_{3/5}$ = 0,03

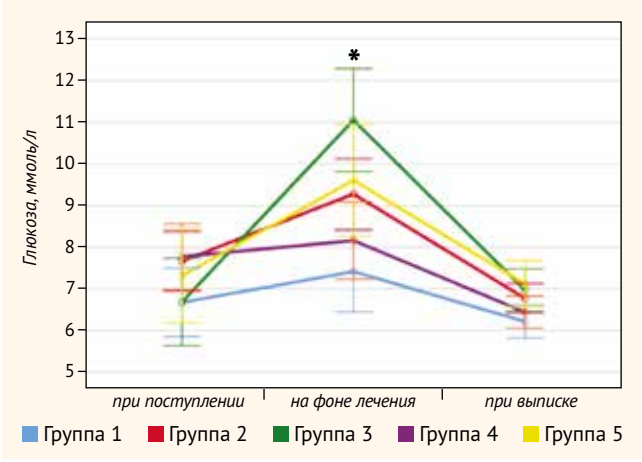
Примечание. $p_{общ}$ – статистическая значимость при сравнении 5 групп (критерий Краскела – Уоллиса). * Статистическая значимость при сравнении с группой 3 (критерий Манна – Уитни).
© Статистическая значимость при сравнении с группой 2 (критерий Манна – Уитни). ® Статистическая значимость при сравнении с группой 5 (критерий Манна – Уитни).
Статистическая значимость при сравнении с группой 1 (критерий Манна – Уитни). & Статистическая значимость при сравнении с группой 4 (критерий Манна – Уитни).

● ***Рисунок 1.*** Динамика маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов
● ***Figure 1.*** Dynamics of inflammatory markers in patients with COVID-19 depending on the dose and duration of glucocorticoid usage



* Статистическая значимость при сравнении группы 1 и группы 5 с группой 3 (критерий Манна – Уитни). # Статистическая значимость при сравнении группы 5 с группой 2 (критерий Манна – Уитни)

● ***Рисунок 2.*** Динамика концентрации глюкозы венозной крови натощак у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов
● ***Figure 2.*** Dynamics of fasting glucose concentration in venous blood in COVID-19 patients depending on the dose and duration of glucocorticoid usage



* Статистическая значимость при сравнении группы 3 с группой 1 и группой 4 (критерий Манна – Уитни)

В группе 3 значимо чаще, чем в группе 1 (p = 0,02) и 2 (p = 0,004), а в группе 5 значимо чаще, чем в группе 1 (p = 0,004), группе 2 (p = 0,004), группе 4 (p = 0,004) (*табл. 4*).

У пациентов при поступлении медианы значений D-димера, фибриногена, АЧТВ, протромбина по Квику между группами значимо не различались (*рис. 3*). Однако на фоне глюкокортикоидной терапии концентрация D-димера, АЧТВ и протромбина по Квику приобрела значимые различия между группами (p < 0,001). Так, концентрация D-димера была значимо больше в группе 3, чем в группе 1 (700,0 нг/мл против 425,0 нг/мл, p = 0,04). В группе 3 регистрировали значимо самое короткое АЧТВ в сравнении с группой 1 (p < 0,001), группой 4 (p = 0,02), группой 5 (p = 0,02). Протромбин по Квику был меньше в группе 3 (p = 0,04), 4 (p = 0,001), группе 5 (p = 0,002) в сравнении с группой 1.

При выписке у пациентов группы 3 и группы 5 концентрация фибриногена была значимо больше, чем в группе 1 (p < 0,001, p = 0,001) и группе 4 (p < 0,001). Медианы АЧТВ в группах 2, 4, 5 были больше референсных значений и значимо отличались от группы 1 (p < 0,001) и группы 3 (p < 0,001). Минимальное значение протромбина по Квику регистрировали в группе 3, которое было значимо меньше, чем в группе 1 (p = 0,004) и 2 (p < 0,001).

Стоит отметить, что у большинства пациентов в группе 2, группе 3, группе 4 и группе 5 при выписке сохранялась гиперфибриногенемия, однако данный феномен не был характерен для пациентов группы 1 (*рис. 3*).

Согласно *табл. 5*, пациенты в группе 3 находились в стационаре значимо дольше, чем пациенты группы 1 (20 против 10 сут., p < 0,001), группы 2 (20 против 12 сут., p = 0,009), группы 4 (20 против 14 сут., p = 0,002). Также у пациентов из группы 3 при выписке сохранялись более выраженные патологические изменения по данным СКТ органов грудной клетки в сравнении с группой 1 (p < 0,001), группой 2 (p < 0,001), группой 4 (p < 0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из представленных в *табл. 2* характеристик пациентов, мы можем констатировать, что при поступлении пациенты сравниваемых групп, за исключением группы 4, не имели значимых различий в представленности коморбидной патологии, которая могла бы повлиять на степень тяжести их клинического состояния и внести вклад в результат проводимой, в т. ч. глюкокортикоидной, терапии. Также была сопоставимой между изучаемыми группами пациентов и тяжесть состояния по основному заболеванию.

Клиническая польза глюкокортикоидной терапии пациентов с COVID-19 определяется, с одной стороны, противовоспалительным эффектом, а с другой – частотой и выраженностью нежелательных явлений. В связи с этим крайне важным является определение такого режима применения

● ***Таблица 4.*** Характеристика нарушений углеводного обмена у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

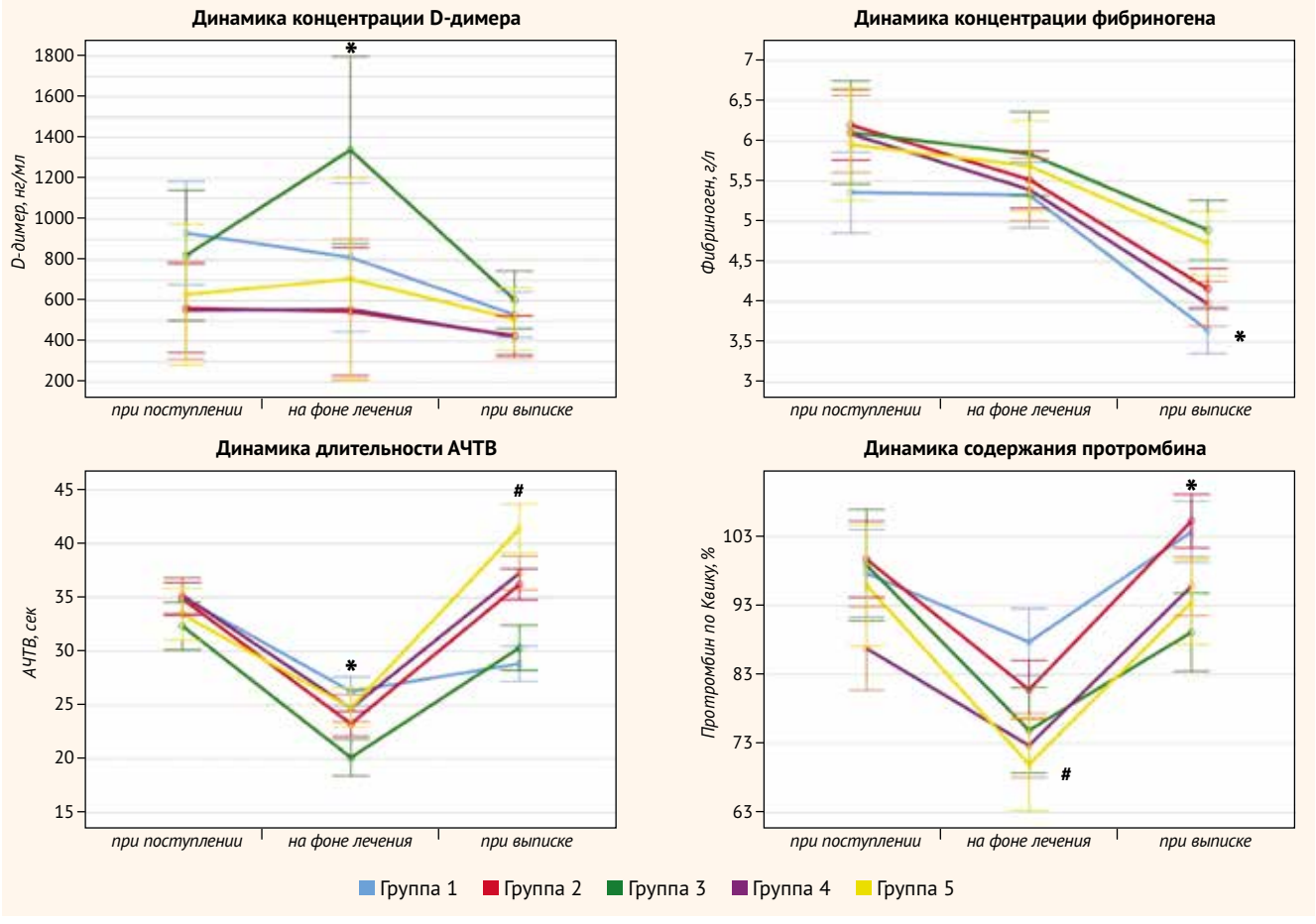
● ***Table 4.*** Characteristics of carbohydrate metabolism disorders in COVID-19 patients depending on the dose and duration of glucocorticoid usage

Параметры	Группа 1 (6 мг/сут ⩽ 7 сут.) (n = 44)	Группа 2 (20 мг/сут ⩽ 7 сут.) (n = 58)	Группа 3 (пульс-терапия 3 сут.) (n = 27)	Группа 4 (6 мг/сут > 7 сут.) (n = 48)	Группа 5 (20 мг/сут >7 сут.) (n = 23)	Значимость p
Средняя разность между глюкозой при поступлении и глюкозой после назначения ГК, ммоль/л, M (95% ДИ)	0,7 (0,4–1,0)*©®	1,6 (1,0–2,1)*#&	4,4 (3,7–5,3)	0,3 (0,1–0,7)*©®	2,2 (1,5–3,0)	$p_{общ}$ < 0,001 $p_{1/3}$ < 0,001 $p_{1/2}$ = 0,01 $p_{1/5}$ < 0,001 $p_{2/3}$ < 0,001 $p_{4/2}$ < 0,001 $p_{4/3}$ < 0,001 $p_{4/5}$ < 0,001
Дней гипергликемии, сут., Me [Q1; Q3]	1,5 [1,0; 8,0]*	2,0 [1,0; 9,0]*	9,0 [7,0; 13,0]	1,0 [1,0; 8,5]*	8,0 [6,0; 10,0]	$p_{общ}$ < 0,001 $p_{1/3}$ < 0,001 $p_{2/3}$ = 0,006 $p_{3/4}$ = 0,002
Гипергликемия при выписке, абс. (%)	26 (59)*®	37 (64)*®	23 (85)	31 (64,5)®	22 (95,5)	$p_{общ}$ = 0,007 $p_{1/3}$ = 0,02 $p_{2/3}$ = 0,004 $p_{1/5}$ = 0,002 $p_{2/5}$ = 0,004 $p_{4/5}$ = 0,005

Примечание. $p_{общ}$ – статистическая значимость при сравнении 5 групп (критерий $\chi 2$ Пирсона и Краскела – Уоллиса). * Статистическая значимость при сравнении с группой 3 (критерий Манна – Уитни). © Статистическая значимость при сравнении с группой 2 (критерий Манна – Уитни). ® Статистическая значимость при сравнении с группой 5 (критерий Манна – Уитни). # Статистическая значимость при сравнении с группой 1 (критерий Манна – Уитни). & Статистическая значимость при сравнении с группой 4 (критерий Манна – Уитни).

● ***Рисунок 3.*** Динамика показателей коагулограммы у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

● ***Figure 3.*** Dynamics of coagulogram parameters in patients with COVID-19 depending on the dose and duration of glucocorticoid usage



* Статистическая значимость при сравнении с группой 3 (критерий Манна – Уитни). # Статистическая значимость при сравнении с группой 1 (критерий Манна – Уитни)

терапии ГК, когда необходимый клинический эффект реализуется применением минимально достаточной дозы препарата, сопровождающимся минимально выраженными нежелательными явлениями или их отсутствием.

В *табл. 6* представлены сводные данные о значимо влияющих на клиническую эффективность факторах, изученных в исследовании.

Режим короткого применения ГК-терапии, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение ⩽ 7 сут. (группа 1) характеризовался выраженным противовоспалительным эффектом с наиболее значительным снижением СРБ с уменьшением гематологических воспалительных индексов и объема пораженной воспалительным процессом легочной ткани, а также минимальным нежелательным влиянием на обмен глюкозы и систему гемостаза.

В свою очередь, применение такого же по длительности, но отличного по дозе режима ГК-терапии, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение ⩽ 7 сут. (группа 2) приводила к менее клинически эффективным результатам. Данный режим хоть и сопровождался выраженным

Таблица 5. Показатели при выписке у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

Table 5. Discharge parameters in patients with COVID-19 depending on the dose and duration of glucocorticoid usage

Параметры	Группа 1 (n = 44) (6 мг/сут ⩽ 7 сут.)	Группа 2 (n = 58) (20 мг/сут ⩽ 7 сут.)	Группа 3 (n = 27) (пульс-терапия 3 сут.)	Группа 4 (n = 48) (6 мг/сут > 7 сут.)	Группа 5 (n = 23) (20 мг/сут > 7 сут.)	Значимость p
Количество койко-дней, абс., Me [Q1; Q3]	10,0 [12,0; 14,0]*	12,0 [14,0; 16,2]*	20,0 [22,0; 25,0]	14,0 [12,0; 20,2]*	17,0 [14,0; 24,0]	$p_{общ} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,009$ $p_{4/3} = 0,002$
Процент поражения легочной ткани, %, Me [Q1; Q3], M (±SD)	10,0 [0,0; 11,0]* 7,6 (±5,7)	10,0 [5,0; 10,0]* 7,7 (±4,1)	17,0 [11,0; 21,0] 15,8 (±8,5)	10,0 [0,0; 11,0]* 8,6 (±6,4)	12,0 [0,0; 20,0] 12,2 (±9,6)	$p_{общ} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{4/3} < 0,001$
Количество пораженных сегментов легких, абс., Me [Q1; Q3], M (±SD)	4,0 [0,0; 5,7] 3,1 (±2,6)	4,0 [1,7; 5,0] 3,8 (±3,0)	4,0 [2,0; 6,0] 4,0 (±2,7)	4,0 [0,0; 6,0] 3,2 (±2,5)	3,0 [0,0; 4,0] 2,3 (±2,0)	$p_{общ} = 0,2$

Примечание. $p_{общ}$ – статистическая значимость при сравнении 5 групп (критерий Краскела – Уоллиса). * Статистическая значимость при сравнении с группой 3 (критерий Манна – Уитни).

Таблица 6. Сводные данные о клинической эффективности различных режимов глюкокортикоидной терапии у пациентов с COVID-19

Table 6. Summary of clinical efficacy of various glucocorticoids therapy regimens in patients with COVID-19

Параметры	Группа 1 Доза, эквивалентная 6 мг/сут дексаметазона, ⩽ 7 сут.	Группа 2 Доза, эквивалентная 20 мг/сут дексаметазона, ⩽ 7 сут.	Группа 3 Пульс-терапия, 45–95 мг/сут, 3 сут.	Группа 4 Доза, эквивалентная 6 мг/сут дексаметазона, > 7 сут.	Группа 5 Доза, эквивалентная 20 мг/сут дексаметазона, > 7 сут.
Глюкоза венозной крови, Δ в сравнении с концентрацией при поступлении	+12%	+21%	+58%	+10%	+31%
Длительность гипергликемии, сут.	1,5	2,0	9,0	1,0	8,0
Доля пациентов с гипергликемией при выписке	59%	64%	85%	64%	96%
Гиперкоагуляция	↑	↑↑	↑↑↑↑	↑	↑↑↑
СРБ, Δ в сравнении с концентрацией при поступлении	-81%	-69%	-53%	-64%	-52%
Ферритин, Δ в сравнении с концентрацией при поступлении	-25%	-26%	-31%	-19%	-37%
Гематологические воспалительные индексы	↓↓↓	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓
Процент поражения легочной ткани, Δ в сравнении с СКТ при поступлении	-56%	-52%	-45%	-53%	-50%

Примечание. Δ – разница между показателем при поступлении и на фоне ГК терапии. ↑ – умеренное увеличение. ↑↑ – средневыраженное увеличение. ↑↑↑ – значительное увеличение. ↑↑↑↑ – крайне выраженное увеличение. ↓ – умеренное снижение. ↓↓ – средневыраженное снижение. ↓↓↓ – значительное снижение.↓↓↓↓ – крайне выраженное снижение.

противовоспалительным эффектом, однако уступал в этом дексаметазону 6 мг/сут и приводил к более выраженному нежелательному влиянию на метаболизм глюкозы и систему гемостаза: более длительная и выраженная гипергликемия и гиперкоагуляция.

Длительный режим ГК-терапии, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут. (группа 4) характеризовался практически схожими результатами с эквивалентным по дозе коротким 7-дневным режимом. Однако стоит отметить, что при длительном применении данного режима ГК-терапии чаще, чем при использовании короткого режима, у пациентов при выписке сохранялась гипергликемия и наблюдался более выраженный сдвиг в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

Длительный режим ГК-терапии, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут. (группа 5) оказался одним из двух худших режимов по клинической эффективности. Данный режим характеризовался слабым противовоспалительным эффектом: минимальное снижение СРБ, гематологических воспалительных индексов, уменьшение объема пораженной легочной ткани, однако выраженное снижение ферритина. Применение данного режима приводило к развитию сильных по выраженности нежелательных эффектов.

Режим пульс-терапии ГК, эквивалентной 47–94 мг/сут дексаметазона, в течение 3 сут. (группа 3) оказался режимом с минимальной клинической эффективностью. Из всех параметров, характеризующих противовоспалительный эффект, только ферритин максимально снижался, по снижению же остальных параметров (СРБ, гематологические воспалительные индексы, процент пораженной легочной ткани при выписке) данный режим уступил режимам, использованным в группе 1, группе 2, группе 4 и группе 5. Несмотря на применение в течение только 3 сут., режим пульс-терапии ГК вызывал максимально выраженные нежелательные эффекты (гипергликемия, гиперкоагуляция; значимо больше концентрация D-димера, короче АЧТВ) на фоне ГК-терапии, которые зачастую сохранялись на момент выписки пациента из стационара.

По результатам исследования установлено, что достаточный противовоспалительный эффект у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения обеспечивает доза ГК, эквивалентная 6–20 мг/сут дексаметазона (с оптимальным соотношением пользы и риска для пациента), что согласуется с современными публикациями [1, 3, 7, 26–28].

При этом следует отметить, что доза ГК, эквивалентная 6 мг/сут дексаметазона, не уступала в выраженности противовоспалительного эффекта дозе 20 мг/сут (по показателю «процент пораженной легочной ткани при выписке») и даже превосходила по выраженности снижения СРБ и гематологических воспалительных индексов. Однако доза ГК, эквивалентная 6 мг/сут дексаметазона, была ассоциирована с меньшим количеством и выраженностью нежелательных явлений, чем доза 20 мг/сут.

Применение ГК в дозе, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут. не сопровождалось увеличением противовоспалительного эффекта и было ассоциировано с большей частотой нежелательных явлений. Таким образом, в соответствии с нашими данными, а также данными других исследований оптимальная длительность использования ГК не должна превышать 7 сут. [17, 29–31].

Инициальное назначение либо эскалация ГК-терапии до дозы, эквивалентной > 20 мг/сут и тем более близкой к пульс-терапии, не определяет нарастание клинического эффекта, напротив, приводит к выраженным нежелательным реакциям и даже уступает по выраженности противовоспалительного действия дозе, эквивалентной ⩽ 20 мг/сут дексаметазона, парадоксально замедляя процесс разрешения воспаления в легких с удлинением сроков госпитализации.

ВЫВОДЫ

Режим применения ГК-терапии, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение ⩽ 7 сут. обладает наибольшей клинической эффективностью и является наиболее сбалансированным по критерию «польза – риск интервенции».

Режимы применения ГК-терапии, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение более 7 сут., а также пульс-терапии ГК, эквивалентной 47–94 мг/сут дексаметазона, в течение 3 сут. обладают меньшей клинической эффективностью. Целесообразность их применения является сомнительной, т. к. данные режимы не показали преимущества перед применением дексаметазона 6 мг/сут в течение ⩽ 7 сут.

Гематологические индексы (ИСНЛ, ИССРБЛ, СИВИ) оказались надежными маркерами для оценки динамики течения воспаления у пациентов с COVID-19 и контроля эффективности проводимой ГК-терапии.

Практические рекомендации. У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения рекомендовано применять дозу глюкокортикоида, эквивалентную 6 мг/сут, в течение 7–10 сут. либо эквивалентную 20 мг/сут дексаметазона не более 7 сут.

Не рекомендовано применение глюкокортикоидов в дозе, эквивалентной ⩾ 20 мг/сут дексаметазона, более 7 сут. и назначение пульс-терапии.

При отсутствии клинической эффективности от применения рекомендованных режимов ГК-терапии необходимо своевременно рассмотреть к назначению другие средства патогенетической (моноклональные антитела, ингибиторы янус-киназ) терапии, оценить возможность наличия значимых конкурентных заболеваний.

Рекомендовано в дополнение к принятым в клинической практике рутинным лабораторным маркерам воспаления (СРБ, ферритин, фибриноген) использовать гематологические воспалительные индексы: индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ), индекс соотношения моноцитов к лимфоцитам (ИСМЛ), индекс соотношения СРБ к лимфоцитам (ИССРБЛ), системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ).

Поступила / Received 29.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2024
Принята в печать / Accepted 20.02.2024

Список литературы / References

1. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Metzendorf M, Fischer A, Stegemann M et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11):CD014963. https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963.pub2.
2. Чугунов АА, Салухов ВВ, Данцева ОВ, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Болехан АВ, Аржавкина ЛГ. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский альянс*. 2021;9(1):43–51. https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51.
Chugunov AA, Salukhov VV, Dantseva OV, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Bolekhan AV, Arzhavkina LG. Some aspects of the use of glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronavirus infection. *Medical Alliance*. 2021;9(1):43–51. (In Russ.) https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51.
3. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;384(8):693–704. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436.
4. Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Чугунов АА, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Лахин РЕ и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии. *Медицинский совет*. 2021;(12):162–172. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172.
Salukhov VV, Kryukov EV, Chugunov AA, Kharitonov MA, Rudakov YV, Lakhin RE et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):162–172. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172.
5. Харитонов МА, Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Паценко МБ, Рудаков ЮВ, Богомолов АБ и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2021;(16):60–77. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77.
Kharitonov MA, Salukhov VV, Kryukov EV, Patsenko MB, Rudakov YuV, Bogomolov AB et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):60–77. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77.
6. Минаков АА, Вахлевский ВВ, Волошин НИ, Харитонов МА, Салухов ВВ, Тыренко ВВ и др. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии. *Медицинский совет*. 2023;17(4):141–153. https://doi.org/10.21518/ms2023-056.
Minakov AA, Vakhlevskii VV, Voloshin NI, Kharitonov MA, Salukhov VV, Tyrenko VV et al. Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):141–153. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-056.
7. Тришкин ДВ, Крюков ЕВ, Салухов ВВ, Котив БН, Садовников ПС, Андрейчук ЮВ, Чугунов АА. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесши новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(4):361–367. https://doi.org/10.15690/vramn1582.
Trishkin DV, Kryukov EV, Salukhov VV, Kotiv BN, Sadovnikov PS, Andreychuk YuV, Chugunov AA. A Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity after a New Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):361–367. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vramn1582.
8. Жукова ОВ, Каграманян ИН, Хохлов АЛ. Сравнительный анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании методик атрибутивной статистики и анализа межлекарственных взаимодействий. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):316–324. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324.
Zhukova OV, Kagramanyan IN, Khokhlov AL. Comparative analysis of drug efficacy in the treatment for COVID-19 severe forms, based on attribute-based statistic methods and analysis of drug interactions. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2020;8(5):316–324. (In Russ.) https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324.
9. Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, Wahlin RR et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807–1817. https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295.
10. Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV et al. COVID-19-associated ARDS treated with DEXamethasone (CoDEX): study design and rationale for a randomized trial. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(3):354–362. https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200063.
11. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: a preliminary report of a randomised clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173947. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173947.
12. Зайцев АА, Голухова ЕЗ, Мамалыга МЛ, Чернов СА, Рыбка ММ, Крюков ЕВ и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):88–91. https://doi.org/10.36488/cmac.2020.2.88-91.
Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, Chernov SA, Rybka MM, Kryukov EV et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Klinicheskaia Mikrobiologiia i Antimikrobnaia Khimioterapiia*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.) https://doi.org/10.36488/cmac.2020.2.88-91.
13. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Мацкеплишвили СТ, Краснова ТН, Малахов ПС и др. Пульс-Терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226.
Mareev VYu, Orlova YA, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Krasnova TN, Malahov PS et. al. Steroid pulse-therapy in patients with coronavirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226.
14. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochwerg B, Busby A et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2284–2296. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8.
15. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002808. https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020.
16. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):761–769. https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1.
17. Ssentongo P, Yu N, Voleti N, Reddy S, Ingram D, Chinchilli VM, Paules CI. Optimal Duration of Systemic Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2021;10(3):ofad105. https://doi.org/10.1093/ofid/ofad105.
18. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СВ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. 2023. 249 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf.
19. Elena C, Chiara M, Angelica B, Chiara M, Laura N, Chiara C et al. Hyperglycemia and Diabetes Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic and Diabetic Patients: Revision of Literature and Personal Considerations. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;19(15):1210–1220. https://doi.org/10.2174/1389201020666190102145305.
20. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. In: Page C, Barnes P (eds.). *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD*. Springer, Cham.; 2016. Vol. 237, pp. 171–196. https://doi.org/10.1007/164_2016_98.
21. Elnoby AS. Clinical Consideration of Glucocorticoids in COVID-19. *J Pharm Pract*. 2021;34(2):181–182. https://doi.org/10.1177/0897190020987124.
22. Салухов ВВ, Гуляев НИ, Дорохина ЕВ. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет*. 2020;(21):230–237. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237.
Salukhov VV, Gulyaev NI, Dorokhina EV. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in COVID-associated lung damage. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):230–237. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237.
23. McBane RD 2nd, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2467–2486. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.030.
24. Johns M, George S, Taburyanskaya M, Poon YK. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19. *J Pharm Pract*. 2022;35(4):626–637. https://doi.org/10.1177/0897190021998502.
25. Engel JJ, van der Made CI, Keur N, Setiabudiawan T, Röring RJ, Damoraki G et al. Dexamethasone attenuates interferon-related cytokine hyperresponsiveness in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2023;14:1233318. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1233318.
26. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СВ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. 2020. 236 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf.
27. Tan RSJ, Ng KT, Xin CE, Atan R, Yunos NM, Hasan MS. High-Dose versus Low-Dose Corticosteroids in COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(9):3576–3586. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.05.011.

28. Sinha S, Rosin NL, Arora R, Labit E, Jaffer A, Cao L et al. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):201–211. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01576-3.
29. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0111. https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000111.
30. Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID 19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):e8. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30530-0.
31. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P et al. Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114–2120. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Салухов**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Салухов, Н.И. Волошин**
Написание текста – **Н.И. Волошин**, **А.А. Минаков**
Сбор и обработка материала – **Н.И. Волошин, М.О. Прохорова, Т.А. Белякова, В.В. Кочукова**
Обзор литературы – **Н.И. Волошин, М.О. Прохорова, Т.А. Белякова, В.В. Кочукова**
Анализ материала – **В.В. Салухов, Н.И. Волошин, М.О. Прохорова**
Статистическая обработка – **Н.И. Волошин, А.А. Минаков**
Редактирование – **В.В. Салухов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Салухов**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Vladimir V. Salukhov, Nikita I. Voloshin**
Text development – **Nikita I. Voloshin, Alexey A. Minakov**
Collection and processing of material – **Nikita I. Voloshin, Maria O. Prokhorova, Tatyana A. Belyakova, Viktoria V. Kochukova**
Literature review – **Nikita I. Voloshin, Maria O. Prokhorova, Tatyana A. Belyakova, Viktoria V. Kochukova**
Material analysis – **Vladimir V. Salukhov, Nikita I. Voloshin, Maria O. Prokhorova**
Statistical processing – **Nikita I. Voloshin, Alexey A. Minakov**
Editing – **Vladimir V. Salukhov**
Approval of the final version of the article – **Vladimir V. Salukhov**

Информация об авторах:

Волошин Никита Игоревич, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0002-3880-9548; nikitavoloshin1990@gmail.com
Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; vlasaluk@yandex.ru
Минаков Алексей Александрович, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0003-1525-3601; minakom@mail.ru
Прохорова Мария Олеговна, курсант, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0009-0006-1382-641X; prohorova.masha@icloud.com
Белякова Татьяна Алексеевна, курсант, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0009-0004-6005-733X; tanyarus69@mail.ru
Кочукова Виктория Викторовна, курсант, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0009-0006-4042-5355; kochukova.vika@mail.ru

Information about the authors:

Nikita I. Voloshin, Adjunct of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3880-9548; nikitavoloshin1990@gmail.com
Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; vlasaluk@yandex.ru
Alexey A. Minakov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1525-3601; minakom@mail.ru
Maria O. Prokhorova, Cadet, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0009-0006-1382-641X; prohorova.masha@icloud.com
Tatyana A. Belyakova, Cadet, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0009-0004-6005-733X; tanyarus69@mail.ru
Viktoria V. Kochukova, Cadet, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0009-0006-4042-5355; kochukova.vika@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-152

Обзорная статья / Review article

Современный взгляд на использование тиоктовой кислоты в неврологической практике

Д.Х. Хайбуллина✉, https://orcid.org/0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru
Ю.Н. Максимов, https://orcid.org/0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru
А.Р. Хайбуллина, https://orcid.org/0000-0002-7948-2035, asya-kazan@mail.ru
Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме
Альфа-липоевая кислота (АЛК) является незаменимым кофактором для митохондриальных ферментов, мощным антиоксидантом, важной составляющей многих метаболических процессов. Большинство исследований АЛК сосредоточено именно на изучении ее антиоксидантных свойств. Ряд состояний – старение, атеросклероз, цирроз печени, сахарный диабет, различные типы полинейропатии, псориаз и другие могут существенно снижать уровень АЛК в организме. В статье проведен анализ современной литературы (107 источников, включая 17 систематических обзоров и метаанализов). Традиционно АЛК используется в комплексной терапии пациентов, страдающих диабетической и алкогольной полинейропатией. Однако анализ проведенных в мире исследований не ограничивается только этими двумя нозологическими формами. Применение АЛК в качестве адъювантной терапии при ряде состояний и заболеваний является обоснованным, что подтверждается клиническими исследованиями, систематическими обзорами и метаанализами. Во всех исследованиях оценивалась не только эффективность АЛК, но и ее безопасность и частота нежелательных явлений, и было показано, что АЛК обладает высоким профилем безопасности. АЛК обладает не только выраженным антиоксидантным действием, но также способностью хелатирования токсичных металлов, повышения внутриклеточного уровня глутатиона, снижения уровня глюкозы в крови, преодоления инсулинорезистентности, участия в метаболизме митохондрий, стимуляции выработки цАМФ, нормализации липидного профиля, снижения уровня маркеров воспаления и др. Исходя из положительного эффекта применения АЛК в лечении различных симптомов и нозологий, перечень показаний требует пересмотра, расширения и дополнения.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, диабетическая полинейропатия, туннельная нейропатия, воспаление, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, радикулопатия, полинейропатия, воспаление, COVID-19, атеросклероз

Для цитирования: Хайбуллина ДХ, Максимов ЮН, Хайбуллина АР. Современный взгляд на использование тиоктовой кислоты в неврологической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(5):70–81. https://doi.org/10.21518/ms2024-152.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern view on the use of alpha lipoic acid in neurological practice

Dina Kh. Khaibullina✉, https://orcid.org/0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru
Yuri N. Maksimov, https://orcid.org/0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru
Asiya R. Khaibullina, https://orcid.org/0000-0002-7948-2035, asya-kazan@mail.ru
Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract
Alpha lipoic acid (ALA) is an essential cofactor for mitochondrial enzymes, a powerful antioxidant, and an important component of many metabolic processes. Most research on ALA has focused specifically on its antioxidant properties. A number of conditions – aging, atherosclerosis, liver cirrhosis, diabetes mellitus, various types of polyneuropathy, psoriasis and others can significantly reduce the level of ALA in the body. The article analyzes modern literature (107 sources, including 17 systematic reviews and meta-analyses). Traditionally, ALA is used in complex therapy of patients suffering from diabetic and alcoholic polyneuropathy. However, the analysis of studies conducted around the world is not limited to these two nosological forms. The use of ALA as adjuvant therapy for a number of conditions and diseases is justified, as confirmed by clinical studies, systematic reviews and meta-analyses. All studies assessed not only the effectiveness of ALC, but also its safety and the incidence of adverse events and showed that ALC has a high safety profile. ALA has not only a pronounced antioxidant effect, but also the ability to chelate toxic metals, increase intracellular glutathione levels, reduce blood glucose levels, overcome insulin resistance, participate in mitochondrial metabolism, stimulate the production of cAMP, normalize the lipid profile, reduce the level of inflammatory markers, etc. Based on Because of the positive effect of using ALC in the treatment of various symptoms and nosologies, the list of indications requires revision, expansion and addition.

Keywords: alpha lipoic acid, diabetic polyneuropathy, tunnel neuropathy, inflammation, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, radiculopathy, polyneuropathy, inflammation, COVID-19, atherosclerosis

© Хайбуллина ДХ, Максимов ЮН, Хайбуллина АР, 2024

For citation: Khaibullina DKh, Maksimov YuN, Khaibullina AR. Modern view on the use of alpha lipoic acid in neurological practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):70–81. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-152.

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

ВВЕДЕНИЕ

Альфа-липоевая (липоевая, тиоктовая) кислота (АЛК) была открыта в 1937 г. E.E. Snell et al. [1]. Эсмонд Снелл – американский биохимик, всемирную известность которому принесли открытие фолиевой кислоты и работы по изучению биохимии витаминов группы В. В последующем L.J. Reed et al. было доказано участие АЛК в цикле Кребса и элиминации свободных радикалов в качестве коэнзима [2]. Химическая структура АЛК объясняет ее способность принимать участие в различных биохимических реакциях, связанных с окислительно-восстановительными процессами [3–5]. Многочисленные свойства АЛК – инактивирование свободных радикалов, хелатирование токсичных металлов, способность повышать внутриклеточный уровень глутатиона, снижение уровня глюкозы в крови, преодоление инсулинорезистентности, участие в метаболизме митохондрий, стимуляция выработки цАМФ и др. [4] вызывают интерес не только у ученых-теоретиков, но и у представителей практической медицины.

Природная АЛК представлена R-изомером, в то время как синтетическая форма является смесью R- и S-изомеров. В ряде работ было показано, что биодоступность R-АЛК выше, чем S-АЛК, что связано с различными путями метаболизма [6–9]. Считается, что R-АЛК является биологически активной формой, обладая большими возможностями в утилизации глюкозы, в то время как S-АЛК лучше связывается с глутатион редуктазой. В терапевтических целях используется смесь обеих форм. Отмечается, что биодоступность АЛК зависит от возраста. В молодом возрасте имеется тенденция к увеличению биодоступности обоих изомеров АЛК, в то время как у лиц пожилого возраста R-АЛК быстрее достигает максимальной концентрации в плазме, а биодоступность в целом более вариабельна у пожилых по сравнению с молодыми [10]. При этом гендерных различий между биодоступностью обоих изомеров не отмечается [11].

Учитывая важность липоевой кислоты в процессах метаболизма, в организме предусмотрен ее синтез в митохондриях различных тканей, а также экзогенный вариант ее восполнения с пищей [12–16]. При пероральном введении АЛК основная доля всасывания приходится на 12-перстную кишку [17]. У взрослых здоровых лиц эндогенный уровень АЛК колеблется в пределах от 1 до 25 нг/мл [18].

В процессе исследований взгляды на роль АЛК претерпевали значительные изменения. Если первоначально АЛК рассматривалась лишь в качестве незаменимого кофактора для митохондриальных ферментов, то с открытия ее антиоксидантного действия и до настоящего времени АЛК признается сильным антиоксидантом [3, 19]. Большинство последующих исследований АЛК сосредоточено именно на изучении ее антиоксидантных свойств. Однако в зависимости от типа окислительного стресса и физиологических условий, АЛК может выступать как в качестве антиоксиданта, так и прооксиданта [20]. Имеется мнение, что терапевтические механизмы АЛК в значительной мере связаны с изменениями транскрипции генов, запускающих синтез белков, которые принимают участие в реализации антиоксидантного механизма, а не с прямым антиоксидантным действием [21, 22]. Ряд состояний – старение, атеросклероз, цирроз печени, сахарный диабет, различные типы полинейропатии, псориаз и т. д. могут существенно снижать уровень АЛК в организме [5, 23–25].

Наиболее подробно терапевтический механизм действия АЛК изучен на примере диабетической полинейропатии. История данного исследования началась в 1966 г. в Германии [23]. В дальнейшем исследования продолжались на пациентах, страдающих сахарным диабетом, а также были подтверждены на экспериментальных моделях [18]. Увеличение уровня глюкозы в крови сопровождается повышением содержания продуктов гликирования, что носит название аутоокислительной гликолизации (АГ). Именно этот процесс приводит к повышению уровня свободных радикалов [26]. Также АГ снижает активность антиоксидантных энзимов. Связывание конечных продуктов АГ со специфическими рецепторами оболочки нервного волокна совместно с активацией нуклеарного фактора и нарушением кровоснабжения нерва с последующим развитием эндоневральной гипоксии лежит в основе механизма повреждения нервной ткани [27, 28]. Патологический процесс усугубляется гибелью шванновских клеток в связи с повышением уровня глюкозы [29].

Основным терапевтическим эффектом АЛК является способность к поглощению свободных радикалов. Также АЛК способствует регенерации глутатиона, витаминов С и Е и выступает в качестве их синергиста [5, 30]. АЛК участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислоты в качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов, уменьшая оксидативный стресс, снижает концентрацию глюкозы в крови и способствует преодолению инсулинорезистентности. Отдельными исследованиями показана роль АЛК в регенерации нервного волокна за счет стимуляции фактора роста нерва [31–33]. АЛК способна растворяться как в водной, так и в жировой среде, что делает ее универсальным антиоксидантом, имеющим возможность противостоять различным формам оксидантного стресса.

Показаниями к использованию АЛК, согласно инструкции производителя, являются алкогольная полинейропатия (G62.1) и диабетическая полинейропатия (G63.2). Однако вышеперечисленные свойства АЛК объясняют ее применение в лечении более широкого спектра заболеваний.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Как отмечалось ранее, терапевтический эффект АЛК наиболее изучен при лечении диабетической полинейропатии (ДПН) [32, 34–36]. ДПН – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД), которое характеризуется нарушением функции периферических нервов. Диагноз ДПН выставляется при условии исключения иных причин полинейропатии, что может быть достаточно затруднительным, учитывая наличие коморбидных или мультиморбидных состояний [37]. Особенно сложными для диагностики являются пациенты с сочетанной патологией, например, случаи когда у одного и того же пациента имеется ДПН и радикулопатия [38]. У пациентов с СД 1-го типа проявления ДПН выявляются в среднем через 5 лет после дебюта. При СД 2-го типа уже в дебюте у 10–15% пациентов имеются клинические проявления ДПН [39]. По мере прогрессирования СД число пациентов с ДПН также возрастает [40]. Клинические проявления ДПН варьируют от практически незаметных для пациента до выраженных, которые приводят к снижению качества жизни. В основе развития ДПН лежат несколько взаимосвязанных процессов: гипергликемия, окислительный стресс, активация перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов и др. Кроме того, у пациентов с СД отмечается снижение активности антиоксидантной системы организма. Таким образом, использование АЛК в лечении ДПН является патогенетически обусловленным. Эффективность ее применения в виде снижения негативной и позитивной неврологической симптоматики была многократно доказана клиническими исследованиями (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I, SYDNEY II, NATHAN II) [41–43], в том числе рандомизированными, плацебоконтролируемыми [44–46], а также данными систематических обзоров и метаанализов [35, 47–49].

Так, G.L. Ran et al. провели метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 1153, которые были разделены на 3 группы в зависимости от получаемой терапии (АЛК, эпалрестат и мекобаламин в качестве монотерапии, двойной или тройной терапии). Авторы сделали вывод, что при ДПН тройная комбинированная терапия может быть более эффективной, чем монотерапия или двойная терапия [50]. К аналогичным выводам пришли и авторы метаанализа 20 исследований, посвященных монотерапии АЛК и эпалрестатом и комбинированной терапии этими же препаратами [51]. J.K. Frediani et al. также рекомендуют использование АЛК в терапии ДПН на основании анализа 40 исследований, изучавших эффективность диеты, витаминотерапии, АЛК и пищевых добавок в лечении хронической нейропатической боли у взрослых [52]. В то же время авторы одного из обзоров указывают, что АЛК, вероятно, оказывает незначительное влияние или вообще не влияет на симптомы нейропатии, но при этом считают необходимым продолжить дальнейшие исследования [53]. В другом проспективном одноцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании приняли участие 200 пациентов с ДПН, из которых 100 пациентов получали АЛК в качестве дополнительной терапии перорально в суточной дозе 1200 мг за 2 приема на протяжении 6 мес., а 100 пациентов – плацебо в течение того же времени [54]. В качестве инструмента оценки эффективности лечения применялись различные шкалы, оценка проводилась перед началом лечения, через 1, 3 и 6 мес. от начала терапии. Пациенты, получавшие АЛК, имели значительно лучшие результаты по всем оцениваемым параметрам. Нежелательные явления в виде легкой тошноты наблюдалась у 6 человек, при этом все пациенты продемонстрировали высокую приверженность терапии и не прервали участие в исследовании. На основании анализа полученных результатов авторы сделали вывод, что добавление в схему лечения ДПН пероральной формы АЛК в суточной дозе 1200 мг, разделенной на 2 приема курсом продолжительностью 6 мес. является эффективным, безопасным и хорошо переносимым.

ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Ряд исследований посвящен изучению эффективности применения АЛК в составе комплексной терапии при сосудистых заболеваниях головного мозга и сопутствующих когнитивных нарушениях. У больных дисциркуляторной энцефалопатией 1–2-й степени отмечалось регрессирование астении, вестибулярных нарушений, пирамидной симптоматики [55, 56]. Положительное влияние АЛК на когнитивные функции наблюдалось у пациентов с СД 2-го типа [57].

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Лечение нейропатической боли является актуальной проблемой неврологии. Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, продолжаются поиски наиболее оптимальных сочетаний препаратов. Одно из последних исследований, посвященных данному вопросу, – рандомизированное двойное слепое исследование эффективности монотерапии АЛК и прегабалином, а также их комбинацией у пациентов с нейропатической болью. Из 55 рандомизированных участников у 20 была выявлена диабетическая нейропатия, у 19 – нейропатия тонких волокон и у 16 – другие нейропатии. Оценивались средняя ежедневная интенсивность боли, качество жизни, сон, побочные эффекты и некоторые другие показатели. По мнению авторов, исследование демонстрирует превосходство прегабалина над АЛК в качестве монотерапии и не доказывает увеличения эффективности от сочетания АЛК с прегабалином для лечения нейропатической боли [58].

АЛКОГОЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

В лечении алкогольной полинейропатии АЛК рассматривается как этиотропный препарат. Около 70% пациентов с алкогольной полинейропатией отмечали снижение болевого синдрома и чувствительных нарушений после

терапии АЛК [59]. При сравнении эффективности с тиамином было показано преимущество АЛК по клиническим и нейрофизиологическим показателям [60]. Экспериментально были получены доказательства способности АЛК значительно снижать нейротоксичность и предотвращать индуцированное этанолом внутриклеточное окисление белков [61].

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ, ВЫЗВАННЫЕ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

У онкологических больных встречается периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией. Патофизиология данного состояния плохо изучена, и существует проблема его терапии и/или профилактики. В работе S. Dinicola et al. обсуждается использование АЛК и L-ацетил-карнитина в качестве профилактических препаратов и указывается на необходимость дальнейших исследований [62]. Возможность применения АЛК с целью профилактики нейропатии при химиотерапии паклитакселом и доксорубицином у пациенток с раком молочной железы изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом проспективном исследовании [63]. Пациентки были разделены на 2 равные группы, одна из которых помимо химиотерапии получала 600 мг АЛК 1 раз в день в течение 6 мес., а 2-я группа с аналогичной химиотерапией получала плацебо. По сравнению с плацебо АЛК вызывала значительное снижение проявлений нейропатии, а также приводила к достоверному снижению сывороточных уровней натрийуретического пептида головного мозга, фактора некроза опухоли-альфа, малонового диальдегида и нейротензина ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что АЛК может использоваться в качестве адъювантной терапии для профилактики и лечения нейропатии, связанной с химиотерапией, у женщин с раком молочной железы.

В лечении пациентов с колоректальным раком широко используется противоопухолевый препарат оксалиплатин, одним из побочных действий которого является развитие периферической нейропатии. Учитывая, что в основе оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии также лежит окислительный стресс, было проведено экспериментальное исследование эффективности АЛК и эпалрестата на модели рыбок данио. Рыбки данио были поделены на 3 группы, которые обрабатывались оксалиплатином, оксалиплатином в сочетании с эпалрестатом и оксалиплатином в сочетании с АЛК соответственно. С помощью конфокального микроскопа оценивалось количество бифуркаций аксонов в дистальном нервном окончании, а используя иммуногистохимические анализировали образование синапсов на окончаниях сенсорных нервов. Результаты проведенного исследования показали, что АЛК и эпалрестат обладают защитным действием, тем самым снижают риск развития оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии у рыбок данио, что в дальнейшем можно использовать в разработке схем лечения данного осложнения [64].

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Увеличение продолжительности жизни в мире привело к повышению нейродегенеративных заболеваний. Увеличение продолжительности жизни в мире привело к росту числа пожилых людей, а также распространенности и бремени возрастных болезней, таких как сердечно-сосудистые, рак, неалкогольный жировой гепатоз, сахарный диабет, нейродегенеративные заболевания и деменция. Повышение риска возрастных заболеваний связано с дефицитом отдельных питательных веществ (незаменимых и несущественных биофакторов) в стареющем организме. Примерами таких биофакторов являются жирные кислоты омега-3, пищевые волокна, α-токоферол, витамин D, тиамин, фолиевая кислота, АЛК. Данный список потенциально полезных биофакторов для профилактики и лечения возрастных заболеваний не является исчерпывающим и требует дополнения [65].

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Одним из прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний пожилого возраста является болезнь Альцгеймера (БА), которая сопровождается нарастающей деменцией. В основе патоморфологических изменений при БА лежит накопление нейрофибриллярных клубков внутри нейронов и аномальное отложение пептида β-амилоида. В патогенезе БА значимую роль играют митохондриальные дисфункции, приводящие к нарушениям биоэнергетических свойств клетки. F. Dieter et al. в эксперименте исследовали влияние АЛК на митохондриальную дисфункцию, используя клеточную модель БА. Полученные результаты показали, что АЛК усиливает митохондриальный мембранный потенциал, что приводит к повышению уровня аденозинтрифосфата (АТФ), являющегося индикатором улучшения функции митохондрий [66]. Продолжаются работы над лекарственными препаратами, обладающими нейропротективным эффектом [67], изучается возможность применения АЛК в лечении БА с учетом ее способности предотвращать избыточное образование свободных радикалов, регулировать метаболизм, производство энергии и биогенез митохондрий [68, 69].

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к стойкой инвалидизации пациентов. Различают несколько вариантов течения заболевания. Самым частым вариантом является ремитирующий тип течения, который неизбежно трансформируется во вторично-прогрессирующее течение с обострениями и без обострений, реже встречается первично-прогрессирующее течение заболевания, также с обострениями и без них. Оценку тяжести обострений и инвалидизации принято оценивать по расширенной шкале инвалидизации EDSS. Кроме патогенетической терапии рассеянного склероза препаратами, изменяющими течение рассеянного

склероза (ПИТРС), а также терапии купирования обострений глюкокортикостероидами, активно используется метаболическая терапия, включающая в себя антиоксидантные и нейропротективные препараты, в том числе АЛК. Их применение объясняется теорией патогенеза РС «outside-in», построенной на предположении, что аутореактивные Т-клетки взаимодействуют с эндотелиальными и другими клетками гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а после встречи с аутоантигеном начинают активно пролиферировать, секретировать провоспалительные цитокины, что приводит к повышению проницаемости ГЭБ с последующей миграцией моноцитов, макрофагов, В-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов и развитию процессов демиелинизации и нейродегенерации. Указанные процессы сопровождаются образованием большого количества активных форм кислорода, высвобождением матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), растворимой внутриклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1), что отражает процессы активного оксидативного стресса, который не только повреждает клетки ЦНС, но способствует более активной миграции Т-клеток и моноцитов в ЦНС.

Несколько работ показали значимое снижение уровней ММР-9, sICAM-1 как при применении ПИТРС, так и при применении АЛК [70, 71]. Согласно систематическому обзору и метаанализу, антиоксидантная и противовоспалительная эффективность АЛК в лечении РС показана в нескольких работах. В модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей, АЛК ингибировала активность иммунных клеток и воспалительной инфильтрации в ЦНС, снижала миграцию клеток через ГЭБ, повышала целостность последнего, способствовала увеличению популяции олигодендроцитов и регенерации нейронов. Сообщалось, что у пациентов с РС на фоне применения АЛК оставался стабильным или снижался показатель EDSS, однако, данный факт требует более детального исследования в связи с некоторыми особенностями выборки пациентов. Примечательно исследование, в котором было показано, что у 39 пациентов с РС на фоне лечения АЛК было отмечено уменьшение количества новых и увеличивающихся бляшек при проведении МРТ головного мозга, что косвенно свидетельствует о противорецидивном влиянии препарата [72].

Исследовалось и влияние АЛК на течение обострения заболевания. В исследовании приняли участие 42 пациента с длительностью обострения РС 10 дней на момент госпитализации. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе проводилась стандартная терапия метилпреднизолоном в суточной дозе 1000 мг в течение 5 дней, а во 2-й группе к стандартному лечению было добавлено внутривенное введение АЛК в суточной дозе 600 мг в течение 5 дней с последующим переводом на пероральный прием в той же дозе в течение 5 нед. Степень инвалидизации по расширенной шкале EDSS на момент начала терапии была выше во 2-й группе. Согласно результатам, более выраженная положительная динамика по показателям EDSS наблюдалась в группе пациентов с АЛК. Такая динамика сохранялась не только в острый период на протяжении 14 дней, но и в последующие 4 нед. При этом была отмечена хорошая переносимость АЛК и высокая приверженность терапии со стороны всех пациентов [73].

Как уже отмечалось, при РС параллельно с аутоиммунным воспалением идет процесс нейродегенерации. В доказательство влияния АЛК на процессы нейродегенерации, вызываемые митохондриальной дисфункцией и оксидативным повреждением, представлены данные некоторых исследований. Так, в одном из слепых плацебо-контролируемых исследований, где пациенты со вторично-прогрессирующим РС длительно принимали АЛК в суточной дозе 1200 мг, продемонстрировано, что степень атрофии головного мозга в исследуемой группе была в 3 раза меньше по сравнению с контрольной [74]. Часто при прогрессирующих формах РС встречаются стойкие нарушения функции ходьбы, отчасти вызванные нарушением координации движений, что значительно снижает качество жизни пациентов. Проведено 2-летнее двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включавшее 21 участника со вторично-прогрессирующим РС (ВПРС). Все пациенты группы соответствовали следующим критериям: доказанное прогрессирование инвалидизации (EDSS ⩽ 6), отсутствие обострений в течение последних 5 лет, способность выполнить тест ходьбы на 25 футов без поддержки, получение терапии глатирамер ацетатом, интерфероном бета-1б либо отсутствие терапии. Оценку проводили при помощи теста «Time up and Go» (оценка мобильности, статического и динамического равновесия). Результаты показали, что у пациентов с ВПРС прием АЛК в суточной дозе 1200 мг способен сохранить функцию ходьбы, в том числе за счет улучшения некоторых показателей функции равновесия, особенно при исходно более низких показателях EDSS [75].

КОМПРЕССИОННЫЕ РАДИКУЛОПАТИИ

Применение антиоксидантной терапии, в том числе АЛК, в лечении компрессионной радикулопатии имеет множество примеров [76–78]. В проспективном обсервационном исследовании оценивалась эффективность реабилитации молодых пациентов (n = 128) с дискогенной радикулопатией. Выборка была поделена на 3 группы. Первая группа получала комбинированную терапию, включавшую протокол немедикаментозной реабилитации и ежедневный прием 600 мг АЛК, 1000 мг ацетил-L-карнитина, 50 мг ресвератрола и 800 мг холекальциферола в течение 30 дней; 2-я группа получала только немедикаментозную терапию в рамках указанного протокола и 3-я группа получала медикаментозную терапию аналогично первой без физических методов реабилитации. Клиническая оценка проводилась перед началом лечения (Т0), через 30 дней от начала лечения (Т1) и через 60 дней после окончания лечения (Т2). В качестве инструментов оценки применялись следующие шкалы: числовая рейтинговая шкала, опросник Освестри, шкала оценки качества жизни. Также всем пациентам проводилось стабилометрическое исследование. Комбинированная терапия продемонстрировала статистически лучшие результаты по сравнению с другими группами на этапе Т1 по боли ($p < 0,05$), степени нарушения жизнедеятельности ($p < 0,05$) и качеству жизни ($p < 0,05$);

на этапе Т2 – только по боли ($p < 0,05$) и качеству жизни ($p < 0,05$). Из анализа данных стабилометрической оценки наблюдалось статистически значимое улучшение только в 1-й группе на этапе Т2 ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами. Полученные результаты позволили сделать вывод об эффективности комплексного использования АЛК, ацетил-L-карнитина, ресвератрола и холекальциферола в сочетании с немедикаментозными методами в терапии дискогенной радикулопатии [79].

Оценка эффектности использования АЛК в качестве адъювантной терапии при применении пульсовой радиочастотной абляции для лечения хронической пояснично-крестцовой радикулопатии обсуждается в работе K.A. Abdelrahman et al., в которой 120 пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией были распределены на 2-й группы. Пациентам обеих групп была проведена пульсовая радиочастотная абляция, в дополнение к которой пациенты 2-й группы получали АЛК перорально в суточной дозе 1800 мг в 3 приема в течение 3 нед., затем в суточной дозе 600 мг еще в течение 2 нед. Оценка проводилась с использованием числовой аналоговой шкалы боли и опросника Освестри. Лучшие результаты наблюдались у пациентов 2-й группы через 3 и 6 мес. после вмешательства [80].

Помимо клинических исследований эффективность применения АЛК в лечении компрессионно-ишемической радикулопатии показана в экспериментах на животных моделях [81, 82].

ТУННЕЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ СРЕДИННОГО НЕРВА

Туннельная нейропатия срединного нерва (синдром запястного канала) характеризуется ишемией нерва, эндоневральным отеком, венозным стазом и последующими метаболическими изменениями. Существует два подхода к решению проблемы: хирургический (декомпрессия нерва) и консервативный. Причем использование хирургического лечения не исключает последующего применения медикаментозной терапии в послеоперационном периоде. В двойное слепое проспективное рандомизированное контролируемое исследование было включено 64 пациента с верифицированным синдромом запястного канала. Всем пациентам была проведена хирургическая декомпрессия срединного нерва, после чего половина пациентов получала АЛК в течение 40 дней, другая половина – плацебо. Оценивалось наличие приступов боли, потребность применения анальгетиков, показатели Бостонского опросника оценки карпального туннельного синдрома, также проводилось электронейромиографическое исследование через 3 мес. после операции. По результатам исследования, АЛК не оказала существенного улучшения скорости проведения импульса по нерву и не повлияла на показатели Бостонского опросника оценки карпального туннельного синдрома. Однако в группе, получавшей АЛК, было отмечено статистически значимое снижение частоты приступов послеоперационной боли. Также была отмечена хорошая переносимость АЛК. Авторы рассмотрели возможность использования АЛК в качестве стандартной послеоперационной терапии после хирургической декомпрессии срединного нерва в запястном канале при условии подтверждения полученных результатов в более крупных исследованиях [83]. Более впечатляющие результаты получили авторы рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, которые пришли к выводу, что курсовое введение АЛК, начатое за 1 мес. до хирургической декомпрессии и продолженное в течение 2 мес. после нее, значимо улучшает клинические и нейрофизиологические результаты [84].

В другом исследовании изучалось влияние АЛК на интенсивность болевого синдрома при терапевтическом лечении синдрома запястного канала. В исследовании приняли участие 115 пациентов, поделенных на 3 группы. Всем участникам исследования проводились ортезирование запястья и физиотерапевтические процедуры. Пациенты 2-й группы дополнительно получали АЛК перорально, а пациентам 3-й группы стартовая терапия АЛК проводилась внутривенным введением с последующим переходом на пероральный прием. Все пациенты были обследованы до начала лечения, а также спустя 1 и 3 мес. от начала терапии. Анализ полученных результатов выявил значительное преимущество комбинированного введения АЛК по сравнению с пациентами, которые получали АЛК только перорально или не получали ее вообще [85].

Еще одно проспективное рандомизированное контролируемое открытое исследование ставило целью оценку роли R-изомера АЛК у 134 пациентов, страдающих синдромом запястного канала легкой и средней степени тяжести. Группа А получала R-АЛК в дозировке 600 мг в день в течение 60 дней, группа В – контрольная, препарат не получала. В группе А наблюдалось статистически значимое уменьшение боли по сравнению с контрольной группой. Бостонский опросник оценки карпального туннельного синдрома значительных улучшений по другим симптомам и функциям не выявил. Тем не менее, авторы пришли к выводу, что курсовое лечение синдрома запястного канала легкой и средней степени тяжести R-АЛК в течение 2 мес. приводит к положительным краткосрочным результатам, даже при рассмотрении хирургической декомпрессии нерва в качестве методики выбора [86].

ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление является универсальной реакцией организма на повреждение вне зависимости от причины, которая может носить как эндогенный, так и экзогенный характер. К маркерам воспаления относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α). Ряд метаанализов, проведенных по исследованиям клинических испытаний, опубликованным в базах данных PubMed, ISI, Web of Science, Кокрановской библиотеки и Scopus, был посвящен изучению влияния АЛК на маркеры воспаления. В одном из систематических анализов, проведенном в 2018 г., было изучено 508 источников, из которых 11 были включены в метаанализ [87]. Полученные результаты показали влияние АЛК на уровень СРБ в виде его значительного снижения

с выраженной гетерогенностью между выбранными исследованиями. Анализ показал, что АЛК может значительно снизить уровень СРБ в сыворотке, при исходном уровне более 3 мг/л и при продолжительности курса более 8 нед. Также был сделан вывод, что АЛК способна снижать уровень СРБ только у пациентов, не страдающих диабетом.

В другом метаанализе, проведенном после систематического поиска в тех же базах данных, использовалась модель случайных эффектов для изучения влияния АЛК на уровень СРБ в крови. Общее количество участников в 16 исследованиях составило 1040, из которых 515 получали АЛК, а 525 – плацебо. Продолжительность исследований составляла от 1,5 до 52 нед. В большинстве включенных исследований суточная доза АЛК была равной 600 мг, но в 6 исследованиях использовались другие суточные дозы – 300, 400, 800, 900 и 1200 мг. Мета-регрессионный анализ показал, что продолжительность приема АЛК играет ключевую роль в снижении уровня СРБ, оптимальной является длительность в 12 нед. или менее, что указывает на кратковременное и преходящее влияние АЛК на уровни СРБ. Наибольший эффект достигался при суточной дозе в 600 мг, что подтверждалось статистически значимым снижением СРБ. В исследованиях, где АЛК вводилась в более высоких или меньших дозах, не наблюдалось значительного снижения уровней СРБ, что указывает на возможную U-образную кривую действия АЛК [88].

Если результаты приведенных систематических обзоров и метаанализов однозначно подтверждают способность АЛК снижать уровень маркеров воспаления в сыворотке крови, то взгляды на зависимость «доза – эффективность» противоречивы. В 2023 г. были опубликованы данные систематического обзора и метаанализа 20 рандомизированных контролируемых исследований с общим размером выборки 947 участников по изучению эффективности АЛК в зависимости от применяемой дозы. Для оценки размера эффективности рассчитывали средневзвешенные различия и 95%-ный доверительный интервал, неоднородность между исследованиями оценивалась с использованием Q-критерия Кокрана. Зависимость «доза – эффективность» оценивалась с использованием дробного полиномиального моделирования. Результаты метаанализа показали, что добавление АЛК к базовой терапии значительно снижает уровень СРБ и концентрации TNF-α. Никаких признаков отклонения от линейности между дозой и продолжительностью приема АЛК в отношении концентрации СРБ, IL-6 и TNF-α в сыворотке обнаружено не было. Был сделан вывод, что добавление АЛК к базовой терапии снижает уровень маркеров воспаления, не имея доказательств нелинейной связи с дозой или продолжительностью лечения [89].

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Прошедшая пандемия COVID-19 стимулировала исследования в области применения АЛК для лечения клинических проявлений коронавирусной инфекции как при остром, так и при хроническом течении. В работе G. Pagano et al. обсуждается защитное действие АЛК, коэнзима Q10 и карнитина при ряде хронических заболеваний, многократно описанное в научной литературе. Авторы делают вывод о возможности применения указанных митохондриальных нутриентов в качестве компонентов адъювантной терапии, направленной на противодействие окислительному стрессу при сепсисе и других острых заболеваниях, включая пневмонию, связанную с COVID-19 [90, 91].

Несмотря на большое количество имеющихся данных о молекулярных механизмах цитокинового шторма и полиорганной недостаточности, возникающих при многих нозологиях, в случае COVID-19 информация ограничена. Цитокиновый шторм, наблюдаемый у пациентов с тяжелым течением COVID-19, способствует разрушению эндотелия, что приводит к острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и смерти. В связи с этим изучалась возможная роль АЛК и пальмитоилэтаноламида (ПЭА) в противодействии механизмам перепроизводства активных форм кислорода (АФК) и воспалительных цитокинов. В качестве модели *in vitro* были использованы стимулированные липополисахаридом (ЛПС) эпителиальные клетки легких человека, которые имитировали молекулярный паттерн, связанный с патогеном, и воспроизводили клеточные сигнальные пути при синдроме цитокинового шторма. В этой модели острого повреждения легких исследовалось влияние комбинированного воздействия АЛК и ПЭА на цитокиновый шторм. Результаты показали, что комбинация АЛК и ПЭА может снижать уровни АФК и оксида азота, воздействуя на основные цитокины при воспалении, вызванном COVID-19. Эта работа впервые открыла новую стратегию противодействия воспалительному повреждению, связанному с COVID-19, путем восстановления каскадной активации иммунного ответа [92].

Хроническое течение COVID-19 отличается от острого и имеет характеристики, сходные с синдромом хронической усталости. Целью проспективного наблюдательного исследования было изучение влияния комбинации коэнзима Q10 и АЛК на клинические проявления хронической коронавирусной инфекции. Пациенты в количестве 174 человек с хроническим течением COVID-19 были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n = 116) получали в качестве лечения комбинацию коэнзима Q10 с АЛК, в то время как пациенты 2-й группы (n = 58) никакого лечения не получали. Результаты оценивались по шкале FSS (Fatigue Severity Scale). Положительный результат был получен у 62 (53,5%) пациентов основной группы и у 2 (3,5%) пациентов контрольной группы. Однако авторы указывают на необходимость подтверждения результатов посредством двойного слепого плацебоконтролируемого исследования большей продолжительности [93].

Одним из признанных проявлений COVID-19 является потеря обоняния. Оценка влияния АЛК на восстановление утраченного обоняния было целью следующего исследования. В это рандомизированное контролируемое исследование были включены 128 взрослых пациентов,

у которых наблюдалась стойкая потеря обоняния в течение более 3 мес. после заражения COVID-19. Участники были случайным образом разделены на 2 группы, одна из которых получала лечение в виде обонятельной тренировки и АЛК, а вторая – обонятельную тренировку и плацебо. Длительность терапии составила 12 нед. Обонятельную дисфункцию оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и теста Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). Обе группы улучшили показатели ВАШ и CCCRC. Не было выявлено существенных различий между группами, тем не менее показатели основной группы несколько превышали показатели группы сравнения. В целом наблюдалось значительное улучшение обонятельной функции у пациентов обеих групп. Однако, учитывая отсутствие существенной разницы между результатами в группах, авторы считают, что дополнительное введение в терапевтическую схему АЛК не имеет преимуществ перед только обонятельной тренировкой [94].

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ

Антиоксидантные свойства АЛК побуждают исследователей к поиску возможного использования препарата в комплексной терапии широкого спектра заболеваний, выходящих за рамки инструкции по применению и имеющихся на сегодняшний день клинических рекомендаций. В частности, в статье N.R. Indika et al. обсуждается возможность применения витаминов, минералов и кофакторов, включая АЛК, в коррекции расстройств аутистического спектра у детей. В качестве обоснования их использования авторы приводят данные о дефиците витаминов и ионов металлов, необходимых для функционирования нейромедиаторов [95]. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном A. Abu-Zaid et al. изучалось влияние АЛК на различные кардиометаболические факторы риска и гормональные параметры у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Было показано, что добавление АЛК в схему терапии улучшает некоторые гормональные показатели и является эффективной дополнительной терапией для лечения женщин с СПКЯ [96].

Также выявлено влияние АЛК на липидный профиль, мужское бесплодие, потерю веса, гликемический контроль и функцию почек у пациентов с диабетической нефропатией [97–100].

Диабетическая ретинопатия и синдром сухого глаза – проблема, с которой сталкиваются пациенты с СД. Экспериментальные исследования продемонстрировали положительное влияние АЛК при синдроме сухого глаза и диабетической ретинопатии за счет снижения экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 в эпителиальных клетках роговицы и уменьшения окислительного стресса. Есть данные, что АЛК с генистеином и витаминами могут защищать клетки сетчатки и снижать воспалительный эффект у пациентов с диабетом [101].

В ряде исследований сообщалось о влиянии АЛК на показатели ожирения – вес, индекс массы тела, окружность талии, соотношение окружности талии к окружности бедер и жировую массу, в то время как влияние дозы и продолжительности приема АЛК на данные показатели описано в единственном метаанализе [102].

Несомненный интерес представляют систематический обзор и метаанализ оценки влияния АЛК на липидный профиль. Уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке были значительно ниже у субъектов, получавших АЛК, по сравнению с контрольной группой, при этом существенных изменений не обнаружено для липопротеинов высокой плотности. АЛК снижала уровни триглицеридов в сыворотке как в диабетических, так и в недиабетических группах по сравнению с контрольной группой. Данный метаанализ показал способность АЛК благоприятно влиять на липидный профиль. Однако авторы считают, что для подтверждения полученных результатов необходимы дополнительные исследования [103].

БЕЗОПАСНОСТЬ АЛК

Изучение безопасности применения АЛК входило практически во все приведенные выше исследования. Кроме того, в 2020 г. были опубликованы результаты систематического обзора литературы и метаанализа доступных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, посвященных изучению профиля безопасности АЛК. Были объединены данные 71 клинического исследования, включающего 155 групп лечения, в которые вошли 4 749 пациентов, из которых 2 558 получали лечение АЛК, а 2 294 – плацебо. Метаанализ показал, что прием АЛК не вызывал риска развития каких-либо нежелательных явлений. Применение АЛК было безопасным даже в подгруппах, имеющих риски по курению, сердечно-сосудистым заболеваниям, диабету, беременности, неврологическим расстройствам, ревматическим заболеваниям, тяжелой почечной недостаточности, а также в детском и подростковом возрасте [104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая информацию, полученную в результате анализа большого массива научной литературы, можно сделать следующие выводы.

АЛК обладает не только выраженным антиоксидантным действием, но также способностью хелатирования токсичных металлов, повышения внутриклеточного уровня глутатиона, снижения уровня глюкозы в крови, преодоления инсулинорезистентности, участия в метаболизме митохондрий, стимуляции выработки цАМФ, нормализации липидного профиля, снижения уровня маркеров воспаления и др.

Показания к применению препаратов АЛК, зарегистрированных в РФ, ограничены диабетической и алкогольной полинейропатиями.

Исходя из положительного эффекта применения АЛК в лечении различных симптомов и нозологий, перечень показаний требует пересмотра, расширения и дополнения.

Поступила / Received 29.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2024
Принята в печать / Accepted 28.03.2024

Список литературы / References

1. Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem J.* 1937;31(10):1789–1799. https://doi.org/10.1042/bj0311789.
2. Reed LJ, DeBusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS Jr. Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science.* 1951;114(2952):93–94. https://doi.org/10.1126/science.114.2952.93.
3. Reed LJ. The chemistry and function of lipoic acid. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem.* 1957;18:319–347. https://doi.org/10.1002/9780470122631.ch8.
4. Усачева АМ, Черников АВ, Карманова ЕЕ, Брусков ВИ. Фармакологические аспекты применения липоевой кислоты (обзор). *Химико-фармацевтический журнал.* 2021;55(11):9–17. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-11-9-17.
   Usacheva AM, Chernikov AV, Karmanova EE, Bruskov VI. Pharmacological aspects of the use of lipoic acid (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2021;55(11):9–17. (In Russ.) https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-11-9-17.
5. Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, Grasso S, Tomassoni D, Anfuso CD et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res.* 2017;66(11):947–959. https://doi.org/10.1007/s00011-017-1079-6.
6. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(11):1257–1267. https://doi.org/10.1177/0091270003258654.
7. Uchida R, Okamoto H, Ikuta N, Terao K, Hirota T. Investigation of Enantioselective Membrane Permeability of α-Lipoic Acid in Caco-2 and MDCKII Cell. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):155. https://doi.org/10.3390/ijms17020155.
8. Kobayashi Y, Ito R, Saito K. Enantiomeric determination of α-lipoic acid in urine by LC/MS/MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;166:435–439. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.01.042.
9. Lechner S, Steimbach RR, Wang L, Deline ML, Chang YC, Fromme T et al. Chemoproteomic target deconvolution reveals Histone Deacetylases as targets of (R)-lipoic acid. *Nat Commun.* 2023;14(1):3548. https://doi.org/10.1038/s41467-023-39151-8.
10. Keith DJ, Butler JA, Bemer B, Dixon B, Johnson S, Garrard M et al. Age and gender dependent bioavailability of R- and R,S-α-lipoic acid: a pilot study. *Pharmacol Res.* 2012;66(3):199–206. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.05.002.
11. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D et al. Insights on the Use of α-Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules.* 2019;9(8):356. https://doi.org/10.3390/biom9080356.
12. Booker SJ. Unraveling the pathway of lipoic acid biosynthesis. *Chem Biol.* 2004;11(1):10–12. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2004.01.002.
13. Morikawa T, Yasuno R, Wada H. Do mammalian cells synthesize lipoic acid? Identification of a mouse cDNA encoding a lipoic acid synthase located in mitochondria. *FEBS Lett.* 2001;498(1):16–21. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02469-3.
14. Sulo P, Martin NC. Isolation and characterization of LIP5. A lipoate biosynthetic locus of Saccharomyces cerevisiae. *J Biol Chem.* 1993;268(23):17634–17639. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8349643.
15. Thomsen-Zieger N, Schachtner J, Seeber F. Apicomplexan parasites contain a single lipoic acid synthase located in the plastid. *FEBS Lett.* 2003;547(1-3):80–86. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00673-2.
16. Gueguen V, Macherel D, Jaquinod M, Douce R, Bourguignon J. Fatty acid and lipoic acid biosynthesis in higher plant mitochondria. *J Biol Chem.* 2000;275(7):5016–5025. https://doi.org/10.1074/jbc.275.7.5016.
17. Amenta F, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Navia AM, Ngouadjeu Ngnintedem MA et al. Ex-vivo absorption study of lysine R-lipoate salt, a new pharmaceutical form of R-ALA. *Eur J Pharm Sci.* 2018;118:200–207. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.03.025.
18. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(1-2):359–378. https://doi.org/10.1016/s0891-5849(96)00269-9.
19. Wang JQ, Ling X, Wang HJ, Chen FE. α-Lipoic acid chemistry: the past 70 years. *RSC Adv.* 2023;13(51):36346–36363. https://doi.org/10.1039/d3ra07140e.
20. Cakatay U. Pro-oxidant actions of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Med Hypotheses.* 2006;66(1):110–117. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.07.020.
21. Shay KP, Michels AJ, Li W, Kong AN, Hagen TM. Cap-independent Nrf2 translation is part of a lipoic acid-stimulated detoxification stress response. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(6):1102–1109. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.04.002.
22. Shi C, Zhou X, Zhang J, Wang J, Xie H, Wu Z. α-Lipoic acid protects against the cytotoxicity and oxidative stress induced by cadmium in HepG2 cells through regeneration of glutathione by glutathione reductase via Nrf2/ARE signaling pathway. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;45:274–281. https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.06.003.
23. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol.* 1997;29(3):315–331. https://doi.org/10.1016/s0306-3623(96)00474-0.
24. Балаболкин МИ, Креминская ВМ, Клебанова ЕМ. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α-липоевой кислоты. *Проблемы эндокринологии.* 2005;51(3):22–32. Режим доступа: https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/10787.
   Balabolkin MI, Kreminskaya VM, Klebanova YeM. A role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy and the possibility of its correction with α-lipoic acid preparations. *Problems of Endocrinology.* 2005;51(3):22–32. (In Russ.) Available at: https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/10787.
25. Venkatraman MS, Chittiboyina A, Meingassner J, Ho CI, Varani J, Ellis CN et al. Alpha-Lipoic acid-based PPARgamma agonists for treating inflammatory skin diseases. *Arch Dermatol Res.* 2004;296(3):97–104. https://doi.org/10.1007/s00403-004-0480-5.
26. Sen CK. Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. *Biochem Pharmacol.* 1998;55(11):1747–1758. https://doi.org/10.1016/s0006-2952(97)00672-2.
27. Kihara M, Low PA. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy. *Exp Neurol.* 1995;132(2):180–185. https://doi.org/10.1016/0014-4886(95)90023-3.
28. Kowluru RA. Effect of advanced glycation end products on accelerated apoptosis of retinal capillary cells under in vitro conditions. *Life Sci.* 2005;76(9):1051–1060. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.10.017.
29. Mîinea C, Kuruvilla R, Merrikh H, Eichberg J. Altered arachidonic acid biosynthesis and antioxidant protection mechanisms in Schwann cells grown in elevated glucose. *J Neurochem.* 2002;81(6):1253–1262. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00912.x.
30. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med.* 1995;19(2):227–250. https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00017-r.
31. Murase K, Hattori A, Kohno M, Hayashi K. Stimulation of nerve growth factor synthesis/secretion in mouse astroglial cells by coenzymes. *Biochem Mol Biol Int.* 1993;30(4):615–621. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8401318/.
32. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(18):2721–2731. https://doi.org/10.1517/14656566.2014.972935.
33. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA et al. *Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Comparative Effectiveness Review No. 187. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00006-I.) AHRQ Publication No. 17-EHC005-EF*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335.
34. Строков ИА, Оганов ВВ. Патогенез, диагностика и патогенетическая терапия диабетической полинейропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):99–106. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-99-106.
   Strokov IA, Oganov VV. Pathogenesis, evaluation and pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):99–106. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-99-106.
35. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279. https://doi.org/10.1155/2012/456279.
36. Capece U, Moffa S, Improta I, Di Giuseppe G, Nista EC, Cefalo CMA et al. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients.* 2022;15(1):18. https://doi.org/10.3390/nu15010018.
37. Silsby M, Feldman EL, Dortch RD, Roth A, Haroutounian S, Rajabally YA et al. Advances in diagnosis and management of distal sensory polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94(12):1025–1039. https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328489.
38. Девликамова ФИ, Максимов ЮН, Хайбуллина ДХ. Радикулопатия у пациента с диабетической полинейропатией: сложности диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(2):146–151. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-146-151.
   Devlikamova FI, Maksimov YuN, Khaibullina DKh. Radiculopathy in diabetic polyneuropathy patients: difficulties in the diagnosis and therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(2):146–151. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-146-151.
39. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Строков ИА. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал*

неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):113–120. https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120.
Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Strokov IA. Diabetic and non-diabetic neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):113–120. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120.
40. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:1–5. https://doi.org/10.1159/000459641.
41. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meiner HP, Lobisch M, Schotte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425–1433. https://doi.org/10.1007/BF00400603.
42. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365–2370. https://doi.org/10.2337/dc06-1216.
43. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054–2060. https://doi.org/10.2337/dc11–0503.
44. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemtzas I, Petrou A et al. Effect of α-lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res*. 2018;46(5):1779–1790. https://doi.org/10.1177/0300060518756540.
45. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, Kantartzis K. Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy. *Nutrients*. 2020;12(11):3254. https://doi.org/10.3390/nu12113254.
46. Mrakic-Sposta S, Vezzoli A, Maderna L, Gregorini F, Montorsi M, Moretti S et al. R(+)-Thioctic Acid Effects on Oxidative Stress and Peripheral Neuropathy in Type II Diabetic Patients: Preliminary Results by Electron Paramagnetic Resonance and Electroneurography. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1767265. https://doi.org/10.1155/2018/1767265.
47. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(2):114–121. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
48. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(16):3634. https://doi.org/10.3390/nu15163634.
49. Prado MB Jr, Adiao KJB. Ranking Alpha Lipoic Acid and Gamma Linolenic Acid in Terms of Efficacy and Safety in the Management of Adults With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Can J Diabetes*. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2024.01.007.
50. Ran GL, Li YP, Lu LC, Lan SH. Disease-modifying therapies for diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2024;38(2):108691. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108691.
51. Zhao M, Chen JY, Chu YD, Zhu YB, Luo L, Bu SZ. Efficacy of epalrestat plus α-lipoic acid combination therapy *versus* monotherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Neural Regen Res*. 2018;13(6):1087–1095. https://doi.org/10.4103/1673-5374.233453.
52. Frediani JK, Lal AA, Kim E, Leslie SL, Boorman DW, Singh V. The role of diet and non-pharmacologic supplements in the treatment of chronic neuropathic pain: A systematic review. *Pain Pract*. 2024;24(1):186–210. https://doi.org/10.1111/papr.13291.
53. Baicus C, Purcarea A, von Elm E, Delcea C, Furtunescu FL. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;1(1):CD012967. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012967.pub2.
54. El-Nahas MR, Elkannishy G, Abdelhafez H, Elkhamisy ET, El-Sehrawy AA. Oral Alpha Lipoic Acid Treatment for Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(9):1531–1534. https://doi.org/10.2174/1871530320666200506081407.
55. Чуканова ЕИ. Влияние Тиоктацида на клинические проявления и течение дисциркуляторной энцефалопатии. *РМЖ*. 2010;18(16):1027–1030. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vliyanie_Tioktacida_na_klinicheskie_proyavleniya__i_techenie_discirkulyatornoy_encefalopatii/
Chukanova EI. The influence of Thioctacid on the clinical manifestations and course of dyscirculatory encephalopathy. *RMJ*. 2010;18(16):1027–1030. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vliyanie_Tioktacida_na_klinicheskie_proyavleniya__i_techenie_discirkulyatornoy_encefalopatii/
56. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Применение антиоксидантных препаратов в комплексной патогенетической терапии сосудистых когнитивных нарушений. *РМЖ*. 2014;22(10):759–761. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Primenenie_antioksidantnyh_preparatov_v_kompleksnoy_patogeneticheskoy_terapii_sosudistyh_kognitivnyh_narusheniy/?ysclid=lump63w3ft346686237.
Chukanova EI, Chukanova AS. The use of antioxidant drugs in complex pathogenetic therapy of vascular cognitive impairment. *RMJ*. 2014;22(10):759–761. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Primenenie_antioksidantnyh_preparatov_v_kompleksnoy_patogeneticheskoy_terapii_sosudistyh_kognitivnyh_narusheniy/?ysclid=lump63w3ft346686237.
57. 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, Khairullin IKh, Esin OR. Diabetic encephalopathy: current insights and potential therapeutic strategies. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7):49–54. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202112107149.
58. Gilron I, Robb S, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Duggan S, Milev R. Randomized, double-blind, controlled trial of a combination of alpha-lipoic acid and pregabalin for neuropathic pain: the PAIN-CARE trial. *Pain*. 2024;165(2):461–469. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003038.
59. Скляр ИА, Воробьева ОВ, Шаряпова РБ, Садеков РК. Тиоктацид в лечении алкогольной полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2001;(2):39–41. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_polinevropatiya_patogenez_klinika_lechenie.html.
Sklyar IA, Vorobyova OV, Sharyapova RB, Sadekov RK. Thioctacid in the treatment of alcoholic polyneuropathy. *Effective Pharmacotherapy*. 2001;(2):39–41. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_polinevropatiya_patogenez_klinika_lechenie.html.
60. Ковражкина ЕА, Айриян НЮ, Серкин ГВ, Глушков КС, Павлов НА, Гехт АБ и др. Возможности и перспективы применения берлитиона для лечения алкогольной полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(2):33–37.
Kovrazhkina EA, Airiyan NYu, Serkin GV, Glushkov KS, Pavlov NA, Gekht AB et al. Possibilities and prospects for using berlition for the treatment of alcoholic polyneuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;104(2):33–37. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15002318.
61. Pirlich M, Kiok K, Sandig G, Lochs H, Grune T. Alpha-lipoic acid prevents ethanol-induced protein oxidation in mouse hippocampal HT22 cells. *Neurosci Lett*. 2002;328(2):93–96. https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00415-9.
62. Dinicola S, Fuso A, Cucina A, Santiago-Reyes M, Verna R, Unfer V et al. Natural products - alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine – in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(14):4739–4754. https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15534.
63. Werida RH, Elshafiey RA, Ghoneim A, Elzawawy S, Mostafa TM. Role of alpha-lipoic acid in counteracting paclitaxel- and doxorubicin-induced toxicities: a randomized controlled trial in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2022;30(9):7281–7292. https://doi.org/10.1007/s00520-022-07124-0.
64. Lee DW, Park HC, Kim DH. Protective effect of alpha-lipoic acid and epalrestat on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in zebrafish. *Muscle Nerve*. 2024;69(4):498–503. https://doi.org/10.1002/mus.28047.
65. Frank J, Kisters K, Stirban OA, Obeid R, Lorkowski S, Wallert M et al. The role of biofactors in the prevention and treatment of age-related diseases. *Biofactors*. 2021;47(4):522–550. https://doi.org/10.1002/biof.1728.
66. Dieter F, Esselun C, Eckert GP. Redox Active α-Lipoic Acid Differentially Improves Mitochondrial Dysfunction in a Cellular Model of Alzheimer and Its Control Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9186. https://doi.org/10.3390/ijms23169186.
67. Tóth F, Cseh EK, Vécsei L. Natural Molecules and Neuroprotection: Kynurenic Acid, Pantethine and α-Lipoic Acid. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):403. https://doi.org/10.3390/ijms22010403.
68. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Бисага ГН, Скулябин ДИ, Полтавский ИД. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6-2):3–10. https://doi.org/10.17116/jnevro2017117623-10.
Litvinenko IV, Krasakov IV, Bisaga GN, Skulyabin DI, Poltavsky ID. Modern concept of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and treatment strategy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6-2):3–10. https://doi.org/10.17116/jnevro2017117623-10.
69. Dos Santos SM, Romeiro CFR, Rodrigues CA, Cerqueira ARL, Monteiro MC. Mitochondrial Dysfunction and Alpha-Lipoic Acid: Beneficial or Harmful in Alzheimer's Disease?. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8409329. https://doi.org/10.1155/2019/8409329.
70. Yadav V, Marracci G, Lovera J, Woodward W, Bogardus K, Marquardt W et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler*. 2005;11(2):159–165. https://doi.org/10.1191/1352458505ms1143oa.

71. Хабиров ФА, Есин РГ, Хайбуллин ТИ, Рогожин АА, Бабичева НН, Аверьянова ЛА, Гранатов ЕВ. Сенсорные расстройства при рассеянном склерозе и возможности их коррекции тиоктовой кислотой. *Неврологический вестник*. 2010;XLII(1):37–40. Режим доступа: https://journals.eco-vector.com/1027-4898/article/view/13578.
Khabirov FA, Esin RG, Khaibullin TI, Rogozhin AA, Babicheva NN, Averjanova LA, Granatov EV. Sensor disorders at multiple sclerosis and means of their correction by thioctic acid. *Neurology Bulletin*. 2010;XLII(1):37–40. (In Russ.) Available at: https://journals.eco-vector.com/1027-4898/article/view/13578.
72. Xie H, Yang X, Cao Y, Long X, Shang H, Jia Z. Role of lipoic acid in multiple sclerosis. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(3):319–331. https://doi.org/10.1111/cns.13793.
73. Тарасова СВ, Курапов МА. Опыт применения препаратов тиоктовой кислоты в комплексном лечении пациентов с обострением рассеянного склероза. *Фарматека*. 2014;(19):59–63. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30537?ysclid=lumqbyu1tl781535135.
Tarasova SV, Kurapov MA. Experience of the use of thioctic acid in complex treatment of patients with multiple sclerosis exacerbations. *Farmateka*. 2014;(19):59–63. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30537?ysclid=lumqbyu1tl781535135.
74. Spain R, Powers K, Murchison C, Heriza E, Winges K, Yadav V et al. Lipoic acid in secondary progressive MS: A randomized controlled pilot trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(5):e374. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000374.
75. Loy BD, Fling BW, Horak FB, Bourdette DN, Spain RI. Effects of lipoic acid on walking performance, gait, and balance in secondary progressive multiple sclerosis. *Complement Ther Med*. 2018;41:169–174. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.09.006.
76. Ranieri M, Sciuscio M, Cortese AM, Santamato A, Di Teo L, Ianieri G et al. The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(3 Suppl):45–50. https://doi.org/10.1177/03946320090220S309.
77. Latini E, Bonasia G, Petroselli L, Mazzola M, Musa F, Santoboni F et al. Alpha-Lipoic Acid, Palmitoylethanolamide, Myrrh, and Oxygen-Ozone Therapy Improve Pharmacological Therapy in Acute Painful Lumbosacral Radiculopathy due to Herniated Disc. *Pain Physician*. 2023;26(4):E363–E373. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37535783/.
78. Bonetti M, Lauritano D, Ottaviani GM, Fontana A, Zambello A, Della Gatta L et al. Oxygen-Ozone Therapy Associated with Alpha Lipoic Acid Plus Palmitoylethanolamide and Myrrh versus Ozone Therapy in the Combined Treatment of Sciatic Pain Due to Herniated Discs: Observational Study on 318 Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5716. https://doi.org/10.3390/ijerph19095716.
79. Scaturro D, Vitagliani F, Tomasello S, Sconza C, Respizzi S, Letizia Mauro G. Combined Rehabilitation with Alpha Lipoic Acid, Acetyl-L-Carnitine, Resveratrol, and Cholecalciferolin Discogenic Sciatica in Young People: A Randomized Clinical Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2197. https://doi.org/10.3390/medicina59122197.
80. Abdelrahman KA, Ibrahim AS, Osman AM, Aly MG, Ali AS, Farrag WS. Alpha lipoic acid with pulsed radiofrequency in treatment of chronic lumbosacral radicular pain: A prospective, randomized study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(24):e26344. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000026344.
81. Senoglu M, Nacitarhan V, Kurutas EB, Senoglu N, Altun I, Atli Y, Ozbag D. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2009;4:22. https://doi.org/10.1186/1749-7221-4-22.
82. Yildirim CH, Yucetas SC, Kaya M, Ozic C, Balioğlu MB, Ustun H et al. Alpha-lipoic acid inhibits peridural fibrosis following laminectomy through the inactivation of TGF-β1, PDGF, PAI-1 and IL-6 expressions. *Turk Neurosurg*. 2015;25(1):90–99. https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.10447-14.1.
83. Boriani F, Granchi D, Roatti G, Merlini L, Sabattini T, Baldini N. Alpha-lipoic Acid After Median Nerve Decompression at the Carpal Tunnel: A Randomized Controlled Trial. *J Hand Surg Am*. 2017;42(4):236–242. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.01.011.
84. Monroy Guízar EA, García Benavides L, Ambriz Plascencia AR, Pascoe González S, Totsuka Sutto SE, Cardona Muñoz EG, Méndez-Del Villar M. Effect of Alpha-Lipoic Acid on Clinical and Neurophysiologic Recovery of Carpal Tunnel Syndrome: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Med Food*. 2018;21(5):521–526. https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0056.
85. Gülsah Ö, Bekir DE. Efficacy of intravenous alpha lipoic acid in the treatment of neuropatic pain due to carpal tunnel syndrome. *Ideggyogy Sz*. 2023;76(9-10):319–326. https://doi.org/10.18071/isz.76.0319.
86. Passiatore M, Perna A, De-Vitis R, Taccardo G. The Use of Alfa-Lipoic Acid-R (ALA-R) in Patients with Mild-Moderate Carpal Tunnel Syndrome: A Randomised Controlled Open Label Prospective Study. *Malays Orthop J*. 2020;14(1):1–6. https://doi.org/10.5704/MOJ.2003.001.
87. Saboori S, Falahi E, Eslampour E, Zeinali Khosroshahi M, Yousefi Rad E. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on C-reactive protein level: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(8):779–786. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.04.003.
88. Đukić L, Trajković L, Knežević T, Dimitrijević J, Krstić D, Stojanović M. The Effect of α-lipoic Acid on C-Reactive Protein Level: A Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Studies. *Dose Response*. 2022;20(4):15593258221126827. https://doi.org/10.1177/15593258221126827.
89. Vajdi M, Mahmoudi-Nezhad M, Farhangi MA. An updated systematic review and dose-response meta-analysis of the randomized controlled trials on the effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory biomarkers. *Int J Vitam Nutr Res*. 2023;93(2):164–177. https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000702.
90. Pagano G, Manfredi C, Pallardó FV, Lyakhovich A, Tiano L, Trifuoggi M. Potential roles of mitochondrial cofactors in the adjuvant mitigation of proinflammatory acute infections, as in the case of sepsis and COVID-19 pneumonia. *Inflamm Res*. 2021;70(2):159–170. https://doi.org/10.1007/s00011-020-01423-0.
91. Rochette L, Ghibu S. Mechanics Insights of Alpha-Lipoic Acid against Cardiovascular Diseases during COVID-19 Infection. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7979. https://doi.org/10.3390/ijms22157979.
92. Uberti F, Ruga S, Farghali M, Galla R, Molinari C. A Combination of α-Lipoic Acid (ALA) and Palmitoylethanolamide (PEA) Blocks Endotoxin-Induced Oxidative Stress and Cytokine Storm: A Possible Intervention for COVID-19. *J Diet Suppl*. 2023;20(2):133–155. https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1966152.
93. Barletta MA, Marino G, Spagnolo B, Bianchi FP, Falappone PCF, Spagnolo L, Gatti P. Coenzyme Q10 + alpha lipoic acid for chronic COVID syndrome. *Clin Exp Med*. 2023;23(3):667–678. https://doi.org/10.1007/s10238-022-00871-8.
94. Figueiredo LP, Paim PVDSL, Cerqueira-Silva T, Barreto CC, Lessa MM. Alpha-lipoic acid does not improve olfactory training results in olfactory loss due to COVID-19: a double-blind randomized trial. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024;90(1):101356. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.101356.
95. Indika NR, Frye RE, Rossignol DA, Owens SC, Senarathne UD, Grabrucker AM et al. The Rationale for Vitamin, Mineral, and Cofactor Treatment in the Precision Medical Care of Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med*. 2023;13(2):252. https://doi.org/10.3390/jpm13020252.
96. Abu-Zaid A, Baradwan S, Bukhari IA, Alyousef A, Abuzaid M, Saleh SAK et al. The effect of alpha-lipoic acid supplementation on anthropometric, glycemic, lipid, oxidative stress, and hormonal parameters in individuals with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obstet Gynecol Sci*. 2024;67(1):17–29. https://doi.org/10.5468/ogs.23206.
97. Dong L, Zhang X, Yang F, Li J, Yu X, Li Y. Effect of oral alpha-lipoic acid (ALA) on the treatment of male infertility: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(51):e18453. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018453.
98. Kucukgoncu S, Zhou E, Lucas KB, Tek C. Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2017;18(5):594–601. https://doi.org/10.1111/obr.12528.
99. Mahmoudi-Nezhad M, Vajdi M, Farhangi MA. An updated systematic review and dose-response meta-analysis of the effects of α-lipoic acid supplementation on glycemic markers in adults. *Nutrition*. 2021;82:111041. https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111041.
100. Sun F, Jiang D, Cai J. Effects of valsartan combined with α-lipoic acid on renal function in patients with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):178. https://doi.org/10.1186/s12902-021-00844-0.
101. Ajith TA. Alpha-lipoic acid: A possible pharmacological agent for treating dry eye disease and retinopathy in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(12):1883–1890. https://doi.org/10.1111/1440-1681.13373.
102. Vajdi M, Abbasalizad Farhangi M. Alpha-lipoic acid supplementation significantly reduces the risk of obesity in an updated systematic review and dose response meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2020;74(6):e13493. https://doi.org/10.1111/ijcp.13493.
103. Haghighatdoost F, Hariri M. Does alpha-lipoic acid affect lipid profile? A meta-analysis and systematic review on randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2019;847:1–10. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.001.
104. Fogacci F, Rizzo M, Krogager C, Kennedy C, Georges CMG, Knežević T et al. Safety Evaluation of α-Lipoic Acid Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Studies. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):1011. https://doi.org/10.3390/antiox9101011.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.Х. Хайбуллина**
Написание текста – **Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов, А.Р. Хайбуллина**
Сбор и обработка материала – **Д.Х. Хайбуллина, А.Р. Хайбуллина**
Обзор литературы – **Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов, А.Р. Хайбуллина**
Редактирование – **Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов, А.Р. Хайбуллина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dina Kh. Khaibullina**
Text development – **Dina Kh. Khaibullina, Yuri N. Maksimov, Asiya R. Khaibullina**
Collection and processing of material – **Dina Kh. Khaibullina, Asiya R. Khaibullina**
Literature review – **Dina Kh. Khaibullina, Yuri N. Maksimov, Asiya R. Khaibullina**
Editing – **Dina Kh. Khaibullina, Yuri N. Maksimov**
Approval of the final version of the article – **Dina Kh. Khaibullina, Yuri N. Maksimov, Asiya R. Khaibullina**

Информация об авторах:

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru
Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; yuri_maximov@mail.ru
Хайбуллина Асия Рустамовна, ассистент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; asya-kazan@mail.ru

Information about authors:

Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru
Yuri N. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yuri_maximov@mail.ru
Asiya R. Khaibullina, Assistant at the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; asya-kazan@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-119

Обзорная статья / Review article

Вклад ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета в развитие когнитивных нарушений

В.Н. Шишкова[1,2], https://orcid.org/0000-0002-1042-4275, veronika-1306@mail.ru

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

[2] Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Ожирение являет собой яркий пример одного из самых распространенных в современном мире хронических неинфекционных многофакторных заболеваний, в развитии которого важную роль играют не только традиционные составляющие «нездорового образа жизни» – гиподинамия и переедание, но и внешние социально-экономические и психосоциальные факторы. В настоящем обзоре обобщаются основные патогенетические моменты, объединяющие развитие как метаболических, так и сосудистых, в т. ч. цереброваскулярных, осложнений ожирения. Приводится современная классификация ожирения, принятая отечественными экспертами-эндокринологами и включающая оценку риска ассоциированных с ним осложнений. Подробно рассматриваются механизмы патологического воздействия инсулинорезистентности, чьим морфологическим субстратом является висцеральное ожирение. Показана ее ключевая роль в инициации и прогрессировании сахарного диабета, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Приводятся механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. В связи с поднятой актуальной проблемой оценивается перспектива выбора терапевтической и профилактической стратегии ведения таких пациентов. Применительно к данной категории пациентов рассмотрено применение препарата фонтурацетам. Показано, что фонтурацетам обладает доказанными клиническими эффектами, не только улучшающими состояние когнитивной и эмоциональной сферы у пациентов с цереброваскулярной патологией, но и оказывающими прямое воздействие на потенциальную первопричину развития и прогрессирования сосудистых и метаболических нарушений – на ожирение. Фонтурацетам, оказывая анорексигенный эффект, также может назначаться в качестве корректора веса в дополнение к диетотерапии. Таким образом, применение фонтурацетама может стать перспективным направлением в терапии и профилактике распространенных заболеваний современности.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, цереброваскулярные осложнения, сердечно-сосудистые заболевания, фонтурацетам, когнитивные нарушения

Для цитирования: Шишкова ВН. Вклад ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета в развитие когнитивных нарушений. *Медицинский совет*. 2024;18(5):82–88. https://doi.org/10.21518/ms2024-119.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of obesity, insulin resistance and diabetes mellitus to cognitive impairment

Veronika N. Shishkova[1,2], https://orcid.org/0000-0002-1042-4275, veronika-1306@mail.ru

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

[2] Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Obesity is a vivid example of one of the most common chronic non-infectious multifactorial diseases in today's world. Not only the conventional elements of an "unhealthy lifestyle" such as hypodynamia and overeating, but also external socio-economic and psychosocial factors play an important role in the development of this disease. This review summarizes the main pathogenetic components that combine the development of both metabolic and vascular, including cerebrovascular, complications of obesity. The authors present the current classification of obesity adopted by domestic endocrinologists, which includes an assessment of the risk of obesity-associated complications. The mechanisms of pathological effects of insulin resistance, which morphological substrate is visceral obesity, are considered in detail. Its key role in the initiation and progression of diabetes mellitus, cardiovascular and cerebrovascular diseases has been shown. The mechanisms involved in the development of cognitive impairment in patients with obesity, insulin resistance and diabetes mellitus are described. Due to the urgency of the problem raised, the prospective of choosing a therapeutic and preventive approach to the management of such patients are assessed. With regard to this category of patients, the use of fonturacetam was discussed. Fonturacetam has been shown to have the proven clinical effects that not only improve the cognitive and emotional status in patients with cerebrovascular pathology, but also have a direct effect on the potential root cause of the development and progression of vascular and metabolic disorders, i.e. on the obesity. Fonturacetam that has an anorexigenic effect can also be prescribed as a weight corrector in addition to the diet therapy. Thus, the use of fonturacetam can become a promising trend in the treatment and prevention of today's most common diseases.

© Шишкова ВН, 2024

Keywords: obesity, insulin resistance, visceral obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cerebrovascular complications, cardiovascular diseases, fonturacetam, cognitive impairment

For citation: Shishkova VN. Contribution of obesity, insulin resistance and diabetes mellitus to cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):82–88. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-119.

Conflict of interest: author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения и его предстадии – избыточной массы тела неуклонно растет как в странах с высоким уровнем развития, так и находящихся в неблагоприятных экономических условиях. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), полученным в 2016 г., почти 40% взрослого населения имело избыточный вес, а 13% – ожирение. Если современные тенденции сохранятся, то, по прогнозам экспертов ВОЗ, в 2050 г. практически у половины всего взрослого населения планеты будут выявлены ожирение или избыточная масса тела[1].

Распространенность ожирения в России, согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, составляет около 30%, что в несколько раз превышает данный показатель тридцатилетней давности. При этом в исследовании было отмечено, что набор избыточного веса ассоциирован с высоким социально-экономическим статусом человека в нашей стране, а ожирением чаще страдают женщины 45 лет и старше [1].

ОЖИРЕНИЕ

Диагноз «ожирение», относительно недавно включенный в международную классификацию болезней, в настоящее время стремительно покоряет страны по всему миру, становясь новой пандемией и принося с собой колоссальное число не только физических, но и нравственных страданий для человечества. Таким образом, ожирение сегодня занимает пятое место в структуре факторов риска преждевременной смерти, а число умерших вследствие заболеваний, патогенетически ассоциированных с ожирением, ежегодно составляет почти 3 млн случаев [2]. Принимая во внимание значимую роль ожирения в патогенезе самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, онкологические, сахарный диабет и т. д.), занимающих лидирующие позиции по заболеваемости, инвалидизации и смертности населения большинства стран мира, становится очевидным поражающий масштаб его последствий [3, 4].

Согласно определению ВОЗ, ожирение – это патологическое или чрезмерное накопление жира в организме, которое может приводить к неблагоприятным последствиям для состояния здоровья человека. Отечественными экспертами в опубликованной последней версии клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ожирением представлено более полное определение данного заболевания. Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4]. При этом подчеркивается, что на развитие ожирения оказывают влияние различные генетические, физиологические, психологические и социокультурные факторы [5].

Следует отметить, что с 1997 г. основным критерием диагностики ожирения и избыточной массы тела, согласно мнению экспертов ВОЗ, являлся индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м^2). При этом избыточная масса тела диагностировалась при значении ИМТ ⩾ 25 кг/м^2, а ожирение в том случае, когда ИМТ был ⩾ 30 кг/м^2 с последующим установлением степени ожирения. Однако, несмотря на видимое удобство и простоту применения показателя ИМТ, в настоящее время он перестал выступать в качестве основного критерия и стал дополнительным в диагностике ожирения. Поводом к пересмотру старой классификации ВОЗ и созданию новой (*табл.*) послужили как выявленные ограничения для клинического применения ИМТ у определенных категорий лиц (возраст менее 18 лет, спортсмены, беременные женщины и т. д.), так и отсутствие возможности стратифицировать степень риска развития осложнений ожирения [4, 6]. Согласно новой классификации ожирения, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, течение которых напрямую ассоциировано с ожирением (например, СД2, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени и т. д.), и их тяжесть определяют стадию ожирения и, соответственно, выбор терапии. Принимая во внимание, что накопление избыточного количества висцеральной жировой ткани является основным морфологическим субстратом сосудистых и метаболических рисков ожирения, в современных отечественных клинических

Таблица. Классификация ожирения по стадиям [5]
Table. Obesity classification by stages [5]

Диагноз	Антропометрические данные	Клинические данные
Избыточная масса тела	ИМТ ⩾ 25,0–29,9 кг/м^2	нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	ИМТ ⩾ 30,0 кг/м^2	нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 1-й стадии	ИМТ ⩾ 25,0 кг/м^2	имеется одно или несколько осложнений средней тяжести, связанных с ожирением
Ожирение 2-й стадии	ИМТ ⩾ 25,0 кг/м^2	имеется одно или несколько тяжелых осложнений, связанных с ожирением

[1] World Health Organization. Obesity and overweight. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

рекомендациях подчеркивается необходимость измерения у всех пациентов окружности талии (ОТ) и соотношения ОТ к окружности бедер (ОБ). Таким образом, может быть осуществлена оценка фенотипа ожирения, а следовательно, и связанные с ним многочисленные риски [4, 6–9]. Согласно рекомендациям ОТ ⩾ 94 см у мужчин и ⩾ 80 см у женщин является диагностическим критерием висцерального ожирения, а соотношение ОТ/ОБ > 0,9 у мужчин и > 0,85 у женщин – метаболически нездорового фенотипа ожирения независимо от значения ИМТ [8, 9].

Также ожирение классифицируется по этиологическому принципу на первичное (экзогенно-конституциональное или алиментарное) и вторичное (симптоматическое, связанное с другими заболеваниями или состояниями) [4]. Примерами вторичного ожирения являются: церебральное ожирение (вследствие поражения головного мозга); вследствие других заболеваний эндокринной системы; в составе известных генетических синдромов; на фоне приема лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела.

Следует подчеркнуть, что самым распространенным на сегодняшний день этиологическим типом ожирения является именно первичное алиментарное или экзогенно-конституциональное ожирение. Также, согласно современным представлениям, ожирение представляет собой яркий пример многофакторного заболевания, в развитии которого важную роль играет не только несоответствие между поступлением и расходом калорий, но и различные нейрогуморальные механизмы, а также внешние социально-экономические и психосоциальные факторы, что необходимо учитывать при планировании терапевтических стратегий [10, 11].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Значимым прогностическим фактором в развитии многих тяжелых хронических заболеваний, напрямую связанных с ожирением, является развитие инсулинорезистентности, инициирующей старт липидных, углеводных и гемодинамических компонентов метаболического синдрома (МС) [7]. Состояние инсулинорезистентности представляет собой нарушение инсулинопосредованной утилизации глюкозы клетками, которое сопровождается каскадом физиологических и патологических процессов.

Наибольшее клиническое значение при инсулинорезистентности имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. При этом снижение поступления и утилизации глюкозы мышечной тканью приводит к повышению уровня гликемии, а в жировой ткани следствием резистентности к антилиполитическому действию инсулина является повышение количества свободных жирных кислот в крови и развитие липотоксичности. Большое количество свободных жирных кислот, поступающих с кровотоком в печень, с одной стороны, являются основой для формирования пула атерогенных липопротеинов, а с другой – становятся источником синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза. Инсулинорезистентность печени также характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией гликогенолиза, что дополнительно увеличивает гликемию и усиливает глюкозотоксичность, ускоряя развитие сосудистых повреждений. Развивающаяся в ответ на выраженную гипергликемию компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны, позволяет вначале поддерживать баланс в состоянии углеводного обмена, а с другой стороны, способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к прогрессированию ССЗ и СД2 [12]. Висцеральное ожирение, представляя собой главный морфологический субстрат инсулинорезистентности, лежит в основе развития и прогрессирования артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена и атерогенной дислипидемии – основных компонентов МС и его осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых и цереброваскулярных [5].

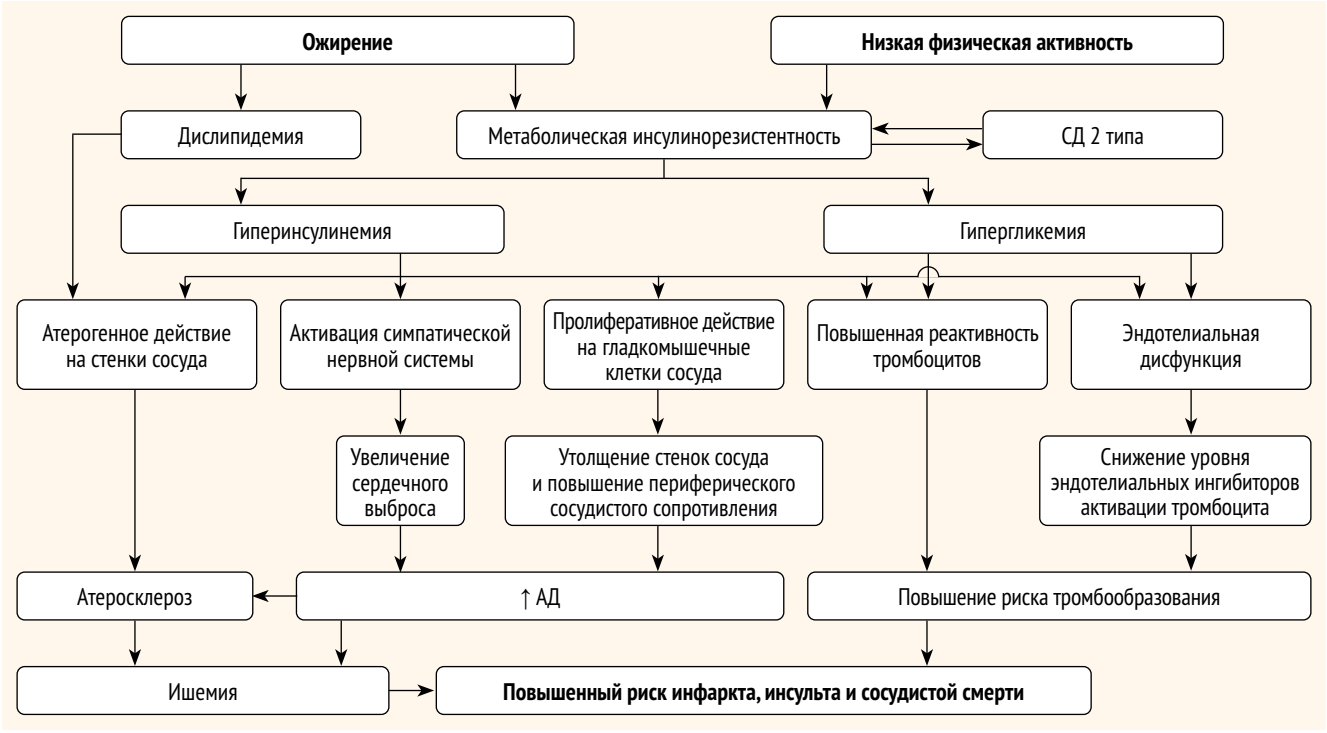
На сегодняшний день подробно описаны патогенетические механизмы, которые способствуют раннему развитию микро и макрососудистых осложнений у пациентов с МС и ожирением, где показан традиционный сценарий начала с гиподинамии и неправильного питания (*рис.*) [13].

Установлено, что стремительный рост числа лиц, имеющих избыточный вес или ожирение, в сочетании с инсулинорезистентностью и МС обусловлен преобладающими в современном мире основными составляющими понятия «нездоровый образ жизни» – низким уровнем физической активности и высококалорийным питанием [13]. Однако данные причины могут быть лишь видимой над поверхностью воды вершиной айсберга. Так, согласно современным представлениям, в развитии ожирения важную роль играют не только процессы поступления и расходования энергии, но и различные внешние факторы – социальные, экономические, культуральные и психологические [11]. Показано, что возрастание количества людей с ожирением или избыточной массой тела может быть тесно связано с увеличением распространенности проблем психического здоровья (депрессии и тревожных расстройств), при этом степень выраженности депрессии и тревоги также ассоциирована со степенью ожирения [14, 15].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Учитывая рост распространенности ожирения во всем мире, можно не удивляться современной тенденции по увеличению заболеваемости СД2, чей патогенез тесно связан с формированием и прогрессированием инсулинорезистентности. Так, согласно прогнозам экспертов, к 2045 г. число заболевших во всем мире СД2 составит 700 млн человек, что также подразумевает и рост частоты сопутствующих данному заболеванию сосудистых осложнений, в т. ч. когнитивных нарушений [16]. В нашей стране за последние годы также отмечено значимое увеличение количества больных СД2, число которых составляет более 4,5 млн человек [17]. Таким образом, обоснованной профилактической стратегией является проведение скрининга в группах риска с целью раннего выявления как диабета, так и его микро- и макрососудистых осложнений, формирование

● ***Рисунок.*** Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении
● ***Figure.*** Mechanisms of cardiovascular diseases in obesity



которых начинается еще на этапе висцерального ожирения и патогенетически обусловлено процессами, инициированными инсулинорезистентностью [12, 13]. Данные мероприятия становятся особенно актуальными, если учесть роль цереброваскулярной патологии в структуре причин смертности и инвалидизации пациентов с СД2 [18]. Так, согласно данным исследований, шансы возникновения первого ишемического инсульта у больных СД2 в 18 раз выше, чем у лиц без диабета, а риск развития повторного инсульта – в 2,5 раза выше [19, 20].

РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Необходимо подчеркнуть, что, кроме острых нарушений мозгового кровообращения, у больных с СД2 отмечается быстрая прогрессия хронических форм цереброваскулярной патологии, связанных с сосудистым и метаболическим повреждением нейрональной ткани [21]. Было показано, что уже в дебюте СД2 почти у 50% больных есть макро- и микрососудистые осложнения. Наиболее драматично развитие острых психических расстройств на фоне декомпенсации углеводного метаболизма (кетоацидоза, лактатацидоза гиперосмолярного и гипогликемического состояний), а также прогрессирующей диабетической энцефалопатии. К истинно диабетической принято относить проградиентно развивающуюся на фоне нарушений углеводного обмена метаболическую энцефалопатию [22]. Однако выделение исключительно метаболической формы энцефалопатии при СД2 на практике проблематично, поскольку с течением заболевания прогрессируют нарушения в центральной нервной системе, обусловленные развитием сосудистых изменений, в результате прогрессии атеросклероза и артериальной гипертензии. Процессы, приводящие к быстрому развитию поражения нейроваскулярных единиц, обусловлены в основном снижением нейропластичности и нейрогенеза, нарушениями нормального функционирования гематоэнцефалического барьера, развитием окислительного стресса и сосудистого воспаления, а также значимое воздействие оказывают эпизоды гипогликемии и гипергликемии, сменяющие друг друга [21]. В сочетании все эти процессы способствуют быстрому образованию морфологического субстрата для развития и прогрессирования когнитивных нарушений, которые значимо ухудшают качество жизни больных и снижают приверженность терапии. Следует отметить, что лечение СД2 также может иметь самостоятельный вклад в развитие и прогрессирование когнитивной дисфункции, что необходимо учитывать (например, гипогликемии на фоне применения препаратов сульфонилмочевины или инсулина). Была установлена общность механизмов развития когнитивного дефицита при СД2 и болезни Альцгеймера, а также показано, что в процессе старения мозга принимают участие те же патогенетические звенья, что и при развитии осложнений СД2 [22].

ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ: ФОКУС НА ФОНТУРАЦЕТАМ

Возможность коррекции и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с СД2, ожирением и МС хорошо изучена в настоящее время [21–24]. Принимая во внимание сложный комплекс патогенетических процессов,

играющих значимую роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений у больных СД2 и МС, необходимым компонентом терапии должен быть препарат, оказывающий эффективное воздействие на различные этапы развития когнитивных нарушений. К группе препаратов, оказывающих такое комплексное действие, относится отечественный ноотропный препарат фонтурацетам (Нооредит, АО «Фармасинтез», Россия), представляющий собой фенильное производное рацетамового ряда, близкое по химическому строению к эндогенным медиаторам и оказывающее полимодальное действие. Терапевтическое воздействие фонтурацетама заключается в таких взаимодополняющих эффектах, как психостимулирующий, противосудорожный, антидепрессантный, анксиолитический, ноотропный, антигипоксантный и адаптогенный [25]. Широкий спектр положительных терапевтических эффектов фонтурацетама показан у пациентов, имеющих различные варианты неврологических и сосудистых заболеваний [26]. Фонтурацетам применяется как для улучшения когнитивных функций и адаптивных способностей организма в норме, так и в составе комплексной терапии нейродегенеративных заболеваний, тревожных и стресс-ассоциированных расстройств, а также на этапе реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт [26]. В настоящее время фонтурацетам широко применяется в клинической практике благодаря наличию ноотропного, антидепрессивного, противосудорожного, антиастенического, адаптогенного, нейропротекторного и нейрометаболического эффектов [26–29], что обуславливает целесообразность его использования при заболеваниях центральной нервной системы, в т. ч. цереброваскулярной патологии, посттравматических состояниях и нарушениях метаболических процессов, сопровождающихся нарушением когнитивных и двигательных функций[2]. С целью снижения выраженности интеллектуально-мнестических нарушений и улучшения психомоторных функций фонтурацетам назначается в составе комплексной терапии хронического алкоголизма, психоорганических, невротических расстройств, а также при депрессии легкой и средней тяжести [30].

Эффективность фонтурацетама у пациентов с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Терапия фонтурацетамом в течение 4 нед. в дозе 100 или 200 мг/сут привела к значимому регрессу неврологических симптомов, в т. ч. координаторных нарушений, а также положительной динамике показателей когнитивных функций – памяти, внимания и умственной работоспособности, определяемых по результатам нейропсихологического тестирования. Особенно важно подчеркнуть достоверное улучшение показателей эффективности умственной работоспособности более чем на 10%, показанное в тесте Шульте. Дополнительно было отмечено значимое снижение выраженности симптомов астении (более чем на 15% по шкале MFI-20) и увеличение повседневной активности, причем более выраженный эффект наблюдался при повышении дозы препарата до 200 мг/сут. По данным МР-спектроскопии, фонтурацетам продемонстрировал антигипоксическое действие и способствовал активации пролиферации астроцитов и улучшению метаболизма в центральной нервной системе. Таким образом, в когорте пациентов с хронической ишемией головного мозга и больных, перенесших ишемический инсульт, фонтурацетам зарекомендовал себя как эффективное ноотропное средство, способствующее улучшению когнитивных функций и снижению выраженности проявлений цереброваскулярной патологии. Также назначение фонтурацетама пациентам с неврастенией приводило не только к снижению истощаемости и дневной сонливости, но и купированию головных болей и головокружения [31]. Снижение симптомов астении и тревоги наблюдалось у больных с астенодепрессивными, ипохондрическими и поведенческими расстройствами, ассоциированными с перенесенной черепно-мозговой травмой, на фоне выраженного улучшения эмоциональной регуляции (суточные колебания настроения) и показателей интеллектуально-мнестических функций [32]. Данный эффект сопровождался нормализацией цикла «сон – бодрствование», повышением двигательной активности [32, 33].

Следует подчеркнуть, что спектр терапевтического воздействия фонтурацетама не ограничивается только цереброваскулярной и неврологической патологией. Фонтурацетам обладает анорексигенным эффектом и в качестве корректора веса может назначаться в дополнение к диетотерапии женщинам с алиментарно-конституциональным ожирением и нарушением менструального цикла в климактерическом периоде [30]. Необходимо принять во внимание, что фонтурацетам обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности [34–38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прогрессивный рост числа пациентов с заболеваниями, патогенетически связанными с ожирением и инсулинорезистентностью в современном мире, является основой для развития не только СД2 и ССЗ, но и когнитивных нарушений, являющихся основными клиническими проявлениями цереброваскулярных осложнений данных заболеваний. Осуществляя реципрокное взаимодействие с развивающимися сосудистыми и метаболическими осложнениями СД2 и ожирения, когнитивные нарушения становятся новой терапевтической целью для улучшения состояния пациентов.

Возможность применения препарата Нооредит (АО «Фармасинтез») с доказанными клиническими эффектами, не только улучшающими состояние когнитивной и эмоциональной сферы у пациентов с цереброваскулярной патологией, но и оказывающими прямое воздействие на механизм развития и прогрессирования сосудистых и метаболических нарушений – ожирение, может стать перспективным направлением в терапии и профилактике самых распространенных заболеваний современности.

Поступила / Received 11.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 29.02.2024
Принята в печать / Accepted 18.03.2024

[2] Нооредит – инструкция по применению (ЛП-№(002906)-(РГ-RU) от 01.08.2023). Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/nooredit_27948.

Список литературы / References

1. Шишкова ВН. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(2):42–47. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329?ysclid=ltpu96bnmw652162835.
   Shishkova VN. Aging problems and hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(2):42–47. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329?ysclid=ltpu96bnmw652162835.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
3. Ким ОТ, Драпкина ОМ. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):72–79. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3109.
   Kim OT, Drapkina OM. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):72–79. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3109.
4. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Ершова ЕВ и др. Ожирение: клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95436/pdf.
   Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV et al. Obesity: clinical recommendations. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95436/pdf.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Мельниченко ГА, Мазурина НВ, Андреева ЕН, Бондаренко ИЗ и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5–99. https://doi.org/10.14341/omet12714.
   Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreea EN, Bondarenko IZ et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5–99. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12714.
6. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973.
7. Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО, Арутюнов ГП, Бабак СЛ, Васюк ЮА и др. *Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: национальные клинические рекомендации*. СПб.; 2017. 164 с. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2019-10/119445-nacionalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_ozhireniyu_2017.pdf.
8. Kushner RF. Clinical Assessment and Management of Adult Obesity. *Circulation*. 2012;126(24):2870–2877. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075424.
9. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020;192(31):E875–E891. https://doi.org/10.1503/cmaj.191707.
10. Драпкина ОМ, Самородская ИВ, Старинская МА, Ким ОТ, Неймарк АЕ. *Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов*. М.: Силицея-Полиграф; 2021. 174 с. Режим доступа: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/e-monography_obesity.pdf.
11. Мазурина НВ, Лескова ИВ, Трошина ЕА, Логвинова ОВ, Адамская ЛВ, Красниковский ВЯ. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):18–24. https://doi.org/10.14341/omet9975.
    Mazurina NV, Leskova IV, Troshina EA, Logvinova OV, Adamskaya LV, Krasnikovsky VYa. Obesity and stress: endocrine and social aspects of the problem in modern Russian society. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):18–24. https://doi.org/10.14341/omet9975.
12. Шишкова ВН. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипоадипонектинемии. Вопросы коррекции. *Системные гипертензии*. 2014;(2):48–53. Режим доступа: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/351.
    Shishkova VN. The mechanisms of developmentcardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypoadiponektinemia. Treatment and management. *Systemic Hypertension*. 2014;(2):48–53. (In Russ.) Available at: https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/351.
13. Шишкова ВН. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(9):72–78. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78.
    Shishkova VN. Mechanisms of cardiovascular diseases development in obesity and insulin resistance: focus on atherothrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(9):72–78. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78.
14. Шишкова ВН. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):19–30. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30.
    Shishkova VN. Obesity as a reflection of psycho-emotional disorders: focus on pharmacotherapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):19–30. (In Russ.) https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30.
15. Мазо ГЭ, Кибитов АО. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018;(1):65–78. Режим доступа: https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/131/111.
    Mazo GE, Kibitov AO. Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;(1):65–78. (In Russ.) Available at: https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/131/111.
16. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843.
17. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Дедов ИИ. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4–13. https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364.
    Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Dedova II. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: What has changed in the last decade? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(10):4–13. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364.
18. Шамалов НА, Стаховская ЛВ, Клочихина ОА, Полунина ОС, Полунина ЕА. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):5–10. https://doi.org/10.17116/jnevro20191190325.
    Shamalov NA, Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Polunina OS, Polunina EA. Analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke. *Zhurnaly Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3):5–10. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20191190325.
19. Шишкова ВН, Адашева ТВ, Ременник АЮ, Валяева ВН, Шкловский ВМ. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):4–11. https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11.
    Shishkova VN, Adasheva TV, RemennikAYu, Valyaeva VN, Shklovsky VM. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular genetic markers in the development of the first ischemic stroke. *Zhurnaly Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(2):4–11. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11.
20. Шишкова ВН, Адашева ТВ, Стаховская ЛВ. Роль сахарного диабета и гендерного фактора в развитии повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. *Врач*. 2020;(10):50–54. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-09.
    Shishkova VN, Adasheva TV, Stakhovskaya LV. The role of diabetes mellitus and the gender factor in the development of recurrent ischemic stroke of non-cardioembolic genesis. *Vrach*. 2020;(10):50–54. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-09.
21. Шишкова ВН, Адашева ТВ. Цереброваскулярные заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):114–118. https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061114.
    Shishkova VN, Adasheva TV. Cerebrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):114–118. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061114.
22. Шишкова ВН, Капустина ЛА. Особенности развития когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом. *Врач*. 2018;(9):3–10. https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-01.
    Shishkova VN, Kapustina LA. Features of the development of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Vrach*. 2018;(9):3–10. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-01.
23. Шишкова В, Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2. *Врач*. 2011;(2):31–34. Режим доступа: https://endocrinology.rusvrach.ru/archive/vrach-2011-02-09.pdf.
    Shishkova V, Osychenko M. Prevention of metabolic and cognitive disorders in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Vrach*. 2011;(2):31–34. (In Russ.) Available at: https://endocrinology.rusvrach.ru/archive/vrach-2011-02-09.pdf.
24. Танашян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы

к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21–26. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2012/downloads/ru/1199772982012111021.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21–26. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2012/downloads/ru/1199772982012111021.
25. Арсеньева КЕ. Опыт применения Фенотропила в клинической практике. *РМЖ*. 2007;(6):519. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Opyt_primeneniya_Fenotropila_v_klinicheskoy_praktike/#ixzz8RMzKa5Mv.
Arsenyeva KE. The experience of using Phenotropil in clinical practice. *RMJ*. 2007;(6):519. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Opyt_primeneniya_Fenotropila_v_klinicheskoy_praktike/#ixzz8RMzKa5Mv.
26. Федин АИ, Амчеславская ЕВ, Красноперов ЕИ, Белопасова АВ. Применение Фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. *Нервные болезни*. 2010;(3):22–30. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2010_22.pdf.
Fedin AI, Amcheslavskaya EV, Krasnoperov EI, Belopasova AV. The use of Phenotropil in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. The results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nervous Diseases*. 2010;(3):22–30. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2010_22.pdf.
27. Zvejniece L, Svalbe B, Vavers E, Makrecka-Kuka M, Makarova E et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017;160:21–29. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.009.
28. Ковалев ГИ, Ахапкина ВИ, Абаимов ДА, Фирстова ЮЮ. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейропередачи. *Нервные болезни*. 2007;(4):22–26. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_4_2007_22.pdf.
Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firstova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Nervous Diseases*. 2007;(4):22–26. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_4_2007_22.pdf.
29. Vaarmann A, Kovac S, Holmström KM, Gandhi S, Abramov AY. Dopamine protects neurons against glutamate-induced excitotoxicity. *Cell Death Dis*. 2013;4(1):e455. https://doi.org/10.1038/cddis.2012.194.
30. Федотова О. Фенотропил®: закономерное лидерство. *Ремедиум*. 2004;(4):45–46. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-zakonomernoe-liderstvo/viewer.
Fedotova O. Phenotropil®: natural leadership. *Remedium*. 2004;(4):45–46. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-zakonomernoe-liderstvo/viewer.
31. Куликова ТЮ. Эффективность и переносимость фенотропила при терапии астенических расстройств невротического уровня. *Здоров'я України*. 2007;(8):23–24. Режим доступа: https://medi.ru/info/4752.
Kulikova TY. Efficacy and tolerability of phenotropil in the treatment of asthenic disorders of the neurotic level. *Zdorov'ya Ukraine*. 2007;(8):23–24. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/info/4752.
32. Филиппова СЮ, Алешина НВ, Степанов ВП. Фенотропил в лечении астенодепрессивных синдромов при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм. *Медицинская кафедра*. 2005;(3):158–160. Режим доступа: https://medi.ru/info/5936.
Filippova SYu, Alyoshina NV, Stepanov VP. Phenotropil in the treatment of asthenodepressive syndromes with long-term consequences of traumatic brain injuries. *Medicinskaya Kafedra*. 2005;(3):158–160. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/info/5936.
33. Zavadenko NN, Guzilova LS. Sequelae of closed craniocerebral trauma and the efficacy of piracetam in its treatment in adolescents. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39(4):323–328. https://doi.org/10.1007/s11055-009-9146-2.
34. Вышлова ИА, Карпов СМ, Апагуни АЭ. Динамика когнитивных нарушений в различные периоды травматической болезни головного мозга в зависимости от метода лечения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;22(3):49–52. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-kognitivnyh-narusheniy-v-razlichnye-periody-travmaticheskoy-bolezni-golovnogo-mozga-v-zavisimosti-ot-metoda-lecheniya.
Vyshlova IA, Karpov SM, Apaguni AE. Dynamics of cognitive disorders in different periods of traumatic brain disease depending on the treatment. *Journal of New Medical Technologies*. 2015;22(3):49–52. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-kognitivnyh-narusheniy-v-razlichnye-periody-travmaticheskoy-bolezni-golovnogo-mozga-v-zavisimosti-ot-metoda-lecheniya.
35. Аведисова АС, Александровский ЮА, Ахапкин РВ, Куликова ТЮ. Применение нового ноотропного препарата Фенотропил у больных с пограничными психическими расстройствами. *Consilium Medicum*. 2007;9(2):118–122. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92434.
Avedisova AS, Alexandrovsky YuA, Akhapkin RV, Kulikova TY. The use of a new nootropic drug Phenotropil in patients with borderline mental disorders. *Consilium Medicum*. 2007;9(2):118–122. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92434.
36. Федин АИ, Соловьева ЭЮ, Миронова ОП, Федотова АВ. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):104–111. https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111.
Fedin AI, Solovyova EY, Mironova OP, Fedotova AV. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic brain ischemia: results of the non-interventional observational program TRIUMPH. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(12):104–111. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111.
37. Кадыков АС, Шахпаронова НВ, Кашина ЕМ. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции. *Нервные болезни*. 2012;(1):24–28. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2012_24.pdf.
Kadykov AS, Shakhparonova NV, Kashina EM. Asthenic conditions in the clinic of vascular diseases of the brain and the possibility of their correction. *Nervous Diseases*. 2012;(1):24–28. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2012_24.pdf.
38. Мокина ТВ, Антипенко ЕА, Густов АВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Лечебное дело*. 2010;(4):68–72. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2010_68.pdf.
Mokina TV, Antipenko EA, Gustov AV. Effectiveness of Phenotropil in treatment of chronic fatigue syndrome in patients with chronic cerebral ischemia. *Lechebnoe Delo*. 2010;(4):68–72. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2010_68.pdf.

Информация об авторе:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; veronika-1306@mail.ru

Information about the author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Events, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; Associate Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; veronika-1306@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-135

Оригинальная статья / Original article

Влияние инсомнии и ее коррекции на эмоциональное состояние постинсультных больных

А.Н. Акавов[1], https://orcid.org/0000-0002-5440-5615, Adilkhan.akavov@gmail.com
Е.А. Корабельникова[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4548-0012, e_korabel@mail.ru
З.Р. Умаханова[1], https://orcid.org/0000-0001-7084-0572, Zoya-umakhanova@yandex.ru
М.Л. Баранов[3], https://orcid.org/0000-0002-0534-8343, maks-med@mail.ru
Н.Р. Моллаева[1], https://orcid.org/0000-0003-2332-2996, naidadgma@mail.ru

[1] Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1

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

[3] Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации; 143914, Россия, Московская обл., Балашиха, микрорайон Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, вл. 101

Резюме

Введение. Инсульт является одной из основных причин заболеваемости и смертности среди населения различных популяций. Нарушения сна широко распространены у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, затрудняют восстановление двигательных функций, ухудшают эмоциональное состояние, ассоциируются с худшим состоянием здоровья и качества жизни в целом.

Цель. Изучить влияние нарушений сна на эмоциональное состояние постинсультных больных.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 человек, которые были разделены на две группы. 50 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и страдающих инсомнией, составили основную группу, которая была разделена на 2 подгруппы. ОГ1 – основная подгруппа 1 (26 человек), получавшие в составе комплексной терапии курс краткосрочной (5 сеансов) когнитивно-поведенческой терапии инсомнии в сочетании с препаратом Валокордин-Доксиламин 25 мг. ОГ2 – основная подгруппа 2 (24 человека), получавшие только стандартное лечение основного заболевания. Пациенты группы сравнения, перенесшие ОНМК, без сопутствующей инсомнии (ГС, 50 человек) также получали только стандартное лечение основного заболевания. В дополнение к клиническому обследованию для оценки состояния больных использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Питтсбургский опросник качества сна (PSQI) и шкала тяжести инсомнии (ISI).

Результаты. Исходно по уровню депрессии (клинически выраженная депрессия) основная группа статистически значимо превосходила группу сравнения (субклинически выраженная депрессия) (U = 54,6; p = 0,012). В результате лечения в ОГ1, где проводили коррекцию инсомнии, происходило не только улучшение сна (медианные значения баллов до лечения по PSQI 8 (6; 10) и после лечения – 5 (5; 6), p = 0,022), но и снижение уровня депрессии (HADS-D до лечения: 12 (10; 14) и после лечения – 5 (4; 6), p = 0,022) и выраженности тревоги (HADS-A до лечения: 9 (7; 10) и после лечения – 5 (4; 6), p = 0,013). В ОГ2, где не проводилась коррекция инсомнии, улучшение сна не происходило (PSQI до лечения 8 (6; 11), после лечения – 8 (7; 10), p = 0,433), редукция уровня депрессии (HADS-D до лечения: 9 (8; 11) и после лечения – 8 (6; 9), p = 0,171) и тревоги (HADS-A до лечения: 9 (6; 10) и после лечения – 8 (6; 9), p = 0,064) отмечалась в меньшей степени, чем в ОГ1 ГС (HADS-D: H (2, N = 100) = 25,73829, p = 0,016; HADS-A: H (2, N = 100) = 28,42621, p = 0,004).

Выводы. Проведенная комплексная терапия пациентов, перенесших инсульт, страдающих инсомнией, включающая лекарственные и нелекарственные методы коррекции инсомнии, повышает эффективность лечения за счет не только улучшения качества сна, но и снижения выраженности тревоги и депрессии.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инсомния, тревога, депрессия, когнитивно-поведенческая терапия

Для цитирования: Акавов АН, Корабельникова ЕА, Умаханова ЗР, Баранов МЛ, Моллаева НР. Влияние инсомнии и ее коррекции на эмоциональное состояние постинсультных больных. *Медицинский совет*. 2024;18(5):90–97. https://doi.org/10.21518/ms2024-135.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Акавов АН, Корабельникова ЕА, Умаханова ЗР, Баранов МЛ, Моллаева НР, 2024

Influence of insomnia and its correction on the emotional state of post-stroke patients

Adilkhan N. Akavov[1], https://orcid.org/0000-0002-5440-5615, Adilkhan.akavov@gmail.com
Elena A. Korabelnikova[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4548-0012, e_korabel@mail.ru
Zoya R. Umakhanova[1], https://orcid.org/0000-0001-7084-0572, Zoya-umakhanova@yandex.ru
Maksim L. Baranov[3], https://orcid.org/0000-0002-0534-8343, maks-med@mail.ru
Naida R. Mollaeva[1], https://orcid.org/0000-0003-2332-2996, naidadgma@mail.ru

[1] Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
[3] Main Military Clinical Hospital of the National Guard Forces; 101, Vishnyakovskoye Shosse, Nikolsko-Arkhangelsky Microdistrict, Balashikha, Moscow Region, 143914, Russia

Abstract

Introduction. Stroke is a major cause of morbidity and mortality in various populations. Sleep disturbances are common in patients who have suffered an acute cerebral circulatory disorder, complicating the recovery of motor functions, worsening the emotional state and being associated with poorer health and quality of life in general.

Aim. To investigate the impact of sleep disturbance on the emotional state of stroke patients.

Materials and methods. The study included 100 people who were divided into two groups. 50 patients who had suffered an acute cerebral circulatory disorder and who suffered from insomnia formed the main group, which was divided into 2 subgroups. MG_1 – main subgroup 1 (26 people), who received a course of short-term (5 sessions) cognitive-behavioural therapy for insomnia in combination with the drug Valocordin-Doxylamine 25 mg as part of complex therapy. – MG_2 main subgroup 2 (24 people), who received only standard treatment of the main disease. Patients in the comparison group who underwent acute cerebral circulatory disorder without concomitant insomnia (CG, 50 people) also received only standard treatment for the primary condition. In addition to clinical examination, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI) and the Insomnia Severity Scale (ISI) were used to assess patients.

Results. Initially, the main group had a statistically significant higher level of depression (clinically expressed depression) than the comparison group (subclinically expressed depression) (U = 54.6; p = 0.012). As a result of treatment in main subgroup 1, where insomnia was corrected, there was not only an improvement in sleep (median PSQI score before treatment 8 (6; 10) and after treatment 5 (5; 6), p = 0.022), but also a reduction in depression (HADS-D score before treatment 12 (10; 14) and after treatment 12 (10; 14)): 12 (10; 14) and post-treatment – 5 (4; 6), p = 0.022) and anxiety (HADS-A pre-treatment: 9 (7; 10) and post-treatment – 5 (4; 6), p = 0.013). In the main subgroup 2, where insomnia was not corrected, there was no improvement in sleep (PSQI before treatment 8 (6; 11) and after treatment 8 (7; 10), p = 0.433), depression (HADS-D before treatment: 9 (8; 11) and after treatment – 8 (6; 9), p = 0.171) and anxiety (HADS-A before treatment: 9 (6; 10) and after treatment – 8 (6; 9), p = 0.064) were less pronounced than in the main subgroup 1 and the comparison group (HADS-D: H (2, N = 100) = 25.73829, p = 0.016; HADS-A: H (2, N = 100) = 28.42621, p = 0.004).

Conclusion. Complex therapy for stroke patients suffering from insomnia, including drug and non-drug methods of insomnia correction, increases the effectiveness of treatment by not only improving the quality of sleep, but also reducing the severity of anxiety and depression.

Keywords: acute cerebral circulation disorder, insomnia, anxiety, depression, cognitive behavioural therapy

For citation: Akavov AN, Korabelnikova EA, Umakhanova ZR, Baranov ML, Mollaeva NR. Influence of insomnia and its correction on the emotional state of post-stroke patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):90–97. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-135.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сон имеет фундаментальное значение для физического и психического благополучия человека [1–3]. Расстройства сна и бодрствования широко распространены среди населения в целом и оказывают серьезное влияние на общее состояние здоровья, эмоциональное состояние, работоспособность и качество жизни [4, 5]. Расстройства сна тесно взаимосвязаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышают риск развития цереброваскулярных событий [6–8], которые, в свою очередь, считаются одной из основных причин заболеваемости и смертности среди населения различных популяций. При этом инсомния является значимым фактором, затрудняющим восстановление двигательных функций и снижающим качество жизни этой категории пациентов [9–12]. Недавний метаанализ исследований электрофизиологических коррелятов сна у пациентов, перенесших инсульт, показал для данной категории пациентов существенно более низкое качество сна, чем у здоровых лиц, что выражалось в показателях эффективности, времени сна и пробуждения после начала сна [13].

По некоторым данным, частота инсомнии у пациентов, перенесших инсульт, составляет 20–56% [14, 15]. У 18% пациентов инсомния впервые возникает после перенесенного инсульта [16, 17].

Предикторами развития инсомнии после инсульта являются локализация инсульта, факторы окружающей среды (госпитализация, незнакомая обстановка, потеря непрерывного сна и побочные эффекты лекарств), эмоциональные нарушения [6]. Показано, что инсомния после перенесенного инсульта повышает тревожность, снижает уровень энергии в дневное время, ухудшает концентрацию внимания и память и отрицательно сказывается на работоспособности во время реабилитации [18, 19].

Есть данные о том, что изменения в циркадном ритме, особенно в цикле «сон – бодрствование», приводящие к фрагментации и снижению эффективности сна, коррелируют с развитием постинсультной апатии, которая определяется как синдром снижения целенаправленного поведения и включает отсутствие мотивации, эмоций и интереса к жизни [20–22].

Наличие бессонницы у пациентов, перенесших инсульт, связано с выраженностью не только тревоги и депрессии [23, 24], но и когнитивных нарушений и оказывает негативное влияние на функциональное восстановление и возвращение к работе [25–29].

Целью нашего исследования было изучение влияния нарушений сна на эмоциональное состояние постинсультных больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование 100 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Изучалось влияние инсомнии и ее коррекции на эмоциональную сферу этих больных. Средний возраст пациентов составил 63,5 ± 7,3 лет. Гендерный состав был представлен 44% женщин и 56% мужчин.

Вошедшие в исследование пациенты были разделены на две группы. 50 пациентов, перенесших ОНМК и страдающих инсомнией, составили основную группу. Эта группа простым выбором по правилу случайной выборки в программе Statistica 12 была разделена на 2 подгруппы. ОГ1 – основная подгруппа 1 (26 человек), получали в составе комплексной терапии не только стандартную терапию основного заболевания: антиоксиданты (актовегин, милдронат), нейропротекторы (церебролизин, цитиколин), антикоагулянты, антиагреганты, по показаниям ноотропные препараты (пирацетам, фенотропил), средства, влияющие на холинергическую (холина альфосцерат), глутаматергическую (акатинол мемантин) системы, – но и курс краткосрочной (5 сеансов с периодичностью 1 встреча каждые 2 дня) когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И) в сочетании с препаратом Валокордин-Доксиламин 25 мг за 15–30 мин до сна в течение 10 дней.

Валокордин-Доксиламин – удобная форма доксиламина сукцината, предложенная германской компанией «Кревель Мойзельбах». В 1 мл (22 капли) препарата содержится 25 мг доксиламина сукцината. Препарат имеет запах мяты, обеспечивающий дополнительный седативный эффект. Из всех антигистаминных снотворных доксиламин наиболее удобен для применения в клинической практике, особенно для лечения острых и симптоматических нарушений сна. Он обладает хорошим профилем эффективности и безопасности, включен в отечественные рекомендации по лечению инсомнии.

ОГ2 – основная подгруппа 2 (24 человека), получали только стандартное лечение основного заболевания, которое не отличалось от терапии получаемой пациентами ОГ1.

Пациенты группы сравнения (ГС, 50 человек) также получали только стандартное лечение основного заболевания.

Критерии включения в основную группу: возраст от 40 до 70 лет, наличие перенесенного ОНМК, подтвержденного методами нейровизуализации (КТ/МРТ головного мозга), установленный диагноз хронической инсомнии согласно критериям 3-й версии Международной классификации расстройств сна (МКРС-3).

Критерии включения в группе сравнения были аналогичны таковым для основной группы, за исключением наличия у пациентов инсомнии.

Из исследования исключались пациенты, принимавшие препараты, влияющие на сон, как минимум за 1 нед. до начала и на весь период исследования; злоупотреблявшие лекарственными средствами, алкоголем, наркотическими веществами в анамнезе; имеющие эндогенные психические и сопутствующие неврологические заболевания, деменцию и выраженные органические расстройства, соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

Использовались следующие методы: клинико-анамнестический, психометрический (госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS-A, HADS-D), оценка качества сна, а также статистический метод. Качество сна оценивалось с помощью Питтсбургского опросника качества сна – PSQI, по результатом которого сумма баллов более 5 оценивалась как низкое качество сна, а 5 и менее баллов характеризовало удовлетворительный сон, а также шкалу тяжести инсомнии – ISI, выделяющую следующие критерии тяжести инсомнии: 0–7 баллов – норма; 8–14 баллов – легкие нарушения сна; 15–21 – умеренные; 22–28 – выраженные нарушения сна.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ StatSoft, Inc. (2014 г.), STATISTICA (data analysis software system), version 12. Статистический анализ заключался в предварительной оценке нормальности распределения количественных переменных с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для описания количественных переменных с распределением, отличным от нормального, применялись медиана и интерквартильные размахи в виде Me (25%; 75%). Категориальные и ранговые переменные были представлены как количество случаев – абсолютное число (N) и удельный вес – относительное число (%). Среди других критериев применялись: критерий U Манна – Уитни (оценка межгрупповых различий в несвязанных выборках по количественным переменным), критерий Уилкоксона (оценка различий между двумя зависимыми группами),

критерий Краскела – Уоллиса (изучение различий между тремя независимыми группами), критерий Мак-Немара (сравнение долей пациентов в зависимых группах). Уровень критической значимости α, при котором отвергалась нулевая гипотеза, был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки качества сна в ОГ1 и ОГ2 пациенты основной группы были протестированы с помощью опросников PSQI и ISI. Медианные значения баллов по PSQI в ОГ1 составили 8 (6; 10) и 8 (6; 11) в ОГ2, что свидетельствовало о низком качестве сна.

Опросник ISI до лечения также в среднем показал легкие нарушения сна в ОГ1 и ОГ2. В ГС медианные значения по опросникам PSQI и ISI находились в диапазоне нормальных значений, что соответствовало отсутствию жалоб на нарушения сна у этих пациентов.

Оценка эмоционального состояния пациентов клинических групп до лечения показала субклинически выраженную тревогу без статистически незначимых различий между клиническими группами: H (2, N = 100) = 3,012175, p = 0,429. По уровню депрессии (клинически выраженная депрессия) основная группа статистически значимо превосходила группу сравнения (субклинически выраженная депрессия) (U = 54,6; p = 0,012).

Полученные результаты позволили высказать предположение, что инсомния ухудшает эмоциональное состояние пациентов, перенесших ОНМК, что проявляется в повышении у них уровня депрессии.

При анализе результатов лечения инсомнии в основной группе были получены следующие данные. Сравнительные результаты опросника PSQI указывают на статистически значимую (p = 0,022; критерий Уилкоксона) положительную динамику качества сна у пациентов ОГ1 после лечения (*рис. 1*).

Похожий результат был получен по данным опросника ISI, который показал статистически значимое улучшение качества сна у пациентов ОГ1 после лечения до уровня нормальных значений (p = 0,0221; критерий Уилкоксона) (*рис. 2*).

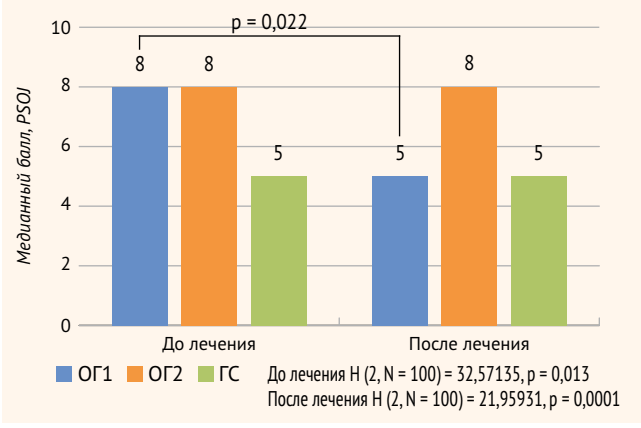
У пациентов ОГ2, не получавших коррекцию инсомнии, так же как и у пациентов ГС, после проведенного лечения показатели сна достоверно не менялись. Из полученных данных можно сделать вывод, что примененная фармакологическая и психотерапевтическая коррекция инсомнии у пациентов ОГ1 улучшает качество сна, что подтверждается статистически значимыми различиями в значениях до и после лечения.

Анализ результатов опросника HADS-A после лечения с применением критерия Краскела – Уоллиса выявил статистически значимую редукцию уровня тревоги у пациентов ОГ1 и ГС до и после лечения (HADS-A ОГ1 до лечения: 9 (7; 10) и после лечения – 5 (4; 6), p = 0,013; HADS-AГС до лечения: 9 (7; 10) и после лечения – 7 (6; 8), p = 0,028), при статистической значимости различий (H (2, N = 100) = 28,42621, p = 0,004) (*рис. 3*). Проведение попарных сравнений с использованием критерия Манна – Уитни в группах ОГ1 и ГС показало положительную статистически значимую динамику (снижение) значений выраженности тревоги. Причем более выраженное статистически значимое улучшение состояния наблюдалось в ОГ1 в сравнении с ГС (p = 0,003; коэффициент Манна – Уитни). В ОГ2 по данному показателю также наблюдалась положительная динамика, однако снижение уровня тревоги в данном случае было статистически незначимым (*рис. 3*).

Анализ результатов опросника HADS-D после лечения с применением критерия Краскела – Уоллиса выявил статистически значимые различия (H (2, N = 100) = 25,73829, p = 0,016) (*рис. 4*).

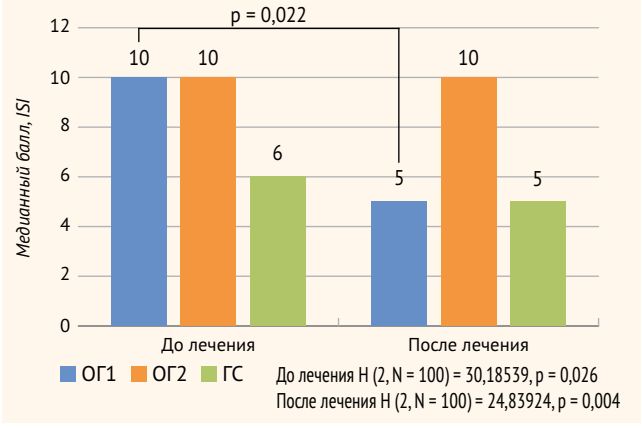
Различия в уровне депрессии в ОГ1 до и после лечения и в ГС до и после лечения также были статистически значимы (HADS-D ОГ1 до лечения: 12 (10; 14) и после лечения – 5 (4; 6), p = 0,022; HADS-D ГС до лечения: 9 (8; 11) и после лечения – 7 (5; 7), p = 0,033) при статистической значимости различий по критерию Краскела – Уоллиса

Рисунок 1. Сравнительные данные опросника ISI в клинических группах до и после лечения
Figure 1. Comparative data of ISI questionnaire in clinical groups before and after treatment



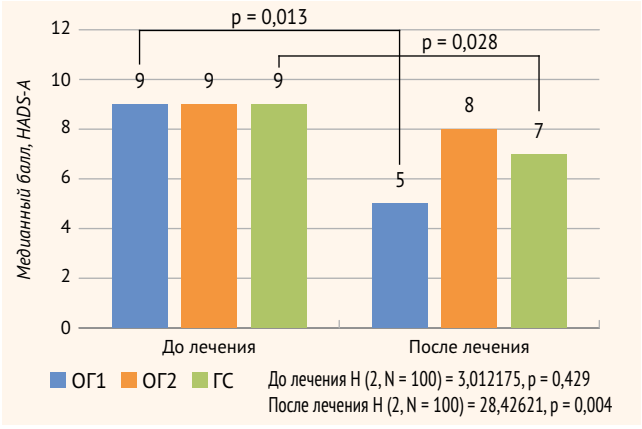
ОГ1 – основная подгруппа 1; ОГ2 – основная подгруппа 2; ГС – группа сравнения; различия между клиническими группами до лечения/после лечения статистически значимы при p < 0,05 (критерий Краскела – Уоллиса); различия между зависимыми группами до и после лечения (критерий Уилкоксона) статистически значимы при p < 0,05

Рисунок 2. Сравнительные данные опросника ISI в клинических группах до и после лечения
Figure 2. Comparative data of ISI questionnaire in clinical groups before and after treatment



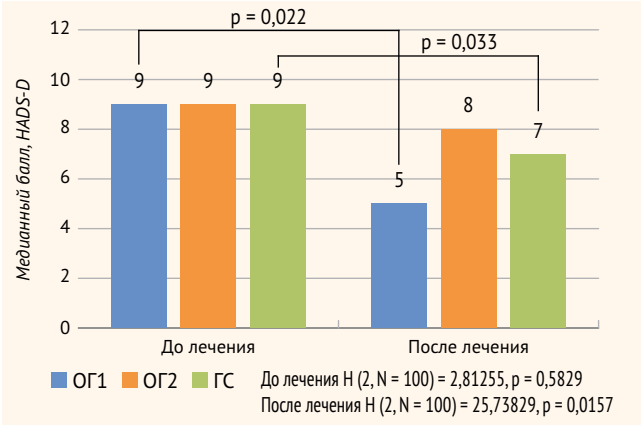
ОГ1 – основная подгруппа 1; ОГ2 – основная подгруппа 2; ГС – группа сравнения; различия между клиническими группами до лечения/после лечения статистически значимы при p < 0,05 (критерий Краскела – Уоллиса); различия между зависимыми группами до и после лечения (критерий Уилкоксона) статистически значимы при p < 0,05

● ***Рисунок 3.*** Сравнительная оценка эмоционального состояния в клинических группах до и после лечения по шкале HADS-A
● ***Figure 3.*** Comparative assessment of emotional state in clinical groups before and after treatment according to the HADS-A scale



ОГ1 – основная подгруппа 1; ОГ2 – основная подгруппа 2; ГС – группа сравнения; различия между клиническими группами до лечения/после лечения статистически значимы при p < 0,05 (критерий Краскела – Уоллиса); различия между зависимыми группами до и после лечения (критерий Уилкоксона) статистически значимы при p < 0,05

● ***Рисунок 4.*** Сравнительная оценка эмоционального состояния в клинических группах до и после лечения по шкале HADS-D
● ***Figure 4.*** Comparative assessment of emotional state in clinical groups before and after treatment according to the HADS-D scale



ОГ1 – основная подгруппа 1; ОГ2 – основная подгруппа 2; ГС – группа сравнения; различия между клиническими группами до лечения/после лечения статистически значимы при p < 0,05 (критерий Краскела – Уоллиса); различия между зависимыми группами до и после лечения (критерий Уилкоксона) статистически значимы при p < 0,05

(H (2, N = 100) = 25,73829, p = 0,016) (*рис. 4*). Результаты распределения пациентов по степени тяжести тревоги/депрессии по HADS-A и HADS-D до и после лечения представлены на *рис. 5*. Наиболее выраженная положительная статистически значимая динамика наблюдалась в ОГ1 по сравнению с ОГ2 и ГС. Свидетельством тому является увеличение после лечения в ОГ1 пациентов с нормальным уровнем тревоги (менее 7 баллов) до 75%, снижение доли пациентов с субклинической депрессией до 25% и отсутствие пациентов с клинически выраженной тревогой. В ОГ2 наблюдалась наименее выраженная положительная статистически незначимая динамика уровня тревоги.

При рассмотрении распределения долей пациентов по категориям тяжести депрессии можно отметить, что после лечения наиболее выраженная динамика уровня депрессии (снижение) наблюдалась в ОГ1 и ГС. Доля пациентов с нормальным уровнем по шкале депрессии после лечения в ОГ1 составила 75%, в ОГ2 – 55%, а в группе сравнения – 70%. При этом доля пациентов ОГ2 с субклинически выраженной депрессией была сравнима с таковой у пациентов ГС. Доля пациентов со значениями уровня субклинически выраженной депрессии в ОГ1 была ниже, чем у пациентов ОГ2 и ГС, и статистически значимо отличалась от долей пациентов ОГ2 (критерий Манна – Уитни; p = 0,009) и ГС (критерий Манна – Уитни; p = 0,003) с аналогичным уровнем депрессии. Несмотря на общую положительную динамику, более значительную в ОГ1, чем в ОГ2 и ГС, у 5% пациентов ОГ1 и у 10% пациентов ОГ2 после лечения выявлялась клинически выраженная депрессия, чего не наблюдалось в ГС. Различия между клиническими группами после лечения были статистически значимыми (H (2, N = 100) = 25,73829, p = 0,016) (*рис. 5*).

Таким образом, лечение основного заболевания в комбинации с методами, направленными на коррекцию инсомнии, позволило снизить степень эмоциональных нарушений до уровня нормальных значений, чего не произошло в клинической группе пациентов с инсомнией, получавших только стандартное лечение. Следовательно, непролеченная инсомния негативно влияет на эмоциональное состояние пациентов, что может снижать эффективность терапии основного заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ряда авторов, тревожно-депрессивная симптоматика имеет место приблизительно у трети пациентов, перенесших сосудистую катастрофу [30–32].

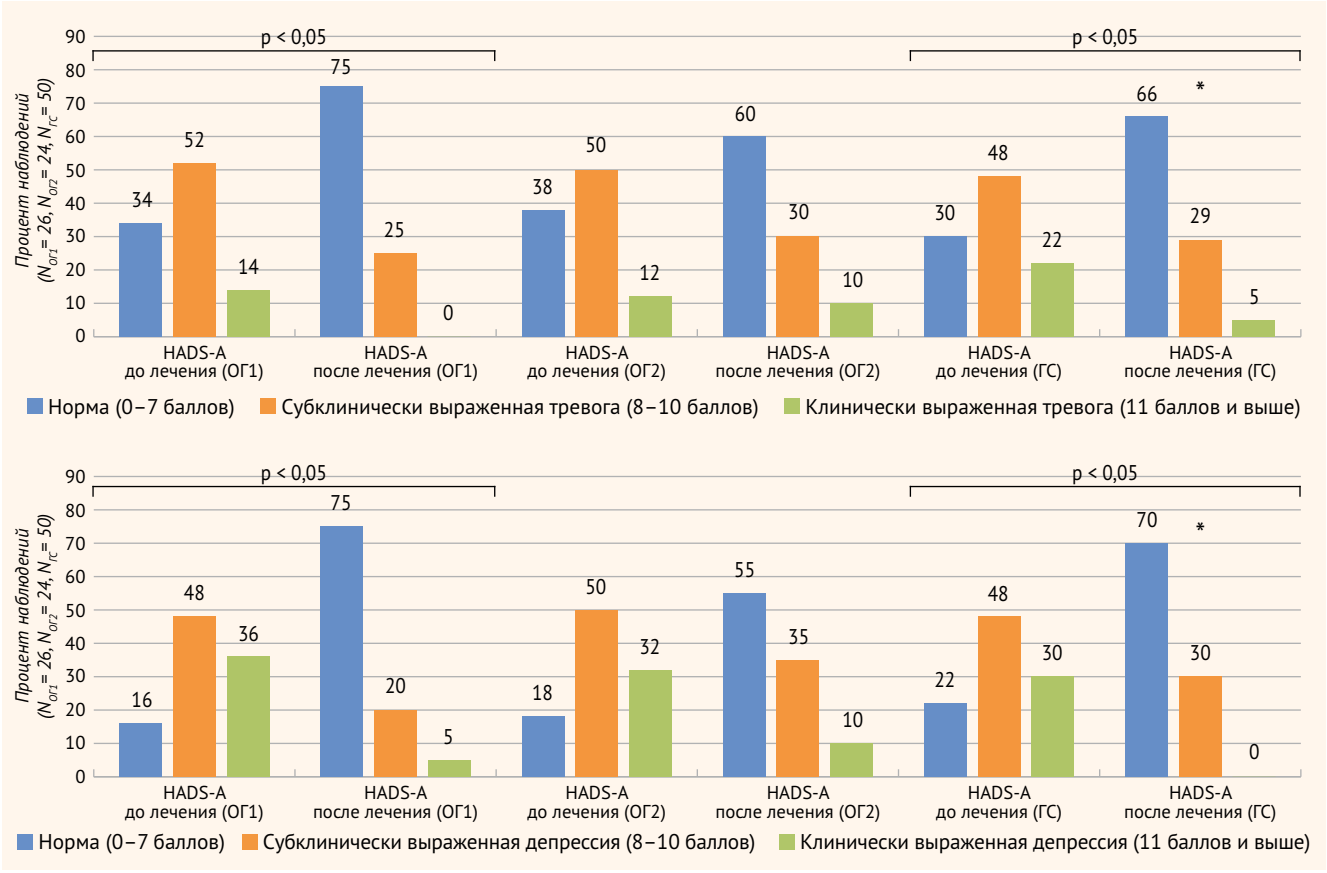
Полученные нами результаты указывают на очевидную зависимость выраженности эмоциональных нарушений, как тревожных, так и депрессивных, у пациентов, перенесших инсульты, от наличия сопутствующей инсомнии. Вместе с тем эмоциональное состояние на фоне лечения также лучше восстанавливалось у пациентов, получавших в составе комплексной терапии не только стандартную терапию основного заболевания, но и курс краткосрочной (5 сеансов с периодичностью 1 встреча каждые 2 дня) когнитивно-поведенческой терапии инсомнии. Такая терапия позволяла снизить уровень тревоги и депрессии до нормальных значений, чего не отмечалось в клинической группе пациентов с инсомнией, получавших только стандартное лечение.

Несмотря на проведенное лечение, среди пациентов обеих подгрупп основной группы после лечения обнаруживались пациенты с субклинически и клинически выраженной депрессией, в отличие от группы сравнения, где таких пациентов не было.

Существуют различные взгляды на взаимосвязь эмоциональных нарушений и расстройств сна. Чаще всего расстройства сна рассматривают как первичные и приводящие к формированию тревожных и депрессивных расстройств [33, 34]. В условиях коморбидности основного заболевания (перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения) и инсомнии эмоциональные расстройства выступают как посредник между данными состояниями, усиливая и усложняя их взаимовлияние.

Рисунок 5. Распределение пациентов по степени тяжести тревоги/депрессии по HADS-A и HADS-D в клинических группах до и после лечения

Figure 5. Distribution of patients by severity of anxiety/depression according to HADS-A and HADS-D in clinical groups before and after treatment



ОГ1 – основная подгруппа 1; ОГ2 – основная подгруппа 2; ГС – группа сравнения.
* Статистически значимые различия между ОГ1 и ГС после лечения (критерий χ^2-Пирсона); квадратными горизонтальными скобками указаны различия между зависимыми группами (до/после лечения; критерий Мак-Немара)

ВЫВОДЫ

Таким образом, наличие инсомнии у пациентов, перенесших инсульт, негативно влияет на эмоциональное состояние, снижает эффективность терапии основного заболевания и требует применения мероприятий, направленных на ее коррекцию. Комплексная терапия таких пациентов, включающая применение лекарственной и нелекарственной терапии нарушений сна, улучшает эмоциональное состояние больных и повышает эффективность лечения.

Поступила / Received 14.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2024
Принята в печать / Accepted 07.03.2024

Список литературы / References

1. Luyster FS, Strollo PJ Jr, Zee PC, Walsh JK. Sleep: A health imperative. *Sleep.* 2012;35(6):727–734. https://doi.org/10.5665/sleep.1846.
2. Mason GM, Lokhandwala S, Riggins T, Spencer RMC. Sleep and human cognitive development. *Sleep Med Rev.* 2021;57:101472. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101472.
3. Troynikov O, Watson CG, Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: A review. *J Therm Biol.* 2018;78:192–203. https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2018.09.012.
4. Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep.* 1999;22(Suppl. 2):347–353. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394606.
5. Aernout E, Benradia I, Hazo J-B, Sy A, Askevis-Leherpeux F, Sebbane D, Roelandt J-L. International study of the prevalence and factors associated with insomnia in the general population. *Multicenter Study Sleep Med.* 2021;82:186–192. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.028.
6. Ferre A, Ribó M, Rodríguez-Luna D, Romero O, Sampol G, Molina CA, Álvarez-Sabin J. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders. *Neurologia.* 2013;28(2):103–118. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.09.016.
7. Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest.* 2017;152(2):435–444. https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026.
8. Andersen ML, Poyares D, Tufik S. Insomnia and cardiovascular outcomes. *Sleep Sci.* 2021;14(1):1–2. https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200109.
9. Курушина ОВ, Барулин АЕ. Куракова ЕА, Сарай РС. Лечение инсомнии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Медицинский совет.* 2018;(9):20–24. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-20-24. Kurushina OV, Barulin AE, Kurakova EA, Saray RS. Insomnias in patients with cerebrovascular disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(9):20–24. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-20-24.
10. Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology.* 2016;87(13):1407–1416. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003037.
11. Cai H, Wang XP, Yang GY. Sleep Disorders in Stroke: An Update on Management. *Aging Dis.* 2021;12(2):570–585. https://doi.org/10.14336/AD.2020.0707.
12. Matas A, Amaral L, Patto AV. Is post-ischemic stroke insomnia related to a negative functional and cognitive outcome? *Sleep Med.* 2022;94:1–7. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.03.022.

13. Baglioni C, Nissen C, Schweinoch A, Riemann D, Spiegelhalder K, Berger M et al. Polysomnographic Characteristics of Sleep in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0148496. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148496.
14. Kim KT, Moon HJ, Yang JG, Sohn SI, Hong JH, Cho YW. The prevalence and clinical significance of sleep disorders in acute ischemic stroke patients – a questionnaire study. *Sleep Breath.* 2017;21(3):759–765. https://doi.org/10.1007/s11325-016-1454-5.
15. Baylan S, Griffiths S, Grant N, Broomfield NM, Evans JJ, Gardani M. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020;49:101222. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101222.
16. Joa KL, Kim WH, Choi HY, Park CH, Kim ES, Lee SJ et al. The effect of sleep disturbances on the functional recovery of rehabilitation inpatients following mild and moderate stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(10):734–740. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000744.
17. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore MR et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur Respir J.* 2020;55(4):1901104. https://doi.org/10.1183/13993003.01104-2019.
18. Campbell Burton CA, Murray J, Holmes J, Astin F, Greenwood D, Knapp P. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2013;8(7):545–559. https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00906.x
19. Hasan F, Muhtar MS, Wu D, Lee HC, Fan YC, Chen TJ, Chiu HY. Post-Stroke Insomnia Increased the Risk of Cognitive Impairments: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *Behav Sleep Med.* 2023;21(6):802–810. https://doi.org/10.1080/15402002.2023.2165491.
20. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1447–1451. https://doi.org/10.1164/rccm.200505-702oc.
21. Tay J, Morris RG, Markus HS. Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment. *Int J Stroke.* 2021;16(5):510–518. https://doi.org/10.1177/1747493021990906.
22. Douven E, Köhler S, Rodriguez MMF, Staals J, Verhey FRJ, Aalten P. Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2017;27(3):202–219. https://doi.org/10.1007/s11065-017-9356-2.
23. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов после инсульта: распространенность, подходы к диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(34):36–44. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-34-36-44.
Gogoleva A.G., Zakharov V.V. Anxiety-depressive disorders in patients after stroke: prevalence, approaches to diagnosis and therapy. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(34):36–44. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-34-36-44.
24. Бойко АН, Лебедева АВ, Щукин ИА, Солдатов МА, Петров СВ, Хозова АА и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(11):27–33. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/11/downloads/ru/031997-729820131105.
Boĭko AN, Lebedeva AV, Shchukin IA, Soldatov MA, Petrov SV, Khozova AA et al. Emotional disorders and quality of life in patients with post stroke asthenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113(11):27–33. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/11/downloads/ru/031997-729820131105.
25. Duss SB, Seiler A, Schmidt MH, Pace M, Adamantidis A, Müri RM, Bassetti CL. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: a review of human and animal data. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2016;2:94–105. https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2016.11.003.
26. Tang WK, Grace LC, Mok V, Ungvari GS, Wong KS. Insomnia and health-related quality of life in stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2015;22:201–207. https://doi.org/10.1179/1074935714z.0000000026.
27. Glozier N, Moullaali TJ, Sivertsen B, Kim D, Mead G, Jan S et al. The course and impact of poststroke insomnia in stroke survivors aged 18 to 65 years: results from the Psychosocial Outcomes In Stroke (POISE) study. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2017;7(1):9–20. https://doi.org/10.1159/000455751.
28. Klingman KJ, Skufca JD, Duncan PW, Wang D, Fulk GD. Study Protocol: Sleep Effects on Poststroke Rehabilitation Study. *Nurs Res.* 2022;71(6):483–490. https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000611.
29. Sachdev PS. Post-Stroke Cognitive Impairment, Depression and Apathy: Untangling the Relationship. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018;26(3):301–303. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.12.002.
30. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2014;9(8):1017–1025. https://doi.org/10.1111/ijs.12357.
31. Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke.* 2005;36(10):2296–2301. https://doi.org/10.1161/01.str.0000183622.75135.a4.
32. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, Meader N. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017;47:48–60. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.04.001.
33. Leahy E, Gradisar M. Dismantling the bidirectional relationship between paediatric sleep and anxiety. *Clinical Psychologist.* 2012;16(1):44–56. https://doi.org/10.1111/j.1742-9552.2012.00039.x.
34. Полуэктов МГ, Пчелина ПВ. Расстройства сна и тревога. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;(35):80–89. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/zxrdvz.
Poluektov MG, Pchelina PV. Sleep disorders and anxiety. *Effective Pharmacotherapy.* 2017;(35):80–89. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/zxrdvz.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.А. Корабельникова**
Концепция и дизайн исследования – **Е.А. Корабельникова, З.Р. Умаханова, Н.Р. Моллаева**
Написание текста – **А.Н. Акавов, Е.А. Корабельникова, М.Л. Баранов**
Сбор и обработка материала – **А.Н. Акавов, Е.А. Корабельникова, М.Л. Баранов**
Обзор литературы – **А.Н. Акавов**
Анализ материала – **А.Н. Акавов, Е.А. Корабельникова, М.Л. Баранов, З.Р. Умаханова, Н.Р. Моллаева**
Статистическая обработка – **А.Н. Акавов, Е.А. Корабельникова, М.Л. Баранов**
Редактирование – **Е.А. Корабельникова, З.Р. Умаханова, Н.Р. Моллаева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.А. Корабельникова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena A. Korabelnikova**
Study concept and design – **Elena A. Korabelnikova, Zoya R. Umakhanova, Naida R. Mollaeva**
Text development – **Adilkhan N. Akavov, Elena A. Korabelnikova, Maksim L. Baranov**
Collection and processing of material – **Adilkhan N. Akavov, Elena A. Korabelnikova, Maksim L. Baranov**
Literature review – **Adilkhan N. Akavov**
Material analysis – **Adilkhan N. Akavov, Elena A. Korabelnikova, Maksim L. Baranov, Zoya R. Umakhanova, Naida R. Mollaeva**
Statistical processing – **Adilkhan N. Akavov, Elena A. Korabelnikova, Maksim L. Baranov**
Editing – **Elena A. Korabelnikova, Zoya R. Umakhanova, Naida R. Mollaeva**
Approval of the final version of the article – **Elena A. Korabelnikova**

Информация об авторах:

Акавов Адильхан Наримановић, заочный аспирант кафедры неврологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; Adilkhan.akavov@gmail.com

Корабельникова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e_korabel@mail.ru

Умаханова Зоя Рашидовна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; Zoya-umakhanova@yandex.ru

Баранов Максим Леонидович, к.м.н., старший врач-психотерапевт центра восстановительной медицины, Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации; 143914, Россия, Московская обл., Балашиха, микрорайон Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, вл. 101; maks-med@mail.ru

Моллаева Наида Раджабовна, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; naidadgma@mail.ru

Information about the authors:

Adilkhan N. Akavov, Correspondence Postgraduate Student of the Department of Neurology, Faculty of Advanced Qualification and Professional Retraining of Specialists, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia; Adilkhan.akavov@gmail.com

Elena A. Korabelnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Institute of Postgraduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e_korabel@mail.ru

Zoya R. Umakhanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology, Faculty of Advanced Qualification and Professional Retraining of Specialists, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia; Zoya-umakhanova@yandex.ru

Maksim L. Baranov, Cand. Sci. (Med.), Psychotherapist at the Center of Rehabilitation Medicine, Main Military Clinical Hospital of the National Guard Forces; 101, Vishnyakovskoye Shosse, Nikolsko-Arkhangelsky Microdistrict, Balashikha, Moscow Region, 143914, Russia; maks-med@mail.ru

Naida R. Mollaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-rector for Research, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia; naidadgma@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-172

Оригинальная статья / Original article

Взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с обструктивным апноэ сна

С.С. Рубина✉, https://orcid.org/0000-0003-3804-6998, rubinamed@mail.ru
Л.В. Чичановская, https://orcid.org/0000-0002-3808-4866, nevrotver@mail.ru
И.И. Макарова, https://orcid.org/0000-0002-0297-3389, iim777@yandex.ru
А.А. Юсуфов, https://orcid.org/0000-0002-9404-6768, usufov@yandex.ru
Н.Н. Слюсарь, https://orcid.org/0000-0001-7865-0984, slusar2011@rambler.ru
Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Введение. Актуальность данного исследования определяется не только медико-социальной значимостью обструктивного апноэ сна (ОАС), но и недостаточным количеством работ о взаимосвязи нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с данной патологией.

Цель. Оценить взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с ОАС.

Материал и методы. Обследованы 65 пациентов. Выделено 2 группы пациентов: основная – со средней и тяжелой степенью ОАС, контрольная – без ОАС. Обследуемым проведена антропометрия, полисомнография, магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ), оценка когнитивных нарушений. Методом иммуноферментного анализа изучали глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), антитела к NR2 субъединице NMDA (АТ к GRIN2A) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF).

Результаты. У большинства пациентов с апноэ выявлены преддементные нарушения по шкале MMSE, лейкоареоз, субкортикальный глиоз и расширение субарахноидального пространства (СП) по данным МРТ ГМ при индексе массы тела более 38 кг/м^2 и объеме шеи более 45 см. Размеры тел боковых желудочков и 3-го желудочка у пациентов с апноэ были больше возрастной нормы. Показатели GFAP и BDNF были значимо выше у пациентов в основной группе. Установлены отрицательные связи между средним уровнем содержания BDNF и расширением СП и между BDNF и индексом тел боковых желудочков.

Заключение. Нейромаркер GFAP показал себя как предиктор поражения нервной системы у пациентов с ОАС. Наиболее репрезентативным маркером нейропластичности у пациентов с апноэ является BDNF. Несмотря на высокие шансы его повышения у пациентов с ОАС, это не компенсирует шансы возникновения преддементных когнитивных нарушений. По данным МРТ ГМ у пациентов с ОАС наряду с сосудистыми поражениями (лейкоареоз, субкортикальный глиоз) выявляются атрофические изменения.

Ключевые слова: полисомнография, хроническая ишемия головного мозга, магнитно-резонансная томография головного мозга, нейроспецифические белки, нейромаркеры, мозговой нейротрофический фактор (BDNF), глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), антитела к NR2 субъединице NMDA (АТ к GRIN2A)

Для цитирования: Рубина СС, Чичановская ЛВ, Макарова ИИ, Юсуфов АА, Слюсарь НН. Взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с обструктивным апноэ сна. *Медицинский совет*. 2024;18(5):98–106. https://doi.org/10.21518/ms2024-172.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relationship of neurospecific proteins with neuroimaging and cognitive disorders in patients with obstructive sleep apnea

Svetlana S. Rubina✉, https://orcid.org/0000-0003-3804-6998, rubinamed@mail.ru
Lesya V. Chichanovskaia, https://orcid.org/0000-0002-3808-4866, nevrotver@mail.ru
Irina I. Makarova, https://orcid.org/0000-0002-0297-3389, iim777@yandex.ru
Akif A. Yusufov, https://orcid.org/0000-0002-9404-6768, usufov@yandex.ru
Nikolai N. Slyusar, https://orcid.org/0000-0001-7865-0984, slusar2011@rambler.ru
Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of this study is determined not only by the medical and social significance of obstructive sleep apnea (OSA), but also by the insufficient number of studies on the relationship of neurospecific proteins with neuroimaging and cognitive impairment in patients with this pathology.

© Рубина СС, Чичановская ЛВ, Макарова ИИ, Юсуфов АА, Слюсарь НН, 2024

Aim. To evaluate the relationship of neurospecific proteins with neuroimaging and cognitive impairment in patients with OSA.
Materials and methods. 65 patients were examined. Two groups of patients were distinguished: the main group – with moderate and severe OSA, the control group – without OSA. The subjects underwent anthropometry, polysomnography, magnetic resonance imaging of the brain (MRI GM), assessment of cognitive impairment. Glial fibrillar acidic protein (GFAP), antibodies to the NR2 subunit of NMDA (AT to GRIN2A), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were studied by enzyme immunoassay.
Results. The majority of patients with apnea were found to have pre-dementia disorders on the MMSE scale, leukoareosis, subcortical gliosis, and subarachnoid space (SP) expansion according to GMRI with a body mass index of more than 38 kg/m^2 and a neck volume of more than 45 cm. The sizes of the bodies of the lateral ventricles and 3th ventricle in patients with apnea were larger than the age hole. GFAP and BDNF levels were significantly higher in patients in the main group. Negative correlations were established between the average level of BDNF content and SP expansion and between BDNF and the body index of the lateral ventricles.
Conclusion. The neuromarker GFAP has shown itself to be a predictor of nervous system damage in patients with OSA. The most representative marker of neuroplasticity in sleep apnea patients is BDNF. Despite the high chances of its increase in patients with OSA, this does not compensate for the chances of pre-dementia cognitive impairment. According to MRI GM in patients with OSA, along with vascular lesions (leukoareosis, subcortical gliosis) atrophic changes are detected.

Keywords: polysomnography, chronic cerebral ischemia, magnetic resonance imaging of the brain, neurospecific proteins, neuromarkers, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial fibrillary acidic protein (GFAP), antibodies to the NR2 subunit of NMDA (AT to GRIN2A)

For citation: Rubina SS, Chichanovskaia LV, Makarova II, Yusufov AA, Slyusar NN. Relationship of neurospecific proteins with neuroimaging and cognitive disorders in patients with obstructive sleep apnea. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):98–106. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-172.

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

ВВЕДЕНИЕ

Классическое определение обструктивного апноэ сна (ОАС) дано в работе C. Guilleminault et al. в 1976 г. [1]: ОАС – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью.

ОАС имеет серьезные последствия для здоровья сердечно-сосудистой системы [2, 3] и рассматривается как фактор риска энцефалопатии [4], когнитивных расстройств [4, 5].

Формирование когнитивной дисфункции у пациентов с ОАС связывают с периодической гипоксией, системным воспалением и прерывистым сном [5–8].

Показано, что наиболее уязвимыми к воздействию ОАС являются исполнительные функции, внимание и память (в первую очередь слухоречевая) [5, 7–13].

В ряде исследований отмечено положительное влияние терапии апноэ на когнитивный дефицит [14, 15].

Важной задачей является своевременная диагностика когнитивных нарушений у пациентов с ОАС. Учитывая определенный субъективизм нейропсихологического тестирования [16], ученые проводят поиск специфических маркеров повреждения вещества головного мозга.

Наиболее изученными неспецифическими маркерами, указывающими на повреждение нервной ткани, являются маркеры при различных травматических, онкологических и метаболических заболеваниях [17]. Так, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) рассматривается как маркер гибели астроцитов [18, 19], и при увеличении количества и размера этого белка происходит снижение нейрогенеза [20]. Показано, что концентрация GFAP в плазме крови значительно возрастает на стадии умеренных когнитивных нарушений и достигает наивысших значений у больных с деменцией [21].

Ключевым регулятором функциональной и структурной пластичности в мозге, участвующим в процессах обучения и памяти, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [22]. Установлено, что в физиологических условиях он экспрессируется нейронами, а в условиях гипоксического повреждения – активированными астроцитами, олигодендроцитами и микроглией [23]. По данным исследования K. Flores et al. [24], повышенная экспрессия BDNF у пациентов с ОАС не была способна предотвратить более выраженный у них когнитивный дефицит в сравнении с контрольной группой.

Известно, что активность *N*-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов играет ключевую роль в синаптической передаче и нейропластичности [25–28] и участвует в процессах обучения и памяти [29]. Показано, что гиперактивность NMDA рецепторов имеет существенное значение в механизмах развития деменций и других состояний [30, 31].

Актуальность данного исследования определяется не только медико-социальной значимостью ОАС, но и недостаточным количеством в отечественной и зарубежной литературе данных о взаимосвязи нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с апноэ.

Цель – определить взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с обструктивным апноэ сна.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 65 пациентов (40 мужчин и 25 женщин, средний возраст 52,86 ± 9,75 года). Выполнено обсервационное исследование серии случаев. У пациентов оценивали наличие в анамнезе гипертонической болезни (ГБ)

и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Диагноз ХИГМ I–II стадии устанавливали на основании рекомендаций экспертов [32].

Критерий включения: лица с жалобами на нарушения сна. Критерии невключения: ОАС легкой степени тяжести, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, острые инфекционные и респираторные, онкологические и психические заболевания.

Все больные были разделены на 2 группы: основная с ОАС (n = 37) и контрольная без апноэ (n = 28). Всем обследуемым проводили измерения массы тела (кг), роста (см), объема шеи (см), расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м^2).

Для выявления ОАС проведена полисомнография (ПСГ) с использованием программы Нейрон-Спектр NET (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия). Степень тяжести ОАС определяли согласно классификации, предложенной Американской академией медицины сна в 2009 г. [33].

Для определения когнитивных функций применяли краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental Stat Examination, MMSE) [34, 35]. При анализе полученных данных использовали стандартную интерпретацию: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций, 24–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения, 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности, 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности и 0–10 баллов – тяжелая деменция.

Выраженность когнитивных нарушений, связанных с нарушением функции передних отделов головного мозга и лобно-подкорковых связей, исследовали с помощью батареи тестов для оценки лобной дисфункции (Fronal Assessment Battery – FAB, БТЛД) [34]. Результаты приводятся в баллах: 17–18 – норма, 12–16 – легкие когнитивные расстройства, 11 баллов и менее – деменция лобного типа.

Дефицит когнитивных способностей выявляли тестом «5 слов» [34]. Полученные значения оценивали по 10-балльной шкале, при этом значения 8–9 баллов и менее расценивали как расстройства, характерные для болезни Альцгеймера.

Уровень внимания изучали с помощью пробы Шульте [36]. В норме время выполнения пробы Шульте составляет 25–30 секунд.

Для исследования зрительно-пространственных функций применяли тест рисования часов [34]. Результат менее 10 баллов свидетельствует о наличии когнитивных расстройств.

Нейровизуализационное исследование – МРТ головного мозга (ГМ) проводили в лечебно-диагностическом центре Тверского филиала Международного института биологических систем на томографе Magnetom Impact Expert (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. МРТ-исследование мозга проводилось в T1, T2, FLAIR режимах в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях. Определяли преимущественную локализацию и выраженность лейкоареоза (ЛА) по 5-балльной шкале [37]. Оценивали ширину ЛА на уровне тел боковых желудочков, диаметр очагов субкортикального глиоза (СГ) и выражали размеры ЛА и СГ в мм. Измеряли линейные размеры тел (РТБЖ) и передних рогов боковых желудочков (РПРБЖ) мозга, линейные размеры третьего желудочка (РIIIЖ) в аксиальной плоскости, оценивали субарахноидальное пространство (СП) базальной и конвекситальной поверхностей.

При анализе МР-томограмм рассчитывались относительные размеры (индексы) передних рогов (ИПР) и индекс тел боковых желудочков (ИТБЖ) по формулам [38–41]:

$$ИПР = А/В \times 100\%,$$

где А – расстояние между самыми латеральными участками передних рогов боковых желудочков, В – максимальное расстояние между внутренними пластинками костей черепа;

$$ИТБЖ = Б/В \times 100\%,$$

где Б – расстояние от наиболее удаленного от костей свода черепа края тела бокового желудочка, В – максимальное расстояние между внутренними пластинками костей черепа.

Исследование показателей нейромаркеров проводили в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем (Cloud-Clone Corp., США): GFAP, антитела к NR2 субъединице NMDA (АТ к GRIN2A), BDNF на анализаторе иммуноферментных реакций Униплан (Россия). Результаты выражали для BDNF в пг/мл, для GFAP и АТ к GRIN2A в нг/мл.

Для статистической обработки полученных данных пользовались программой IBM® SPSS® Statistics® 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Для описания полученных данных использовали медианы (Me), 25 и 75 процентили (P25, P75), нормальные распределения в виде среднее ± стандартное отклонение. Для сравнения двух выборок использованы методы непараметрической статистики – критерий Манна – Уитни и параметрической статистики – t-критерий Стьюдента. Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициентов Спирмена при ненормальном и Пирсона – при нормальном распределении исследуемых показателей. Связь между показателями оценивали как сильную при $r > 0,70$, имеющую среднюю силу при r от 0,69 до 0,30 и как слабую при $r < 0,29$. Использовали ROC-анализ для обоснования перевода количественных переменных в качественные. Для анализа качественных данных применяли точный тест Фишера и расчет отношений шансов с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ). Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$ [42–44].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как следует из представленных данных в *табл. 1*, пациенты основной группы с ОАС (n = 37) и контрольной – без апноэ (n = 28) были сопоставимы по возрасту и количеству курящих лиц. Средний уровень сатурации был выше в контрольной группе, а индекса десатурации – у пациентов с апноэ. Нами установлена положительная связь между индексом десатурации и индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,375$, $p = 0,022$), окружностью шеи ($r = 0,513$, $p = 0,001$) и индексом апноэ / гипопноэ (ИАГ) ($r = 0,670$, $p = 0,000$). ГБ чаще встречалась у пациентов с ОАС. Средние значения ИМТ и окружности шеи оказались выше в основной группе. Нами обнаружена

положительная связь в основной группе между ИМТ и окружностью шеи (r = 0,554, p = 0,000) и ИАГ (r = 0,399, p = 0,014). ХИГМ выявлена у большинства пациентов с апноэ (p = 0,000).

Для определения предикторов поражения нервной системы у пациентов с ОАС проведен анализ содержания в крови маркеров системы нейродеструкции – нейрорепарации (*табл. 2*). Так, биомаркер повреждения головного мозга GFAP был значимо выше у пациентов в основной группе и коррелировал с ИАГ (r = 0,349, p = 0,004), индексом десатурации (r = 0,339, p = 0,006) и сатурации (r = -0,297, p = 0,016). Наряду с этим выявлено повышение только одного показателя нейропластичности – BDNF у пациентов с апноэ (p = 0,006), тогда как нейромаркер АТ к GRIN2A между обследуемыми группами не отличался (p = 0,538).

При оценке состояния когнитивной сферы обследованных пациентов нарушений дементного уровня выявлено не было. Жалобы на нарушение памяти на текущие события предъявляли 75,70% пациентов с ОАС и 35,70% пациентов контрольной группы (p = 0,000).

Преддементные нарушения памяти по шкале MMSE выявлены у большинства пациентов с апноэ, при этом средний балл у них был значимо ниже, чем в контрольной группе (*табл. 3*). Нами обнаружена связь в основной группе между выявленными предметными нарушениями по шкале MMSE и BDNF (r = 0,302, p = 0,014) и средним баллом по шкале MMSE и BDNF (r = -0,266, p = 0,032).

Исследование управляющих функций по данным БТЛД показало, что у пациентов в основной группе средний балл этого теста был значимо ниже.

Нами выявлен значимый дефицит когнитивных способностей у пациентов с апноэ при выполнении теста «5 слов». Обнаружена связь в основной группе между средним баллом по тесту «5 слов» и BDNF (r = -0,258, p = 0,038).

Таблица 1. Общая характеристика групп обследованных
Table 1. General characteristics of the surveyed groups

Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 28	P
Возраст, лет	53,49 ± 10,36	52,04 ± 9,00	0,557
ИМТ, кг/м^2	38,84 ± 9,06	31,16 ± 5,05	0,000*
Объем шеи, см	45,91 ± 4,42	40,50 ± 3,67	0,000*
ИАГ в час, Me (25%; 75%)	68,60 (51,77; 94,93)	2,39 (1,61; 4,10)	0,000*
Сатурация (%), Me (25%; 75%)	93,00 (89,50; 94,00)	96,00 (95,00; 97,00)	0,000*
Десатурация в час, Me (25%; 75%)	50,16 (31,35; 77,08)	1,80 (0,75; 3,08)	0,000*
Курение, n (%)	19 (51,40)	10 (35,70)	0,215
ГБ, n (%)	36 (97,30)	12 (42,90)	0,000*
ХИГМ, n (%)	28 (75,70)	7 (25,00)	0,000*

Примечание. * различия значений между показателями при p < 0,05.

Таблица 2. Показатели нейромаркеров в группах обследованных, Me (25%; 75%)
Table 2. Indicators of neuromarkers in the examined groups, Me (25%; 75%)

Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 28	P
BDNF, пг/мл	16,27 (15,16; 16,83)	14,72 (12,47; 16,83)	0,006*
GFAP, нг/мл	0,09 (0,08; 0,11)	0,08 (0,03; 0,09)	0,017*
АТ к GRIN2A, нг/мл	0,94 (0,86; 1,28)	1,00 (0,90; 1,14)	0,538

Примечание. * различия значений между показателями при p < 0,05.

Таблица 3. Показатели когнитивного статуса в группах обследованных
Table 3. Indicators of cognitive status in the examined groups

Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 28	P
MMSE, n (%)	23 (62,20)	1 (3,60)	0,000*
MMSE, ср. балл, Me (25%; 75%)	27,00 (26,00; 29,00)	30,00 (29,00; 30,00)	0,000*
Тест «5 слов», ср. балл, Me (25%; 75%)	7,00 (6,00; 8,00)	10,00 (9,00; 10,00)	0,000*
Проба Шульте, секунды	45,91 (37,15; 51,02)	31,13 (28,46; 39,39)	0,000*
БТЛД, ср. балл, Me (25%; 75%)	17,00 (16,00; 18,00)	18,00 (18,00; 18,00)	0,002*
Тест рисования часов, ср. балл, Me (25%; 75%)	9,00 (7,00; 10,00)	10,00 (9,25; 10,00)	0,003*

Примечание. * различия значений между показателями при p < 0,05.

При исследовании зрительно-пространственных функций средний балл теста «Рисование часов» у больных с ОАС был значимо ниже, чем у лиц контрольной группы.

При исследовании внимания с помощью пробы Шульте нами выявлено значимое снижение этого показателя у пациентов с апноэ.

При проведении МРТ ГМ патологические изменения выявлены у большинства пациентов с ОАС и характеризовались значимым изменением МР-сигнала в вещества вокруг желудочков ГМ (лейкоареоз, ЛА), более частыми и многочисленными (>3 очагов) очагами ЛА вблизи корковых отделов ГМ (субкортикальный глиоз, СГ) и признаками расширения СП (*табл. 4*). СГ у пациентов с апноэ преимущественно локализовался в лобной доле (p = 0,017), реже в лобно-теменной и теменной областях (различия между группами не значимы), и были большими размерами, чем в контрольной группе (p = 0,001). Нами обнаружена связь в основной группе между частотой встречаемости ЛА и ХИГМ (r= 0,369, p = 0,024) и вниманием (r = 0,375, p = 0,022), между размерами СГ и ХИГМ (r = 0,513, p = 0,001), между частотой встречаемости СГ и вниманием (r = 0,378, p = 0,021). Кроме того, выявлена положительная связь у обследованных нами пациентов между лобной локализацией СГ и преддементными нарушениями памяти по шкале MMSE (r = 0,261, p= 0,036) и вниманием при выполнении пробы Шульте (r = 0,260, p = 0,037). Установлена отрицательная связь в основной группе между частотой встречаемости расширения СП и BDNF (r = -0,330, p = 0,046).

Относительные и линейные размеры желудочков мозга у пациентов с ОАС были значимо больше, чем в группе контроля (*табл. 4*). Нами обнаружена отрицательная связь у пациентов с апноэ между ИТБЖ и BDNF (r = -0,355, p = 0,031).

ОЦЕНКА ШАНСОВ

Нами были построены ROC кривые для нахождения компромиссов между чувствительностью и специфичностью. На основании этого анализа были отобраны точки разделения для перевода количественных переменных в качественные. Для оценки силы ассоциаций между двумя обследуемыми группами (*табл. 5*) определили отношение шансов и 95% доверительный интервал.

Как видно из *табл. 5*, шансы развития ХИГМ у пациентов с ОАС выше в 9 раз в сравнении с обследуемыми контрольной группы. Шансы повышения BDNF (14,73 пг/мл и выше) у пациентов основной группы больше в 20 раз, а увеличения GFAP (0,0750 нг/мл и выше) только в 3 раза. Шансы возникновения преддементных когнитивных нарушений по данным шкалы MMSE у пациентов с апноэ больше в 44 раза. Шансы более низкого среднего балла у пациентов с ОАС по шкале MMSE (средний балл 28 и ниже) и тестам БТЛД (средний балл 17 и ниже) и «5 слов» (средний балл 8 и ниже) выше в 11, 7 и 6 раз соответственно в сравнении с контрольной группой.

Нами также проведена оценка шансов изменений на МРТ ГМ у пациентов с ОАС (*рисунок*). Шансы наличия перивентрикулярного ЛА в 16 раз выше у пациентов в основной группе (ОШ = 15,71 с 95% ДИ от 4,63 до 53,30), так же как и СГ в 13 раз (ОШ = 13,51 с 95% ДИ от 3,94 до 46,31). Шансы большего размера (ширины) перивентрикулярного

Таблица 4. Показатели данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в группах обследованных
Table 4. Indicators of data of magnetic resonance imaging of the brain in the groups of examined

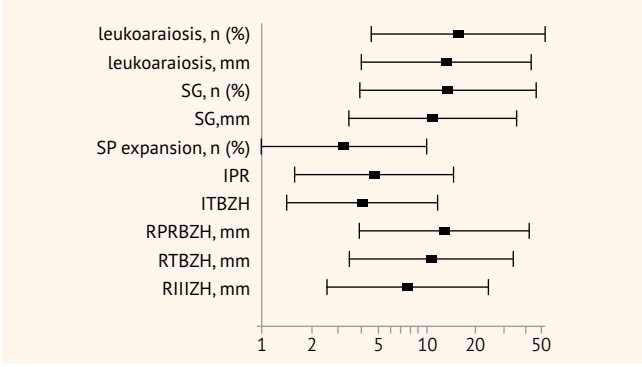
Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 28	P
Перивентрикулярный ЛА, n (%)	30 (81,10)	6 (21,40)	0,000*
Ширина перивентрикулярного ЛА, мм, Me (25%; 75%)	4,00 (1,15; 4,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,000*
СГ, n (%)	32 (86,50)	9 (32,10)	0,000*
Диаметр СГ, мм, Me (25%; 75%)	4,00 (3,00; 5,00)	0,00 (0,00; 4,62)	0,001*
СГ, n (%) • Единичный (≤3) • Многочисленный (>3)	 17 (45,90) 15 (40,50)	 8 (28,60) 1 (3,60)	 0,154 0,000*
СГ, n (%) • Лоб • Лоб – темя • Темя • Нет	 17 (45,90) 11 (29,70) 4 (10,80) 5 (13,50)	 5 (17,90) 4 (14,30) 2 (7,10) 17 (60,70)	 0,017* 0,148 0,619 0,000*
Расширение СП, n (%)	15 (40,50)	5 (17,90)	0,044*
ИПР, Me (25%; 75%)	24,60 (22,65; 25,95)	22,00 (22,00; 24,00)	0,002*
ИТБЖ, Me (25%; 75%)	26,00 (20,00; 38,20)	19,00 (19,00; 25,25)	0,004*
РПРБЖ, мм, Me (25%; 75%)	5,00 (5,00; 6,50)	3,75 (3,00; 5,00)	0,000*
РТБЖ, мм, Me (25%; 75%)	9,00 (8,00; 10,00)	6,00 (5,00; 7,75)	0,000*
РIIIЖ, мм, Me (25%; 75%)	6,00 (4,00; 7,00)	4,00 (3,00; 4,00)	0,000*

Примечание. ЛА – лейкоареоз, СГ – субкортикальный глиоз, ИПР – индекс передних рогов, возрастная норма до 60 лет 24,0–26,3 [38], ИТБЖ – индекс тел боковых желудочков, возрастная норма после 50 лет 22,6–26,0 [38], РПРБЖ – размер передних рогов боковых желудочков, возрастная норма в 40–60 лет – 5,5 мм [38], РТБЖ – размер тел боковых желудочков, возрастная норма в 40–60 лет – 7,9–8,0 мм [38], РIIIЖ – размер 3-го желудочка, возрастная норма в 40–60 лет – 3,5 мм [38]; * различия значений между показателями при p < 0,05.

● ***Таблица 5.*** Показатели ОШ в обследуемых группах
● ***Table 5.*** OR indicators in the surveyed groups

Показатель	ОШ	95% ДИ
ХИГМ, n (%)	9,33	От 2,99 до 29,13
BDNF, пг/мл	20,19	От 4,05 до 100,70
GFAP, нг/мл	3,21	От 1,06 до 9,78
MMSE, n (%)	44,36	От 5,41 до 363,54
MMSE, ср. балл	10,87	От 3,29 до 35,98
Тест «5 слов», ср. балл	6,04	От 1,88 до 19,37
БТЛД, ср. балл	7,05	От 2,04 до 24,40
Тест рисования часов, n (%)	3,94	От 1,34 до 11,53

● ***Рисунок.*** Значение показателей оценки шансов изменений на МРТ головного мозга у пациентов с обструктивным апноэ сна
● ***Picture.*** Significance of indicators for assessing the Chances of changes on MRT of the brain in patients with obstructive sleep apnea



Примечание. Leukoaraiosis – перивентрикулярный лейкоареоз, SG – субкортикальный глиоз, SP expansion – расширение субарахноидального пространства, IPR – индекс передних рогов, ITBZH – индекс тел боковых желудочков, RPRBZH – размер передних рогов боковых желудочков, RTBZH – размер тел боковых желудочков, RIIIZH – размер 3-го желудочка.

ЛА (средний размер 0,150 мм и выше) у пациентов с ОАС в 13 раз (ОШ = 13,29 с 95% ДИ от 4,02 до 43,90) и СГ (средний размер 2,25 мм и выше) в 11 раз (ОШ = 10,91 с 95% ДИ от 3,35 до 35,51) выше, чем в контрольной группе. Вероятность (на уровне тенденции) расширения СП в 3 раза выше у пациентов с апноэ (ОШ = 3,14 с 95% ДИ от 0,98 до 10,09). Шансы большего значения ИПР (24,1 и выше) почти в 5 раз (ОШ = 4,81 с 95% ДИ от 1,58 до 14,64), а ИТБЖ (22,5 и выше) в 4 раза (ОШ = 4,11 с 95% ДИ от 1,43 до 11,80) выше у пациентов в основной группе. Шансы большего размера ПРБЖ (4,75 мм и больше) почти в 13 раз (ОШ = 12,91 с 95% ДИ от 3,90 до 42,82), ТБЖ (6,5 мм и больше) почти в 11 раз (ОШ = 10,71 с 95% ДИ от 3,35 до 34,23) и 3-го желудочка (4,5 мм и больше) почти в 8 раз (ОШ = 7,64 с 95% ДИ от 2,46 до 23,77) выше у пациентов в основной группе.

Приведенные нами данные указывают на более высокие шансы снижения нейрогенеза наряду с повышением нейропластичности, а также более высокие шансы развития преддементных нарушений и изменений по данным МРТ ГМ у пациентов с ОАС. Описанные маркеры неспецифических белков, тестов на выявление когнитивных нарушений, нейровизуализации следует учитывать в оценке прогноза ХИГМ у пациентов с ОАС.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде клиничесих работ ОАС рассматривается как фактор риска дисциркуляторной энцефалопатии [4] и когнитивных нарушений [4, 5], что подтверждается полученными результатами нашего исследования, где ХИГМ выявлена у большинства пациентов с апноэ при ИМТ более 38 кг/м^2 (2-я степень ожирения) и объеме шеи более 45 см. Рассчитанные нами шансы развития ХИГМ оказались в 9 раз выше у пациентов в основной группе. Выявленная особенность, вероятно, обусловлена степенью тяжести апноэ, что требует дальнейшего изучения.

Преддементные нарушения памяти, по нашим данным, у большинства пациентов с апноэ по шкале MMSE. По мнению В.В. Захарова и Т.Г. Вознесенской, низкие значения показателей по шкале MMSE отражают нарушения памяти, характерные для болезни Альцгеймера [34]. Полученные нами результаты по данной шкале могут отражать аналогичный тип нарушения памяти у пациентов с апноэ. Обнаруженная нами положительная связь в основной группе между выявленными предметными нарушениями и сниженным средним баллом по шкале MMSE и BDNF может говорить об активации адаптационных структурно-функциональных перестроек в головном мозге. Повышение нейропластичности при хронической ишемии отмечено в работе В.В. Семченко и др. [45]. Нами установлено, что экспрессия BDNF у пациентов с ОАС не может компенсировать более выраженные у них когнитивные нарушения по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными работы K. Flores et al. [24]. Полученные нами результаты, вероятно, связаны с сохраняющейся интермиттирующей гипоксией у пациентов с апноэ.

Более низкие значения среднего балла у пациентов с апноэ по данным БТЛД могут свидетельствовать о дисфункции передних отделов головного мозга [34].

Затруднения рисования часов было хуже у пациентов с нарушениями дыхания. По данным литературы, низкие показатели этого теста обусловлены дисрегуляцией управляющих лобных функций [34]. Вероятно, у пациентов с ОАС такие изменения могут возникать из-за разобщения передних отделов головного мозга с базальными ганглиями из-за интермиттирующей гипоксемии, что требует дальнейшего изучения.

Нами выявлен значимый дефицит когнитивных способностей у пациентов с апноэ при выполнении теста «5 слов». По данным В.В. Захарова и Т.Г. Вознесенской [34], данные изменения когнитивных способностей характерны для болезни Альцгеймера. Следует отметить, что между средним баллом теста «5 слов» и BDNF установлена отрицательная связь, что может указывать на компенсаторную активацию нейропластичности при более выраженных когнитивных нарушениях.

При исследовании внимания с помощью пробы Шульте нами выявлено значимое снижение этого показателя у пациентов с ОАС.

GFAP, по нашим данным, является чувствительным маркером поражения нервной системы у пациентов с ОАС и, вероятно, может увеличиваться на фоне утяжеления

степени апноэ и увеличения десатурации. Наиболее показательным маркером нейропластичности у пациентов с апноэ оказался BDNF, тогда как другой нейромаркер АТ к GRIN2A не отличался между обследуемыми группами. Несмотря на высокие шансы повышения биомаркера нейропластичности BDNF (14,73 пг/мл и выше) у пациентов в основной группе это не компенсирует шансы возникновения преддементных когнитивных нарушений.

Нами получены статистически значимые изменения головного мозга при нейровизуализации у пациентов с апноэ. Так, у большинства из них на МРТ ГМ выявлены ЛА, субкортикальный глиоз и расширение субарахноидального пространства, что характерно для ХИГМ. Шансы наличия перивентрикулярного ЛА в 16 раз, а СГ в 13 раз выше у пациентов с ОАС.

Установлено, что у пациентов в основной группе РТБЖ – 9,00 (возрастная норма в 40–60 лет – 7,9– 8,0 мм), РIIIЖ – 6,00 (возрастная норма в 40– 60 лет – 3,5 мм), что превышает возрастную норму, а ИТБЖ, равный 26,00, был на верхней границе нормы (возрастная норма после 50 лет 22,6–26,0) [38]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии внутренней заместительной гидроцефалии у данных пациентов вследствие развивающейся внутренней церебральной атрофии, которая способствует функциональному разобщению лобной коры с нижележащими подкорковыми структурами, активно участвующими в когнитивных процессах [46]. Расширение СП и желудочковой системы ГМ говорит о смешанной заместительной гидроцефалии у пациентов с апноэ. Разобщению лобной коры с нижележащими подкорковыми структурами также может способствовать преимущественная локализация СГ у пациентов с апноэ в лобной области. При увеличении ЛА и размеров СГ возрастает частота встречаемости ХИГМ и нарушения внимания при выполнении пробы Шульте. У пациентов в основной группе установлены отрицательные связи между средним уровнем содержания BDNF в сыворотке крови и расширением СП и между BDNF и ИТБЖ, демонстрирующие снижение уровня нейропластичности на фоне прогрессирования наружной и внутренней заместительной гидроцефалии вследствие церебральной атрофии. При увеличении степени тяжести апноэ и индекса десатурации усиливается повреждение головного мозга и шансы повышения биомаркера GFAP возрастают в 3 раза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о смешанном характере изменений головного мозга у пациентов с ОАС. Наряду с сосудистыми поражениями (ЛА, субкортикальный глиоз) выявляются атрофические изменения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало наличие взаимосвязи нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с ОАС.

Нейромаркер GFAP является предиктором поражения нервной системы у пациентов с апноэ, который может увеличиваться на фоне утяжеления степени заболевания и увеличения десатурации. По нашим данным, наиболее репрезентативным маркером нейропластичности у пациентов с апноэ является BDNF, тогда как другой нейромаркер – АТ к GRIN2A – не отличался между обследуемыми группами.

При оценке шансов развития ХИГМ у пациентов с апноэ оказалось, что они в 9 раз выше при ИМТ более 38 кг/м^2 (2-я степень ожирения) и объеме шеи более 45 см.

Расстройства памяти у пациентов с апноэ, вероятно, являются вторичными в связи с разобщением деятельности передних отделов головного мозга с базальными ганглиями, причиной которой может быть интермиттирующая гипоксемия. Однако, несмотря на высокие шансы повышения биомаркера нейропластичности BDNF (14,73 пг/мл и выше), у пациентов с ОАС это не компенсирует шансы возникновения преддементных когнитивных нарушений.

По результатам анализа данных МРТ ГМ у пациентов с ОАС нами установлено, что наряду с сосудистыми поражениями (ЛА, СГ) выявляются и атрофические изменения. При увеличении ЛА и размеров СГ возрастает частота встречаемости ХИГМ и нарушения внимания при выполнении пробы Шульте. На фоне церебральной атрофии и прогрессирования смешанной заместительной гидроцефалии у пациентов с апноэ наблюдается снижение уровня нейропластичности. При утяжелении степени заболевания усиливается повреждение головного мозга и шансы повышения биомаркера GFAP возрастают в 3 раза.

Приведенные нами данные указывают на более высокие шансы снижения нейрогенеза наряду с недостаточным повышением нейропластичности, а также более высокие шансы развития преддементных нарушений и изменений по данным МРТ исследования головного мозга у пациентов с ОАС. Своевременная диагностика и оценка маркеров неспецифических белков, когнитивных нарушений, особенностей нейровизуализации позволят выявить ранние признаки сосудистых и дегенеративных изменений, что в дальнейшем улучшит персонифицированную стратегию ведения пациентов с ОАС.

Поступила / Received 12.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2024
Принята в печать / Accepted 20.03.2024

Список литературы / References

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Am Rev Med.* 1976;27:465–484. Available at: https://www.sci-hub.ru/10.1146/annurev.me.27.020176.002341?ysclid=lkz9if957g452555858.
2. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(3):e56–e67. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988.
3. Рубина СС, Макарова ИИ. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему. *Уральский медицинский журнал.* 2021;20(4):85–92. https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92.
Rubina SS, Makarova II. Obstructive sleep apnea: a modern view of the problem. *Ural Medical Journal.* 2021;20(4):85–92. (In Russ.) https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92.
4. Ященко АВ, Камаев ЮО. Риск развития когнитивных нарушений у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник психофизиологии.* 2018;(3):128–113. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/ynadvz. Yashchenko AV, Kamaev YuO. The risk of developing cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea. *Bulletin of Psychophysiology.* 2018;(3):128–113. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/ynadvz.
5. Кемстач ВВ, Коростовцева ЛС, Головкова-Кучерявая МС, Бочкарев МВ, Свиряев ЮВ, Алехин АН. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитив-

ные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(1):90–95. https://doi.org/10.17116/jnevro202012001190.
Kemstach VV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheriavaia MS, Bochkarev MV, Sviryaev YuV, Alekhin AN. Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(1):90–95. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202012001190.
6. Агальцов МВ, Драпкина ОМ. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(4):594–605. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-05.
Agaltsov MV, Drapkina OM. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(4):594–605. (In Russ.) https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-05.
7. Patel A, Chong DJ. Obstructive Sleep Apnea: Cognitive Outcomes. *Clin Geriatr Med.* 2021;37(3):457–467. https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.007.
8. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2018;38:39–49. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.03.005.
9. Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci.* 2013;16(3):357–364. https://doi.org/10.1038/nn.3324.
10. Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep.* 2013;36(2):203–220. https://doi.org/10.5665/sleep.2374.
11. Olaithe M, Bucks RS. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis. *Sleep.* 2013;36(9):1297–1305. https://doi.org/10.5665/sleep.2950.
12. Saunamaki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2007;115(1):1–11. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00744.x.
13. Shpirer I, Elizur A, Shorer R, Peretz RB, Rabey JM, Khaigrekht M. Hypoxemia correlates with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(3):821–827. https://doi.org/10.1007/s11325-011-0582-1.
14. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology.* 2013;18(1):61–70. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x.
15. Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax.* 2006;61(5):430–434. https://doi.org/10.1136/thx.2005.050583.
16. Захаров ВВ. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum.* 2011;13(2):82–90. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93453.
Zakharov VV. Neuropsychological tests. Necessity and applicability. *Consilium Medicum.* 2011;13(2):82–90. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93453.
17. Гришанова ТГ, Будаев АВ, Григорьев ЕВ. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров. *Медицина неотложных состояний.* 2011;(1-2):32–33. Режим доступа: https://www.mif-ua.com/archive/article_print/16258.
Grishanova TG, Budaev AV, Grigoriev EV. Brain damage in severe trauma: the significance of clinical scores and neuronal markers. *Emergency Medicine.* 2011;(1-2):32–33. (In Russ.) Available at: https://www.mif-ua.com/archive/article_print/16258.
18. Павлов КА, Гурина ОИ, Дмитриева ТБ, Макаров АВ, Чехонин ВП. Разработка иммуноферментного анализа глиофибриллярного кислого белка на основе рекомбинантного антигена. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008;146(11):535–540. Режим доступа: https://doi.org/10.1007/s10517-009-0347-z.
Pavlov KA, Gurina OI, Dmitrieva TB, Makarov AV, Chekhonin VP. Development of enzyme immunoassay of glial fibrillary acidic protein on the basis of recombinant antigen. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2008;146(5):599–604. (In Russ.) Available at: https://doi.org/10.1007/s10517-009-0347-z.
19. Jing L, He Q, Zhang J-Zh, Li PA. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of OligodendrocyteBased Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats. *Int J Biol Sci.* 2013;9(2):190–199. https://doi.org/10.7150/ijbs.5844.
20. Thaler JP, Yi Ch-X, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2012;122(1):153–162. https://doi.org/10.1172/JCI59660.
21. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, Ashton NJ, Pascoal ThA, Lussier F et al. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA Neurol.* 2021;78(12):1471–1483. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671.
22. Семенов ДГ, Беляков АВ. BDNF и старческое угнетение когнитивных функций. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2021;71(4):453–467. https://doi.org/10.31857/S0044467721040079.
Semenov DG, Belyakov AV. BDNF and senile cognitive depression. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P. Pavlova.* 2021;71(4):453–467. (In Russ.) https://doi.org/10.31857/S0044467721040079.
23. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: Expression and properties in neurodegeneration and injury. *Front Physiol.* 2019;10:1–20. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00486.
24. Flores KR, Viccaro F, Aquilini M, Scarpino S, Ronchetti F, Mancini R et al. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS ONE.* 2020;15(1):1–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227834.
25. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2005;58(4):594–604. https://doi.org/10.1002/ana.20614.
26. Суровцева АВ, Скрипченко НВ, Иванова ГП, Пульман НФ, Конев АИ. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(6):103–105. Режим доступа: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/288/327.
Surovtseva AV, Skripchenko NV, Ivanova GP, Pulman NF, Konev AI. Anti-NMDA receptor encephalitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;59(6):103–105. (In Russ.) Available at: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/288/327.
27. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology.* 2011;77(2):179–189. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318224afde.
28. Ursitti F, Roberto D, Papetti L, Moavero R, Ferilli MAN, Fusco L et al. Diagnosis of pediatric anti-NMDAR encephalitis at the onset: A clinical challenge. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;30:9–16. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.12.004.
29. Dalmau J, Tuzun E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61(1):25–36. https://doi.org/10.1002/ana.21050.
30. McGinnity CJ, Koepp MJ, Hammers A, Riaño Barros DA, Pressler RM, Luthra S et al. NMDA receptor binding in focal epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(10):1150–1157. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309897.
31. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1041–1048. https://doi.org/10.3233/JAD-160763.
32. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН, Доронина ОБ, Захаров ВВ, Колоколов ОВ и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):4–12. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12.
Kulesh AA, Emelin AYu, Bogolepova AN, Doronina OB, Zakharov VV, Kolokolov OV et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):4–12. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12.
33. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJJr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263–276. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960649/.
34. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. *Нервно-психические нарушения: диагностические тесты.* 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 320 с. Режим доступа: https://delphinus.xyz/books/nervno-psihicheskie-narusheniy.
35. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6.
36. Блейхер ВМ, Крук ИВ, Боков СН. *Клиническая патопсихология.* М.: Московский психолого-социальный институт; Воронеж: МОДЭК; 2002. 512 с.. Режим доступа: https://www.medbooks.org/index.files/book/Psihologija,_Psihiatrija/014041/Klinicheskaja_patopsihologija._Blejher_V.M.,_Kruk_I.V.,_Bokov_S.N.,_2002.-_512_s..pdf.
37. Mäntylä R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, Standertskjöld-Nordenstam CG. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. *Stroke.* 1997;28(8):1614–1623. https://doi.org/10.1161/01.str.28.8.1614.
38. Верещагин НВ, Брагина ЛК, Вавилов СБ, Левина ГЯ. *Компьютерная томография мозга.* М.: Медицина; 1986. 251 с.
39. Лазебник ЛБ. Старение и полиморбидность. *Consilium Medicum.* 2005;7(12):993–996. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92040.
Lazebnik LB. Aging and polymorbidity. *Consilium Medicum.* 2005;7(12):993–996. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92040.
40. Пурас ЮВ, Григорьева ЕВ. Методы нейровизуализации в диагностике черепно-мозговой травмы. Часть 1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография. *Нейрохирургия.* 2014;(2):7–16. Режим доступа: https://www.therjn.com/jour/article/view/88.

Puras JV, Grigorieva EV. The neurovisualization methods in diagnostics of head injury. Part 1. Computer tomography and magnetic resonance imaging. *Russian journal of neurosurgery*. 2014;(2):7–16. (In Russ.) Available at: https://www.therjn.com/jour/article/view/88.
41. Власов ЕА. *Топографическая (КТ и МРТ) анатомия центральной нервной системы человека.* Атлас. Видар; 2020. 144 с. Режим доступа: https://vidar.ru/Product.asp?prdCode=255p&ysclid=lky3dest6y58467545.
42. Плис АИ, Сливина НА. *Практикум по прикладной статистике в среде SPSS. Часть 1: классические процедуры статистики (+CD).* М.: Финансы и статистика; 2004. 288 с. Режим доступа: https://www.tnu.in.ua/study/books/entry-1597285.html.
43. Гельман ВЯ. *Медицинская информатика: практикум*. СПб.: Питер; 2002. 480 с. Режим доступа: https://knigogid.ru/books/80281-medicinskaya-informatika-praktikum.
44. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*: пер. с англ. М.: Практика; 1999. 459 с. Режим доступа: https://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf?ysclid=lky3ybonux650832346.
45. Семченко ВВ, Степанов СС, Боголепов НН. *Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты).* Омск: Омская областная типография; 2008. 408 с. Режим доступа: https://neurology.ru/obrazovanie/monografii-uchebniki-uchebnye-posobiya/sinapticheskaya-plastichnost-golovnogo-mozga-fundamentalnye-i-prikladnye-aspekty.html?ysclid=lkzi5homim917728233.
46. Sijens PE, Heijer T, Origgi D, Vermeer SE, Breteler MMB, Hofman A, Oudkerk M. Brain changes with aging: MP spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology.* 2003;226(3):889–896. https://doi.org/10.1148/radiol.2263011937.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.С. Рубина, Л.В. Чичановская, И.И. Макарова**
Концепция и дизайн исследования – **С.С. Рубина, И.И. Макарова**
Написание текста – **С.С. Рубина, И.И. Макарова**
Сбор и обработка материала – **С.С. Рубина, А.А. Юсуфов, Н.Н. Слюсарь**
Обзор литературы – **С.С. Рубина, А.А. Юсуфов**
Анализ материала – **С.С. Рубина, И.И. Макарова, А.А. Юсуфов, Н.Н. Слюсарь**
Статистическая обработка – **С.С. Рубина**
Редактирование – **С.С. Рубина, Л.В. Чичановская, И.И. Макарова, А.А. Юсуфов, Н.Н. Слюсарь**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Л.В. Чичановская, И.И. Макарова, А.А. Юсуфов, Н.Н. Слюсарь**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Svetlana S. Rubina, Lesya V. Chichanovskaia, Irina I. Makarova**
Study concept and design – **Svetlana S. Rubina, Irina I. Makarova**
Text development – **Svetlana S. Rubina, Irina I. Makarova**
Collection and processing of material – **Svetlana S. Rubina, Akif A. Yusufov, Nikolai N. Slyusar**
Literature review – **Svetlana S. Rubina, Akif A. Yusufov**
Material analysis – **Svetlana S. Rubina, Irina I. Makarova, Akif A. Yusufov, Nikolai N. Slyusar**
Statistical processing – **Svetlana S. Rubina**
Editing – **Svetlana S. Rubina, Lesya V. Chichanovskaia, Irina I. Makarova, Akif A. Yusufov, Nikolai N. Slyusar**
Approval of the final version of the article – **Lesya V. Chichanovskaia, Irina I. Makarova, Akif A. Yusufov, Nikolai N. Slyusar**

Информация об авторах:

Рубина Светлана Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, врач-невролог и врач ультразвуковой диагностики клиники, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; rubinamed@mail.ru
Чичановская Леся Васильевна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой неврологии, медицинской реабилитации и нейрохирургии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; nevrotver@mail.ru
Макарова Ирина Илларионовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии с курсом теории и практики сестринского дела, декан факультета высшего сестринского образования, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; iim777@yandex.ru
Юсуфов Акиф Арифович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; usufov@yandex.ru
Слюсарь Николай Николаевич, д.м.н., профессор кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; slusar2011@rambler.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Rubina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Neurologist and Ultrasound diagnostics at the Clinic, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; rubinamed@mail.ru
Lesya V. Chichanovskaia, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of Neurology, Medical Rehabilitation and Neurosurgery, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; nevrotver@mail.ru
Irina I. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Physiology with a Course in the Theory and Practice of Nursing, Dean of the Faculty of Higher Nursing Education, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; iim777@yandex.ru
Akif A. Yusufov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; usufov@yandex.ru
Nikolai N. Slyusar, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Biochemistry with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; slusar2011@rambler.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-148

Обзорная статья / Review article

Неврология

Эмоциональные нарушения в структуре постковидного синдрома

А.Г. Михеева[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1478-6580, amikheevag@mail.ru
М.П. Топузова[1], https://orcid.org/0000-0002-0175-3085, Topuzova_MP@almazovcentre.ru
М.Г. Михеева[2], https://orcid.org/0009-0002-1540-4801, mg.mikheeva@yandex.ru
Т.М. Алексеева[1], https://orcid.org/0000-0002-4441-1165, Alekseeva_TM@almazovcentre.ru
Т.Л. Каронова[1], https://orcid.org/0000-0002-1547-0123, Karonova_TL@almazovcentre.ru

[1] Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

[2] Смоленский государственный медицинский университет; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Резюме

В статье рассмотрены эмоциональные нарушения, развивающиеся в постковидном периоде, особенности их течения и факторы риска развития, а также нарушения сна после коронавирусной инфекции (COVID-19). Нервная система (НС) – одна из главных мишеней вируса SARS-CoV-2, что подтверждается гипо-/аносмией, которая развивается у большинства пациентов в остром периоде COVID-19, причем у части больных она является первым симптомом. В настоящее время основными прямыми путями воздействия коронавируса на НС считаются гематогенный и нейрональный. Кроме того, существует иммуноопосредованное влияние на НС за счет цитокинового шторма. У большинства пациентов после острого периода коронавирусной инфекции развивается постковидный синдром. В его структуре значимое место занимают неврологические проявления, в частности эмоциональные нарушения. Депрессия, тревожность, патологическая утомляемость, а также нарушения сна беспокоят пациентов чаще всего. В динамике выраженность большинства симптомов у определенной части пациентов снижается, однако, согласно исследованиям ряда авторов, постковидные проявления сохраняются или усугубляются в течение длительного времени. К факторам риска развития постковидных эмоциональных нарушений в настоящее время чаще всего относят женский пол и психиатрическую коморбидность. Несмотря на то что пандемия официально считается завершенной, а острый период COVID-19 в настоящее время протекает гораздо легче, чем в 2020–2021 гг., к врачам-терапевтам и неврологам по-прежнему обращаются пациенты с вновь возникшими эмоциональными нарушениями в постковидном периоде, что подчеркивает сохраняющуюся актуальность данной проблемы. Стоит отметить, что эмоциональные нарушения в постковидном периоде могут развиваться у пациентов всех возрастных групп, снижая качество их жизни и работоспособность. Информированность населения, ранняя диагностика и начало лечения данных нарушений позволит избежать глобальных последствий.

Ключевые слова: постковидный синдром, депрессия, тревожность, утомляемость, инсомния

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Для цитирования: Михеева АГ, Топузова МП, Михеева МГ, Алексеева МГ, Каронова ТЛ. Эмоциональные нарушения в структуре постковидного синдрома. *Медицинский совет*. 2024;18(5):108–116. https://doi.org/10.21518/ms2024-148.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Emotional disturbances in postcovid syndrome structure

Anna G. Mikheeva[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1478-6580, amikheevag@mail.ru
Mariya P. Topuzova[1], https://orcid.org/0000-0002-0175-3085, Topuzova_MP@almazovcentre.ru
Maria G. Mikheeva[2], https://orcid.org/0009-0002-1540-4801, mg.mikheeva@yandex.ru
Tatiana M. Alekseeva[1], https://orcid.org/0000-0002-4441-1165, Alekseeva_TM@almazovcentre.ru
Tatiana L. Karonova[1], https://orcid.org/0000-0002-1547-0123, Karonova_TL@almazovcentre.ru

[1] Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

[2] Smolensk State Medical University; 28, Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russia

Abstract

In this article emotional disturbances developing in the postcovid period, their features and risk factors are reviewed, as well as sleep disorders after coronavirus infection (COVID-19). The nervous system (NS) is one of the SARS-CoV-2 main targets, which is confirmed by hypo-/anosmia, which develops in most patients during the acute period of COVID-19, and in some patients it is the first symptom. Currently, the main direct routes of coronavirus impact on the NS are considered to be hematogenous and neuronal. In addition, there is an immune-mediated effect on the NS due to the cytokine storm. After an acute period of coronavirus infection postcovoid syndrome often develops. Neurological manifestations, in particular emotional disorders, occupy a significant place in its structure. Depression, anxiety, fatigue, as well as sleep disorders bother patients most often. In dynamics, the severity of most symptoms in a certain part of patients decreases, however, according to some studies, postcovid manifestations persist or

© Михеева АГ, Топузова МП, Михеева МГ, Алексеева МГ, Каронова ТЛ, 2024

worsen for a long time. Currently, female gender and psychiatric comorbidity are most often considered risk factors for the development of postcovid emotional disorders. Despite the fact that the pandemic is officially considered over, and the acute period of COVID-19 is currently much easier than in 2020–2021, internists and neurologists are still treated by patients with newly emerged emotional disorders in the postcovid period, which underlines the continuing relevance of this problem. It is worth noting that emotional disorders in the postcovid period can develop in patients of all age groups, reducing their quality of life and workability. Public awareness, early diagnosis and initiation of treatment of these disorders will help to avoid global consequences.

Keywords: postcovid syndrome, depression, anxiety, fatigue, insomnia

Acknowledgements: The study was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 of April 20, 2022).

For citation: Mikheeva AG, Topuzova MP, Mikheeva MG, Alekseeva TM, Karonova TL. Emotional disturbances in postcovid syndrome structure. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):108–116. https://doi.org/10.21518/ms2024-148.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), с которой весь мир столкнулся в 2020 г., открыла для врачей не только новое инфекционное заболевание, но и постковидный синдром, который развивается у большого количества пациентов, в том числе перенесших COVID-19 в легкой форме или бессимптомно [1, 2].

Постковидный синдром может проявляться легочными и внелегочными симптомами. Среди последних особое место занимают неврологические проявления, в иностранной литературе для них нередко можно встретить специальный термин – «neuro-PASC» (neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection) [3]. В свою очередь, в структуре неврологических проявлений постковидного синдрома одно из ведущих мест занимают эмоциональные нарушения.

В данной статье рассмотрены вопросы патогенеза влияния вируса SARS-CoV-2 на нервную систему, а также часто встречающиеся эмоциональные нарушения в постковидном периоде.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА COVID-19

В качестве одного из ведущих симптомов острого периода COVID-19 в самом начале пандемии была описана ольфакторная дисфункция в виде гипо-/аносмии и паросмии. Было показано, что с такими проявлениями болезни сталкивались до 53% пациентов [4]. В исследовании R. Kaye et al. 2020 г. данная цифра достигала 73%, причем отмечалось, что у 26,6% пациентов аносмия была первым симптомом COVID-19 [5]. Среди других неврологических проявлений острого периода коронавирусной инфекции зачастую отмечались миалгии, головная боль, изменения психического статуса (в том числе, делирий) и головокружение [6–9].

ПАТОГЕНЕЗ ВЛИЯНИЯ SARS-COV-2 НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Вирус SARS-CoV-2 может поражать центральную, периферическую нервную систему (ЦНС, ПНС) и опорно-двигательный аппарат. В настоящее время существует несколько гипотез, описывающих возможные пути развития неврологических проявлений COVID-19 [10]. По всей видимости, наиболее вероятными механизмами проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС и ее повреждения являются системное гематогенное распространение или ретроградная диссеминация по нейронам. Эти два потенциальных нейротропных механизма SARS-CoV-2 включают нарушение гематоэнцефалического барьера, вызывающее гибель нейронов вследствие виремии, с одной стороны, и проникновение SARS-CoV-2 через обонятельную луковицу и последующий транспорт к нейронам головного мозга, с другой стороны [11]. То есть основными путями распространения вируса в ЦНС являются гематогенный и нейрональный [12, 13].

Главную роль в реализации первого пути играет ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), который является функциональным рецептором для SARS-CoV-2. Спайковый белок вируса взаимодействует с рецепторами АПФ-2, экспрессируемыми в нейронах и глиальных клетках головного мозга, что делает его восприимчивым к нейроинвазии. После связывания с рецептором АПФ-2 трансмембранная протеаза серин 2 (TMPRSS2) запускает протеолитическое расщепление и прайминг спайк-белка, что позволяет вирусу проникать в клетки [13]. У человека рецепторы АПФ-2 широко экспрессируются в эпителии дыхательных путей, клетках почек, тонком кишечнике, паренхиме легких, эндотелии сосудов и во всей ЦНС, включая нейроны, астроциты, олигодендроциты, черную субстанцию, желудочки, среднюю височную извилину, кору задней поясной извилины и обонятельную луковицу [14]. Таким образом, SARS-CoV-2 обладает потенциалом инфицирования нейронов и глиальных клеток, экспрессируемых по всей ЦНС.

После проникновения через дыхательные пути SARS-CoV-2 может проникать через эпителиальный барьер и получать доступ в кровоток через инфицирование эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера. Более того, SARS-CoV-2 может инфицировать лейкоциты, которые распространяются в другие ткани человеческого организма, а затем преодолевают гематоэнцефалический барьер, чтобы получить доступ к ЦНС. В иностранной литературе такой механизм носит название «механизм троянского коня» [13]. Лейкоциты выделяют провоспалительные

цитокины, включая фактор некроза опухоли (TNF), которые повреждают олигодендроциты и нейроны. Последние, в свою очередь, продуцируют хемокины, такие как CCL5, CXCL10 и CXCL11, которые индуцируют хемоаттракцию активированных Т-клеток. Кроме того, астроциты выделяют хемокины (CCL2, CCL5 и CXCL12), которые служат для привлечения большего количества инфицированных лейкоцитов. Таким образом, под влиянием SARS-CoV-2 запускается порочный круг нейровоспаления [12].

Второй возможный путь поражения нервной системы SARS-CoV-2 подразумевает проникновение вируса в мозг через обонятельную луковицу, откуда происходит транснейрональное распространение в различные зоны мозга.

Независимо от того, каким путем распространения в ЦНС пользуется вирус, вследствие его нейротропности и последующего иммунного ответа возникают повреждения структур ЦНС, приводящие к развитию той или иной клинической картины.

Кроме того, стоит отметить непрямое иммуноопосредованное повреждение ЦНС в результате цитокинового шторма, которое является еще одним возможным нейропатологическим механизмом, возникающим у пациентов с COVID-19 [15].

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

В период пандемии с 2020 по 2023 г. на фоне растущей заболеваемости и распространенности COVID-19 к врачам различных специальностей стали обращаться пациенты с длительно сохраняющимися симптомами со стороны разных органов и систем. Стало понятно, что существует постковидный синдром – симптомокомплекс, сохраняющиеся 12 и более недель после выздоровления от COVID-19 проявления которого не связаны с каким-либо другим заболеванием [16]. Позднее было предложено отдельно выделить подострый или продолжающийся симптоматический COVID-19 – симптомокомплекс, возникающий на сроках от 4 до 12 нед. после острого периода [17, 18].

Неврологические проявления постковидного синдрома в виде снижения памяти и внимания, патологической тревожности, признаков депрессии, апатии, сомнологических нарушений, утомляемости, миалгий, головной боли и головокружения достаточно часто являются ведущими жалобами у реконвалесцентов COVID-19 [19–24], что, безусловно, делает эту проблему актуальной.

ТРЕВОЖНОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ

Повышенная тревожность и признаки депрессии являются наиболее распространенными эмоциональными расстройствами в структуре постковидного синдрома [25, 26]. Именно эти симптомы мы рассмотрим наиболее подробно. Данные нарушения могут сохраняться довольно длительный период времени, снижая тем самым качество жизни пациентов. В ретроспективном когортном исследовании M. Taquet et al. в 2021 г., включавшем 236 379 пациентов, у 17,39% было диагностировано тревожное расстройство и у 13,66% – аффективные расстройства в течение 6 мес. после острого периода COVID-19. Среди пациентов, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии, эти цифры составили 22,43 и 22,52% соответственно [27].

В когортном исследовании D.L. Sykes et al. 2021 г., включавшем 134 пациента с COVID-19 в анамнезе, при обследовании в среднем через 3,8 мес. (46–167 дней) после выписки из стационара было показано, что 47,8% пациентов испытывали тревожность, а у 39,6% имелись признаки депрессии. Отмечалось, что женщины подвергались более высокому риску развития данных расстройств [28].

В другом проспективном когортном исследовании было проведено телефонное анкетирование 478 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию и проходивших лечение в условиях стационара, через 4 мес. после выписки. Среди данных пациентов 31,4% сообщили о тревоге и 20,6% – о депрессии в постковидном периоде [29]. В то же время G.E.M. Boari et al. в 2021 г. представили работу, в которую вошли 94 пациента, перенесших COVID-19 с пневмонией, было отмечено, что 21% респондентов испытывали тревожность через 4 мес. после выписки из стационара [30].

Ретроспективное исследование N. Gautam et al. в 2022 г. 200 случаев госпитализированных пациентов с COVID-19 с тяжелым и крайне тяжелым течением показало, что через 4–7 мес. от начала заболевания у 20% пациентов наблюдались тревога или сниженный эмоциональный фон, иногда связанные с навязчивыми мыслями или воспоминаниями. Кроме того, пациенты, имевшие какие-либо нарушения психического здоровья до заболевания COVID-19, предъявляли жалобы на усугубление своих симптомов как во время госпитализации, так и после выписки [31].

M.G. Mazza et al. в 2021 г. в исследовании, включавшем 402 реконвалесцента COVID-19, которые были госпитализированы, продемонстрировали, что при обследовании через 1 мес. у 31% пациентов отмечалась депрессия и у 42% – тревога. Важно отметить, что с 1-го по 3-й мес. наблюдения было зарегистрировано значительное снижение тревожности, в то время как показатели депрессии не изменились. Также необходимо подчеркнуть, что тяжесть исходного системного воспаления предсказывала тяжесть депрессивной психопатологии при 3-месячном наблюдении [32]. Интересные результаты представили F. Benedetti et al. в 2021 г., которые обследовали 42 пациента, перенесших COVID-19, без поражений головного мозга в анамнезе через ~ 3 мес. (90,59 ± 54,66 дня) после постановки диагноза. Помимо нейропсихологического обследования пациентам проводилась МРТ головного мозга. Было показано, что индекс системного иммунного воспаления, измеренный в острый период заболевания, предсказывал усиление депрессии через несколько недель после выздоровления. Более того, тяжесть симптомов депрессии также была связана с уменьшением объемов серого вещества в передней поясной извилине коры головного мозга [33].

C. Fernández-de-Las-Peñas et al. в 2021 г. сообщили, что среди 1142 пациентов с COVID-19 в анамнезе

через 7 мес. после выписки из больницы 16,2% респондентов имели симптомы тревоги (субъективная оценка), а 19,7% – симптомы депрессии. Женский пол, продолжительность госпитализации, коморбидность и количество симптомов при поступлении в стационар были достоверно связаны с депрессивным состоянием в постковидном периоде, тогда как только количество симптомов на момент поступления в стационар было связано с тревогой в постковидном периоде [34].

В исследовании Ю.И. Маковей в 2022 г. также показано, что среди пациентов с постковидным синдромом существует повышенный риск развития тревожности и депрессии. Кроме того, у пациентов появляются такие эмоции, как страх (преимущественно страх смерти), чувство вины, раздражительность [35].

О.Б. Нестеренко в 2022 г. провела исследование среди 90 студентов 1–5 курса медицинского вуза. Было выявлено, что среди молодых людей, перенесших коронавирусную инфекцию средней и тяжелой степени тяжести, расстройство адаптации в виде тревожно-депрессивных реакций развивается достоверно чаще, чем среди студентов, перенесших данную инфекцию в легкой форме или не болевших. Кроме того, на степень выраженности эмоциональных нарушений влияют личностные качества пациента [36].

Безусловный интерес представляет динамика симптомов эмоциональных нарушений в постковидном периоде с течением времени. L. Huang et al. в 2021 г. с этой целью провели однолетнее наблюдение за 1276 пациентами. В результате было показано, что с течением времени распространенность постковидных тревоги и депрессии в одной и той же группе пациентов нарастает: через 6 мес. после выздоровления вышеуказанные нарушения были выявлены у 23% пациентов, а через 12 мес. (6 после первого обследования) данная цифра возросла до 26% [37]. Другое аналогичное исследование провели R. Méndez et al. в 2022 г. среди 171 пациента без эмоциональных нарушений в анамнезе (до COVID-19). Обследование проводилось через 2 и 12 мес. после выздоровления. Установлено увеличение распространенности тревожности с 29,6 до 35,1%, а депрессии – с 26,8 до 32,2% [38]. X. Zhang et al. в 2021 г. представили результаты, согласно которым распространенность тревожности в исследуемой группе пациентов через 1 год после выздоровления составила 10,7% (155 пациентов из 1453), а депрессия вовсе не была упомянута среди часто встречающихся постковидных симптомов, сохраняющихся в течение такого периода времени [39].

В то же время имеются публикации, согласно которым с течением времени отмечается положительная динамика эмоциональных нарушений, а также ее отсутствие. Так, N. Matalon et al. в 2021 г. отметили снижение выраженности тревожности и депрессии через 1 мес. после предшествующей госпитализации [40]. M.G. Mazza et al. в 2021 г. при двукратном обследовании пациентов через 1 и 3 мес. после выздоровления выявили снижение тревожности, в то же время динамика депрессивных симптомов не регистрировалась [32]. Отсутствие выраженной динамики тревожности и депрессии также отмечалось и в других исследованиях [41, 42].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день выводы относительно динамики симптомов депрессии и тревоги, противоречивы, поскольку имеются наблюдения как об увеличении тяжести симптомов с течением времени, так и, наоборот, о снижении, а также об отсутствии динамики.

Безусловно, врачам общей практики, неврологам, терапевтам необходимо знать о факторах риска развития эмоциональных нарушений у пациентов в постковидном периоде.

Ряд исследований выявил повышенный риск развития тревожности и депрессии среди реконвалесцентов COVID-19 с более тяжелым течением острого периода заболевания и, соответственно, с более агрессивной тактикой лечения, в том числе в условиях ОРИТ [32, 43–45]. Однако M.A. de Graaf et al. в 2021 г. указали в своем исследовании на то, что частота встречаемости и тяжесть симптомов депрессии и тревоги не различались между госпитализированными пациентами, проходившими лечение в ОРИТ, и теми, кто находился в общей палате [46]. Аналогичные результаты представили S. Albu et al. в 2021 г. В их исследовании на выборке пациентов с COVID-19 в анамнезе, не имевших ранее неврологических, психиатрических или тяжелых соматических заболеваний, направленных на амбулаторную программу реабилитации в связи с сохраняющимися более 3 мес. симптомами после COVID-19, частота встречаемости и выраженность тревоги и депрессии не были связаны с тяжестью течения острого периода инфекции [47]. Отсутствие данной связи показано и в других исследованиях [48–50].

Имеются противоречивые данные о влиянии соматической коморбидности на риск развития тревожности и депрессии в постковидном периоде: в некоторых работах показана роль сопутствующих заболеваний в появлении депрессии, а также тревожности одновременно с депрессией после COVID-19 [51, 52], однако в других исследованиях такой взаимосвязи выявлено не было [50, 53, 54].

M.G. Mazza et al. в 2021 г. в своих публикациях указывают на то, что пациенты с проблемами психического здоровья в анамнезе могут подвергаться более высокому риску развития симптомов депрессии [32]. Следует отметить, что зачастую при изучении последствий COVID-19 для психического здоровья в качестве критерия исключения определяют отягощенный психиатрический анамнез, поэтому объективная оценка влияния психопатологии на течение постковидного периода затруднена [55].

Отдельно стоит отметить, что помимо непосредственно инфекции COVID-19, на психическое состояние людей оказывают влияние социальные ограничения, связанные с пандемией. Карантин, ограничения в работе, переживание глобального кризиса здравоохранения, безусловно, отразились на психоэмоциональном состоянии населения [56, 57].

В *таблице* представлены краткие результаты исследований, описанных выше.

Таблица. Эмоциональные нарушения и другие симптомы постковидного синдрома
Table. Emotional disturbances and other symptoms of post-Covid syndrome

Авторы исследования, год	Количество пациентов	Выявленные нарушения	Срок проведения обследования после выздоровления
M. Taquet et al. 2021 [27]	236379	Общая когорта пациентов: аффективные расстройства – 13,66% (впервые – у 4,22%), тревожное расстройство – 17,39% (впервые – 7,11%), психотическое расстройство – 1,40% (впервые – 0,42%). Среди госпитализированных пациентов, которым не требовалось лечение в ОРИТ (46302 чел.): аффективные расстройства – 14,69% (впервые – у 4,49%), тревожное расстройство – 16,40% (впервые – 6,91%), психотическое расстройство – 2,89% (впервые – 0,89%). Среди госпитализированных пациентов, которые проходили лечение в ОРИТ (8945 чел.): аффективные расстройства – 15,43% (впервые – у 5,82%), тревожное расстройство – 19,15% (впервые – 9,79%), психотическое расстройство – 2,77% (впервые – 0,70%)	6 мес.
D.L. Sykes et al., 2021 [28]	136	У 47,8% выявлена тревожность; у 39,6% – повышенная утомляемость; у 37,3% – сниженный фон настроения; у 35,1% – нарушения сна	Медиана: 113 дней (46–167 дней)
Writing Committee for the COMEBAC Study Group et al., 2021 [29]	478	244 пациента из 478 (51%) заявили как минимум об одном симптоме, которого не было до COVID-19: утомляемость – 31%, когнитивные нарушения – 21%; впервые возникшая одышка – 16%; тревожность – 31,4%; признаки депрессии – 20,6%	4 мес.
G.E.M. Boari et al., 2021 [30]	94	Наиболее частые жалобы: повышенная утомляемость – 52%; одышка – 36%; аносмия/дисгевзия – 14%; инсомния – 31%; тревожность – 21%	4 мес.
N. Gautam et al., 2022 [31]	200	У 20% была выявлена тревожность или сниженный эмоциональный фон, у 12,5% – когнитивные нарушения	4–7 мес.
M.G. Mazza et al., 2021 [32]	402	1-я точка: у 42% пациентов выявлена тревожность, у 40% – инсомния, у 31% – депрессия, у 28% –посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), у 20% – симптомы обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). 2-я точка: отмечено значимое снижение распространенности симптомов ПТСР и инсомнии, однако частота выявляемости признаков депрессии практически не изменилась	1-я точка: 1 мес. 2-я точка: 3 мес.
F. Benedetti et al., 2021 [33]	42	У пациентов с симптомами депрессии отмечалось снижение объема серого вещества в поясной извилине (по данным МРТ), причем выраженность депрессии напрямую коррелировала со степенью снижения объема серого вещества	90,59 ± 54,66 дня
C. Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021 [34]	1142	У 34,5% выявлены нарушения сна, у 19,7% – признаки депрессии, у 16,2% – тревожность. 50,4% пациентов из всех не предъявляли жалобы и не имели объективных нарушений	7 мес.
Ю.И. Маковей, 2022 [35]	90	Выявлена высокая распространенность тревожности, апатии, сниженного эмоционального фона, а также таких эмоций, как страх смерти, асфиксии, чувство вины и стыда, раздражительность и вербальной агрессии	12 нед. и более
L. Huang et al., 2022 [37]	1276	Отмечено увеличение распространенности тревожности и депрессии (с 23 до 26%). В то же время отмечалось значимое снижение частоты выявления патологической усталости (с 52 до 20%)	1-я точка: 6 мес. после выписки из стационара 2-я точка: 12 мес. после выписки из стационара
R. Méndez et al., 2022 [38]	179	1-я точка: тревожность была выявлена у 29,6% пациентов, депрессия – у 26,8%, ПТСР – у 25,1%. 2-я точка: 45% пациентов имели по крайней мере один сохраняющийся симптом эмоциональных нарушений. Среди них выявлены: патологическая утомляемость – 48,5%, тревожность – 35,1%, депрессия – 32,2% и ПТСР – 24,6%	1-я точка: 2 мес. после выписки из стационара 2-я точка: 12 мес. после выписки из стационара
X. Zhang et al., 2021 [39]	1453	Наиболее распространенные нарушения среди обследованных: повышенная утомляемость – 29,2% (425 пациентов); потливость – 16,7% (243 пациента); тревожность – 10,7% (155 пациентов) и миалгия – 8,5% (124 пациента)	1 год
N. Matalon et al., 2021 [40]	64	Отмечено, что с течением времени (точка 1 ⟶ точка 2 ⟶ точка 3) выраженность тревожности и депрессии снижается. Более выраженная тревожно-депрессивная симптоматика в остром периоде COVID-19 – фактор риска сохранения данных расстройств в постковидном периоде	1-я точка: первые дни госпитализации 2-я точка: через ~2 нед. после поступления в стационар 3-я точка: через 1 мес. после выписки из стационара
R. De Lorenzo et al., 2023 [41]	251	1-я точка: у 25,5% пациентов были выявлены тревожность и инсомния, признаки ПТСР – у 22,4%. Кроме того, у 53,2% исследуемых отмечалось снижение качества жизни. 2-я точка: распространенность тревожности и ПТСР, а также сниженного качества жизни остались на прежнем уровне. В то же время частота выявления инсомнии снизилась	1-я точка: 1 мес. 2-я точка: 3 мес.
F. Alemanno et al., 2021 [42]	87	Все пациенты были разделены на группы: Группа 1: пациенты, находившиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с интубацией трахеи, – 31 человек. Группа 2: пациенты, находившиеся на неинвазивной ИВЛ (НИВЛ), – 18 человек. Группа 3: пациенты, которым проводилась оксигенотерапия через канюли или маску, – 29 человек; Группа 4: пациенты без кислородной поддержки – 9 человек. Признаки депрессии были выявлены (1-я / 2-я точка): группа 1 – 45,2 / 9,1% пациентов; группа 2 – 33,3 / 33,3%; группа 3 – 37,9 / 45%; группа 4 – 44,4 / 0%	1-я точка: после выписки из стационара 2-я точка: через 1 мес. после первичного обследования

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ УТОМЛЯЕМОСТЬ

Усталость является одним из доминирующих симптомов как в течение острой фазы коронавирусной инфекции, так и в постковидном периоде [58].

Термин «усталость» имеет различные значения. Выделяют физиологическую (в повседневной жизни) и патологическую (при заболеваниях) усталость. Это состояние может быть объективно определено как снижение эффективности выработки силы, регистрируемое при физикальном осмотре, или это может быть чисто субъективное ощущение (т. е. усталость как симптом). Что еще более важно, когда пациенты жалуются на усталость, они на самом деле могут иметь в виду слабость, одышку, трудности с концентрацией внимания, сонливость или плохое настроение. Следовательно, тщательное определение характера жалоб является ключевым как в клинических, так и в исследовательских условиях. Субъективное переживание усталости (как и в случае с болью) должно автоматически интерпретироваться врачом с учетом других сопутствующих процессов, таких как восприятие, эмоции и когнитивные способности [59].

Эволюционно усталость можно рассматривать как «гомеостатическую сигнализацию», направленную на сохранение энергии [59], что хорошо иллюстрируется реакцией организма на любое острое заболевание, которая характеризуется стереотипным набором физиологических, поведенческих и психологических проявлений, включая лихорадку, усталость, гиперсомнию, боли в опорно-двигательном аппарате, нарушение настроения и когнитивные нарушения [60]. Сохранение одного или более из этих симптомов в течение недель или месяцев после острой фазы инфекции является обычным явлением [61]. В этом контексте пациенты описывают постоянную усталость как имеющую «физические» (потеря энергии) и «психические» (ощущение затуманенности мозга) компоненты. Другой характерной особенностью является то, что относительно незначительная физическая или когнитивная активность вызывает длительное обострение усталости и других симптомов [62].

Хронической усталость называют в случаях, когда она сохраняется в течение 6 и более мес. [63].

Термин «постковидная усталость» в настоящее время рекомендуется использовать при ее соответствии следующим критериям [61]:

1) является доминирующим симптомом;

2) нарушает повседневную активность (например, работу / посещение школы, общественную деятельность и т. д.);

3) персистирует в течение 6 мес. или более (3 мес. у детей / подростков);

4) возникает во время подтвержденного острого COVID-19 (т. е. при положительном тесте на вирус SARS-CoV-2).

Усталость является одним из наиболее часто регистрируемых симптомов, которые пациенты испытывают после перенесенного COVID-19. Около 32% пациентов сталкиваются с данным симптомом в течение 12 и более нед. после постановки диагноза COVID-19 [58]. Женщины, как правило, подвергаются большему риску развития постковидной усталости [28, 34, 44, 64, 65], причем различия наблюдаются даже через 1 год наблюдения [37, 39]. Пожилой возраст также ассоциируется с более высокими показателями утомляемости через 6 мес. после выписки, а также через 1 год наблюдения [39, 66]. В то же время имеются исследования, свидетельствующие об отсутствии значимой связи между возрастом пациентов и развитием патологической усталости [37, 67]. Сообщается также о таких факторах риска развития постковидной усталости, как более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) [28], тяжесть острого периода COVID-19 [39, 43, 49, 68] и продолжительность пребывания в стационаре [66], одышка во время COVID-19 [69], предшествующая депрессия [69], нарушения сна [49]. Следует отметить, что в исследовании L. Huang et al. в 2021 г. терапия кортикостероидами во время острой фазы была связана с повышенным риском патологической усталости через 1 год после выписки, тогда как внутривенная терапия иммуноглобулином в острой фазе снижала риск ее развития [37].

НАРУШЕНИЯ СНА

Помимо вышеупомянутых симптомов, среди пациентов с постковидным синдромом довольно распространенной жалобой являются появившиеся после перенесенной инфекции нарушения сна. Наиболее часто встречается инсомния [70–72]. При этом стоит отметить, что лишь некоторые пациенты сталкиваются с изолированными нарушениями сна, гораздо чаще этот симптом сочетается с тревогой, депрессией, нарушениями когнитивных функций, а также гипо-/аносмией.

Нарушения сна, сохраняющиеся у пациентов спустя месяцы после коронавирусной инфекции, были выявлены в нескольких исследованиях, причем некоторые из них указывают на то, что почти половина реконвалесцентов испытывает трудности, связанные со сном [29, 73], однако с течением времени данный симптом может разрешаться [32, 41].

Патогенез и факторы риска развития инсомнии в структуре постковидного синдрома до сих пор не выяснены. Предполагается, что артериальная гипертензия в анамнезе может быть связана с нарушениями сна в постковидном периоде [74]. Наличие гипотиреоза и гипоксии в острой фазе COVID-19, как сообщается, является фактором риска развития постковидного синдрома, в том числе инсомнии [75]. Также среди факторов риска развития нарушений сна после коронавирусной инфекции выделяют женский пол [28, 32, 34, 73].

Интересные результаты представили E. Guedj et al. в 2021 г. в своем исследовании, проведенном в группе пациентов через 3 нед. после заражения COVID-19. Было показано, что гипометаболизм глюкозы в обонятельной извилине и связанных с ней лимбических / паралимбических областях, включая ствол головного мозга и мозжечок, был связан с бессонницей [76].

Сон играет одну из ключевых ролей в нормальном физическом и психическом здоровье [77]. Нарушения сна могут приводить к различным эмоциональным нарушениям, повышенной утомляемости, снижению работоспособности и социальной активности. Все эти факторы, безусловно, снижают качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эмоциональные нарушения являются одними из самых распространенных в структуре постковидного синдрома. Наиболее часто встречаются тревожность, депрессия, патологическая утомляемость и инсомния. Среди основных факторов риска развития постковидных эмоциональных нарушений стоит выделить женский пол и отягощенный психиатрический анамнез. Большое количество исследований указывает на значимую роль в формировании постковидного синдрома таких факторов, как тяжесть острого периода COVID-19, факт госпитализации, лечения в условиях ОРИТ и соматическая коморбидность, однако у ученых всего мира по этому поводу до сих пор нет единого мнения. Динамика эмоциональных постковидных нарушений также является предметом споров и дискуссий.

5 мая 2023 г. глава ВОЗ объявил о том, что коронавирусная инфекция больше не является пандемией. Несмотря на это, проблема постковидного синдрома по-прежнему остается актуальной, т. к. большое количество пациентов до сих пор продолжают сталкиваться с различными проявлениями данного состояния. Недостаточное количество данных о патогенезе, факторах риска, динамике течения и способах лечения постковидного синдрома требует дальнейшего изучения данной проблемы и систематизации полученных данных.

Поступила / Received 22.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2024
Принята в печать / Accepted 26.03.2024

Список литературы / References

1. Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, Carmody L, Rando H, Anzalone AJ et al. Characterizing Long COVID: Deep Phenotype of a Complex Condition. *EBioMedicine*. 2021;74:103722. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103722.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Preprint. *medRxiv*. 2021;2021.01.27.21250617. https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617.
3. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(9):44. https://doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1.
4. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):3–11. https://doi.org/10.1177/0194599820926473.
5. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denneny JC 3rd. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):132–134. https://doi.org/10.1177/0194599820922992.
6. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol*. 2020;11:498. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00498.
7. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
8. Butt I, Sawlani V, Geberhiwot T. Prolonged confusional state as first manifestation of COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(8):1450–1452. https://doi.org/10.1002/acn3.51067.
9. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:565. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00565.
10. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *J Neurol*. 2020;267(6):1573–1576. https://doi.org/10.1007/s00415-020-09896-z.
11. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol*. 2020;267(8):2179–2184. https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7.
12. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol*. 2014;807:75–96. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1777-0_6.
13. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019;12(1):14. https://doi.org/10.3390/v12010014.
14. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021;11:573095. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095.
15. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol*. 2020;11:518. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00518.
16. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 2021;72(11):384–396. https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230.
17. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. https://doi.org/10.1136/bmj.m3026.
18. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. https://doi.org/10.1136/bmj.n136.
19. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(11):102947. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947.
20. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z.
21. Schilling C, Meyer-Lindenberg A, Schweiger JI. Kognitive Störungen und Schlafstörungen bei Long-COVID [Cognitive disorders and sleep disturbances in long COVID]. *Nervenarzt*. 2022;93(8):779–787. https://doi.org/10.1007/s00115-022-01297-z.
22. Sperling S, Fløe A, Leth S, Hyldgaard C, Gissel T, Topcu A et al. Fatigue Is a Major Symptom at COVID-19 Hospitalization Follow-Up. *J Clin Med*. 2022;11(9):2411. https://doi.org/10.3390/jcm11092411.
23. Амиров НБ, Давлетшина ЭИ, Васильева АГ, Фатыхов РГ. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(6):94–104. Режим доступа: http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2021/Issue_6/VSKM_2021_N_6_94-104.pdf.
Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postcovid syndrome: multisystem «deficits». *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(6):94–104. (In Russ.) Available at: http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2021/Issue_6/VSKM_2021_N_6_94-104.pdf.
24. Путилина МВ, Мутовина ЗЮ, Курушина ОВ, Халилова ДМ, Саверская ЕН, Степанова СБ и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84–90. https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184.
Putilina MV, Mutovina ZYu, Kurushina OV, Khalilova DM, Saverskaya EN, Stepanova SB et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):84–90. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184.
25. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19-A systematic review. *Brain Behav Immun*. 2021;97:328–348. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018.
26. Shanbehzadeh S, Tavahomi M, Zanjari N, Ebrahimi-Takamjani I, Amiri-Arimi S. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *J Psychosom Res*. 2021;147:110525. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110525.
27. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:416–427. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5.

28. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021;199(2):113–119. https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z.
29. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1525–1534. https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331.
30. Boari GEM, Bonetti S, Braglia-Orlandini F, Chiarini G, Faustini C, Bianco G et al. Short-Term Consequences of SARS-CoV-2-Related Pneumonia: A Follow Up Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(4):373–381. https://doi.org/10.1007/s40292-021-00454-w.
31. Gautam N, Madathil S, Tahani N, Bolton S, Parekh D, Stockley J et al. Medium-Term Outcomes in Severely to Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis*. 2022;74(2):301–308. https://doi.org/10.1093/cid/ciab341.
32. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, Ciceri F. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021;94:138–147. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021.
33. Benedetti F, Palladini M, Paolini M, Melloni E, Vai B, De Lorenzo R et al. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100387. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100387.
34. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, de-la-Llave-Rincón AI, Palacios-Ceña M, Rodríguez-Jiménez J, Florencio LL et al. Anxiety, depression and poor sleep quality as long-term post-COVID sequelae in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect*. 2021;83(4):496–522. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.06.022.
35. Маковей ЮИ. Особенности психоэмоциональной сферы пациентов с постковидным синдромом. В: Ванчакова Н.П. (ред.) *Педагогика и психология в медицине: проблемы, инновации, достижения: сборник трудов II Всероссийского научного конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 2–3 июня 2022 г.* М.: Перо; 2022. С. 123–126. Режим доступа: https://www.1spbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Kafedry/Kafedra_pedagogiki_i_psihologii_FPO.
36. Нестеренко, ОБ. Мультимодальные характеристики постковидного синдрома у студентов. В: Кадыров Р.В. (ред.) *Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности: сборник научных статей XI Международной научно-практической конференции, Владивосток, 8–10 июля 2022 г.* Ульяновск: Зебра; 2022. С. 53–58. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/ukdjvp.
37. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747–758. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
38. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P et al. Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. *J Intern Med*. 2022;291(2):247–251. https://doi.org/10.1111/joim.13389.
39. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B et al. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2127403. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.27403.
40. Matalon N, Dorman-Ilan S, Hasson-Ohayon I, Hertz-Palmor N, Shani S, Basel D et al. Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: A one-month follow-up. *J Psychosom Res*. 2021;143:110399. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110399.
41. De Lorenzo R, Cinel E, Cilla M, Compagnone N, Ferrante M, Falbo E et al. Physical and psychological sequelae at three months after acute illness in COVID-19 survivors. *Panminerva Med*. 2023;65(3):312–320. https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04399-8.
42. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246590. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590.
43. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594:259–264. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9.
44. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–232. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
45. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013–1022. https://doi.org/10.1002/jmv.26368.
46. de Graaf MA, Antoni ML, Ter Kuile MM, Arbous MS, Duinisveld AJF, Feltkamp MCW et al. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100731. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100731.
47. Albu S, Zozaya NR, Murillo N, García-Molina A, Chacón CAF, Kumru H. What's going on following acute COVID-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. *NeuroRehabilitation*. 2021;48:469–480. https://doi.org/10.3233/NRE-210025.
48. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1089–e1098. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750.
49. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mahlknecht P et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol*. 2021;28:3348–3359. https://doi.org/10.1111/ene.14803.
50. Yuan B, Li W, Liu H, Cai X, Song S, Zhao J et al. Correlation between immune response and self-reported depression during convalescence from COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020;88:39–43. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.062.
51. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. https://doi.org/10.3390/ijerph18052621.
52. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2003276. https://doi.org/10.1183/13993003.03276-2020.
53. Tomasoni D, Bai F, Castoldi R, Barbanotti D, Falcinella C, Mulè G et al. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy. *J Med Virol*. 2021;93(2):1175–1179. https://doi.org/10.1002/jmv.26459.
54. Wu C, Hu X, Song J, Yang D, Xu J, Cheng K et al. Mental health status and related influencing factors of COVID-19 survivors in Wuhan, China. *Clin Transl Med*. 2020;10(2):e52. https://doi.org/10.1002/ctm2.52.
55. Bourmistrova NW, Solomon T, Braude P, Strawbridge R, Carter B. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. *J Affect Disord*. 2022;299:118–125. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.031.
56. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–920. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8.
57. Usher K, Bhullar N, Jackson D. Life in the pandemic: Social isolation and mental health. *J Clin Nurs*. 2020;29:2756–2757. https://doi.org/10.1111/jocn.15290.
58. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93–135. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020.
59. Kuppuswamy A. The fatigue conundrum. *Brain*. 2017;140(8):2240–2245. https://doi.org/10.1093/brain/awx153.
60. Vollmer-Conna U. Acute sickness behaviour: an immune system-to-brain communication? *Psychol Med*. 2001;31(5):761–767. https://doi.org/10.1017/s0033291701003841.
61. Katz BZ, Collin SM, Murphy G, Moss-Morris R, Wyller VB, Wensaas KA et al. The International Collaborative on Fatigue Following Infection (COFFI). *Fatigue*. 2018;6(2):106–121. https://doi.org/10.1080/21641846.2018.1426086.
62. Bennett BK, Goldstein D, Chen M, Davenport TA, Vollmer-Conna U, Scott EM et al. Characterization of fatigue states in medicine and psychiatry by structured interview. *Psychosom Med*. 2014;76(5):379–388. https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000061.
63. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953–959. https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
64. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: The ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med*. 2021;19(1):129. https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7.
65. Shang YF, Liu T, Yu JN, Xu XR, Zahid KR, Wei YC et al. Half-year follow-up of patients recovering from severe COVID-19: Analysis of symptoms and their risk factors. *J Intern Med*. 2021;290(2):444–450. https://doi.org/10.1111/joim.13284.
66. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, Ruiz-Ojeda D, Herrera-Ramírez S, Amezcua-Guerra LM, Martínez-Alvarado MDR. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci*. 2021;11(6):760. https://doi.org/10.3390/brainsci11060760.
67. Townsend L, Dyer AH, Naughton A, Kiersey R, Holden D, Gardiner M et al. Longitudinal Analysis of COVID-19 Patients Shows Age-Associated T Cell Changes Independent of Ongoing Ill-Health. *Front Immunol*. 2021;12:676932. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676932.
68. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized

and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(10):1507–1513. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033.
69. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2030. https://doi.org/10.3390/ijerph18042030.
70. Kim Y, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Hwang S, Bae S. One Year Follow-Up of COVID-19 Related Symptoms and Patient Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *Yonsei Med J*. 2022;63(6):499–510. https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.6.499.
71. Fumagalli C, Zocchi C, Tassetti L, Silverii MV, Amato C, Livi L et al. Factors associated with persistence of symptoms 1 year after COVID-19: A longitudinal, prospective phone-based interview follow-up cohort study. *Eur J Intern Med*. 2022;97:36–41. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.11.018.
72. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun*. 2021;4(1):fcab297. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab297.
73. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594–600. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037.
74. Fernández-de-Las-Peñas C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, Plaza-Canteli S, Arias-Navalón JA, Hernández-Barrera V, Guijarro C. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J Hum Hypertens*. 2022;36(6):582–584. https://doi.org/10.1038/s41371-022-00660-6.
75. Naik S, Haldar SN, Soneja M, Mundadan NG, Garg P, Mittal A et al. Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther*. 2021;15(5):254–260. https://doi.org/10.5582/ddt.2021.01093.
76. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H et al. ^{18}F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2823–2833. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4.
77. Grandner MA. Sleep, Health, and Society. *Sleep Med Clin*. 2017;12(1):1–22. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.10.012.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Г. Михеева, М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Т.Л. Каронова**
Концепция и дизайн исследования – **А.Г. Михеева, М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Т.Л. Каронова**
Написание текста – **А.Г. Михеева, М.Г. Михеева**
Обзор литературы – **А.Г. Михеева, М.Г. Михеева**
Анализ материала – **А.Г. Михеева, М.Г. Михеева**
Редактирование – **М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Т.Л. Каронова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Т.М. Алексеева, Т.Л. Каронова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna G. Mikheeva, Mariya P. Topuzova, Tatiana M. Alekseeva, Tatiana L. Karonova**
Study concept and design – **Anna G. Mikheeva, Mariya P. Topuzova, Tatiana M. Alekseeva, Tatiana L. Karonova**
Text development – **Anna G. Mikheeva, Maria G. Mikheeva**
Literature review – **Anna G. Mikheeva, Maria G. Mikheeva**
Material analysis – **Anna G. Mikheeva, Maria G. Mikheeva**
Editing – **Mariya P. Topuzova, Tatiana M. Alekseeva, Tatiana L. Karonova**
Approval of the final version of the article – **Tatiana M. Alekseeva, Tatiana L. Karonova**

Информация об авторах:

Михеева Анна Геннадьевна, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования, лаборант-исследователь, Научно-исследовательская лаборатория новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; amikheevag@mail.ru
Топузова Мария Петровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования, старший научный сотрудник, Научно-исследовательская лаборатория новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; Topuzova_MP@almazovcentre.ru
Михеева Мария Геннадьевна, студент, Смоленский государственный медицинский университет; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; mg.mikheeva@yandex.ru
Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; Alekseeva_TM@almazovcentre.ru
Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; Karonova_TL@almazovcentre.ru

Information about the authors:

Anna G. Mikheeva, Neurologist, Postgraduate Student of the Department of Neurology with the Clinic of the Institute of Medical Education, Research Assistant, Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Post-Covid Syndrome, Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; amikheevag@mail.ru
Mariya P. Topuzova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology with the Clinic of the Institute of Medical Education, Senior Researcher, Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Post-Covid Syndrome, Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Topuzova_MP@almazovcentre.ru
Maria G. Mikheeva, Student, Smolensk State Medical University; 28, Krupskoi St., Smolensk, 214019, Russia; mg.mikheeva@yandex.ru
Tatiana M. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Alekseeva_TM@almazovcentre.ru
Tatiana L. Karonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Post-Covid Syndrome, Center for Personalized Medicine, Chief Researcher of the Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Karonova_TL@almazovcentre.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-085

Обзорная статья / Review article

Фармакологическое действие эпоэтина бета при лечении анемии у пациентов с заболеваниями почек

И.С. Шорманов, https://orcid.org/0000-0002-2062-0421, i-s-shormanov@yandex.ru
С.А. Жигалов✉**,** https://orcid.org/0000-0003-2464-572X, sergey.zhigalow@gmail.com
А.С. Соловьёв, https://orcid.org/0000-0001-5612-3227, a-s-soloviev89@yandex.ru
О.В. Бажина, https://orcid.org/0009-0004-5741-261X, mascot212@mail.ru
Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме
Хроническая болезнь почек является одной из наиболее быстрорастущих причин смертности во всем мире. Анемия, осложняющая хроническую болезнь почек, не только ухудшает качество жизни пациентов, но и является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Внедрение в клиническую практику рекомбинантного человеческого эритропоэтина значительно изменило методы лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек. Достижение целевых цифр уровня гемоглобина с помощью рекомбинантного человеческого эритропоэтина значительно улучшает качество жизни и снижает смертность у пациентов. Эпоэтин бета наряду с другими эритропоэтинами является одним из стимулирующих эритропоэз средств, доступных в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке. Различные исследования показали, что введение эпоэтина бета пациентам, находящимся на заместительной почечной терапии, 1 раз в неделю так же эффективно, как и трехкратное введение эпоэтина альфа в эквивалентных недельных дозах для достижения целевых показателей уровня гемоглобина. С одной стороны, это повышает приверженность пациентов к лечению. С другой стороны, снижение частоты назначения терапии рекомбинантного человеческого эритропоэтина сокращает время и затраты на лечение почечной анемии, что в конечном счете позволяет лучше адаптировать терапию к потребностям пациентов. Доказанная эффективность и профиль безопасности эпоэтина бета в сочетании с повышенным удобством менее частого введения делают эпоэтин бета безопасным и эффективным вариантом терапии, который может помочь большему числу пациентов с хронической болезнью почек достичь целевых значений уровня гемоглобина.

Ключевые слова: ренальная анемия, гемоглобин, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, эритропоэз-стимулирующие препараты

Для цитирования: Шорманов ИС, Жигалов СА, Соловьёв АС, Бажина ОВ. Фармакологическое действие эпоэтина бета при лечении анемии у пациентов с заболеваниями почек. *Медицинский совет*. 2024;18(5):117–122. https://doi.org/10.21518/ms2024-085.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacological action of epoetin beta in the treatment of anemia in patients with kidney diseases

Igor S. Shormanov, https://orcid.org/0000-0002-2062-0421, i-s-shormanov@yandex.ru
Sergei A. Zhigalov✉**,** https://orcid.org/0000-0003-2464-572X, sergey.zhigalow@gmail.com
Andrey S. Soloviev, https://orcid.org/0000-0001-5612-3227, a-s-soloviev89@yandex.ru
Olga V. Bazhina, https://orcid.org/0009-0004-5741-261X, mascot212@mail.ru
Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract
Chronic kidney disease is becoming one of the leading causes of death globally. Anemia, a common complication in chronic kidney disease, not only diminishes patients' life quality but also increases the risk of heart-related problems. The use of recombinant human erythropoietin has revolutionized the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. By reaching the desired levels of hemoglobin with recombinant human erythropoietin, patients experience significant improvements in life quality and a decrease in death rates. Epoetin beta is among the various erythropoiesis stimulating agents available in the market. Research indicates that weekly doses of epoetin beta are as effective as three weekly doses of epoietin alpha for reaching hemoglobin goals in patients undergoing renal replacement therapy. This not only enhances patients' adherence to the treatment but also cuts down on the time and costs associated with managing renal anemia, thus allowing for a therapy that

© Шорманов ИС, Жигалов СА, Соловьёв АС, Бажина ОВ, 2024

is more tailored to patient needs. On the one hand, this improves patients' adherence to the treatment. On the other hand, the time and cost burden in the management of renal anemia is decreased due to reduction in recombinant human erythropoietin prescribing rates, which eventually makes it possible to better tailor therapy to the patients' needs. The proven efficacy and safety profile of epoetin beta combined with the increased convenience of less frequent dosing, make epoetin beta a safe and effective treatment option that can help more patients with chronic kidney disease to reach their target hemoglobin levels.

Keywords: renal anemia, hemoglobin, chronic kidney disease, cardiovascular diseases, erythropoiesis-stimulating drugs

For citation: Shormanov IS, Zhigalov SA, Soloviev AS, Bazhina OV. Pharmacological action of epoetin beta in the treatment of anemia in patients with kidney diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):117–122. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-085.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее быстрорастущих основных причин смертности во всем мире, а ее распространенность в среднем по популяции составляет 13–15% [1]. Современные возможности терапии ХБП и ее осложнений имеют решающее значение для ослабления этой негативной динамики. Анемия является частым осложнением ХБП и связана с неблагоприятными клиническими исходами [2, 3]. Так, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной высокой смертности пациентов на заместительной почечной терапии [4, 5], а показатели смертности от них примерно в 10–20 раз превышают показатели, наблюдаемые в общей популяции [6].

Частота сердечно-сосудистых осложнений также очень высока на додиализных стадиях. Так, число пациентов с ХБП, не доживающих до заместительной почечной терапии главным образом из-за сердечно-сосудистых заболеваний, в 10 раз превышает пациентов, достигающих терминальной почечной недостаточности [7, 8]. Учитывая тот факт, что анемия является доказанным фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, ее коррекция имеет первостепенное значение. Ренальная анемия является частым осложнением у пациентов с ХБП, в основе которой лежит прежде всего снижение способности редуцированного объема почечной ткани, в частности перитубулярных фибробластоподобных интерстициальных клеток в почках, продуцирующих эритропоэтин (ЭПО) – ключевой гормон, влияющий на эритропоэз. Другие способствующие формированию анемии факторы включают в себя: дефицит железа (абсолютный или функциональный), хроническое асептическое воспаление, уремическую интоксикацию, сокращение продолжительности жизни эритроцитов и дефицит витаминов, прежде всего B_{12} [9, 10]. Кроме того, гемодиализ сам по себе сопряжен с хронической кровопотерей и повреждением эритроцитов [11].

Несмотря на то что анемия может начать формироваться уже на ранних стадиях (до 1/4 пациентов 1–2-й стадии ХБП), как правило, уровень гемоглобина начинает снижаться при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (3-я стадия ХБП и выше) [12, 13]. При этом распространенность анемии резко возрастает по мере прогрессирования почечной дисфункции [12]. Отметим, что анемия чаще протекает более тяжело и возникает на более ранних стадиях у пациентов с диабетической нефропатией в сравнении с пациентами, имеющими ХБП недиабетической природы [14].

СВЯЗЬ ПОЧЕЧНОЙ АНЕМИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СМЕРТНОСТЬЮ

Исследования показали, что анемия у пациентов с ХБП является независимым фактором риска смертности [15–18]. Связанные с ней структурные и функциональные изменения сердца (гипертрофия левого желудочка и увеличение сердечного выброса), снижение коронарной перфузии и поступления кислорода к периферическим тканям являются патофизиологической основой неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [19–21]. У пациентов с ХБП продемонстрирована достоверная ассоциация между анемией и развитием сердечно-сосудистых осложнений [22–24]. Так, в ряде обсервационных исследований, проведенных на большой выборке гемодиализных пациентов, продемонстрирована связь общей и сердечно-сосудистой смертности со снижением гематокрита [25–27]. Отметим, что данная закономерность начинает прослеживаться уже на ранних стадиях ХБП, что подтверждается исследованиями, проведенными на додиализных стадиях [28, 29]. Также формирование анемии на ранних стадиях ХБП может ускорить прогрессирование почечной дисфункции. Снижение оксигенации почечных структур способствует повреждению наиболее энергозависимого тубулярного аппарата и, как следствие, прогрессированию фибропластической трансформации интерстиция – основного места образования эндогенного ЭПО, тем самым замыкая порочный круг самопрогрессирования ХБП [30]. Клинические исследования подтверждают наличие положительной связи между повышением уровня гемоглобина и замедлением темпа снижения скорости клубочковой фильтрации, а коррекция анемии в настоящее время рассматривается как неотъемлемая часть нефропротективной стратегии [31, 32].

ЭПОЭТИН БЕТА И ПОЧЕЧНАЯ АНЕМИЯ

В начале второй половины XX в. A. Erslev продемонстрировал, что плазма кроликов с анемией содержит некий гуморальный (эритропоэтический) фактор,

способный стимулировать эритропоэз [33]. В 1957 г. исследователи обнаружили и подтвердили, что этот фактор вырабатывается почками [34]. Два десятилетия спустя это вещество было выделено из мочи пациентов, страдающих апластической анемией, и впоследствии названо ЭПО [35]. В 1983 г. благодаря достижениям в области биоинженерии ген *EPO* был выделен и клонирован [36]. Данное открытие проложило путь к прорыву в области лечения анемии – разработке рекомбинантного ЭПО человека (рч-ЭПО). С 1986 г. препараты на основе рч-ЭПО начали с успехом использовать. Внедрение рч-ЭПО в клиническую практику значительно изменило подходы к лечению анемии у пациентов с ХБП, позволив эффективно повышать уровень гемоглобина, и тем самым завершило длительную эпоху зависимости от переливания крови и связанных с этим осложнений у пациентов с ХБП [37, 38]. Укажем, что прежде большинству пациентов, находившихся на гемодиализе, требовались частые переливания крови с сопутствующими рисками иммунологической сенсибилизации, перегрузки железом и вирусных инфекций. В настоящее время инъекционные эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП) с адъювантной терапией железом представляют собой основу лечения анемии при ХБП [39].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭПОЭТИНА БЕТА

Поддержание адекватного уровня гемоглобина обычно требует частого введения (до 3 раз в неделю) эпоэтина альфа. Имеющиеся на сегодняшний день исследования показали, что частота инъекционного введения препаратов значительно влияет на рабочую нагрузку медицинского персонала, качество жизни пациентов и в конечном счете на общие затраты системы здравоохранения [40]. При этом использование препаратов, имеющих меньшую недельную кратность введения, позволяет частично решить данную проблему.

Первый не-альфа-ЭПО, эпоэтин бета, был разработан и первоначально производился фирмой Boehringer Mannheim и одобрен в Европе под торговой маркой Recormon® в 1990 г. В 1997 г. НеоРекормон® (эпоэтин бета) был выпущен и повторно представлен в Европе компанией Roche в качестве оптимизированной формы Рекормона с небольшими изменениями в содержании вспомогательных веществ для адаптации к лиофилизированному лекарственному средству и обеспечения более удобного подкожного введения [30].

Отечественный препарат Эпостим® является рч-ЭПО – эпоэтином бета, состоящим из 165 аминокислот в последовательности, идентичной эндогенному ЭПО, производимым с 2007 г. с использованием генетически модифицированной клеточной линии CHO (клетки яичников китайского хомячка). Период полувыведения Эпостима® составляет 5–6 ч при внутривенном введении и до 24 ч – при подкожном.

Различия в фармакокинетических свойствах эпоэтина бета и эпоэтина альфа впервые были продемонстрированы в рандомизированном перекрестном исследовании на здоровых добровольцах, в ходе которого было обнаружено, что период полувыведения (T1/2) эпоэтина бета при внутривенном введении на 20% больше в сравнении с эпоэтином альфа. При этом T1/2 эпоэтина бета также был длиннее при подкожном введении. Так, концентрация эпоэтина бета в сыворотке крови после подкожного введения составила от 48 до 66 ч, что отражает более медленную абсорбцию эпоэтина бета по сравнению с эпоэтином альфа. С фармакологической точки зрения это можно объяснить различиями в типах и относительных пропорциях боковых цепей углеводов в молекулах гликопротеинов, присутствующих в двух препаратах. Как указывалось, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики эпоэтина бета сильно отличаются в зависимости от способа введения. Так, пиковая концентрация в сыворотке крови более чем в 10 раз выше, а T1/2 почти в 3 раза ниже после внутривенного введения в сравнении с той же дозой, вводимой подкожно [41], что объясняется замедленной абсорбцией после подкожного введения. Отметим, что абсолютный ответ ретикулоцитов выше при подкожном введении [40]. Данный факт позволяет предположить, что ответ на эпоэтин бета прежде всего связан не с его пиковой концентрацией в плазме крови, а, скорее, с возможностью поддержания его концентрации выше критической пороговой величины [41].

Длительный T1/2 после подкожного введения эпоэтина бета аргументирует возможность увеличения интервала между инъекциями. Это подтверждается тем, что его уровни остаются в пределах целевого диапазона в течение большей части периода между инъекциями даже при подкожном введении в режиме 1 раз в неделю [42]. Кроме того, для поддержания целевого уровня гемоглобина требуется значительно меньшая доза при подкожном введении эпоэтина бета по сравнению с внутривенным введением [42, 43]. Данные фармакокинетические особенности делают предпочтительным и рекомендованным подкожный путь введения эпоэтина бета, не только обеспечивающий удобство для медицинского персонала и качество жизни для пациентов, но и позволяющий минимизировать затраты на лечение [44]. Несмотря на то что по указанным причинам эпоэтин бета имеет предпочтительно подкожный способ введения, с фармакокинетической точки зрения его также можно вводить и внутривенно. Эффективность внутривенного введения была продемонстрирована в нескольких исследованиях у пациентов с ХБП [45–47].

Результаты исследований, направленных на изучение влияния кратности подкожного введения эпоэтина бета, убедительно показывают эквивалентную эффективность однократного и трехкратного режимов введения. Так, по данным двух крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований было продемонстрировано, что возможно поддержание стабильных уровней гемоглобина при кратности введения эпоэтина бета 1 раз в неделю по сравнению режимом введения 2 или 3 раза в неделю без увеличения дозы [48, 49]. L.G. Weiss et al. провели открытое рандомизированное

контролируемое исследование в параллельных группах диализных пациентов с целью продемонстрировать равнозначную эффективность подкожного введения эпоэтина бета 1, 2 или 3 раза в неделю. Так, по результатам данного исследования не наблюдалось существенных различий ни в уровнях гемоглобина, ни в недельной дозе эпоэтина бета между схемами лечения [48]. Аналогичные результаты были получены в ходе открытого рандомизированного исследования, направленного на изучение терапевтической эквивалентности подкожного введения эпоэтина бета с различной кратностью у стабильных пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом [49]. Было показано, что средние уровни гемоглобина и гематокрита оставались стабильными на протяжении всего исследования, а средняя недельная доза эпоэтина бета не отличалась в группах сравнения.

Данные об эффективности применения эпоэтина бета у пациентов, получающих заместительную почечную терапию перитонеальным диализом, были получены в ряде работ [50–53]. В этих исследованиях отчетливо продемонстрирована возможность поддержания стабильного уровня гемоглобина в пределах целевого диапазона без существенного увеличения общей недельной дозы при введении эпоэтина бета 1 раз в неделю в сравнении с более частыми режимами приема.

Помимо эффективности, у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, перитонеальный диализ), подкожное введение эпоэтина бета эффективно и для коррекции почечной анемии на додиализных (консервативных) стадиях ХБП [54]. Так, открытое многоцентровое исследование показало, что подкожное введение эпоэтина бета в режиме 1 раз в неделю так же эффективно, как и более частое применение для поддержания уровня гемоглобина у пациентов с ХБП 3–5-й стадии [55].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Более чем 30-летний опыт применения эпоэтина бета продемонстрировал его благоприятный профиль безопасности и переносимости у пациентов с ХБП. Как и в случае с другими ЭСП, наиболее распространенным нежелательным явлением является артериальная гипертензия (АГ). В настоящее время определен ряд патофизиологических механизмов, объясняющих повышение артериального давления, наблюдаемое после введения ЭСП. Увеличение вязкости крови, вторичное по отношению к коррекции анемии, представляется наиболее очевидным фактором. Развитие (усиление) АГ наблюдается особенно часто, когда коррекция анемии проводится слишком быстро или достигаются более высокие целевые показатели гемоглобина. При этом стоит отметить, что зачастую изменения артериального давления не имеют четкой связи с достигнутым уровнем гемоглобина. Этот факт подтверждает наличие вклада в формирование АГ других факторов, таких как повышение сосудистой реактивности и сосудосуживающие эффекты ЭСП.

Учитывая дозозависимый эффект ЭСП-ассоциированной АГ, возможно, что перевод пациентов с внутривенной терапии эпоэтином на подкожный режим введения за счет снижения уровня доз может снизить частоту нежелательных явлений, прежде всего АГ. Об этом свидетельствуют результаты исследования, проведенного J.F. Navarro et al. Так, была продемонстрирована нормализация уровня артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе и получающих внутривенную терапию эпоэтином бета после перехода на подкожный путь введения [56]. Наконец, в различных исследованиях сообщалось, что подкожное введение эпоэтина бета в однократном режиме переносится так же хорошо, как и двух- или трехкратное введение в течение недели [48, 49]. Следует также учитывать, что меньшие дозировки при подкожном введении эпоэтина по сравнению с внутривенным могут обеспечить существенную экономию средств без ущерба эффективности или безопасности терапии [43, 57, 58]. Одним из редких осложнений терапии ЭПС является антителоопосредованная эритроцитарная аплазия. В период с 1998 по 2002 г. был описан необъяснимый всплеск случаев эритроцитарной аплазии, который был связан прежде всего с использованием эпоэтина альфа [59, 60]. При этом описаны только единичные случаи ее развития на фоне терапии эпоэтином бета [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия является ранним и неизбежным осложнением ХБП, которое связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, высокой смертностью и значительным ухудшением качества жизни пациентов. Ренальную анемию можно эффективно корригировать с помощью применения ЭСП, которые способны не только повышать уровень гемоглобина, но и значительно улучшать сердечно-сосудистый прогноз пациентов с ХБП. Эпоэтин бета представляет собой ЭСП первого поколения, имеющий богатый положительный опыт применения в клинической практике. Доказанная эффективность и более длительный период полувыведения, продемонстрированные эпоэтином бета при подкожном введении, делают этот способ введения наиболее целесообразным, позволяя поддерживать целевой уровень гемоглобина при более низкой дозе эпоэтина и меньшей кратности его введения. Возможность введения эпоэтина бета 1 раз в неделю сопряжена с рядом дополнительных преимуществ, а именно с улучшением качества жизни пациентов, повышением приверженности к терапии, а также сокращением затрат на лечение.

Таким образом, доказанная эффективность и профиль безопасности эпоэтина бета в сочетании с повышенным удобством менее частого введения делают его безопасным и эффективным вариантом терапии, который может помочь большему числу пациентов с ХБП достичь целевых значений уровня гемоглобина.

Поступила / Received 12.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2024
Принята в печать / Accepted 04.03.2024

Список литературы / References

1. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392(10159): 2052–2090. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31694-5.
2. Eisenga MF, Nolte IM, van der Meer P, Bakker SJL, Gaillard CAJM. Association of different iron deficiency cutoffs with adverse outcomes in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):225. https://doi.org/10.1186/s12882-018-1021-3.
3. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e84943. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084943.
4. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(Suppl. 5):69–80. https://doi.org/10.1093/ndt/15.suppl_5.69.
5. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(Suppl. 1):A5–A7. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.10.009.
6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3): S112–S119. https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470.
7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659–663. https://doi.org/10.1001/archinte.164.6.659.
8. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):489–495. https://doi.org/10.1681/ASN.2004030203.
9. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1631–1634. https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078.
10. Kular D, Macdougall IC. HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(3):365–378. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3849-3.
11. Tsukamoto T, Matsubara T, Akashi Y, Kondo M, Yanagita M. Annual Iron Loss Associated with Hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2016;43(1):32–38. https://doi.org/10.1159/000444335.
12. Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(Suppl. 2):7–11. https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_2.7.
13. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med.* 2002;162(12):1401–1408. https://doi.org/10.1001/archinte.162.12.1401.
14. Tsai SF, Tarng DC. Anemia in patients of diabetic kidney disease. *J Chin Med Assoc.* 2019;82(10):752–755. https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000175.
15. Luthi JC, Flanders WD, Burnier M, Burnand B, McClellan WM. Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. *BMC Nephrol.* 2006;7:3. https://doi.org/10.1186/1471-2369-7-3.
16. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):955–962. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01470-x.
17. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1928–1936. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000018409.45834.fa.
18. Cai A, Wu Z, Xu L, Xia S, He X, Zhang Y et al. Association of anaemia and all-cause mortality in patients with ischaemic heart failure varies by renal function status. *ESC Heart Fail.* 2021;8(3):2270–2281. https://doi.org/10.1002/ehf2.13325.
19. Lee G, Choi S, Kim K, Yun JM, Son JS, Jeong SM et al. Association of Hemoglobin Concentration and Its Change With Cardiovascular and All-Cause Mortality. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3):e007723. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007723.
20. Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(5):291–301. https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.21.
21. Tanaka S, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E et al. Prevalence and prognostic value of the coexistence of anaemia and frailty in older patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):625–633. https://doi.org/10.1002/ehf2.13140.
22. Goh VJ, Tromp J, Teng TK, Tay WT, Van Der Meer P, Ling LH et al. Prevalence, clinical correlates, and outcomes of anaemia in multi-ethnic Asian patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):570–578. https://doi.org/10.1002/ehf2.12279.
23. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(4 Suppl. 1):S3–7. https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90673-8.
24. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(7):1277–1285. https://doi.org/10.1093/ndt/11.7.1277.
25. Levin A. The role of anaemia in the genesis of cardiac abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(2):207–210. https://doi.org/10.1093/ndt/17.2.207.
26. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, Owen WF. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(12):1921–1929. https://doi.org/10.1681/ASN.V8121921.
27. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(3):610–319. https://doi.org/10.1681/ASN.V103610.
28. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(3):560–564. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000105.
29. Levin A, Djurdjev O, Duncan J, Rosenbaum D, Werb R. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):370–377. https://doi.org/10.1093/ndt/gfi209.
30. Rossert J, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):359–362. https://doi.org/10.1093/ndt/17.3.359.
31. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron.* 1997;77(2):176–185. https://doi.org/10.1159/000190270.
32. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(2):307–312. https://doi.org/10.1093/ndt/16.2.307.
33. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. *Blood.* 1953;8(4):349–357. https://doi.org/10.1182/blood.V8.4.349.349.
34. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak LF. Studies on erythropoiesis. VII. The role of the kidney in the production of erythropoietin. *Trans Assoc Am Physicians.* 1957;70:305–317. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13496139/.
35. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem.* 1977;252(15):5558–5564. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)63387-9.
36. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(22):7580–7584. https://doi.org/10.1073/pnas.82.22.7580.
37. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet.* 1986;2(8517): 1175–1178. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)92192-6.
38. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med.* 1987;316(2):73–78. https://doi.org/10.1056/NEJM198701083160203.
39. Park H, Liu X, Henry L, Harman J, Ross EA. Trends in anemia care in non-dialysis-dependent chronic kidney disease (CKD) patients in the United States (2006–2015). *BMC Nephrol.* 2018;19(1):318. https://doi.org/10.1186/s12882-018-1119-7.
40. De Cock E, Dellanna F, Khellaf K, Klatko W, Maduell F, Raluy-Callado M, Villa G. Time savings associated with C.E.R.A. once monthly: a time-and-motion study in hemodialysis centers in five European countries. *J Med Econ.* 2013;16(5):648–656. https://doi.org/10.3111/13696998.2013.775133.
41. Halstenson CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, Abraham PA. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50(6):702–712. https://doi.org/10.1038/clpt.1991.210.
42. Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ, McCrea JB, Vlasses PH, Medina F et al. Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2(9):1405–1416. https://doi.org/10.1681/ASN.V291405.
43. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.* 1998;339(9):578–583. https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390902.
44. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):121–132. https://doi.org/10.1093/ndt/gfg458.
45. Abraham PA, Macres MG. Blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2(4):927–936. https://doi.org/10.1681/ASN.V24927.

46. Bennett WM. A multicenter clinical trial of epoetin beta for anemia of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1991;1(7):990–998. https://doi.org/10.1681/ASN.V17990.
47. Kaizu K, Uriu K, Eto S. Effects of recombinant human erythropoietin (EPOCH) on the coagulation and fibrinolytic systems and platelet function in pre-dialysis patients with chronic renal failure. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1993;35(8):989–997. https://doi.org/10.14842/jpnjnephrol1959.35.989.
48. Weiss LG, Clyne N, Divino Fihlho J, Frisenette-Fich C, Kurkus J, Svensson B. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(12):2014–2019. https://doi.org/10.1093/ndt/15.12.2014.
49. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, Ganea A, Martín de Francisco AL. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):119–125. https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33920.
50. Lui SF, Law CB, Ting SM, Li P, Lai KN. Once weekly versus twice weekly subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 1991;36(5):246–251. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1752075.
51. Saleh A, Krane NK, Caballero M, Starks E. Once weekly subcutaneous erythropoietin is an effective maintenance therapy in the treatment of anemia of end stage renal disease in patients on CAPD. *Adv Perit Dial.* 1991;7:288–291. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1680448/.
52. Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubota M, Tagawa H, Kubo K, Ogura Y et al. A multicenter study with once a week or once every two weeks high-dose subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1994;14(1):56–60. https://doi.org/10.1177/089686089401400111.
53. Frifelt JJ, Tvedegaard E, Bruun K, Steffensen G, Cintin C, Breddam M et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin administered subcutaneously to CAPD patients once weekly. *Perit Dial Int.* 1996;16(6):594–598. https://doi.org/10.1177/089686089601600608.
54. Koch KM, Koene RA, Messinger D, Quarder O, Scigalla P. The use of epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1995;44(3):201–208. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8556837.
55. Albertazzi A, Di Liberato L, Daniele F, Battistel V, Colombi L. Efficacy and tolerability of recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients: results of a multicenter study. *Int J Artif Organs.* 1998;21(1):12–18. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554820/.
56. Navarro JF, Teruel JL, Marcén R, Ortuño J. Improvement of erythropoietin-induced hypertension in hemodialysis patients changing the administration route. *Scand J Urol Nephrol.* 1995;29(1):11–14. https://doi.org/10.3109/00365599509180532.
57. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(3):439–446. https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34881.
58. Hynes DM, Stroupe KT, Greer JW, Reda DJ, Frankenfield DL, Kaufman JS et al. Potential cost savings of erythropoietin administration in end-stage renal disease. *Am J Med.* 2002;112(3):169–175. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01103-2.
59. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med.* 2002;346(7):469–475. https://doi.org/10.1056/NEJMoa011931.
60. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004;351(14):1403–1408. https://doi.org/10.1056/NEJMoa040528.
61. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU et al. Erythropoiesis-stimulating agents and antibody-mediated pure red-cell aplasia: here are we now and where do we go from here? *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(2):288–293. https://doi.org/10.1093/ndt/gfg489.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.А. Жигалов, И.С. Шорманов**
Написание текста – **С.А. Жигалов**
Сбор и обработка материала – **С.А. Жигалов, И.С. Шорманов**
Обзор литературы – **С.А. Жигалов, О.В. Бажина, А.С. Соловьёв**
Анализ материала – **С.А. Жигалов, И.С. Шорманов**
Редактирование – **И.С. Шорманов, О.В. Бажина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.С. Шорманов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov**
Text development – **Sergei A. Zhigalov**
Collection and processing of material – **Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov**
Literature review – **Sergei A. Zhigalov, Olga V. Bazhina, Andrey S. Soloviev**
Material analysis – **Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov**
Editing – **Igor S. Shormanov, Olga V. Bazhina**
Approval of the final version of the article – **Igor S. Shormanov**

Информация об авторах:

Шорманов Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; i-s-shormanov@yandex.ru
Жигалов Сергей Алексеевич, к.м.н., ассистент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; sergey.zhigalow@gmail.com
Соловьев Андрей Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; a-s-soloviev89@yandex.ru
Бажина Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; mascot212@mail.ru

Information about the authors:

Igor S. Shormanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; i-s-shormanov@yandex.ru
Sergei A. Zhigalov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; sergey.zhigalow@gmail.com
Andrey S. Soloviev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; a-s-soloviev89@yandex.ru
Olga V. Bazhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; mascot212@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-084

Обзорная статья / Review article

Латентный мастоидит (обзор литературы)

И.Д. Дубинец✉, Korkmazov74@gmail.com, **А.И. Синицкий, И.Д. Кудрина, Д.А. Межакова, А.Н. Королева, К.С. Фастаковская**
Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Введение. Мастоидит – экстракраниальное осложнение острого или хронического гнойного среднего отита, приводит к периоститу или оститу сосцевидного отростка, сопровождается явной клиникой и требует неотложного хирургического лечения. Латентный мастоидит определяется как стадия локального воспаления вследствие острого среднего отита, без явной клиники прогрессирующей деструкции костных ячеек сосцевидного отростка. В последнее время отмечается тенденция роста вялотекущих форм мастоидита. Применение системной антибиотикотерапии для лечения острого среднего отита затрудняет своевременную диагностику и способствует хронизации воспаления в структурах височной кости. Постановка диагноза латентного мастоидита требует настороженности от врачей амбулаторного звена и применения методов объективной визуализация из-за риска развития интракраниальных осложнений.

Цель. Провести обзор литературных источников по определению диагностических критериев формирования латентного мастоидита у больных на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. Проведен поиск статьей из общедоступных баз данных по запросу «латентный мастоидит» с включением данных из литературных источников, авторы которых внесли значимый вклад в развитие оториноларингологии, а также сводные данные литературного обзора, включая как оригинальные исследования, так и описание клинических случаев с определением основных причин формирования латентного мастоидита и его клинических симптомов.

Результаты и обсуждение. Локальное воспаление сосцевидного отростка вследствие перенесенного острого среднего отита имеет прогрессирующее течение хронического вялотекущего воспаления костных структур височной кости. Диагностика латентного мастоидита вызывает затруднения у врачей практического здравоохранения ввиду малозаметных клинических проявлений, в связи с чем необходимо определить показания для направления на КТ.

Выводы. Медико-социальная значимость латентного мастоидита состоит в том, что он имеет неблагоприятный не только функциональный, но иногда и жизненный прогноз, т. к. может стать причиной развития внутричерепных осложнений.

Ключевые слова: латентный мастоидит, височная кость, средний отит

Для цитирования: Дубинец ИД, Синицкий АИ, Кудрина ИД, Межакова ДА, Королева АН, Фастаковская КС. Латентный мастоидит (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2024;18(5):124–130. https://doi.org/10.21518/ms2024-084.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Latent mastoiditis (literature review)

Irina D. Dubinets✉, Korkmazov74@gmail.com, **Anton I. Sinitskii, Irina D. Kudrina, Daria A. Mezhakova, Anastasia N. Koroleva, Kristina S. Fastakovskaya**
South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Introduction. Mastoiditis is an extracranial complication of acute or chronic purulent otitis media, leading to periostitis or osteitis of the mastoid process, accompanied by obvious symptoms and requiring urgent surgical treatment. Latent mastoiditis is defined as a stage of local inflammation due to acute otitis media, without an obvious clinical picture of progressive destruction of the bone cells of the mastoid process. Recently, there has been a trend towards an increase in indolent forms of mastoiditis. The use of systemic antibiotic therapy for the treatment of acute otitis media complicates timely diagnosis and contributes to the chronicity of inflammation in the structures of the temporal bone. Making a diagnosis of latent mastoiditis requires vigilance from outpatient clinicians and the use of objective imaging methods due to the risk of developing intracranial complications.

Aim. Conduct a review of literature sources to determine diagnostic criteria for the formation of latent mastoiditis in outpatient patients.

Materials and methods. A search was carried out for articles from public databases using the query: "latent mastoiditis", including data from literary sources whose authors made a significant contribution to the development of otorhinolaryngology. Summary data of the literature review, including both original studies and descriptions of clinical cases, identifying the main causes of the formation of latent mastoiditis and its clinical symptoms.

Results and discussion. Local inflammation of the mastoid process, due to acute otitis media, has a progressive course of chronic sluggish inflammation of the bone structures of the temporal bone. Diagnosis of latent mastoiditis causes difficulties for practical healthcare doctors due to subtle clinical manifestations, and therefore it is necessary to determine the indications for referral to computed tomography.

Conclusion. The medical and social significance of latent mastoiditis is that it has an unfavorable not only functional, but sometimes life prognosis, as it can cause the development of intracranial complications.

Keywords: latent mastoiditis, temporal bone, otitis media

© Дубинец ИД, Синицкий АИ, Кудрина ИД, Межакова ДА, Королева АН, Фастаковская КС, 2024

For citation: Dubinets ID, Sinitskii AI, Kudrina ID, Mezhakova DA, Koroleva AN, Fastakovskaya KS. Latent mastoiditis (literature review). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):124–130. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-084.

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной оториноларингологии являются вопросы профилактики гнойного воспалительного процесса в полостях среднего уха [1, 2]. Важным в этом контексте является ранняя верификация и адекватное лечение заболевания согласно регламентирующим стандартам оказания медицинской помощи, утвержденным клиническим рекомендациям, направленным на снижение риска развития отогенных экстракраниальных и интракраниальных осложнений [3–5]. По определению мастоидит представляет собой гнойную инфекцию среднего уха, которая поражает сосцевидный отросток, что приводит к периоститу или оститу [6–8]. Мастоидит является одним из частых осложнений острого среднего отита (ОСО) и хронического гнойного среднего отита (ХГСО) с высоким риском развития внутричерепных осложнений [9–11]. Манифестация клинической картины мастоидита встречается в любом возрасте [12–14]. Чаще мастоидиты возникают при обширной пневматизации височной кости с развитыми воздухоносными клетками [15–17]. Мастоидит может протекать как в острой, так и в латентной форме [18–20]. Затяжное и незаметное развитие симптомов приводит к последующему быстрому ухудшению клинической картины гнойного осложнения. Клинические проявления часто атипичны, в то время как частота внутричерепных гнойных осложнений по-прежнему высока, особенно у лиц пожилого возраста [21, 22].

За последнее время отмечается тенденция неуклонного роста вялотекущих и латентных форм мастоидита [23, 24]. По мнению многих авторов, это обусловлено неполной осведомленностью о распространении патологического процесса и характере морфологических изменений у больных [25–27]. Латентный мастоидит определяется как прогрессирующая деструкция костных ячеек сосцевидного отростка [28–30]. Некорректное применение системной антибиотикотерапии для лечения ОСО в амбулаторных условиях затрудняет своевременную диагностику и способствует хронизации воспаления в костных структурах височной кости и других анатомических образованиях лор-органов [23, 31, 32].

Клинически латентная форма мастоидита проявляется скудной отореей при перфорации барабанной перепонки. Пациенты предъявляют жалобы на невыраженные симптомы: субфебрильную температуру, периодическую боль в ухе и снижение слуха [20, 33, 34]. Изменение слуховой функции описывается как заложенность уха, реже тугоухость. В анамнезе часто отмечают перенесенный эпизод острой гнойной инфекции среднего уха. При отоскопии не обнаруживаются существенные изменения, хотя иногда наблюдается утолщение барабанной перепонки, что характерно для реконвалесцентного периода острого гнойного среднего отита [20, 23]. Диагностика заболевания основывается на данных визуализации – компьютерной томографии височных костей, которая показывает частичное или тотальное затемнение ячеек сосцевидного отростка, как правило, без деструкции костных структур [17, 28, 35–38]. Реже латентный мастоидит обнаруживается после появления локальных, внутричерепных или системных осложнений, что способствует поздней диагностике и увеличению риска летального исхода [23, 24].

Таким образом, до настоящего времени латентный мастоидит, протекающий под маской среднего отита или изолированного атипичного мастоидита, остается малоизученным и недооцененным заболеванием у лиц социально активного возраста с непредсказуемостью осложнений и развитием стойкой тугоухости. От клиницистов требуется большая настороженность при выявлении латентного мастоидита в ранние сроки для проведения адекватного лечения и профилактике риска развития внутричерепных осложнений и тугоухости.

Цель исследования – провести обзор литературных источников по определению диагностических критериев формирования латентного мастоидита у больных на амбулаторном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск статьей из общедоступных баз данных по запросу «латентный мастоидит» с включением данных из литературных источников, авторы которых внесли значимый вклад в развитие оториноларингологии, а также сводные данные литературного обзора, включая как оригинальные исследования, так и описание клинических случаев с определением основных причин формирования латентного мастоидита и его клинических симптомов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Латентный мастоидит определяется как субклинический инфекционно-воспалительный процесс слизистой оболочки и костных структур воздушных ячеек сосцевидного отростка с интактной барабанной перепонкой. Заболевание как осложнение после однократно перенесенного острого среднего отита или его рецидивирующего течения в анамнезе [20, 22, 39, 40]. Авторы указывают, что в детском возрасте регистрируются три и более эпизода острого среднего отита до установления диагноза «Мастоидит» [41, 42].

В костных тканях, наряду с воспалительной инфильтрацией, обнаруживались деструктивные изменения, которые следует расценивать как проявление остита. Воспалительный процесс в воздухоносной системе сосцевидного отростка возникает при любом остром среднем отите, однако не во всех случаях приводит к мастоидиту [39, 40]. При этом заболевании непосредственной причиной задержки экссудата и повышения давления в сосцевидном отростке является нарушение связи между сосцевидной и барабанной полостью, которая препятствует дренированию

через евстахиеву трубу или перфорацию барабанной перепонки. Обычно нарушение проходимости вызывается блоком адитуса в антральном отделе и может быть вызвано воспалением слизистой оболочки среднего уха. Скопление воспалительной жидкости и повышение давления гнойного секрета может привести к остеолизису ячеек сосцевидного отростка и предрасполагать к образованию абсцессов и патологических свищей. Этот вид воспаления с задержкой секрета в клетках сосцевидного отростка с невозможностью оттока и остеолизом определяется как латентный мастоидит [1, 36, 39].

Большой размер клеток антрального отдела и высокая пневматизация клеток транслабиринтного тракта способствуют возникновению латентного мастоидита; большой размер апикальных клеток и гиперпневматизация клеток нижнего лабиринтного хода предрасполагают к возникновению изолированного апикального мастоидита у больных экссудативным средним отитом на ранних стадиях [37, 39]. Из среднего уха выделяли различную микрофлору. Некоторые авторы, опираясь на собственные наблюдения, предполагают, что из-за анаэробной колонизирующей флоры развивается инфекция кости слабой степени без образования гнойного экссудата [43, 44]. В то же время отдельные клинические признаки заболевания не столь явны как при активном мастоидите [45, 46]. Например, о латентном мастоидите свидетельствует мукопериостит в области перилабиринтных ячеек у больных с экссудативным средним отитом, когда регистрируются атипичные кохлеовестибулярные жалобы, смешанная тугоухость и вариабельность тимпанограмм, которая наиболее тяжело протекает на фоне присоединившейся респираторной инфекции [39, 47, 48]. Все описанные симптомы могут не проявляться или быть неспецифичными: отсутствие аппетита, хроническая или рецидивирующая лихорадка и задержка в развитии, частые простудные заболевания и т. д. [37, 49, 50].

При отоскопическом исследовании не обнаруживаются существенные изменения, наблюдается мутность и утолщение барабанной перепонки, что характерно для периода выздоровления после среднего отита. Иногда пациенты могут отмечать 1–2-дневную гнойную оторею, но отоскопически барабанная перепонка не перфорирована, может быть пастозность с инъекцией сосудов по периферии и рукоятке молоточка. При продувании неравномерно подвижная – сочетание гипермобильности ненатянутой части с петрификатами периферии натянутой части барабанной перепонки [39]. Интактная барабанная перепонка не отражает тяжести заболевания с вялотекущей деструкцией структур височной кости, которое характеризуется пролиферативными изменениями, следовательно, нет образования гноя [44]. Диагностика мастоидита при отсутствии отделяемого и нормальном состоянии слизистой оболочки барабанной полости крайне затруднительна. Поскольку латентный мастоидит имеет бессимптомное клиническое течение, крайне важно заподозрить его с помощью визуализирующих методов исследования [46, 47, 50].

Важнейшую роль в обсуждении данной темы отводится для инструментальной диагностики латентного мастоидита. Описаны данные тимпанометрии, когда регистрируются типы В: уплощенная кривая с отсутствием регистрации давления и акустического мышечного рефлекса [40]. Диагноз считается подтвержденным при рентгенологическом выявлении эрозивных изменений клеток сосцевидного отростка, подкожного отека и/или формирования подкостного абсцесса заушной области [47]. Компьютерная томография (КТ) позволяет точно диагностировать острый сливающийся мастоидит и связанные с ним осложнения. Но необходимо обосновать направление пациента на КТ-диагностику при подозрении на латентный мастоидит при скудной клинической симптоматике, чтобы избежать ненужного лечения и расход ресурсов здравоохранения. Обычная рентгенограмма и компьютерная томография не дают специфического определения патологического процесса. Сканирование костей указывает на инвазивный характер инфекции сосцевидного отростка [50]. Тем не менее магнитно-резонансная томография (МРТ) остается методом выбора для оценки отогенных внутричерепных осложнений [1, 51]. В литературе описано, что только у 17% пациентов с затемнением сосцевидного отростка на МРТ было клиническое подтверждение мастоидита. Остальные случаи расценивались рентгенологами как случайные находки, не требующие лечения [17]. Более того, утолщение стенок ячеистой структуры сосцевидного отростка у пожилого человека оценивалось как динамический процесс окостенения и оссификации различной степени [3]. В детском возрасте наблюдалось парадоксальное повышение пневматизации сосцевидного отростка, особенно верхушечных клеток, реже – гомогенное затемнение контуров антрума и периантральных клеток [39].

Таким образом, диагностика заболевания основывается на данных объективной визуализации – компьютерной томографии височных костей (КТ), которая показывает неравномерное затемнение ячеек сосцевидного отростка без деструкции костных структур височной кости. КТ височной кости дает подробную анатомическую информацию о среднем ухе и височной кости за счет относительно высокой дозы облучения, что нежелательно для детей. Чтобы улучшить качество медицинской помощи, клиницисты должны тщательно взвесить риск радиационного облучения и потенциальную пользу для диагностики латентного мастоидита.

Определенный интерес представляют данные нескольких исследований, подробно описывающих разницу лабораторных анализов между пациентами с мастоидитом, перенесшими операцию, и пациентами, получающими консервативное лечение, вследствие неактивного мастоидита. Имеются изменения со стороны показателей крови – незначительный лейкоцитоз, повышение СОЭ и изменение СРБ [15]. СРБ является предиктором необходимости хирургического вмешательства. Показатель СРБ был в 3 раза выше у тех пациентов, которым требовалась мастоидэктомия, чем при консервативном лечении. Пороговое значение СРБ имеет 100%-ную чувствительность и 74,6%-ную специфичность для прогнозирования необходимости хирургического вмешательства на сосцевидном отростке [15].

Важным критерием является срок развития заболевания. По данным авторов, тимпаномастоидотомия была

выполнена 42 пациентам с неактивным мастоидитом с длительностью заболевания от 4 до 8 нед. [39].

Единого мнения о лечении латентного мастоидита не существует. Лечение пациента зависит от очага и тяжести осложнения. Таким образом, лечение неосложненного мастоидита начинается с системной антибиотикотерапии [13]. Комбинация нескольких антибиотиков или использование антибиотиков широкого спектра действия целесообразна при мультибактериальных инфекциях [13]. Во многих исследованиях описывается необходимость парацентеза при неосложненном мастоидите без спонтанной перфорации барабанной перепонки [15, 17, 24]. Всегда следует рассматривать срочную антромастоидотомию, особенно у больных в тяжелом общем состоянии, при наличии других отогенных осложнений и при отсутствии клинического улучшения в течение 48–72 ч консервативного лечения [52–54]. Авторы отмечают, что хирургическое лечение латентных форм мастоидита в ряде случаев приходится выполнять уже на фоне развившихся тяжелых осложнений, что значительно ухудшало прогноз и сохраняло определенный процент летальности [46, 47]. Окончательный диагноз мастоидита основан на типичных находках при антромастоидотомии [43, 45, 55]. Все пациенты выздоравливают после мастоидотомии. На основании вышеизложенного считаем, что лечение латентного мастоидита требует хирургического метода, и необходима полная санация поврежденных костных масс, в противном случае оставшийся воспалительный очаг может вызвать рецидив [56–58]. Несомненно, вышеописанное имеет важное значение для практической оториноларингологии, и все аспекты мастоидитов в свете последних научно-практических достижений должны входить во все педагогические рабочие программы и преподаваться студентам, ординаторам, аспирантам, практическим врачам-оториноларингологам на курсах повышения квалификации [59]. Таким образом, при наличии симптомов, указывающих на латентный мастоидит, следует в более ранние сроки рассмотреть возможность мастоидотомии, которая может сократить период неэффективной антибактериальной терапии.

ВЫВОДЫ

Латентное локальное воспаление сосцевидного отростка вследствие перенесенного острого среднего отита имеет прогрессирующее течение хронической вялотекущей деструкции структур височной кости. Диагностика латентного мастоидита вызывает затруднения у врачей практического здравоохранения ввиду малозаметных клинических проявлений, в связи с чем необходимо определить показания для направления на КТ. Исследования показывают, что КТ височной кости полезна для хирургического планирования в условиях осложненного и латентного мастоидита, но мастоидит остается в первую очередь клиническим диагнозом, который часто не требует визуализации с высоким разрешением, а рентгенологические признаки затемнения воздушных клеток сосцевидного отростка неспецифичны, редко клинически значимы и обнаруживаются случайно, особенно в детском и пожилом возрасте. Поскольку хирургическое вмешательство у пациентов с осложнениями имеет решающее значение, помогает определение порогового значения СРБ как обычный лабораторный критерий воспаления, и он полезен в ранней диагностике. При лечении прогноз хороший. Лечение включает системную антибиотикотерапию и мастоидотомию. Врачу настоятельно рекомендуется иметь определенную настороженность на диагностику латентного мастоидита у когорты пациентов с высоким риском, включая детей и пожилых людей, пациентов с ослабленным иммунитетом или ослабленных пациентов. Правильное лечение латентного мастоидита, в свою очередь, снизит смертность и процент инвалидности.

Латентный мастоидит как осложнение среднего отита может создать диагностические и терапевтические трудности для оториноларингологов амбулаторного звена. Это заболевание всегда следует подозревать на сроке от 4 до 8 нед. после перенесенного острого среднего отита с устойчивым субфебрильным состоянием, периодической отолгией, заложенностью уха и потерей слуха. Иногда пациенты могут отмечать 1–2-дневную гнойную оторею, но отоскопически барабанная перепонка не перфорирована, может быть пастозность с инъекцией сосудов по периферии и рукоятке молоточка. Необходимо КТ-исследование височных костей, которое показывает затемнение клеток сосцевидного отростка. Латентный мастоидит требует хирургического лечения, у больных с сохраненной барабанной перепонкой необходимо выполнить парацентез и антромастоидэктомию, особенно у пациентов с тяжелым общим состоянием, с наличием других ушных осложнений и при отсутствии клинического улучшения в течение 48–72 ч консервативного лечения. Всем пациентам назначают курсовую антибиотикотерапию.

Поступила / Received 03.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2024
Принята в печать / Accepted 28.02.2024

Список литературы / References

1. Пальчун ВТ (ред.). *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1012 с.
2. Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Синицкий АИ, Мокина МВ. Персонализированный прогноз результатов реконструктивно-санирующей хирургии хронического среднего отита. *Медицинский совет*. 2022;16(4):146–155. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-146-155.
Dubinets ID, Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Sinitskii AI, Mokina MV. Personalized prediction of the results of reconstructive surgery for chronic otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):146–155. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-146-155.
3. Bae SH, Kwak SH, Nam GS, Jung J. Meta-analysis of Delayed Facial Palsy Following Middle Ear Surgery. *Otol Neurotol*. 2019;40(8):1109–1115. https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002318.
4. Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Смирнов АА, Горбунов АВ. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим средним отитом по данным ЛОР-отделения города Челябинска. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(S5):64–65. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/ylwhnw.
Dubinets ID, Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Smirnov AA, Gorbunov AV. Comparative analysis of the nature and dynamics of surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the data of the ENT department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(S5):64–65. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/ylwhnw.
5. Дубинец ИД, Синицкий АИ, Коркмазов МЮ, Черных ЕИ, Кухтик СЮ. Окислительная модификация белков ткани височной кости при

хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226–231. https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226.
Dubinets ID, Sinitskii AI, Korkmazov MYu, Chernykh EI, Kukhtik SYu. Oxidative protein modification of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226.
6. Febres Aldana AJ, Rios P. Acute Mastoiditis With Intracranial Complications in a Young Adult With History of Cranioplasty: The Rule in the Post-Antibiotic Era. *Cureus*. 2020;12(7):e9452. https://doi.org/10.7759/cureus.9452.
7. Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Синицкий АИ, Сычугов ГВ, Тюхай МВ. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. https://doi.org/10.17116/otorino20198403116.
Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitsky AI, Sychugov GV, Tyukhay MV. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to light and electron microscopy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(3):16–21. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino20198403116.
8. Дубинец ИД. Классификационные критерии первичного диагноза хронического гнойного среднего отита. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(6):431–438. https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-431-438.
Dubinets ID. Classification criteria for primary diagnosis of chronic suppurative otitis media. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020;26(6):431–438. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-431-438.
9. Хисамова АА, Гизингер ОА, Корнова НВ, Зырянова КС, Коркмазов АМ, Белошангин АС. Исследование иммунологической и микробиологической эффективности терапии куркумином и метионином, входящих в состав разрабатываемых капсул. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):305–310. https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI.
Hisamova AA, Giesinger OA, Kornova NV, Zyryanova KS, Korkmazov AM, Beloshangin AS. Studies of immunological and microbiological efficiency of the therapy of curcumin and methionine in the developed capsules. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):305–310. (In Russ.) https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI.
10. Гизингер ОА, Корнова НВ, Зырянова КС, Иванова РА, Назарова ВЕ. Эффективность комплексной терапии хронического аденоидита с использованием монохроматического когерентного излучения с длиной волны 635 нм. *Российский иммунологический журнал*. 2019;22(3):1113–1117.
Gizinger OA, Kornova NV, Zyryanova KS, Ivanova RA, Nazarova VE. Efficiency of complex therapy of chronic adenoiditis using monochromatic coherent radiation with a wave length of 635 nm. *Russian Journal of Immunology*. 2019;22(3):1113–1117. (In Russ.)
11. Янов ЮК, Кривопалов АА, Щербук ЮА, Артюшкин СА, Вахрушев СГ, Дорофеев ВИ и др. Клинические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(5):23–29. https://doi.org/10.17116/otorino201580523-29.
Ianov IuK, Krivopalov AA, Shcherbuk YuA, Artyushkin SA, Vakhrushev SG, Dorofeev VI et al. The specific clinical features of otogenic intracranial complications: the current views. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(5):23–29. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino201580523-29.
12. Ястремский АП, Извин АИ, Корнова НВ, Захаров СД. Брагин АВ. Предикторы развития заболеваний лимфоглоточного кольца и их осложнений у спортсменов с различной двигательной активностью в условиях Урало-Сибирского региона. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;22(1):184–193. Режим доступа: https://hsm.susu.ru/hsm/article/view/1724/574.
Yastremsky AP, Izvin AI, Kornova NV, Zakharov SD, Bragin AV. Predictors of the development of diseases involving waldeyer's ring and their complications in athletes with different physical activity in the climate of the Ural and Siberian region. *Human. Sport. Medicine*. 2022;22(1):184–193. (In Russ.) Available at: https://hsm.susu.ru/hsm/article/view/1724/574.
13. Кузнецова ТБ, Кузнецова НЕ, Пономарева МН. Клинико-статистический анализ гнойно-воспалительной патологии уха у детей в возрастном аспекте. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;110(8):113–117. https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.058.
Kuznetsova TB, Kuznetsova NE, Ponomareva MN. A clinical and statistical analysis of the pathology of suppurative inflammation of the ear in children from the age perspective. *International Research Journal*. 2021;110(8):113–117. (In Russ.) https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.058.
14. Mierzwiński J, Tyra J, Haber K, Drela M, Paczkowski D, Puricelli MD, Sinkiewicz A. Therapeutic approach to pediatric acute mastoiditis – an update. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(6):724–732. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.06.002.
15. Kynion R. Mastoiditis. *Pediatr Rev*. 2018;39(5):267–269. https://doi.org/10.1542/pir.2017-0128.
16. Aladeyelu OS, Olaniyi KS, Olojede SO, Mbatha WE, Sibiya AL, Rennie CO. Temporal bone pneumatization: A scoping review on the growth and size of mastoid air cell system with age. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0269360. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269360.
17. Извин АИ, Кузнецова НЕ, Кузнецова ТБ. Клинико-статистический анализ острых гнойных средних отитов и мастоидитов у детей Тюменского региона в возрастном аспекте. *Детская оториноларингология*. 2022;(1-2):30–33. Режим доступа: https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2022/05/DO-1-2-2022-fin.pdf.
Izvin AI, Kuznetsova NE, Kuznetsova TB. Clinical and statistical analysis of acute purulent otitis media and mastoiditis in children of the Tyumen region in the age aspect. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2022;(1-2):30–33. (In Russ.) Available at: https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2022/05/DO-1-2-2022-fin.pdf.
18. Коркмазов МЮ, Крюков АИ, Дубинец ИД, Тюхай МВ, Учаев ДА, Маркелов АВ. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):12–17. https://doi.org/10.17116/otorino20198401112.
Korkmazov MYu, Kryukov AI, Dubinets ID, Tyuhay MV, Uchaev DA, Markelov AV. Evaluation of structural changes of bone in chronic purulent otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(1):12–17. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino20198401112.
19. Benyo S, Benn DV, Saadi RA, Gangai L, Kasmire KE, Isildak H, Goyal N. Utility of Temporal Bone Computed Tomography in Pediatric Emergency Medicine. *West J Emerg Med*. 2022;23(2):238–245. https://doi.org/10.5811/westjem.2021.11.52704.
20. Israeli A, Kosec A, Shochat I, Piras G, Braverman I, Klein A, Grinblat G. Analysis of Prognostic Factors Impacting Pediatric Acute Mastoiditis Outcomes. *J Int Adv Otol*. 2023;19(1):50–54. https://doi.org/10.5152/iao.2023.22794.
21. Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Синицкий АИ, Даньшова ЕИ, Скирпичников ИН, Мокина МВ, Мирзагалиев ДМ. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет*. 2021;(18):148–156. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156.
Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitskii AI, Danshova EI, Skirpichnikov IN, Mokina MV, Mirzagaliev DM. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):148–156. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156.
22. Буркутбаева ТН, Абдыкаликова ЖЖ, Ауелбаев МД, Жумахметов МС, Григоренко ВИ, Омирханова АС, Мусагалиева АН. Особенности клинического течения, диагностики, лечения вялотекущих мастоидитов. *Медицина*. 2013;(9):74–76. Режим доступа: https://medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-9/M_09-13_74-76.pdf.
Burkutbaeva TN, Abdikalikova ZhZh, Auelbaev MD, Zhumakhmetov MS, Grigorenko BI, Omirkhanova AS, Musagalieva AN. Features of a clinical current, diagnostics, treatment slow mastoiditis. *Meditsina*. 2013;(9):74–76. (In Russ.) Available at: https://medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-9/M_09-13_74-76.pdf.
23. Mustafa A, Toçi B, Thaçi H, Gjikolli B, Baftiu N. Acute mastoiditis complicated with concomitant bezold's abscess and lateral sinus thrombosis. *Case Rep Otolaryngol*. 2018;2018:8702532. https://doi.org/10.1155/2018/8702532.
24. Блоцкий АА, Цепляев МЮ, Антипенко ВВ. Опыт лечения пациентов с атипичными мастоидитами. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2022;28(1):86–94. https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2022-28-1-86-94.
Blotsky AA, Tseplyaev MYu, Antipenko VV. Experience in the treatment of patients with atypical mastoiditis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2022;28(1):86–94. (In Russ.) https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2022-28-1-86-94.
25. Palva T, Virtanen H, Mäkinen J. Acute and latent mastoiditis in children. *J Laryngol Otol*. 1985;99(2):127–136. https://doi.org/10.1017/s0022215100096407.
26. Laulajainen-Hongisto A, Saat R, Lempinen L, Aarnisalo AA, Jero J. Children hospitalized due to acute otitis media: how does this condition differ from acute mastoiditis? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(9):1429–1435. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.06.019.
27. Raveh E, Ulanovski D, Attias J, Shkedy Y, Sokolov M. Acute mastoiditis in children with a cochlear implant. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;81:80–83. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.12.016.
28. Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Синицкий АИ, Учаев ДА, Ангелович МС. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):44–50. https://doi.org/10.17116/otorino20208505144.
Dubinets ID, Korkmazov MY, Sinitsky AI, Uchaev DA, Angelovich MS. Changes in the elemental composition of the temporal bone in patients with chronic suppurative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(5):44–50. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino20208505144.
29. Lyoubi H, Berrada O, Lekhbal A, Abada RA, Mahtar M. Bezold's abscess: an extremely rare complication of suppurative mastoiditis: case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2020;77:534–537. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.11.052.
30. Laulajainen-Hongisto A, Aarnisalo AA, Jero J. Differentiating Acute Otitis Media and Acute Mastoiditis in Hospitalized Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(10):72. https://doi.org/10.1007/s11882-016-0654-1.

31. Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Кривопалов АА. Особенности альтеративного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина.* 2021;21(2):189–200. Режим доступа: https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406.
Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Lenina M.A., Krivopalov A.A. Features of the alterative effect of impulse noise on the auditory analyzer in athletes: prognosis, correction and prevention. *Human. Sport. Medicine.* 2021;21(2):189–200. (In Russ.) Available at: https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406.
32. Коркмазов МЮ, Ленгина МА. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлеовестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии.* 2012;(S5):76–77. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459.
Korkmazov MYu, Lenina MA. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochleo-vestibular dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2012;(S5):76–77. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459.
33. Atkinson H, Wallis S, Coatesworth AP. Otitis media with effusion. *Postgrad Med.* 2015;127(4):381–385. https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1028317.
34. Pietraszek M, Bartochowska A, Balcerowiak A, Gawęcki W. Mastoiditis latens – the bane of ENT specialists in the modern world? *Advanc Head Neck Surgery.* 2022;21(1):4–8.
35. Дубинец ИД, Куренков ЕЛ, Кофанов РВ. Влияние характера морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха на течение репаративных процессов в неотимпанальной мембране при реконструктивно-санирующей операции у больных с хроническим средним отитом. *Вестник оториноларингологии.* 2007;(5):11–14. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/ibomfj.
Dubinets ID, Kurenkov EL, Kofanov RV. Effects of morphological changes in the middle ear mucosa on reparative processes in the neotympanic membrane in reconstructive sanative operation in patients with chronic otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2007;(5):11–14. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/ibomfj.
36. Chitadze K, Jorbenadze T, Adamia M. Pathomorphological changes under latent mastoiditis. *Georgian Med News.* 2017;(267):111–114. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726666.
37. Schilder AGM, Marom T, Bhutta MF, Casselbrant ML, Coates H, Gisselsson-Solén M et al. Panel 7: Otitis media: treatment and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(4):88–105. https://doi.org/10.1177/0194599816633697.
38. Bernatz S, Mahmoudi S, Martin SS, Burck I, Vogl TJ, Ackermann J et al. Differences in mastoid and middle-ear cavity opacification in CT between intensive care patients and patients with acute mastoiditis requiring surgical treatment. *Eur J Radiol Open.* 2021;8:100365. https://doi.org/10.1016/j.ejro.2021.100365.
39. Арефьева НА, Стратиева ОВ, Шварцер д. Механизм возникновения и признаки латентного мастоидита у больных экссудативным средним отитом. *Вестник оториноларингологии.* 2001;(3):14–17. Режим доступа: https://elibrary.ru/yhopez.
Aref'yeva NA, Stratiyeva OV, Shvartser D. The mechanism of occurrence and signs of latent mastoiditis in patients with exudative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2001;(3):14–17. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/yhopez.
40. Wallis S, Atkinson H, Coatesworth AP. Chronic otitis media. *Postgrad Med.* 2015;127(4):391–395. https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1027133.
41. Nelson D, Jeanmonod R. Bezold abscess: a rare complication of mastoiditis. *Am J Emerg Med.* 2013;31(11):1626. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.06.036.
42. Govea-Camacho LH, Pérez-Ramírez R, Cornejo-Suárez A, Fierro-Rizo R, Jiménez-Sala CJ, Rosales-Orozco CS. Diagnosis and treatment of the complications of otitis media in adults. Case series and literature review. *Cir Cir.* 2016;84(5):398–404. https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.052.
43. Spodaryk M, Mrukowicz J, Cierniak K, Turkiewicz A, Pietrzyk JA, Stopyrowa J. Mastoiditis – a forgotten disease? *Przegl Lek.* 1992;49(12):403–405. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1341758.
44. Tovi F, Gatot A, Lantsberg S. Latent, non-suppurative mastoiditis. Apropos of 62 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1995;112(6):275–278. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8561410.
45. Рыжикова КВ, Субботина МВ, Лагунова ТП, Дюков АА. Диагностика абсцесса Чителли с помощью ультразвукового сканирования. *Вестник оториноларингологии.* 2015;(3):61–62. https://doi.org/10.17116/otorino201580361-62.
Ryzhikova KV, Subbotina MV, Lagunova TP, Dyukov AA. Diagnostics of Citelli's abscess by means of ultrasound scanning. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2015;(3):61–62. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino201580361-62.
46. Holt GR, Gates GA. Masked mastoiditis. *Laryngoscope.* 1983;93(8):1034–1037. https://doi.org/10.1288/00005537-198308000-00011.
47. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Корнова НВ, Белошангин АС. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет.* 2022;16(8):79–87. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87.
Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Beloshangin AS. Treatment and prevention of various forms of laryngitis on the background of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(8):79–87. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87.
48. Щетинин СА, Гизингер ОА, Коркмазов МЮ. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал.* 2015;9(3-1):255–257. Режим доступа: https://elibrary.ru/xaiqpr.
Shchetinin SA, Gizinger OA, Korkmazov Myu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods for their correction using ozone therapy. *Russian Journal of Immunology.* 2015;9(3-1):255–257. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/xaiqpr.
49. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Белошангин АС. Оценка клинической эффективности фитотерапевтического лекарственного препарата в лечении и профилактике рецидивов острых риносинуситов у детей г. Челябинска. *Медицинский совет.* 2016;(7):90–93. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93.
Korkmazov M.Y., Zyryanova K.S., Beloshangin A.S. Evaluation of the clinical efficacy of a phytotherapeutic drug in the treatment and prevention of recurring acute rhinosinusitis in children of Chelyabinsk. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(7):90–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93.
50. Loh R, Phua M, Shaw CKL. Management of paediatric acute mastoiditis: systematic review. *J Laryngol Otol.* 2018;132(2):96–104. https://doi.org/10.1017/S0022215117001840.
51. Dobben GD, Raofi B, Mafee MF, Kamel A, Mercurio S. Otogenic intracranial inflammations: role of magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging.* 2000;11(2):76–86. https://doi.org/10.1097/00002142-200004000-00003.
52. Dudkiewicz M, Livni G, Kornreich L, Nageris B, Ulanovski D, Raveh E. Acute mastoiditis and osteomyelitis of the temporal bone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(10):1399–1405. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.03.036.
53. Дериглазов МА. Острые средние отиты в детском возрасте. В: Богомильский МР, Чистякова ВР (ред.). *Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 376 с.
54. Косяков СЯ, Лопатин АС. Современные принципы лечения острого среднего, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита. *РМЖ.* 2002;10(20):22–24. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennye_principy_lecheniya_ostrogo_srednego_zatyanuvshegosya_i_recidiviruyuschego_ostrogo_srednego_otita.
Kosyakov SYa, Lopatin AS. Modern principles of treatment of acute moderate, prolonged and recurrent acute otitis media. *RMJ.* 2002;10(20):22–24. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennye_principy_lecheniya_ostrogo_srednego_zatyanuvshegosya_i_recidiviruyuschego_ostrogo_srednego_otita.
55. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Туровский АБ, Сидорина ОГ. Осложнения острого среднего отита. *Лечебное дело.* 2007;(4):3–10. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2007_03.pdf.
Kryukov AI, Kunel'skaya NL, Turovskiy AB, Sidorina OG. Complications of acute otitis media. *Lechebnoye delo.* 2007;(4):3–10. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2007_03.pdf.
56. Местникова АЗ, Гоголев ИИ. Клинический случай: течение латентного мастоидита. *Якутский медицинский журнал.* 2017;(4):25–26. Режим доступа: http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-4-2017-en.pdf.
Mestnikova AZ, Gogolev II. Clinical case of latent mastoiditis. *Yakut Medical Journal.* 2017;(4):25–26. (In Russ.) Available at: http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-4-2017-en.pdf.
57. Pang LH, Barakate MS, Havas TE. Mastoiditis in a paediatric population: a review of 11 years' experience in management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(11):1520–1524. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.07.003.
58. Тарасов ДИ, Федорова ОК, Патякина ОК. *Заболевания среднего уха.* М.: Медицина; 1988. 285 с.
59. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Дубинец ИД, Корнова НВ. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии.* 2014;(1):82–85. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122.
Korkmazov MYu, Zyrianova KS, Dubinets ID, Kornova NV. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2014;(1):82–85. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122.

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:

Концепция статьи – **И.Д. Дубинец**
Концепция и дизайн исследования – **А.И. Синицкий**
Написание текста – **И.Д. Дубинец**
Сбор и обработка материала – **И.Д. Кудрина, Д.А. Межакова**
Обзор литературы – **А.И. Синицкий**
Анализ материала – **А.И. Синицкий**
Статистическая обработка – **А.Н. Королева, К.С. Фастаковская**
Редактирование – **А.И. Синицкий**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Д. Дубинец**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina D. Dubinets**
Study concept and design – **Anton I. Sinitskii**
Text development – **Irina D. Dubinets**
Collection and processing of material – **Irina D. Kudrina, Daria A. Mezhakova**
Literature review– **Anton I. Sinitskii**
Material analysis – **Anton I. Sinitskii**
Statistical processing – **Anastasia N. Koroleva, Kristina S. Fastakovskaya**
Editing – **Anton I. Sinitskii**
Approval of the final version of the article – **Irina D. Dubinets**

Информация об авторах:

Дубинец Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; https://orcid.org/0000-0002-7085-113X; Korkmazov74@gmail.com
Синицкий Антон Иванович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; https://orcid.org/0000-0001-5687-3976; Sinitskiyai@yandex.ru
Кудрина Ирина Дмитриевна, студент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; https://orcid.org/0009-0008-2162-0977; irina.scientist74200@gmail.com
Межакова Дарья Александровна, студент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; https://orcid.org/0009-0004-6109-4968; cacaguchi@gmail.com
Королева Анастасия Николаевна, студент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; https://orcid.org/0000-0002-5114-2194; n-03-99@mail.ru
Фастаковская Кристина Сергеевна, студент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; https://orcid.org/0000-0001-6404-7711; kristina.kuzina.2001@mail.ru

Information of authors:

Irina D. Dubinets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7085-113X; Korkmazov74@gmail.com
Anton I. Sinitskii, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of Biological Chemistry (Biochemistry) named after R.I. Lifshitsa, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5687-3976; Sinitskiyai@yandex.ru
Irina D. Kudrina, Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; https://orcid.org/0009-0008-2162-0977; irina.scientist74200@gmail.com
Daria A. Mezhakova, Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; https://orcid.org/0009-0004-6109-4968; cacaguchi@gmail.com
Anastasia N. Koroleva, Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5114-2194; n-03-99@mail.ru
Kristina S. Fastakovskaya, Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6404-7711; kristina.kuzina.2001@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-183

Исправление / Erratum

Исправление в статье «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата пароксан в комплексной терапии генерализованного тревожного расстройства»

О.В. Гончаров[1]✉, https://orcid.org/0009-0000-5272-2038, ovg2804@gmail.com
Ж.В. Береза[2], https://orcid.org/0000-0001-7941-9274, j.bereza@yandex.ru
Е.О. Гончарова[3], https://orcid.org/0009-0002-8416-9999, geo0103@yandex.ru
Д.И. Тихомиров[1], 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

Опубликована в: Медицинский совет. 2023;17(23):113–121. https://doi.org/10.21518/ms2023-495.

In the article “Double blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of proroxan in the complex therapy of generalized anxiety disorder”

Oleg V. Goncharov[1]✉, https://orcid.org/0009-0000-5272-2038, ovg2804@gmail.com
Zhanna V. Bereza[2], https://orcid.org/0000-0001-7941-9274, j.bereza@yandex.ru
Elizaveta O. Goncharova[3], https://orcid.org/0009-0002-8416-9999, geo0103@yandex.ru
Dmitriy I. Tikhomirov[1], 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

Published in: Meditsinskiy Sovet. 2023;17(23):113–121. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-495.

Страница – 113

Текст

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 чел.: 50 чел. исследовательской группы получали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина эсциталопрам + пароксан, 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 Монтгомери – 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 пароксана ($p > 0,05$); по шкале CGI-I отмечено более выраженное улучшение в первую неделю лечения в группе пароксана ($p > 0,05$). По шкале HAM-A также отмечено более значимое снижение тревоги в группе пароксана, чем в группе плацебо ($p > 0,05$). По шкале SCL-90-R SOM отмечено снижение среднего значения в обеих группах, более выраженное – в группе пароксана, что подтверждает влияние препарата на вегетативные симптомы тревоги ($p > 0,05$).

Следует читать

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 чел.: 50 чел. исследовательской группы получали селективный ингибитор обратного захвата серотонина эсциталопрам + пароксан, 50 чел. контрольной группы получали селективный ингибитор обратного захвата серотонина эсциталопрам + плацебо. Диагноз «генерализованное тревожное расстройство» выставлялся на основании критериев МКБ-10. Проведена психометрическая оценка по шкале Монтгомери – 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 пароксана ($p < 0,05$); по шкале CGI-I отмечено более выраженное улучшение в первую неделю лечения в группе пароксана ($p < 0,05$). По шкале HAM-A также отмечено более значимое снижение тревоги в группе пароксана, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). По шкале SCL-90-R SOM отмечено снижение среднего значения в обеих группах, более выраженное – в группе пароксана, что подтверждает влияние препарата на вегетативные симптомы тревоги ($p < 0,05$).

Страница – 114

Текст

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 ($p > 0.05$).

Следует читать

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 ($p < 0.05$).

Страница – 117. Колонка – левая

Текст

На визите рандомизации (1-й) пациентам, соответствующим критериям включения в исследование и подписавшим информированное добровольное согласие, было выдано 28 (+2) капсул активного препарата Вегетрокс (пароксан) 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

Следует читать

На визите рандомизации (1-й) пациентам, соответствующим критериям включения в исследование и подписавшим информированное добровольное согласие, было выдано 28 (+2) таблеток активного препарата Вегетрокс (пароксан) или плацебо (соответственно рандомизационному коду), а также 14 таблеток базового препарата эсциталопрам. На визите 3 пациентам было выдано 28 таблеток активного препарата или плацебо, а также 14 таблеток базового препарата эсциталопрам

Текст

По шкале CGI-S отмечено статистически значимое снижение среднего значения в обеих группах, однако более выраженное – в группе пароксана ($p > 0,05$) (*рис. A*); по шкале CGI-I отмечено более выраженное улучшение клинического состояния в первую неделю лечения в группе пароксана ($p > 0,05$) (*рис. B*). По шкале HAM-A также отмечено более значимое снижение тревоги в группе пароксана, чем в группе исследования ($p > 0,05$) (*рис. C*). По шкале SCL-90-R SOM динамика изменений представлена снижением среднего значения в обеих группах, более выраженное – в группе пароксана ($p > 0,05$) (*рис. D*). Интегрированный показатель по шкале SCL-90 также снизился в обеих группах со значимой разницей в пользу группы пароксана ($p > 0,05$) (*рис. E*).

Следует читать

По шкале CGI-S отмечено статистически значимое снижение среднего значения в обеих группах, однако более выраженное – в группе пароксана ($p < 0,05$) (*рис. A*); по шкале CGI-I отмечено более выраженное улучшение клинического состояния в первую неделю лечения в группе пароксана ($p < 0,05$) (*рис. B*). По шкале HAM-A также отмечено более значимое снижение тревоги в группе пароксана, чем в группе исследования ($p < 0,05$) (*рис. C*). По шкале SCL-90-R SOM динамика изменений представлена снижением среднего значения в обеих группах, более выраженное – в группе пароксана ($p < 0,05$) (*рис. D*). Интегрированный показатель по шкале SCL-90 также снизился в обеих группах со значимой разницей в пользу группы пароксана ($p < 0,05$) (*рис. E*).

Страница – 118

Исключить примечание к

Таблица 2. Динамика показателей психометрических шкал (средних минимальных и максимальных значений)
Table 2. Changes in scores for psychometric scales (mean, minimum and maximum values)

Оригинальную статью можно найти по https://doi.org/10.21518/ms2023-495

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.

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-039

Обзорная статья / Review article

Компендиум pH-чувствительных полимеров в лекарственных препаратах, применяемых в гастроэнтерологии: фокус на кишечнорастворимые оболочки

С.Ю. Сереброва[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-7163-7119, svetaserebrova@mail.ru
В.А. Евтеев[1], https://orcid.org/0000-0002-6150-5796, evteev@expmed.ru
Е.Ю. Демченкова[1,2], https://orcid.org/0000-0003-1972-4386, demchenkova@expmed.ru
А.Б. Прокофьев[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7024-5546, prokofiev@expmed.ru

[1] Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

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

Резюме

В компендиуме для врачей-гастроэнтерологов и гепатологов представлена информация о pH-чувствительных полимерах, используемых в лекарственных формах для перорального введения и доставки лекарственных средств к тем или иным участкам ЖКТ. Дополнительно приведены сведения о pH-нечувствительных полимерах в составе слабительных, гепатологических противовирусных препаратов и препаратов для введения в прямую кишку. Приведены справочные сведения о химической, пространственной структуре и свойствах pH-чувствительных и отдельных pH-нечувствительных полимеров, физиологическое обоснование их преобразований при определенных характеристиках среды в просвете ЖКТ, т. е. об аспектах их использования в системах таргетной доставки лекарственных препаратов, применения в качестве действующих веществ или «увеличителей» молекулярной массы иных действующих веществ. Основное внимание уделено высокомолекулярным соединениям, используемым в производстве кишечнорастворимых оболочек для таблеток и гранул (пеллет). Материал проиллюстрирован примерами зарегистрированных в Российской Федерации и перспективных препаратов с лекарственными формами для диффузного нанесения антибиотиков на слизистую оболочку желудка, для таргетной доставки лекарственных препаратов в 12-перстную кишку, другие отделы тонкой и толстой кишок. Описаны гидрогели на основе хитозана, липосомальная форма доксициклина, кишечнорастворимые лекарственные формы с pH-чувствительными полимерами, более сложные системы доставки с двумя триггерами высвобождения препарата, лекарственные формы с термочувствительными полимерами. Таким образом, полимеры, являющиеся непреложной составляющей окружающей среды, условий быта современного человека, все больше входят в фармакотерапевтическую область в качестве действующих веществ или компонентов, увеличивающих интенсивность локального фармакодинамического эффекта, биодоступность или замедляющих выведение лекарственных средств. Знание химических, структурных особенностей высокомолекулярных соединений, их изменений в определенных средовых условиях необходимо для принятия правильных решений в областях медицины, где используются лекарственные препараты с разными по свойствам полимерами, в частности, в гастроэнтерологии и гепатологии.

Ключевые слова: системы доставки лекарственных средств, гидрогели, стабилизированные наночастицами липосомы, термочувствительные полимеры

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200076-2).

Для цитирования: Сереброва СЮ, Евтеев ВА, Демченкова ЕЮ, Прокофьев АБ. Компендиум pH-чувствительных полимеров в лекарственных препаратах, применяемых в гастроэнтерологии: фокус на кишечнорастворимые оболочки. *Медицинский совет*. 2024;18(5):134–142. https://doi.org/10.21518/ms2024-039.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Compendium of pH-sensitive polymers in gastroenterology drugs: focus on enteric coatings

Svetlana Yu. Serebrova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-7163-7119, svetaserebrova@mail.ru
Vladimir A. Evteev[1], https://orcid.org/0000-0002-6150-5796, evteev@expmed.ru
Elena Yu. Demchenkova[1,2], https://orcid.org/0000-0003-1972-4386, demchenkova@expmed.ru
Alexey B. Prokofiev[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7024-5546, prokofiev@expmed.ru

[1] Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

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

© Сереброва СЮ, Евтеев ВА, Демченкова ЕЮ, Прокофьев АБ, 2024

Abstract
This compendium for gastroenterologists and hepatologists contains information about pH-sensitive polymers used in dosage forms for oral administration and delivery of drugs to certain parts of the gastrointestinal tract. There is more information here on pH-insensitive polymers in laxatives, hepatology antivirals and rectal agents. There is also background information on the chemical, spatial structure and properties of pH-sensitive and individual pH-insensitive polymers, the physiological basis for their transformations under certain characteristics of the environment in the lumen of the gastrointestinal tract. These are aspects of their use in targeted drug delivery systems, use as active ingredients or "increasers" of the molecular weight of other active ingredients. The main attention is paid to polymers used in the production of enteric coatings for tablets and granules (pellets). The material is illustrated with examples of drugs registered in the Russian Federation and promising drugs with dosage forms for diffuse application of antibiotics to the gastric mucosa, for targeted delivery of drugs to the duodenum and other parts of the small and large intestines. Chitosan-based hydrogels, a liposomal form of doxycycline, enteric dosage forms with pH-sensitive polymers, more complex delivery systems with two drug release triggers, and dosage forms with thermosensitive polymers have been described. Thus, polymers, which are an essential component of the environment and living conditions of modern humans, entered the pharmacotherapeutic field as active substances or components that increase the the local pharmacodynamic effect, bioavailability or slow down the excretion of drugs. Knowledge of the chemical and structural features of high-molecular compounds, their changes in certain environmental conditions is necessary for making the right decisions in those areas of medicine where drugs with polymers of different properties are used, in particular, in gastroenterology, proctology and hepatology.

Keywords: drug delivery systems, hydrogels, Nanoparticle-Stabilized Liposomes, temperature-sensitive polymers

Acknowledgment. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products No. 056-00026-24-00 for applied scientific research (state research registration number 124022200076-2).

For citation: Serebrova SYu, Evteev VA, Demchenkova EYu, Prokofiev AB. Compendium of pH-sensitive polymers in gastroenterology drugs: focus on enteric coatings. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):134–142. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-039.

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

ВВЕДЕНИЕ

Компетенции практического врача порой оказываются недостаточными для собственного понимания, ответов на возможные вопросы коллег и пациентов, касающиеся взаимозаменяемости, особенностей применения тех или иных лекарственных препаратов в современных лекарственных формах, при производстве которых используются высокомолекулярные соединения (полимеры). Лекарственные препараты с полимерами часто используются в гастроэнтерологии и в смежных областях медицины, и порой как у пациентов, так и у специалистов возникают сомнения, к примеру, можно ли принимать половину таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, можно ли использовать таблетки препаратов висмута трикалия дицитрата, покрытые пленочной оболочкой, с целью формирования защитной пленки в пищеводе при эрозивном эзофагите (встречаются реальные случаи такого назначения off-label). И как образец практически всеобщего недопонимания фармацевтических свойств и фармакокинетики лекарственных препаратов в кишечнорастворимых лекарственных формах: почему малоэффективно купирование изжоги приемом одних таблетированных ингибиторов протонной помпы (рабепразол или пантопразол) и эффективно приемом других (референтные омепразол, эзомепразол), если эффективность всех их при изжоге была доказана в клинических исследованиях. Попробуем разобраться.

В последние десятилетия наблюдается глобальный рост заболеваемости болезнями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК: болезнь Крона и язвенный колит), колоректальный рак и др. Актуальными остаются также вопросы заболеваемости и лечения язвенной болезни. Колоректальный рак в Европе является причиной самого большого числа смертей, связанных с раком (более 200 000 случаев ежегодно), в то время как заболеваемость ГЭРБ, ВЗК возрастает с угрожающей скоростью в регионах, где ранее она была низкой, – в таких как Азия [1–3]. Язвенный колит был внесен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в группу рефрактерных заболеваний [4]. В то же время вирусные гепатиты представляют собой отдельную эпидемиологически значимую проблему в связи с их полиэтиологичностью, высокими заболеваемостью, распространенностью, риском хронизации, возникновения злокачественных опухолей и смерти, неоднородной эффективностью профилактических мероприятий и лечения[1].

Пероральное введение лекарственных средств (ЛС) используется чаще всего из-за простоты, удобства применения в амбулаторной практике, высокой безопасности и сравнительно низкой себестоимости. Прием жидких и твердых дозированных лекарственных форм *per os* повышает комплаентность, исключает необходимость участия высококвалифицированного медицинского персонала в каждом введении лекарственных препаратов.

Современные лекарственные препараты, назначаемые перорально, могут быстро достигать участка кишечника, где они всасываются, что делает их идеальными для фармакотерапии заболеваний ЖКТ [5]. Тем не менее, рассматриваемый способ введения по-прежнему сопряжен с рядом проблем, таких как вероятно низкая абсорбция ЛС, ятрогенные расстройства процессов пищеварения, неконтролируемое высвобождение ЛС с невозможностью

[1] U.S. Department of Health and Human Services. 2020. Viral Hepatitis National Strategic Plan for the United States: A Roadmap to Elimination (2021–2025). Washington, DC. Available at: https://www.hhs.gov/sites/default/files/Viral-Hepatitis-National-Strategic-Plan-2021-2025.pdf.

достижения максимальных концентраций в целевых участках ЖКТ и т. д. [6]. Кроме того, ЛС не в полной мере преодолевают множественные физиологические барьеры, формируемые ферментами (вызывают деградацию некоторых ЛС), слоями слизи и эпителиальных клеток кишечника, что снижает биодоступность и, соответственно, клиническую эффективность [7]. Слой слизи может препятствовать проникновению заряженных или гидрофобных ЛС. Липофильность мембран эпителиальных клеток кишечника может предотвращать всасывание гидрофильных ЛС через трансклеточные пути [8]. Биодоступность нерастворимых ЛС при пероральном приеме часто оказывается чрезвычайно низкой, поскольку для всасывания они должны быть или растворены, или сильно диспергированы в кишечном содержимом [9]. Перечисленные проблемы учитываются и решаются в процессе разработки и производства систем доставки ЛС, которые в идеале должны защищать от деградации их молекул, способствовать оптимальному растворению, снижению риска токсичности и иных побочных эффектов, проникновению сквозь физиологические барьеры. Такой функциональный запрос закрывается обеспечением контролируемого высвобождения ЛС современными средствами доставки, в производстве которых применяются высокомолекулярные соединения с определенными заданными свойствами.

Полимеры являются неотъемлемой частью состава лекарственных препаратов, где они используются в качестве оболочек, связующих, поверхностно-активных веществ, солюбилизаторов и т. д. [10]. Разнообразие структур мономерных звеньев позволяет получать молекулы полимеров с контролируемым набором физико-химических свойств, таких как размер молекулы, заряд, растворимость и т. д. Полимеры способны эффективно доставлять действующие вещества к клеткам-мишеням. В настоящее время активно изучаются и вводятся в производственную практику полимеры, увеличивающие биодоступность и выведение действующих веществ, а также снижающие риск их побочных эффектов благодаря селективному высвобождению непосредственно в области клеток-мишеней. Это стало возможным благодаря синтезу полимеров, обладающих способностью изменять свои физико-химические характеристики в зависимости от различных условий окружающей среды, в которую они попадают. Такими условиями могут быть температура, ионная сила раствора, показатель кислотности и др., но изменения носят, как правило, обратимый характер, и как только пропадает стимул к трансформации, структура полимера возвращается в исходное состояние. Такие высокомолекулярные соединения находят применение при разработке лекарственных форм с модифицированным высвобождением действующего вещества, оптимизирующих эффективность и безопасность фармакотерапии [11].

Одной из наиболее распространенных к настоящему моменту групп подобных высокомолекулярных соединений являются полимеры, чувствительные к кислотности окружающей среды. В зависимости от pH среды в их структуре могут происходить, например, повышение или снижение поверхностной активности, конформационные перестройки в полимерной цепи, изменения растворимости и др. Все эти факторы могут оказывать влияние как на фармакокинетические, так и на фармакодинамические свойства действующего вещества лекарственного препарата, в производстве которого применены соответствующие полимеры [12].

В настоящем компендиуме для специалистов-гастроэнтерологов и гепатологов рассматриваются основные pH-чувствительные и некоторые не являющиеся pH-чувствительными полимеры, находящиеся как на стадии разработки, так и активно применяющиеся при производстве лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации.

СТРОЕНИЕ И ПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ

По химическому строению pH-чувствительные полимеры являются полиэлектролитами. В структуре их мономеров могут присутствовать как кислотные, так и основные группы, которые подвергаются ионизации в определенном диапазоне значений pH среды [13]. Из-за ионизации мономеров одинаковыми зарядами внутри полимерных цепей происходят отталкивания ионизированных групп, что приводит к увеличению расстояния между цепями и образованию промежутков между ними, достаточных для проникновения молекул воды и набухания слоя полимера; иногда при этом полимер полностью растворяется [14]. Уже на стадии набухания полимерный слой становится проницаемым для действующего вещества, которое в этих условиях также контактирует с водой, растворяется в ней и легче высвобождается из полимерной сети (*рисунок*).

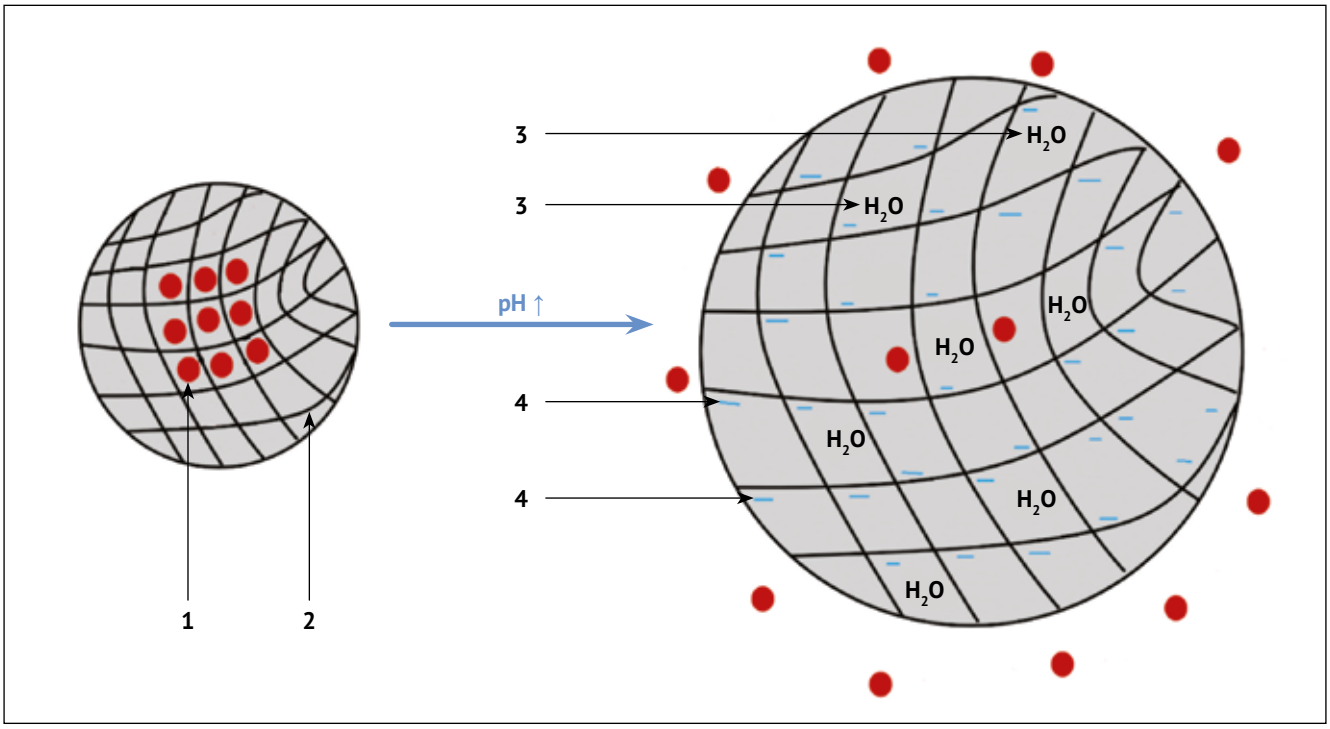
Использование подобных pH-чувствительных полимеров составляет основу органного или сайт-ориентированного подхода к разработке систем доставки ЛС к тканям, контактирующим со средами со специфичными диапазонами значений pH; таким образом достигается эффект контролируемого высвобождения ЛС в целевых участках ЖКТ. Подобные pH-чувствительные полимеры используются в основном в виде кишечнорастворимых оболочек в твердых дозированных лекарственных формах.

Второй подход заключается в создании комплекса действующего вещества ЛС с полимером посредством связей, чувствительных к кислотно-основным характеристикам окружающей среды. При нахождении в среде с определенным и ожидаемым диапазоном значений pH эти связи могут разрываться, вызывая высвобождение биоактивной молекулы из комплекса с полимером [15]. В настоящее время применяются подобные системы доставки ЛС, включающие наночастицы, мицеллы, липосомы, гидрогели, пленочные покрытия и биоконъюгаты [16].

pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДИФФУЗНОЕ НАНЕСЕНИЕ ЛС НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА

В настоящее время проводятся исследования по разработке полимеров, обеспечивающих диффузное высвобождение антибиотиков у значительной по площади

● ***Рисунок.*** Набухание анионного полимера при повышении pH
● ***Figure.*** Swelling of an anionic polymer with increasing pH



Примечание. 1 – молекулы действующего вещества, 2 – полимерная сетка, 3 – молекулы воды, 4 – отрицательно заряженные участки полимерной цепи.

поверхности слизистой оболочки желудка для эрадикации *H. pylori* [17]. Необходимость создания средств доставки с такими полимерами обусловлена вероятными преимуществами местного действия антибактериальных препаратов при данной инфекции по сравнению с системным. Высокие концентрации ЛС у поверхности слизистой оболочки желудка могут быть обеспечены, например, применением лекарственных форм – гидрогелей на основе продуктов химической модификации хитозана. Для такой модификации используются, например, глутаральдегид и N,N-метиленбисакриламид, а полученные pH-чувствительные гидрогели применены для доставки кларитромицина к слизистой оболочке желудка, обеспечивая к тому же пролонгированное высвобождение ЛС в месте обитания *H. pylori* [18].

Известно, что *H. pylori* является нейтрофилом, активно растущим и размножающимся в диапазоне pH 6–8 среды обитания, выживающим при pH 4–6 и не погибающим при более низких значениях pH только за счет механизмов кислотной акклиматизации, связанных с активностью уреазы и α-карбоангидразы. *H. pylori* обнаруживается в антральном отделе желудка, где преобладают процессы нейтрализации соляной кислоты над ее секрецией, и pH среды на поверхности эпителия достигает значения 7,4. Контакт с эпителиоцитами необходим *H. pylori* для репликации, т. к. от них микроорганизм получает питательные вещества. При повышении концентрации протонов бактерия с помощью хемотаксиса перемещается в слой слизи на расстояние до 25 мкм от поверхности эпителия и не имеет контакта с клетками хозяина [19–21]. Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) оптимизирует при этом условия среды для релокации с клетками эпителия и нормальной репликационной активности *H. pylori*, что делает его более чувствительным действию антибактериальных компонентов эрадикационных схем.

S. Thamphiwatana et al. в 2013 г. предложили липосомальную форму доксициклина, стабилизированную наночастицами золота с хитозаном. Наночастицы отделяются от липосом в нейтральной среде и свободные липосомы быстро сливаются с бактериальными мембранами *H. pylori*, высвобождая инкапсулированный антибиотик. Эта система обеспечила pH-чувствительное контролируемое высвобождение доксициклина в желудке с более высокой антимикробной активностью в отношении *H. pylori*, чем у свободного доксициклина [19]. A. Bukhari et al. в 2023 г. разработали наночастицы из полиглутаминовой кислоты с заключенным в них ципрофлоксацином для лечения заболеваний желудка, связанных с инфекцией [22]. Зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов в соответствующих лекарственных формах к настоящему моменту нет.

pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДОСТАВКУ ЛС В ТОНКИЙ КИШЕЧНИК

Чтобы избежать высвобождения действующего вещества с возможными его местным раздражающим действием или деградацией в кислой среде желудка, в составе гидрогелей (используются редко) и кишечнорастворимых оболочек твердых лекарственных форм используются полимеры, содержащие кислотные группы: -COOH, $-SO_3H$. В кислой среде желудка эти группы остаются незаряженными, поэтому не происходит набухания полимера и высвобождения действующего вещества. После

перемещения в кишечник с более высокими значениями pH происходит ионизация кислотных групп, что ведет, соответственно, к набуханию полимера и высвобождению действующего вещества. Наиболее часто используемыми кишечнорастворимыми полимерами являются производные акриловой кислоты (сополимер метакриловой кислоты и этакрилата [1:1]) и гипромеллозы (фталат или сукцинат) [23, 24]. Производные этих соединений уже не одно десятилетие используются в производстве кишечнорастворимых оболочек для ИПП, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (НПВП), препаратов месалазина, будесонида, бисакодила, панкреатина, адеметионина и т. д. [25, 26].

Нарушать целостность кишечнорастворимых покрытий (разжевывать, раскусывать, дробить) при приеме таблеток, пеллет, заключенных в капсулы, и т. д. нельзя. Достаточно частый дискуссионный вопрос в практике врача-гастроэнтеролога – какой ИПП выбирать для лечения изжоги? Сравнение разных ИПП не соответствует тематике настоящего компендиума, но в отношении их лекарственных форм следует сказать следующее: при выборе средства скорой помощи при наличии симптомов, обусловленных высокой интенсивностью кислотопродукции, лучше выбирать препарат, у которого меньше время достижения максимальной концентрации в крови (T_{max}) и, соответственно, быстрее развивается блокада кислотопродукции. Сравним: T_{max} омепразола 1–2 ч[2], T_{max} эзомепразола 1–2 ч[3], T_{max} пантопразола 2–2,5 ч[4], T_{max} рабепразола 3,5 ч[5]. Омепразол содержится в гранулах, покрытых тонким слоем кишечнорастворимых оболочек, диффузно рассыпающихся из желатиновой капсулы или из ядра таблетки (референтный омепразол), покрытой некишечнорастворимой оболочкой, по поверхности эпителия желудка и сравнительно быстро его покидающих. Референтный эзомепразол также выпускается в виде таблеток, покрытых некишечнорастворимой оболочкой, куда заключены гранулы, покрытые кишечнорастворимыми оболочками. Такие таблетки в желудке ведут себя так же, как капсулы или таблетки омепразола. Пантопразол и рабепразол производятся в таблетках, покрытых сравнительно более толстыми кишечнорастворимыми оболочками. Такие таблетки не разрушаются в желудке и, будучи более компактными и тяжелыми, медленнее покидают желудок, задерживая всасывание действующих веществ [27]. Для курсового применения при лечении ГЭРБ можно использовать любой ИПП в связи с высокой продолжительностью их антисекреторного эффекта и наличием остаточного действия предыдущей дозы при приеме следующей.

Здесь необходимо также привлечь внимание к терминологии, применяющейся при описании твердых дозированных лекарственных форм, производящихся с использованием полимеров. Термины «таблетки, покрытые оболочкой» или «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» обычно обозначают, что при их производстве применены полимеры, быстро разрушающиеся в желудке, но служащие сохранности самих лекарственных форм и действующих веществ при хранении, обеспечивающие свободное скольжение таблеток при проглатывании и нетаргетное высвобождение действующих веществ в проксимальных отделах желудка. Возвращаясь к примененным выше тезисам, таблетки висмута трикалия дицитрата, покрытые пленочной оболочкой, не высвобождают действующее вещество в области эрозий в пищеводе и не позволяют образоваться там защитной пленке, даже если бы здесь соблюдались все необходимые условия для ее формирования. В случае, если используются кишечнорастворимые полимеры, обычно это упоминается в названиях лекарственных форм. Например, «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой» или «капсулы кишечнорастворимые», – в последнем случае это вероятнее всего заключенные в желатиновую капсулу мелкие горошины-пеллеты, каждая из которых покрыта кишечнорастворимой оболочкой. В редких случаях, когда, например, кишечнорастворимые гранулы, включающие действующее вещество, помещены в ядро таблетки, и эта таблетка покрыта пленочной оболочкой, в названии лекарственной формы может быть опущено указание на наличие в ней кишечнорастворимых полимеров. Их можно увидеть при ознакомлении с составом лекарственного препарата в Инструкции по медицинскому применению. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, и их актуальные изменения представлены в Государственном реестре лекарственных средств[6].

pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДОСТАВКУ ЛС В ТОЛСТУЮ КИШКУ

Способность лекарственных препаратов высвобождать действующие вещества в толстой кишке наиболее актуальна при болезни Крона, язвенном колите и колоректальном раке. Используемые в этом случае полимеры имеют схожее строение с теми, которые применяются для доставки ЛС в тонкий кишечник из-за сравнительно близких значений pH. Так, на основе полимера с коммерческим названием Eudragit® S100 была разработана система доставки сульфасалазина, заключенная в желатиновые капсулы, для лечения ВЗК. Было показано, что высвобождение препарата происходит при pH = 7,4, т. е. при значениях, наиболее длительно удерживаемых в просвете именно толстого кишечника [28]. Для одного из препаратов месалазина была получена система доставки на основе Eudragit® L и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) низкой вязкости путем последовательного покрытия ядра таблетки. В тестах *in vitro* было показано, что пленка из Eudragit® L эффективно предотвращала высвобождение месалазина в кислой среде, а покрытие ГПМЦ способствовало высвобождению препарата в фосфатной буферной (нейтральной) среде.

[2] Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a6a44cb6-80cf-4b2f-b5df-2d344b4dce24.
[3] Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4740189c-c97f-4bf9-8a5e-becfa045a30f.
[4] Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=45323553-43e6-45cf-94d3-d3987c0ff27f.
[5] Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc8452e6-847b-4942-a116-690dfc5adbc0.
[6] Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru.

Исследование с помощью γ-сцинтиграфии показало, что после введения препарата здоровым добровольцам натощак или после еды разрушения таблеток не наблюдалось до их попадания в толстую кишку [29].

В последнее время активное распространение получили системы доставки ЛС с двумя триггерами высвобождения препарата. Эти триггеры действуют как дополняющие и взаимно компенсирующие активность друг друга факторы. Первой такой уже достаточно популярной системой стала Phloral®, где к триггеру определенного диапазона значений pH толстого кишечника (Eudragit® S) добавляется триггер наличия толстокишечной микрофлоры (применяется резистентный крахмал – смесь амилозы и амилопектина). В этой системе Eudragit® S обеспечивает сохранение целостности таблетки при ее прохождении через желудок и тонкую кишку, а также контролирует набухание крахмала. С другой стороны, резистентный крахмал служит субстратом для микрофлоры толстой кишки и обеспечивает альтернативный путь высвобождения ЛС, если критичный для Eudragit S порог pH не достигается [30]. Действительно, применение технологии Phloral® продемонстрировало положительные результаты при лечении воспалительных заболеваний кишечника при отсутствии зависимости эффекта от приема пищи [31]. Phloral® также успешно применялся в производстве лекарственных препаратов для лечения инфекции *C. difficile* и ожирения [32]. Усовершенствованной версией системы Phloral® стала система OPTICORE® (OPTImised COlonic RElease), в которой присутствует двухслойное покрытие: базовый слой содержит нейтральный кишечнорастворимый полимер (Eudragit® S) в сочетании с буферной солью. Этот слой, в свою очередь, окружен внешним слоем из Phloral® [33]. Поскольку основной слой является щелочным, то для приготовления ЛС с кислотными группами требуется дополнительный слой ГПМЦ для изоляции кислотного ЛС от щелочного основного слоя. Высвобождение препарата начинается в подвздошном отделе тонкой кишки, за счет растворения слоя из Phloral®. По мере продвижения ЛС в толстый кишечник в покрытии Phloral® образуются поры, обеспечивающие проникновение просветной жидкости и растворение базового слоя из Eudragit® S. На сегодняшний день система OPTICORE® эффективно используется в производстве лекарственных препаратов для лечения ВЗК благодаря ее способности избирательно доставлять месалазин в очаг воспаления толстой кишки [34]. Применение этой системы позволило увеличить дозу месалазина в составе одного из препаратов до 1600 мг (самая высокая доза препарата, когда-либо разрешенная для перорального применения), с подтвержденными в клинических исследованиях эффективностью и безопасностью [35]. При производстве других препаратов месалазина могут использоваться похожие или немного другие системы доставки. Поскольку месалазин является по химической структуре карбоновой кислотой, буферизация базового слоя в OPTICORE® ускоряет растворение через слой Phloral®, что приводит к более быстрому высвобождению месалазина в толстой кишке. Исследовались также возможности применения технологии OPTICORE® в лечении инфекции *C.difficile* другим кислотным препаратом – метронидазола бензоатом [36].

Несмотря на то что параллельные системы доставки, зависящие от pH и времени, встречаются реже, было создано несколько подобных систем и исследованы их свойства. Примером одной из них является таковая с комбинацией двух кишечнорастворимых полимеров (Eudragit® S и L) с временным полимером Eudragit® RS. Данная система использовалась для покрытия гранул месалазина с инулином или без него [37]. Характеристики этой комбинации тестировали при различных весовых соотношениях полимеров и толщин покрытия, при этом весовое соотношение Eudragit® S:L:RS = 16:64:20 при толщине покрытия 15% оказалось идеальным для доставки лекарственного средства в толстую кишку в экспериментах *in vitro*. На крысиной модели язвенного колита гранулы месалазина с таким покрытием показали значительно лучшие терапевтические результаты по сравнению с препаратом месалазина, где высвобождение зависит только от pH. Что касается инулина, то не было отмечено существенной терапевтической разницы между гранулами с ним и без него, что свидетельствует о том, что именно комбинация полимеров, а также их соотношение и толщина покрытия обеспечивают дополнительную терапевтическую пользу [37].

В *таблице* представлены полимеры, использующиеся для доставки ЛС в разные отделы ЖКТ.

● ***Таблица.*** Полимеры, используемые для доставки лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте
● ***Table.*** Polymers used for drug delivery to the gastrointestinal tract

Отдел ЖКТ	Диапазон pH в норме*	Полимер в системах доставки	Лекарственная форма	Группы препаратов
Ротовая полость	6,7–7,3	Ксантановая камедь	Жевательные пастилки	Поливитамины
Желудок	1,0–2,0	Альгинат натрия, хитозан	Гидрогель	Антибиотики, блокаторы кальциевых каналов
12-перстная кишка	5,0–8,0	Целлюлозы ацетат фталат, со-полимер метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1	Таблетки, пеллеты	ИПП, НПВП, антибиотики
Тощая, подвздошная кишки	6,0–8,0	Гипромеллозы фталат	Таблетки, пеллеты	ИПП, НПВП
Толстая кишка	7,0–7,5	Со-полимер метакриловой кислоты и метилакрилата 1:1	Таблетки, капсулы	Антибиотики, противовоспалительные, противоопухолевые ЛС
Прямая кишка (см. далее)	6–6,7	Блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена	Свечи	Противовоспалительные, слабительные, противорвотные ЛС

Примечание. * Без учета времени экспозиции при различных значениях pH внутри диапазонов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: pH-НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ В ПРЕПАРАТАХ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПРОКТОЛОГИИ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ

Существуют ЛС, в которых полимеры функционируют по другим механизмам.

Ректальные препараты (например, клизмы, пены, гели и суппозитории) обычно используются для лечения ВЗК (препараты месалазина, глюкокортикостероидов и др.), запоров, геморроя [38, 39]. Эффективность лекарственных препаратов для ректального введения в значительной степени зависит от молярной концентрации действующих веществ. Несмотря на преимущества ректальных лекарственных форм, они могут обладать местным раздражающим действием на прямую кишку, вызывать дискомфорт из-за подтекания или усиливать позывы к дефекации, что исключает их использование некоторыми пациентами. Возможным решением проблемы ректального подтекания, характерного для некоторых лекарственных форм, является использование термочувствительных полимеров, таких как плюроники, представляющие собой блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Они обладают способностью переходить из жидкой фазы в гелевую при температуре тела [40]. Помимо уменьшения эффекта ректального подтекания, термочувствительное гелеобразование может повышать биодоступность ЛС за счет мукоадгезии и уменьшать потенциальный дискомфорт при введении твердой лекарственной формы. Несмотря на многообещающие результаты многочисленных исследований на животных и исследований с участием людей, ректальные препараты с термочувствительными полимерами до сих пор не поступили на мировой фармацевтический рынок [41].

Полиэтиленгликоли (ПЭГ, здесь Макрогол 3350, Макрогол 4000) активно применяются в качестве действующих веществ лекарственных препаратов для лечения запоров и подготовки толстой кишки к исследованиям, поскольку формируют длинные полимерные цепи, удерживающие молекулы воды с помощью водородных связей, и увеличивающие большое количество неабсорбированной жидкости, вызывающей слабительный эффект.

Препараты интерферонов альфа-2a и альфа-2b содержат конъюгированные интерфероны с разветвленными ПЭГ массой от 40 до 60 кДа. Выбранный диапазон молекулярного веса ПЭГ обеспечивает снижение почечной фильтрации конъюгатов, и таким образом увеличивает период полувыведения препаратов [42]. Конъюгация интерферонов с полимерами осуществляется путем ковалентного связывания одного разветвленного ПЭГ-полимера с лизиновой боковой цепью интерферона. При этом цепи ПЭГ могут быть присоединены к одному или нескольким лизиновым сайтам белковой молекулы и, как правило, конъюгат представляет собой смесь из нескольких изомеров [43]. Тем не менее, предпочтительным является вариант с одним сайтом прикрепления ПЭГ, т. к. чрезмерное пегилирование белка, особенно в районе активного центра или сайта связывания молекулы интерферона, снижает активность препарата. Выбор в пользу разветвленных ПЭГ обусловлен повышенной стабильностью конъюгатов, а также устойчивостью их к ферментативному протеолизу по сравнению с линейными ПЭГ [44]. Было показано, что трехмерная структура интерферонов не модифицируется присутствием полимера вне зависимости от сайта прикрепления. Несмотря на это, отмечаются различия в биологической активности между изомерами. Так, изомеры ПЭГ-Lys(31) и ПЭГ-Лиз(134) показали более высокую активность по сравнению с ПЭГ-Лиз(49), ПЭГ-Лиз(70), ПЭГ-Лиз(83), ПЭГ-Лиз(112) [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности контролируемой доставки ЛС в различные отделы ЖКТ находятся на том этапе, когда современные знания по физиологии ЖКТ, химии органических полимеров и передовым экспериментальным моделям *in vitro* и *in vivo* могут быть использованы для создания новых и эффективных средств доставки лекарственных препаратов. В настоящем компендиуме показано, какие факторы учитываются при разработке лекарственных препаратов: от идентификации органов-мишеней до создания составов, которые надежно защищают ЛС от воздействия сред с определенными значениями pH, доставляют его в предполагаемое место абсорбции или препятствуют его выведению. Технологии создания параллельных триггеров позволили повысить надежность доставки лекарств особенно при лечении заболеваний толстого кишечника. Будущие исследования могут расширить эти стратегии формирования рецептур для разработки составов, специфичных для конкретных показаний, при этом триггеры высвобождения лекарств могут быть адаптированы для особых групп пациентов. Кроме того, существует заметный потенциал для инноваций в сфере способов ректальной доставки ЛС, где передовые методы могут быть использованы для преодоления известных препятствий для абсорбции действующих веществ при данном пути введения.

Поступила / Received 22.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2024
Принята в печать / Accepted 09.02.2024

Список литературы / References

1. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):713–732. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8.
2. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C et al. Geographical variability and environmental risk factors in Inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(4):630–649. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661.
3. Li N, Yang WL, Cai MH, Chen X, Zhao R, Li MT et al. Burden of gastroesophageal reflux disease in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2019. *BMC Public Health.* 2023;23(1):582. https://doi.org/10.1186/s12889-023-15272-z.
4. Zu M, Ma Y, Cannup B, Xie D, Jung Y, Zhang J et al. Oral delivery of natural active small molecules by polymeric nanoparticles for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;(176):113887. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113887.
5. Sadeghi S, Lee WK, Kong SN, Shetty A, Drum CL. Oral Administration of Protein Nanoparticles: An Emerging Route to Disease Treatment. *Pharmacol Res.* 2020;158:104685. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104685.

6. Dos Santos AM, Carvalho SG, Meneguin AB, Sábio RM, Gremião MPD, Chorilli M. Oral Delivery of Micro/Nanoparticulate Systems Based on Natural Polysaccharides for Intestinal Diseases Therapy: Challenges, Advances and Future Perspectives. *J Control Release* 2021;(334):353–366. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.04.026.
7. Wong CY, Al-Salami H, Dass CR. Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment. *J Control Release.* 2017;264:247–275. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.003.
8. Reinholz J, Landfester K, Mailänder V. The Challenges of Oral Drug Delivery via Nanocarriers. *Drug Deliv.* 2018;25(1):1694–1705. https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1501119.
9. Lee M-K. Liposomes for Enhanced Bioavailability of Water-Insoluble Drugs: In Vivo Evidence and Recent Approaches. *Pharmaceutics.* 2020;12(3):264. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030264.
10. Nyamweya NN. Applications of polymer blends in drug delivery. *Futur J Pharm Sci.* 2021;(7):18. https://doi.org/10.1186/s43094-020-00167-2.
11. Webber MJ, Langer R. Drug delivery by supramolecular design. *Chem Soc Rev.* 2017;46(21):6600–6620. https://doi.org/10.1186/s43094-020-00167-2.
12. Kocak G, Tuncer C, Bütün V. pH-Responsive polymers. *Polym Chem.* 2017;(8):144–176. https://doi.org/10.1039/C6PY01872F.
13. Ofridam F, Tarhini M, Lebaz N, Gagniere E, Mangin D, Elaissari A. pH-sensitive polymers: Classification and some fine potential applications. *Polym Adv Technol.* 2021;32(4):1455–1484. https://doi.org/10.1002/pat.5230.
14. Reyes-Ortega F. pH-responsive polymers: properties, synthesis and applications. In: Aguilar MR, Román JS (Eds.) *Smart Polymers and their Applications*. Woodhead Publishing; 2014, pp. 45–92. https://doi.org/10.1533/9780857097026.1.45..
15. Wei M, Gao Y, Li X, Serpe MJ. Stimuli-responsive polymers and their applications. *Polym Chem.* 2017;8(1);127–143. https://doi.org/10.1039/C6PY01585A.
16. Ghaffar A, Yameen B, Latif M, Malik MI. pH-sensitive drug delivery systems. In: Shah MR, Imran M, Ullah S. (Eds.) *Metal Nanoparticles for Drug Delivery and Diagnostic Applications*. UK: Elsevier; 2020, pp. 259–278. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816960-5.00014-8..
17. Liu L, Yao WD, Rao YF, Lu XY, Gao JQ. pH-Responsive Carriers for Oral Drug Delivery: Challenges and Opportunities of Current Platforms. *Drug Deliv.* 2017;24(1):569–581. https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1279238.
18. Yun YH, Lee BK, Park K. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. *J Control Release.* 2015;(219):2–7. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.005.
19. Thamphiwatana S, Fu V, Zhu J, Lu D, Gao W, Zhang L. Nanoparticle-stabilized liposomes for pH-responsive gastric drug delivery. *Langmuir.* 2013;29(39):12228–12233. https://doi.org/10.1021/la402695c.
20. Sachs G, Scott DR, Wen Y. Gastric Infection by Helicobacter pylori. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(6):540–546. https://doi.org/10.1007/s11894-011-0226-4.
21. Huang JY, Goers Sweeney E, Guillemin K, Amieva MR. Multiple Acid Sensors Control Helicobacter pylori Colonization of the Stomach. *PLoS Pathog.* 2017;13(1):e1006118. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006118.
22. Bukhari A, Fatima Z, Atta M, Nazir A, Alshawwa SZ, Alotaibi HF, Iqbal M. Poly Lactic-Co-Glycolic Acid Nano-Carriers for Encapsulation and Controlled Release of Hydrophobic Drug to Enhance the Bioavailability and Antimicrobial Properties. *Dose Response.* 2023;21(1):15593258231152117. https://doi.org/10.1177%2F15593258231152117.
23. Sester C, Ofridam F, Lebaz N, Gagnière E, Mangin D, Elaissari A. pH- sensitive methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer Eudragit L100 and dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate, and methyl methacrylate tri-copolymer Eudragit E100. *Polym Adv Technol.* 2020;31(3):440–450. https://doi.org/10.1002/pat.4780.
24. Cole ET, Scott RA, Connor AL, Wilding IR, Petereit HU, Schminke C et al. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. *Int J Pharm.* 2002;231(1):83–95. https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00871-7.
25. Zeeshan M, Ali H, Khan S, Khan SA, Weigmann B. Advances in orally- delivered pH-sensitive nanocarrier systems; an optimistic approach for the treatment of inflammatory bowel disease. *Int J Pharm.* 2019;(558):201–214. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.074.
26. Naha PC, Kanchan V, Manna PK, Panda AK. Improved bioavailability of orally delivered insulin using Eudragit-L30D coated PLGA microparticles. *J Microencapsul.* 2008;25(4):248–256. https://doi.org/10.1080/02652040801903843.
27. Locatelli I, Nagelj Kovacic N, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010;7(8):967–976. https://doi.org/10.1517/17425247.2010.495982.
28. Deshmukh R, Harwansh RK, Swarnali S, Shukla R. Controlled release of sulfasalazine loaded amidated pectin microparticles through Eudragit S 100 coated capsule for management of inflammatory bowel disease. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;55:101495. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101495.
29. Foppoli A, Maroni A, Moutaharrik S, Melocchi A, Zema L, Palugan L et al. In vitro and human pharmacoscintigraphic evaluation of an oral 5-ASA delivery system for colonic release. *Int J Pharm.* 2019;572:118723. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118723.
30. Ibekwe VC, Khela MK, Evans DF, Basit AW. A new concept in colonic drug targeting: a combined pH-responsive and bacterially-triggered drug delivery technology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(7):911–916. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03810.x.
31. Varum F, Freire AC, Fadda HM, Bravo R, Basit AW. A dual pH and microbiota-triggered coating (Phloral™) for fail-safe colonic drug release. *Int J Pharm.* 2020;583:119379. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119379.
32. Allegretti JR, Fischer M, Sagi SV, Bohm ME, Fadda HM, Ranmal SR et al. Fecal microbiota transplantation capsules with targeted colonic versus gastric delivery in recurrent clostridium difficile infection: a comparative cohort analysis of high and lose dose. *Dig Dis Sci.* 2019;64(6):1672–1678. https://doi.org/10.1007/s10620-018-5396-6.
33. Varum F, Bravo R, Basit A. OPTICORE™: a First-in-Class Colonic Targeting T*echnology. ONdrugDelivery Magazine.* 2020;109:40–44.
34. Varum F, Freire AC, Bravo R, Basit AW. OPTICORE™, an innovative and accurate colonic targeting technology. *Int J Pharm.* 2020;583:119372. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119372.
35. D'Haens GR, Sandborn WJ, Zou G, Stitt LW, Rutgeerts PJ, Gilgen D et al. Randomised non-inferiority trial: 1600mg versus 400 mg tablets of mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(3):292–302. https://doi.org/10.1111/apt.14164.
36. Preisig D, Varum F, Bravo R, Hartig C, Spleiss J, Abbes S et al. Colonic delivery of metronidazole-loaded capsules for local treatment of bacterial infections: a clinical pharmacoscintigraphy study. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;165:22–30. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.05.002.
37. Shahdadi Sardou H, Akhgari A, Mohammadpour AH, Namdar BA, Kamali H, Jafarian AH et al. Optimization study of combined enteric and time-dependent polymethacrylates as a coating for colon targeted delivery of 5-ASA pellets in rats with ulcerative colitis. *Eur J Pharm Sci.* 2022;168:106072. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106072.
38. Christophi GP, Rengarajan A, Ciorba MA. Rectal budesonide and mesalamine formulations in active ulcerative proctosigmoiditis: efficacy, tolerance, and treatment approach. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;(9):125–130. https://doi.org/10.2147/ceg.s80237.
39. Kruis W, Neshta V, Pesegova M, Alekseeva O, Andreev P, Datsenko O et al. Budesonide suppositories are effective and safe for treating acute ulcerative proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1);98–106e4. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.027.
40. Bialik M, Kuras M, Sobczak M, Oledzka E. Achievements in thermosensitive gelling systems for rectal administration. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5500. https://doi.org/10.3390%2Fijms22115500.
41. El-Sonbaty MM, Ismail HR, Kassem AA, Samy AM, Akl MA. Mucoadhesive thermoreversible formulation of metoclopramide for rectal administration: a promising strategy for potential management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharm Dev Technol.* 2020;25(5):535–546. https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1712419.
42. Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. *J Pharm Sci.* 1994;83(4):601–606. https://doi.org/10.1002/jps.2600830432.
43. Dhalluin C, Ross A, Leuthold LA, Foser S, Gsell B, Müller F, Senn H. Structural and biophysical characterization of the 40 kDa PEG-interferon-alpha2a and its individual positional isomers. *Bioconjug Chem.* 2005;16(3):504–517. https://doi.org/10.1021/bc049781+.
44. Monfardini C, Schiavon O, Caliceti P, Morpurgo M, Harris JM, Veronese FM. A branched monomethoxypoly (ethylene glycol) for protein modification. *Bioconjug Chem.* 1995;6(1):62–69. https://doi.org/10.1021/bc00031a006.
45. Foser S, Schacher A, Weyer KA, Brugger D, Dietel E, Marti S, Schreitmüller T. Isolation, structural characterization, and antiviral activity of positional isomers of monopegylated interferon alpha-2a (PEGASYS). *Protein Expr Purif.* 2003;30(1):78–87. https://doi.org/10.1016/s1046-5928(03)00055-x.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев**
Написание текста – **В.А. Евтеев, С.Ю. Сереброва**
Сбор и обработка материала – **В.А. Евтеев, С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова**
Обзор литературы – **В.А. Евтеев**
Анализ материала – **В.А. Евтеев, С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова**
Редактирование – **Е.Ю. Демченкова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Svetlana Yu. Serebrova, Alexey B. Prokofiev**
Text development – **Vladimir A. Evteev, Svetlana Yu. Serebrova**
Collection and processing of material – **Vladimir A. Evteev, Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Demchenkova**
Literature review – **Vladimir A. Evteev**
Material analysis – **Vladimir A. Evteev, Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Demchenkova**
Editing – **Elena Yu. Demchenkova**
Approval of the final version of the article – **Svetlana Yu. Serebrova, Alexey B. Prokofiev, Vladimir A. Evteev**

Информация об авторах:

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svetaserebrova@mail.ru

Евтеев Владимир Александрович, старший аналитик научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; evteev@expmed.ru

Демченкова Елена Юрьевна, к.фарм.н., ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; demchenkova@expmed.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д.м.н., начальник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; prokofiev@expmed.ru

Information about the authors:

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetaserebrova@mail.ru

Vladimir A. Evteev, Senior Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; evteev@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; demchenkova@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; prokofiev@expmed.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-188

Исправление / Erratum

Исправление в статье «Клиническое течение младенческих колик на фоне лечения моно- и мультипробиотиками»

В.П. Новикова✉, https://orcid.org/0000-0002-0992-1709, novikova-vp@mail.ru
Д.М. Магамедова, https://orcid.org/0009-0001-6280-8617, dinaramagamedova09@gmail.com
А.Е. Блинов, https://orcid.org/0000-0002-2895-7379
О.Н. Варламова, https://orcid.org/0000-0002-2195-0756
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Опубликована в: Медицинский совет. 2024;18(1):190–196. https://doi.org/10.21518/ms2024-038.

In the article “Clinical course of infant colic during treatment with mono- and multiprobiotics”

Valeriya P. Novikova✉, https://orcid.org/0000-0002-0992-1709, novikova-vp@mail.ru
Dinara M. Magamedova, https://orcid.org/0009-0001-6280-8617, dinaramagamedova09@gmail.com
Alexander E. Blinov, https://orcid.org/0000-0002-2895-7379
Olga N. Varlamova, https://orcid.org/0000-0002-2195-0756
St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Published in: Meditsinskiy Sovet. 2024;18(1):190–196. https://doi.org/10.21518/ms2024-038.

Страница – 193. Колонка – левая

Текст
Как следует из *рис. 1*, начиная с 5-го дня лечения и до конца курса дети, получавшие Бак-Сет Беби, имели значимо более короткую длительность плача, чем дети первой и третьей групп (1-я группа – 3,08 ± 0,6 ч; 2-я группа – 1,91 ± 0,7 ч; 3-я группа – 3,08 ± 0,6 ч; $p < 0,001$), а дети первой группы имели меньшую продолжительность плача в сравнении с группой 3; $p < 0,05$.

Следует читать
Как следует из *рис. 1*, начиная с 5-го дня лечения и до конца курса дети, получавшие Бак-Сет Беби, имели значимо более короткую длительность плача, чем дети первой и третьей групп (1-я группа – 3,08 ± 0,6 ч; 2-я группа – 1,91 ± 0,7 ч; 3-я группа – 3,4 ± 0,6 ч; $p < 0,001$), а дети первой группы имели меньшую продолжительность плача в сравнении с группой 3; $p < 0,05$.

Текст
Колики полностью купированы у 53,3% детей, получавших BioGaia Probiotic drops for baby, у 87,5% детей, получавших мультипробиотик Бак-Сет Беби, и только у 10% детей, получавших симптоматическое лечение ($p < 0,001$).

Следует читать
Колики полностью купированы у 87,5% детей, получавших мультипробиотик Бак-Сет Беби, у 53,3% детей, получавших BioGaia Probiotic drops for baby, и только у 10% детей, получавших симптоматическое лечение ($p < 0,001$).

Страница – 195. Колонка – левая

Текст
Метеоризм обычно купировался на 10–12-й день лечения, но при использовании Бак-Сет Беби он исчезал значимо раньше (1-я группа – 11 дней, 2-я группа – 0 дней и 3-я группа – 12 дней, $p < 0,001$).

Следует читать
Метеоризм обычно купировался на 10–12-й день лечения, но при использовании Бак-Сет Беби он исчезал значимо раньше (1-я группа – 11 дней, 2-я группа – 10 дней и 3-я группа – 12 дней, $p < 0,001$).

Оригинальную статью можно найти по https://doi.org/10.21518/ms2024-038.
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.

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-091

Оригинальная статья / Original article

Гинекология

Осложненное течение беременности и перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

Ю.А. Дударева[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-9233-7545, iuliadudareva@yandex.ru
Д.Н. Сероштанова[2], https://orcid.org/0000-0001-5559-2312, follycat@rambler.ru
[1] Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40
[2] Алтайский краевой клинический перинатальный центр; 656045, Россия, Барнаул, ул. Фомина, д. 154

Резюме
Введение. Прегестационный сахарный диабет при беременности негативно влияет на течение и исход беременности за счет роста акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности.
Цель. Оценка акушерских и перинатальных осложнений и возможности прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.
Материалы и методы. В исследование вошли 132 женщины. Основная группа – 79 (59,8%) беременных, из них 41 (31,1%) – с сахарным диабетом 1-го типа (группа 1А), 38 (28,8%) – с сахарным диабетом 2-го типа (группа 1В) и 53 (40,2%) пациентки (контрольная группа) с беременностью без нарушения углеводного обмена матери.
Результаты. Анализ течения беременности показал, что осложненное течение беременности у женщин с сахарным диабетом связано преимущественно с наличием плацентарной дисфункции, которая выявлена в 125 (94,9%) случаях в отличие от контрольной группы – 44 (33,3%; p = 0,0001). Многоводие – 18 (13,9 ± 1,1%; p = 0,005), диабетическая фетопатия – 18 (13,9 ± 1,1%; p = 0,005), гипоксия плода, требующая предоставления помощи матери, выявлена у женщин с сахарным диабетом в 40 (30,4%) случаях (p = 0,002). Среди выявленных случаев гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных, рожденных матерями с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, родоразрешены досрочно по показаниям дистресса плода 57 (43,5 ± 4,2%) женщин, в связи с декомпенсированным течением сахарного диабета у матери – 34 (26,1 ± 3,7%). У женщин с СД 2-го типа родоразрешены по показаниям со стороны плода среди детей, рожденных с ГИЭ, 44 (33,3 ± 3,8% (p = 0,598)), случаев в связи с декомпенсацией основного заболевания и досрочного родоразрешения не выявлено (p = 0,001).
Выводы. Осложненное течение беременности и неблагоприятные перинатальные исходы характерны для беременных женщин с СД1 и СД2. Ведение и наблюдение таких пациенток должно осуществляться мультидисциплинарной бригадой специалистов, специализированных на этой проблеме, начиная с прегравидарного этапа до родоразрешения.

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, перинатальные исходы, акушерские осложнения, гестационный период

Для цитирования: Дударева ЮА, Сероштанова ДН. Осложненное течение беременности и перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(5):144–149. https://doi.org/10.21518/ms2024-091.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complicated pregnancy and perinatal outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus

Yuliya A. Dudareva[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-9233-7545, iuliadudareva@yandex.ru
Darya N. Seroshtanova[2], https://orcid.org/0000-0001-5559-2312, follycat@rambler.ru
[1] Altai State Medical University; 40, Lenin Ave, Barnaul, 656038, Russia
[2] Altai Regional Clinical Perinatal Center; 154, Fomin St., Barnaul, 656045, Russia

Abstract
Introduction. Pregestational diabetes mellitus during pregnancy negatively affects the course and outcome of pregnancy, primarily due to the increase in obstetric complications, perinatal morbidity and mortality.
Aim. Assessment of obstetric and perinatal complications and the possibility of predicting adverse perinatal outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus.
Materials and methods. The study included 132 women. The main group consisted of 79 pregnant women, 41 of them with type 1 diabetes mellitus (group 1A) and 38 with type 2 diabetes mellitus (group 1B) and 53 patients – the control group, whose pregnancy was not accompanied by a violation of the mother's carbohydrate metabolism.
Results. Analysis of the course of pregnancy showed that the complicated course of pregnancy is associated mainly with the presence of placental dysfunction in women with diabetes mellitus, which was detected in 94.9% of cases, in contrast to the control group – 33.3%; p = 0,0001. Polyhydramnios (13.9 ± 1.1%; p = 0.005), diabetic fetopathy (13.9 ± 1.1%; p = 0.005), intrauterine fetal hypoxia requiring maternal assistance was detected in women with diabetes mellitus at 30.4% of cases (p = 0.002). Among the detected cases of cerebral ischemia in newborns born to mothers with type 1 diabetes, 43.5 ± 4.2% of women were prematurely delivered according to indications of fetal distress, and 26.1 ± 3.7% were due to decompensated diabetes in the mother. In wom-

© Дударева ЮА, Сероштанова ДН, 2024

en with type 2 diabetes mellitus, delivery according to indications from the fetus among children born with CI – 33.3 ± 3.8 percentage (p = 0.598), cases due to decompensation of the underlying disease and early delivery were not detected (p = 0.001).
Conclusions. Thus, complicated pregnancy and adverse perinatal outcomes, despite recent advances in obstetrics and endocrinology, are typical for pregnant women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. The management and observation of such patients should be carried out by a multidisciplinary team of specialists specialized in this problem, from the preconception stage to the time of delivery.

Keywords: diabetes mellitus, pregnancy, perinatal outcomes, obstetric complications, gestational period

For citation: Dudareva YuA, Seroshtanova DN. Complicated pregnancy and perinatal outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;18(5):144–149. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-091.

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

ВВЕДЕНИЕ

Беременность для женщин с прегестационным СД – это высокий риск. Во всем мире, в т. ч. и в Российской Федерации, происходит увеличение распространенности прегестационного СД. СД при беременности влияет на течение и ее исход, прежде всего, за счет роста акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности [1–5].

Среди акушерских осложнений одним из наиболее часто встречающихся являются преждевременные роды, частота которых достигает 30–40%, причем как за счет спонтанных, так и индуцированных [6, 7]. Преэклампсия также является одним из ведущих осложнений при СД во время беременности, при этом частота колеблется от 17–30% [8–10]. Сравнительное 10-летнее ретроспективное исследование женщин с диабетом 1-го и 2-го типа показало, что частота акушерских осложнений практически не зависела от типа диабета, но была выше по сравнению со здоровыми женщинами [11, 12].

Риск врожденных аномалий развития при СД 1-го типа превышает общие популяционные показатели в 2,5 раза и составляет 8,26% против 3,53%, ОР 2,46 (95% ДИ, 1,54–3,93) [13]. Впрочем, как и риск неонатальной смертности, который согласно результатам исследования был выше в 3,74 раза (5,65% против 0,16%, ОР 37,36 (95% ДИ, 21,21–65,82)) по сравнению с женщинами без СД; при этом за последние 10 лет не наблюдалось существенного улучшения исходов беременности у женщин с СД [14–17]. В настоящее время продолжается поиск предикторов неблагоприятных исходов беременности у женщин с СД [18–20].

Целью исследования явилась оценка акушерских и перинатальных осложнений и возможности прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с СД 1-го и 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное поперечное (одномоментное) контролируемое исследование проведено на базе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (г. Барнаул) с 2020 по 2022 г.

В исследование вошли 132 женщины. Основную группу составили 79 (59,8%) беременных, из них 41 (31,1%) – с СД 1-го типа (группа 1А), 38 (28,8%) – с СД 2-го типа (группа 1В) и 53 (40,2%) пациентки (контрольная группа), беременность у которых не сопровождалась нарушением углеводного обмена у матери. Все пациентки основной группы получали инсулинотерапию.

Критерии включения в основную группу: одноплодная беременность, наличие СД 1-го (группа 1А) или 2-го типа (группа 1В), согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие нарушений углеводного обмена, одноплодная беременность, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из сравниваемых групп: наличие экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации, тяжелая преэклампсия и ее осложнения, несовместимые с жизнью врожденные аномалии развития плода, отказ пациентки от участия в исследовании.

Для проведения анализа использовалась медицинская документация (обменно – уведомительные карты, индивидуальные карты беременной и родильницы, истории родов, истории новорожденного), на основании которой осуществлялся анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Все пациентки проходили лабораторное и инструментальное обследование согласно протоколам ведения беременных, с СД или иной сопутствующей патологией, выявленной у них. Научно-исследовательская работа проведена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и утверждена на заседании локального комитета по этике при Алтайском государственном медицинском университете Минздрава России, протокол №11 от 24.12.2021 г.

С помощью программного обеспечения проведена проверка на соответствие нормальному распределению с использованием теста на равенство дисперсий (двухвыборочного F-теста). После чего сравнение количественных признаков проводилось с применением двухвыборочного t-теста с одинаковыми или различными дисперсиями в зависимости от полученных результатов. Медиана оценивалась для характеристики неоднородных совокупностей с определением минимальной и максимальной величины. При сравнении средних величин, не поддающихся нормальному распределению в двух группах, использовался непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Абсолютное число и доля значений заданы для качественных

признаков. Формула для нахождения доли, где n – общее число исследуемых пациентов, m – из них обладают изучаемым признаком. Стандартная ошибка доли – корень из дисперсии:

$$\sigma_{p^*} = \sqrt{\frac{p^*(1-p^*)}{n}}$$

Оценка достоверности различий между показателями в двух выборках проводилась на основании критерия χ^2. Проводился расчет отношения шансов с указанием 95%-ного интервала. Обработка результатов исследований проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica. Статистический анализ результатов проводился с использованием программы IBM Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что возраст пациенток основной и контрольной группы был сопоставим и составил 27,3 ± 6,3 и 29,5 ± 4,3 года (p > 0,05), при этом у женщин с СД 1-го типа – 27,3 ± 6,4, в группе с СД 2-го типа – 34,0 ± 6,4 года, без значимых различий (p > 0,05). При оценке наследственности у 44 (32,9 ± 1,5%) беременных основной группы родственники первой линии имели отягощенную наследственность по СД, при этом в контрольной группе лишь у 9 (6,7 ± 0,6%) (p > 0,05). Сравнивая показатели внутри основной группы, значимых различий между подгруппами 1А и 1В не выявлено; 39 (29,3 ± 5,3%) и 49 соответственно (36,8 ± 6,5%), (p > 0,05). При оценке показателя индекса массы тела (ИМТ) при постановке на диспансерное наблюдение установлено, что основная и контрольная группы были сопоставимы по ИМТ (30,4 ± 5,8 и 27,6 ± 5,2 кг/м^2; p > 0,05), хотя ИМТ в группе женщин с СД 2-го типа был больше, чем у женщин группы 1А (33,8 ± 8,7 и 26,7 ± 5,3; p = 0,034).Общая прибавка веса за беременность в сопоставляемых группах женщин не различалась и составила в основной группе 11,1 ± 1,2 кг (в группе 1А – 11,6 ± 1,1 кг, в группе 1В – 10,6 ± 1,4), в контрольной группе – 10,6 ± 1,4 кг (p > 0,05).

Первобеременных в группе с СД 1-го типа было 12 (9%), повторнобеременных – 29 (21,9%). В группе с СД 2-го типа 3 (2,3%) женщины имели первую беременность, 35 (26,5%) женщин были повторнобеременными. В контрольной группе, соответственно, 10 (7,6%) и 43 (32,6%).

В группе с СД 1-го типа срок преждевременных родов составил 35,2 нед. у 16 (12,1%) беременных и 37,6 нед. у 25 (18,9%) беременных. В группе с СД 2-го типа у 8 (6%) пациенток преждевременные роды были на сроке 34,5 нед., срочные роды были у 30 (22,7%) женщин в срок 38 нед. В контрольной группе все женщины родили в срок 39,2 нед.

Частота кесарева сечения при СД 1-го типа составила 30 (22,7%), естественные роды были в 11 (8,3%) случаях. У пациенток с СД 2-го типа кесарево сечение выполнено 21 (15,9%) женщине, 17 (12,9%) рожали естественным путем. В контрольной группе кесарево сечение было в 4 (3%) случаях, естественное родоразрешение предпринято у 49 (37,1%) беременных.

Преэклампсия была зарегистрирована у 7 (5,3%) женщин в группе с СД 1-го типа и у 2 (6,25%) женщин с СД 2-го типа.

Анализ распространенности экстрагенитальной патологии в сравниваемых группах выявил высокую заболеваемость у женщин с СД. Так, хроническая артериальная гипертензия в 6,9 раза чаще встречалась у женщин с СД по сравнению с контрольной группой соответственно (15,2 ± 1,1 и 2,2 ± 0,5%; p = 0,006), в то же время различий между подгруппами с СД 1-го и СД 2-го типа не получено (9,8 ± 3,5 и 21,1 ± 5,5%; p = 0,278). Микрососудистые осложнения характерны только для женщин с СД. Так, диабетическая полинейропатия характерна только для женщин основной группы и встречалась в 28 (21,5 ± 1,3%) случаях (p = 0,0001), при этом у женщин с СД 1-го типа в 3,0 раза чаще (31,5 ± 5,4 и 10,5 ± 4,2%; p = 0,044). Диабетическая нефропатия выявлена в 16,5 ± 1,2% случаев у женщин с СД, при этом частота у женщин групп 1А и 1В составила 24,4 ± 5,0 и 7,9 ± 3,7%, без значимых различий (p = 0,095). Сочетание с патологией щитовидной железы характерно для женщин с СД. Так, у 16,5 ± 1,2% женщин выявлен гипотиреоз, в контрольной группе – 2,2 ± 0,5% (p = 0,003), при этом в группе 1А и 1В различий не выявлено (19,5 ± 4,6 и 13,2 ± 4,6% соответственно; p = 0,578).

Гинекологическая патология в сравниваемых группах не различалась по частоте доброкачественных образований матки и придатков (3,8 ± 0,5 и 1,1 ± 0,3%; p = 0,341). В то же время нарушения менструального цикла больше были характерны для женщин с СД 1-го и 2-го типа и встречались в 4,7 раза чаще (17,7 ± 1,2 и 3,8 ± 0,5% соответственно; p = 0,004).

Анализ акушерского анамнеза показал, что у женщин с СД в 1,9 раза чаще было самопроизвольное прерывание беременности (p = 0,047), при этом в группах с разными типами частота практически не различалась (p = 0,649; *табл.*). Преждевременные роды в анамнезе были только у женщин с СД (19,0 ± 1,2%; p = 0,0001; *табл.*). Частота медицинских абортов в сравниваемых группах не различалась (*табл.*).

Анализ особенностей течения беременности показал, что осложненное течение беременности связано преимущественно с наличием плацентарной дисфункции у женщин с СД, которая выявлена в 94,9% случаев в отличие от контрольной группы – 33,3%; p = 0,0001 (*рис. 1*). Многоводие также было характерно только для женщин основной группы, соответственно, 13,9 ± 1,1%; p = 0,005 (*рис. 1*). Частота диабетической фетопатии у женщин с прегестационными формами СД составила 15,2 ± 1,2%; p = 0,006 (*рис. 1*). Гипоксия плода, требующая предоставления помощи матери, выявлена у женщин с СД в 30,4% случаев (p = 0,002; *рис. 1*).

При сравнительном анализе осложнений беременности у женщин с СД 1-го и 2-го типа выявлено, что многоводие в 9,4 раза чаще было у женщин с СД1 (p = 0,005), диабетическая фетопатия без значимых различий – в группе 1А и 1В (p = 0,627), гипоксия плода практически с одинаковой частотой выявлялась у женщин с СД 1-го и 2-го типа (p = 0,627; *рис. 2*).

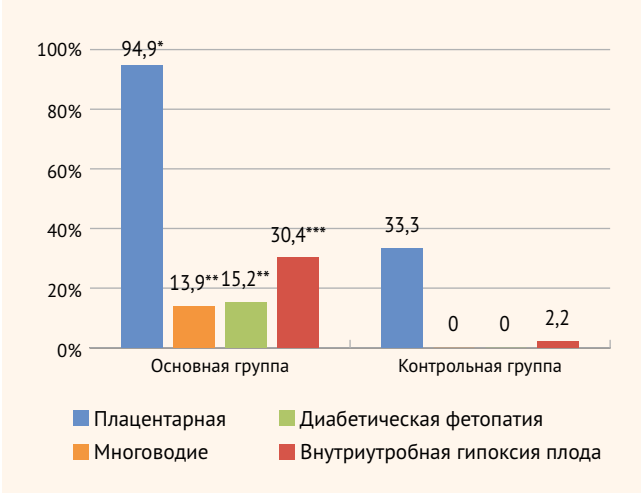
Анализ исхода беременности выявил, что женщины с СД в доношенном сроке родоразрешаются значительно реже в 78,5% случаев по сравнению с контрольной

● ***Таблица.*** Анализ акушерского анамнеза у женщин сравниваемых групп
● ***Table.*** Analysis of obstetric anamnesis in women of the compared groups

Акушерский анамнез	Основная группа						Контрольная группа, n = 79 (4)		p_{1-4}	p_{2-3}
	основная группа, всего, n = 79 (1)		группа 1А, n = 41 (2)		группа 1В, n = 38 (3)					
	n	±σp %	n	±σp %	n	±σp %	n	±σp %		
Преждевременные роды	19,0	1,2	22,0	4,8	15,8	5,0	-	-	0,0001	0,681
Самопроизвольное прерывание беременности до 21,6 нед.	25,3	1,4	22,0	4,8	28,9	6,2	1	0,8	0,047	0,649
Медицинский аборт	21,5	1,3	24,4	5,0	18,4	5,3	35,6	1,2	0,066	0,711

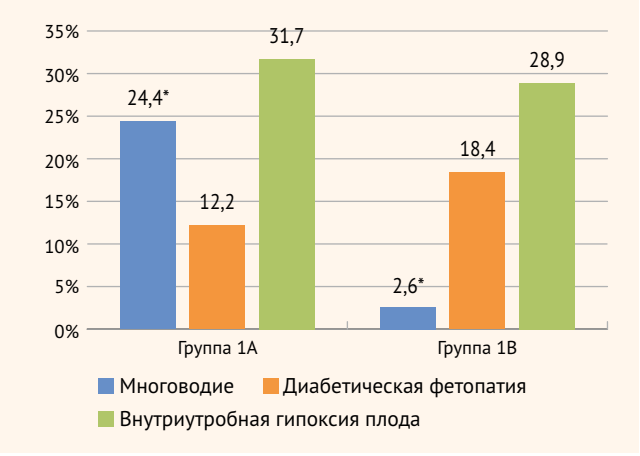
Примечание: p_{1-4} – значимость различий в основной и контрольной группе; p_{2-3} – значимость различий меду группами 1А и 1В.

● ***Рисунок 1.*** Особенности течения беременности у женщин сравниваемых групп
● ***Figure 1.*** Features of the course of pregnancy in women of the compared groups



Примечание: p – значимость различий в основной и контрольной группе: *p = 0,005; **p = 0,006; ***p = 0,002.

● ***Рисунок 2.*** Сравнительный анализ осложнений беременности у женщин с СД 1-го типа (группа 1А) и СД 2-го типа (группа 1В)
● ***Figure 2.*** Comparative analysis of pregnancy complications in women with type 1 diabetes (group 1A) and type 2 diabetes (group 1B)



Примечание: уровень значимости различий меду группами 1А и 1В: *p = 0,005.

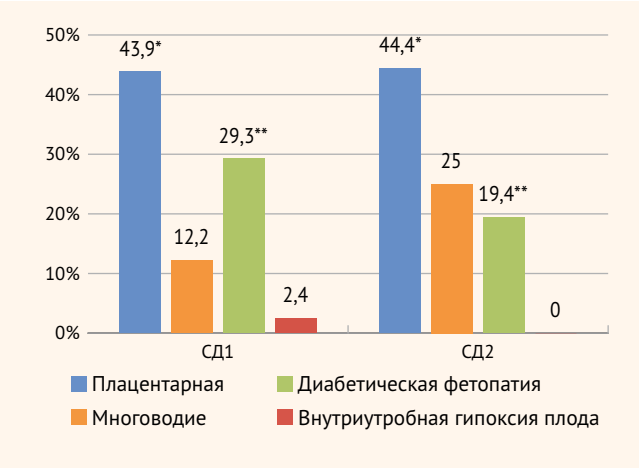
группой (98,9%; p = 0,0001). Безусловно, одним из прогностических факторов неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с прегестационными формами СД являются преждевременные роды. Преждевременные роды в 19,5 раза чаще встречаются у женщин с СД, практически у каждой четвертой (21,5 ± 1,3%; p = 0,0001), при этом в 4,4 раза чаще у женщин с СД 1-го типа (соответственно, 34,1 ± 5,5 и 7,8 ± 1,4%; p = 0,010). Среди преждевременных родов практически 74,5% случаев (p = 0,0002) – это индуцированные роды как со стороны матери, так и плода, при этом у женщин с СД 1-го типа преимущественно все индуцированные (92,9%) с абдоминальным оперативным родоразрешением в отличие от СД 2-го типа, где все преждевременные роды – самопроизвольные и через естественные родовые пути (p = 0,0005).

Вес новорожденных у женщин с сахарным диабетом составил 2366,3 г (Me – 2366,3; min – 700; max – 5510), что значимо меньше, чем в контрольной группе: Me – 3550,3 (min – 2800; max – 5510); p < 0,05. Анализ перинатальных исходов выявил, что в основной группе 2 случая перинатальной смертности (антенатальная гибель плода в 25 и 38 нед.) у женщин с СД 2-го типа, в контрольной группе таких случаев не было.

Одним из клинически значимых осложнений перинатального периода является ГИЭ новорожденного. Так, ГИЭ у новорожденных от пациенток с СД выявлена в 44,2 ± 1,3%, в контрольной группе – 15,6 ± 0,9% (p = 0,002). Необходимо отметить, что если в контрольной группе все случаи имеют легкую форму (100%), то у женщин основной группы – это средней (55,9%) и тяжелой степени тяжести (2,9%). Как показано на *рис. 3*, сравнительный анализ новорожденных групп 1А и 1В выявил, что значимых различий в частоте ГИЭ новорожденных не выявлено. Чуть чаще у пациенток с СД 1-го типа встречалась ГИЭ средней степени тяжести (p = 0,467).

Среди выявленных случаев ГИЭ у новорожденных, рожденных матерями с СД 1-го типа, родоразрешены досрочно по показаниям дистресс плода 43,5 ± 4,2% женщин, в связи с декомпенсированным течением СД у матери – 26,1 ± 3,7%. У женщин с СД 2-го типа родоразрешены по показания со стороны плода среди детей, рожденных с ГИЭ, – 33,3 ± 3,8% (p = 0,598), случаев в связи с декомпенсацией основного заболевания и досрочного родоразрешения не выявлено (p = 0,001). При выявлении неблагоприятных прогностических маркеров диабетической фетопатии и ГИЭ новорожденных,

● ***Рисунок 3.*** Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных сравниваемых групп
● ***Figure 3.*** Cerebral ischemia in newborns of the compared groups



Примечание: *p > 0,05, различий в группе 1А и 1В не выявлено, **p = 0,467.

рожденных женщинами с СД 1-го и 2-го типа, установлен ряд предикторов. Длительность течения СД1 более 10 лет в связи с прогрессированием микрососудистых повреждений и взаимосвязи с плацентарными нарушениями увеличивало риск ГИЭ в 3,5 раза (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,0–11,8), при СД 2-го типа – увеличение риска в 2,8 раза (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,1–8,9) уже было при длительности течения 1–5 лет, что, вероятно, связано с преимущественной коморбидностью СД 2-го типа. Одним из показателей, характеризующих хроническую гипергликемию, является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Так, превышение нормативных показателей у женщин с СД 2-го типа увеличивало риск ГИЭ новорожденных в 4,0 раза (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,2–13,3), а у женщин с СД 1-го типа – в 2,4 раза (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,1–7,9).

ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования установлено, что наличие СД 1-го и 2-го типа во время беременности приводит к высокой частоте осложнений гестационного периода как со стороны матери, так и плода. Прежде всего, это высокая частота преждевременных родов, кесарева сечения, диабетической фетопатии, внутриутробной гипоксии плода и ГИЭ новорожденного.

Преждевременные роды у женщин с СД 1-го и 2-го типа являются ключевой проблемой. Так, рождение недоношенного плода наблюдалось у каждой четвертой пациентки (21,5%; p = 0,0001), при этом у каждой третьей женщины с СД 1-го типа (34,1%; p = 0,010). Плацентарная недостаточность характерна практически для всех пациенток с СД (94,9%). Наиболее значимыми факторами риска формирования неблагоприятных перинатальных исходов, связанных прежде всего с ГИЭ новорожденных, у женщин с различными типами СД являются: преждевременные роды, уровень гликированного гемоглобина, длительность заболевания. Адекватный гликемический контроль на прегравидарном этапе и с ранних сроков гестации – важное условие профилактики преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов.

Таким образом, осложненное течение беременности и неблагоприятные перинатальные исходы, несмотря на достижения в последние годы в акушерстве и эндокринологии, характерны для беременных женщин с СД 1-го и 2-го типа. Ведение и наблюдение таких пациенток должно осуществляться мультидисциплинарной бригадой специалистов, специализированных на этой проблеме, начиная с прегравидарного этапа до момента родоразрешения.

Поступила / Received 22.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.11.2023
Принята в печать / Accepted 19.02.2024

Список литературы / References

1. Петров ЮА, Купина АД. Сахарный диабет у женщин: влияние на репродуктивное здоровье и фертильность. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(2). Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29588.
Petrov YuA, Kupina AD. Women's diabetes mellitus: influence on reproductive health and fertility. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(2). (In Russ.) Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29588.
2. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;132(6):e228–e248. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002960.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843.
4. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi S. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–1112. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
5. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):153–164. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30406-X.
6. Капустин РВ, Алексеенкова ЕН, Аржанова ОН, Петяева АВ, Атаева МГ, Юсенко СР. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(1):17–26. https://doi.org/10.17816/JOWD69117-26.
Kapustin RV, Alekseenkova EN, Arzhanova ON, Petyaeva AV, Ataeva MG, Yusenko SR. Preterm birth in women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):17–26. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/JOWD69117-26.
7. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015;15(3):9. https://doi.org/10.1007/s11892-015-0579-4.
8. Luo S, Ran X, Zhang M, Hu J, Yang D, Zhu D et al. Pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes in China during 2004 to 2014: A retrospective study (the CARNATION Study). *J Diabetes*. 2022;14(1):5–14. https://doi.org/10.1111/1753-0407.13229.
9. Seah JM, Kam NM, Wong L, Tanner C, Shub A, Houlihan C, Ekinci EI. Risk factors for pregnancy outcomes in Type 1 and Type 2 diabetes. *Intern Med J*. 2021;51(1):78–86. https://doi.org/10.1111/imj.14840.
10. Капустин РВ, Коптеева ЕВ, Алексеенкова ЕН, Цыбук ЕМ, Аржанова ОН. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):46–52. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52.
Kapustin RV, Kopteeva EV, Alekseenkova EN, Tsybuk EM, Arzhanova ON. Analysis of risk factors and perinatal mortality structure in pregnant patients with diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2021;20(6):46–52. (In Russ.) https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52.
11. Maduro C, Castro LF, Moleiro ML, Guedes-Martins L. Pregestational Diabetes and Congenital Heart Defects. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(10):953–961. https://doi.org/10.1055/s-0042-1755458.
12. Sugrue R, Zera C. Pregestational Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(2):315–331. https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.002.
13. Grabovac M, Karim JN, Isayama T, Liyanage SK, McDonald SD. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants

who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses. *BJOG*. 2018;125(6):652–663. https://doi.org/10.1111/1471-0528.14938.
14. Холин АМ, Муминова КТ, Нагоев ТМ, Ходжаева ЗС, Гус АИ. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре на основе клинико-анамнестических факторов, биомаркеров и 3D-энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):56–65. https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.56-65.
Kholin AM, Muminova KT, Nagoev TM, Khodzhaeva ZS, Gus AI. Prediction of preeclampsia in the first trimester based on clinical and anamnestic factors, biomarkers and 3D power Doppler assessment of vascularization of the placental bed. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(8):56–65. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.56-65.
15. Шапошникова ЕВ, Базина МИ, Менцик ММ, Шагеева ЕВ, Шагеев ТА. Особенности течения беременности и родоразрешение у пациенток с нарушениями углеводного обмена. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(3):163–168. https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168.
Shaposhnikova EV, Bazina MI, Mentsik MM, Shageeva EV, Shageev TA. Features of the course of pregnancy and delivery in patients with carbohydrate metabolism disorders. *Russian Journal of Woman and Child Health*. (In Russ.) 2020;3(3):163–168. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168.
16. Атанесян РА, Углова ТА, Вдовина ТМ, Климов ЛЯ, Костанова МЮ, Курьянинова ВА и др. Клинический случай неонатального сахарного диабета, обусловленного мутацией гена *INS*. *Сахарный диабет*. 2019;22(2):170–176. https://doi.org/10.14341/DM9876.
Atanesyan RA, Uglova TA, Vdovina TM, Klimov LYa, Kostanova MYu, Kuryaninova VA et al. A clinical case of neonatal diabetes caused by INS gene mutation. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):170–176. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM9876.
17. Григорян ОР, Абсатарова ЮС, Михеев РК, Андреева ЕН. Сравнительный анализ морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(2):85–92. https://doi.org/10.14341/probl12399.
Grigoryan OR, Absatarova YuS, Mikheev RK, Andreeva EN. Comparative morphofunctional analysis of the state of fetoplacental complex in diabetes mellitus (literature review). *Problemy Endokrinologii*. 2020;66(2):85–92. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12399.
18. Радзинский ВЕ, Князев СА, Костин ИН (ред.). *Предиктивное акушерство*. М.: Медиабюро Статус Презенс; 2021. 520 с.
19. Камилова МЯ, Джонмахмадова ПА, Ишан-Ходжаева ФР. Оценка факторов риска и определение уровня предотвратимости гибели плодов у женщин с проблемной беременностью. *Вестник Авиценны*. 2020;22(1):14–21. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-1-14-21.
Kamilova MYa, Dzhonmakhmadova PA, Ishan-Khodzhaeva FR. Assessment of risk factors and determination of the level of preventability fetal death in women with troubled pregnancy. *Avicenna Bulletin*. 2020;22(1):14–21. (In Russ.) https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-1-14-21.
20. Hill DJ, Petrik J, Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth. *Diabetes Care*. 1998;21(2):60–69. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704229.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ю.А. Дударева**
Написание текста – **Ю.А. Дударева, Д.Н. Сероштанова**
Обзор литературы – **Ю.А. Дударева, Д.Н. Сероштанова**
Анализ материала – **Ю.А. Дударева, Д.Н. Сероштанова**
Статистическая обработка – **Д.Н. Сероштанова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Yuliya A. Dudareva**
Text development – **Yuliya A. Dudareva, Darya N. Seroshtanova**
Literature review – **Yuliya A. Dudareva, Darya N. Seroshtanova**
Material analysis – **Yuliya A. Dudareva, Darya N. Seroshtanova**
Statistical processing – **Darya N. Seroshtanova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Дударева Юлия Алексеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; iuliadudareva@yandex.ru
Сероштанова Дарья Николаевна, врач – акушер-гинеколог, Алтайский краевой клинический перинатальный центр; 656045, Россия, Барнаул, ул. Фомина, д. 154; follycat@rambler.ru

Information about the authors:

Yuliya A. Dudareva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Additional Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave, Barnaul, 656038, Russia; iuliadudareva@yandex.ru
Darya N. Seroshtanova, Obstetrician-Gynecologist, Altai Regional Clinical Perinatal Center; 154, Fomin St., Barnaul, 656045, Russia; follycat@rambler.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-130

Обзорная статья / Review article

Гинекология

Роль полного метагеномного секвенирования в диагностике и лечении хронического эндометрита

К.Р. Бахтияров[1], https://orcid.org/0000-0001-7114-4050, doctorbah@mail.ru
А.С. Зуева[1]✉, https://orcid.org/0009-0001-9755-2201, alina-zueva02@mail.ru
В.В. Дудурич[2,3], https://orcid.org/0000-0002-6271-5218, vasilisadudurich@yandex.ru
В.В. Радионова[4], https://orcid.org/0009-0005-8700-805X, Md-radionova@mail.ru
Т.Д. Капырина[1], https://orcid.org/0009-0004-7414-2471, tatya-kapyri@yandex.ru

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

[2] Лаборатория «СЕРБАЛАБ»; 199106, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 90, к. 2

[3] Национальный исследовательский университет ИТМО; 191002, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9

[4] Клиника репродукции Ecofamily Clinic; 117393, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 68, к. 4

Резюме

Полное метагеномное секвенирование – это новое направление геномики и биоинформатики, основанное на построении случайной нуклеотидной последовательности из общей ДНК образца с последующим глубоким секвенированием. Одним из преимуществ данного метода по сравнению с культуральным исследованием и секвенированием *16S рРНК* является возможность получения более полной характеристики о биоразнообразии исследуемого образца с идентификацией некультивируемых микроорганизмов из царств бактерий, архей, вирусов, грибов и простейших. Несмотря на высокую затратность и сложность технического выполнения, полное метагеномное секвенирование все чаще используется в клинических исследованиях для изучения изменений в микробиомах матки и влагалища при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы. Перспективным является использование полного метагеномного секвенирования в рамках комплексной диагностики хронического эндометрита. По сравнению с традиционными методами диагностики (гистологическое, гистероскопическое, иммуногистохимическое и микробиологическое исследование), данный метод позволяет не только выявлять потенциальных возбудителей заболевания на уровне вида, но и определять гены лекарственной устойчивости у микроорганизмов, что особенно важно на фоне повсеместного усиления антибиотикорезистентности. Кроме того, некоторые авторы указывают на связь возбудителей бактериального вагиноза с развитием хронического эндометрита, что также необходимо учитывать при назначении антибактериальных препаратов. В связи с этим актуальным является изучение биоразнообразия микробиомов матки и влагалища с помощью полного метагеномного секвенирования. Это позволит не только избежать таких серьезных осложнений, как преждевременные роды, привычное невынашивание беременности, неудачи имплантации эмбриона после циклов ЭКО, бесплодие, но и выработать рациональную тактику этиотропной терапии хронического эндометрита.

Ключевые слова: полное метагеномное секвенирование, секвенирование *16S рРНК*, микробиом матки, микробиом эндометрия, микробиом влагалища, хронический эндометрит

Для цитирования: Бахтияров КР, Зуева АС, Дудурич ВВ, Радионова ВВ, Капырина ТД. Роль полного метагеномного секвенирования в диагностике и лечении хронического эндометрита. *Медицинский совет*. 2024;18(5):150–156. https://doi.org/10.21518/ms2024-130.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of whole metagenomic sequencing in the chronic endometritis diagnosis and treatment

Kamil R. Bakhtiyarov[1], https://orcid.org/0000-0001-7114-4050, doctorbah@mail.ru
Alina S. Zueva[1]✉, https://orcid.org/0009-0001-9755-2201, alina-zueva02@mail.ru
Vasilisa V. Dudurich[2,3], https://orcid.org/0000-0002-6271-5218, vasilisadudurich@yandex.ru
Victoria V. Radionova[4], https://orcid.org/0009-0005-8700-805X, Md-radionova@mail.ru
Tatiana D. Kapyrina[1], https://orcid.org/0009-0004-7414-2471, tatya-kapyri@yandex.ru

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] CERBALAB Laboratory; 90, Bldg. 2, Bolshoi Ave. of Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199106, Russia

[3] ITMO University; 9, Lomonosov St., St Petersburg, 191002, Russia

[4] Reproduction Clinic Ecofamily Clinic; 68, Bldg. 4, Profsoyuznaya St., Moscow, 117393, Russia

Abstract

Whole metagenomic sequencing is a new field of genomics and bioinformatics based on the construction of a random nucleotide sequence from the total DNA of a sample followed by deep sequencing. One of the advantages of this method, compared to culture and 16S rRNA sequencing, is the possibility of obtaining a more complete characterization of the biodiversity of the studied sample with the identification of unculturable microorganisms from the kingdoms of bacteria, archaea, viruses, fungi,

© Бахтияров КР, Зуева АС, Дудурич ВВ, Радионова ВВ, Капырина ТД, 2024

and protozoa. Despite the high cost and complexity of technical implementation, whole metagenomic sequencing is increasingly used in clinical studies to investigate changes in the uterine and vaginal microbiomes in inflammatory diseases of the female reproductive system organs. The use of whole metagenomic sequencing within the framework of complex diagnostics of chronic endometritis is promising. Compared to traditional diagnostic methods (histologic, hysteroscopic, immunohistochemical and microbiologic studies), this method allows not only to identify potential causative agents of the disease at the species level, but also to determine the genes of drug resistance in microorganisms, which is especially important against the background of widespread strengthening of antibiotic resistance. In addition, some authors point to the relationship of bacterial vaginosis pathogens with the development of chronic endometritis, which should also be taken into account when prescribing antibacterial drugs. In this regard, it is highly relevant to study the biodiversity of uterine and vaginal microbiomes using whole metagenomic sequencing. This will allow not only to avoid such serious complications as premature birth, habitual pregnancy failure, failure of embryo implantation after IVF cycles, infertility, but also to develop adequate tactics of etiotropic therapy of chronic endometritis.

Keywords: whole metagenomic sequencing, *16S rRNA* sequencing, uterine microbiome, vaginal microbiome, chronic endometritis

For citation: Bakhtiyarov KR, Zueva AS, Dudurich VV, Radionova VV, Kapyrina TD. The role of whole metagenomic sequencing in the chronic endometritis diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):150–156. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-130.

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

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие геномики и биоинформатики стало предпосылкой для активного внедрения секвенирования следующего поколения в изучение микробных сообществ организма человека, называемых микробиомами [1]. Одним из преимуществ данного метода по сравнению с традиционно используемым культуральным является возможность массового параллельного прямого секвенирования образцов ДНК с определением как культивируемых, так и некультивируемых микроорганизмов и их таксономической идентификацией [2, 3]. В настоящее время в рамках секвенирования следующего поколения используется два основных метода: ампликонное и полное метагеномное секвенирование [3]. Ампликонное секвенирование базируется на секвенировании гипервариабельной области гена *16S pPHK*, *18S pPHK* или фрагмента *ITS1*, подвергающихся последующему процессу амплификации. В зависимости от цели исследования оно узко специфично для представителей определенных царств (*16S pPHK* – бактерии и археи, *18S pPHK* – эукариоты, *ITS1* – грибы) [4, 5]. Кроме того, данный метод часто дает таксономическую характеристику только до уровня рода/вида без возможности охарактеризовать внутривидовое биоразнообразие [3, 6]. Другой особенностью является использование картографических баз данных, которые подразумевают возможность идентифицирования лишь известных ранее микроорганизмов [4]. Однако ввиду своей доступности и простоты технического выполнения оно получило большее распространение в рамках проведения научных исследований [4, 6].

Метод полного метагеномного секвенирования способен дать более широкое представление обо всех микробных геномах, присутствующих в образце, включая вирусы, эукариоты и грибы. Он базируется на построении случайной нуклеотидной последовательности из общей ДНК образца с последующим глубоким секвенированием [4, 7]. В отличие от ампликонного, полное метагеномное секвенирование позволяет идентифицировать микроорганизмы на уровне вида и штамма [6]. Важная особенность метода заключается в низком количестве искаженных и неточных результатов, связанных в первую очередь с отсутствуем необходимости прохождения этапа амплификации [3, 6, 8]. Благодаря применению полного метагеномного секвенирования у исследователей появилась возможность полностью охарактеризовать представителей микробиомных сообществ, сделать предположения о возможных внутривидовых взаимодействиях микроорганизмов и дать заключение об их функциональном потенциале [8, 9]. Кроме того, ряд авторов утверждают о перспективном применении полного метагеномного секвенирования в рамках понимания процессов формирования лекарственной устойчивости у микроорганизмов на генетическом уровне [9, 10]. В то же время высокая стоимость метода и трудоемкость процессов обработки лабораторных и биоинформационных данных значительно ограничивают его внедрение в крупные продольные исследования и рутинную клиническую практику [11, 12].

Особый интерес представляет применение полного метагеномного секвенирования для диагностики хронического эндометрита (ХЭ) [13]. Ранее для выявления данного заболевания традиционно применяли гистероскопическое, гистологическое, иммуногистохимическое и микробиологические исследования [13]. Однако ввиду ограничений, связанных с фазами менструального цикла и возможной контаминацией микроорганизмами из окружающей среды при выращивании на питательных средах, они не обладали высокой информативностью [13–15]. При затруднительной постановке диагноза ХЭ по результатам лабораторных и инструментальных исследований терапия часто сводилась к эмпирическому назначению антибактериальных препаратов, что было сопряжено с повсеместным ростом антибиотикорезистентности [14, 16].

В рамках конкретизации вопросов диагностики и подходов к терапии ХЭ, на наш взгляд, потенциальный интерес представляет применение полного метагеномного секвенирования совместно с традиционными методами диагностики. Это позволит не только определять биоразнообразие в полости матки и влагалища, но и давать представление о структурных и функциональных нарушениях эндометрия.

ПОЛНОЕ МЕТАГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ И НОРМАЛЬНЫЙ МИКРОБИОМ МАТКИ

С внедрением биоинформационной технологии метагеномного секвенирования следующего поколения удалось доказать существование микробиоты в матке [1, 17]. Данное открытие полностью противоречит общепринятой концепции H. Tissier, согласно которой верхние отделы репродуктивного тракта женского организма являются стерильными [18].

Основные функции маточной микробиоты, по всей видимости, связаны с конкурентными взаимодействиями с патогенными микроорганизмами и участием в активации клеток иммунитета в эндометрии [1, 17]. При этом вопрос о возможных способах поступления микроорганизмов в матку по причине недостаточного количества исследований остается предметом обсуждений. Большинство авторов придерживаются мнения о восходящей миграции микроорганизмов из влагалища, однако существуют предположения о ретроградном поступлении из фаллопиевых труб, поступлении при выполнении гинекологических процедур или распространении со спермой [19–22]. Кроме того, в некоторых исследованиях указывается гематогенный путь распространения из ротовой полости и кишечника, что объясняется наличием определенного сходства в составе микробиомов [20, 22].

В последнее время наблюдается увеличение отечественных и зарубежных публикаций по изучению микробиома матки с использованием секвенирования *16S pPHK* [1]. Однако вопрос о видовом составе нормальной микробиоты матки по-прежнему остается малоизученным [23]. Предполагается, что микробиота эндометрия содержит в 10 000 раз меньше бактерий, чем микробиота влагалища и циклически меняется в зависимости от возраста, образа жизни и физиологических процессов в организме [24]. Ее низкая биомасса может быть обусловлена механическим препятствием для проникновения микроорганизмов из влагалища в виде цервикального барьера, специфическими реакциями иммунитета и стимуляцией роста определенных таксонов под влиянием факторов окружающей среды [25].

Большинство авторов придерживаются мнения о доминирующей роли семейства Lactobacillaceae (более 90% от общего числа всех микроорганизмов) в микробиоме эндометрия [26–30]. Однако нельзя исключать, что широкое распространение *Lactobacillus* может быть обусловлено контаминацией вагинальными микроорганизмами во время сбора образцов [31]. В то же время в некоторых исследованиях, где материал был получен в результате оперативного вмешательства с применением лапаротомического/лапароскопического доступа, *Lactobacillus* встречались редко [12]. Так, A.D. Winters et al. сообщили о преобладании в микробиоте матки представителей *Bacteroides* и *Pelomonas* [31]. C. Chen et al. определили доминирующую роль *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcus* и *Sphingobium* [32], а в исследовании M. Reschini et al., использовавших для получения образцов эндометрия двухканальные катетеры, только у 8% женщин было выявлено преобладание *Lactobacillus*, в то время как у остальных микробиом эндометрия был представлен *Pelomonas*, *Probionabacterium*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Escherichia* и *Shigella* [33]. В связи с противоречивостью результатов проводимых исследований необходимо уделять больше внимания технике забора материала во избежание получения некорректных результатов из-за контаминации вагинальной или цервикальной микрофлорой.

Большинство работ с применением полного метагеномного секвенирования нацелены прежде всего на анализ микробиома эндометрия в рамках привычного невынашивания, повторных неудачных попыток имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), эндометриоза, ХЭ, синдроме Ашермана [34–37]. Об использовании полного метагеномного секвенирования для оценки видового состава нормального микробиома эндометрия упоминается в единичных исследованиях.

Так, F. Li et al. [38] в своей работе применяли метод полного метагеномного секвенирования для изучения нормального микробиома матки. По результатам были отобраны таксоны на уровне семейства, основным условием для которых была относительная численность более 0,1% от общего числа считываний. Было идентифицировано более 70 семейств микроорганизмов, из которых в верхнем отделе репродуктивного тракта женщин доминировали представители Pseudomonadaceae, Propionibacteriaceae, Streptococcaceae и Moraxellaceae [38]. Полученные результаты о доминирующей нелактобактериальной флоре были сопоставимы с предыдущей работой исследователей, выполненной с помощью секвенирования *16S pPHK* [32]. Важным итогом работы можно считать идентификацию в верхнем репродуктивном тракте представителей Saccharomycetaceae, Herpesviridae и Ferroplasmaceae [38]. Данные результаты позволяют предположить, что эукариоты, вирусы и археи также являются составляющей частью нормального микробиома эндометрия.

В исследовании I. Moreno et al. были получены [39] иные результаты и сообщено о доминировании *Lactobacillus iners* в микробиоме матки, в частности, на ранних сроках нормально протекающей беременности. Использование полного метагеномного секвенирования позволило идентифицировать микроорганизмы, не выявленные по результатам секвенирования *16S pPHK*, такие как *Cutibacterium*, *Acidovorax*, *Xanthomonas* и *Aerococcus* [39]. Разные результаты исследований могут быть обусловлены особенностями забора материала (использование трансцервикального катетера) и возможным загрязнением микроорганизмами из цервикального канала или влагалища [38, 39].

ПОЛНОЕ МЕТАГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ И ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ

ХЭ – это стойкое локальное инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки матки [40–42]. Его распространенность, по разным источникам, варьирует от 10 до 85%. При этом в 80% случаев данный диагноз верифицируется у женщин репродуктивного возраста, что обусловливает нарушение их менструальной, репродуктивной и секреторной функции [43].

Этиологическими факторами развития ХЭ принято считать внедрение в полость матки патогенных микроорганизмов преимущественно бактериального происхождения. По данным зарубежной литературы, наиболее часто ХЭ был ассоциирован с *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus, Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium tuberculosis*, представителей царства грибов – *Saccharomyces* и *Candida* [40, 44–46]. Некоторые авторы указывают на вовлеченность вирусов в развитие ХЭ, таких как семейство герпес-вирусов (в том числе цитомегаловирус, вирус простого герпеса и вирус герпеса человека 6-го типа), энтеровирусы (вирус Коксаки А и В), аденовирусы, вирус папилломы человека и вирус иммунодефицита человека [41, 42]. Эффективность комбинированной антибактериальной и противовирусной терапии, продемонстрированная в некоторых исследованиях, также может послужить одним из доказательств участия вирусов в патогенезе ХЭ [41]. При этом ХЭ все чаще рассматривается как результат дисбиотических изменений микробиома эндометрия, способствующих проникновению в полость матки патогенных микроорганизмов с развитием аномального ответа со стороны иммунной системы [20, 21, 34, 47–49].

ХЭ часто протекает бессимптомно или имеет неспецифическую клиническую картину в виде аномальных маточных кровотечений, хронической тазовой боли, диспареунии, вагинита и желудочно-кишечного дискомфорта [40]. Подобное течение затрудняет своевременную постановку диагноза и способствует развитию гестационных и гинекологических осложнений, таких как преждевременные роды, привычное невынашивание беременности, неудачи имплантации эмбриона после циклов ЭКО, бесплодие [40, 50, 51]. Так, частота выявления ХЭ у женщин с бесплодием варьирует от 45 до 55% [46, 52].

Примечателен тот факт, что на данный момент отсутствуют общепризнанные диагностические критерии для ХЭ [13]. Наиболее распространенными методами диагностики данного заболевания являются гистероскопическое, гистологическое, микробиологическое, иммунногистохимическое исследование экспрессии CD138 [13–15]. Однако ни один из них не обладает 100%-й точностью [46]. Так, постановка диагноза с помощью гистероскопического и гистологического исследования, по данным литературы, возможна только в пролиферативную фазу менструального цикла [14, 46]. При этом имеются трудности в дифференцировке патогномоничных для ХЭ эндометриальных стромальных клеток от лейкоцитов и стромальных фибробластов [46]. Кроме того, при проведении гистероскопического исследования гиперемированные участки эндометрия (вида клубничных пятен), характерные для ХЭ, обнаруживаются только в 65% случаев [46]. Отсутствие технических стандартов и спецификации по иммуноокрашиванию образцов эндометрия на CD138 при иммуногистохимическом исследовании также затрудняет своевременную постановку диагноза [46]. Выполнение микробиологического исследования позволяет идентифицировать только узкий спектр микроорганизмов, которые в основном представлены хорошо культивируемыми аэробными бактериями. Кроме того, не исключается вероятность контаминации представителями влагалищной микробиоты [46].

Подход к терапии ХЭ при наличии клинической картины и отсутствии возбудителей по результатам лабораторных и инструментальных исследований в основном сводится к назначению антибиотиков широкого спектра действия, таких как доксициклин и метронидазол [14]. При этом вероятность полного выздоровления после двух и более циклов данной антибиотикотерапии составляет от 59 до 99% [14, 16]. Актуальным остается вопрос поиска новых методов диагностики ХЭ, которые позволят повысить качество диагностики и лечения данного заболевания в ситуациях, когда затруднительная постановка диагноза по результатам гистероскопического, гистологического, иммуногистохимического или микробиологического исследования. В частности, большой интерес представляет применение метагеномного секвенирования следующего поколения в рамках комплексной диагностики ХЭ, что позволит выявлять не только структурно-функциональные нарушения в эндометрии, но и изменения в микробиомах матки и влагалища.

Вопросы изменений в маточном и вагинальном микробиоме у женщин с ХЭ рассматриваются в основном в исследованиях с применением секвенирования *16S pPHK*. При этом наиболее часто материал был получен в ходе гистероскопического исследования или при выполнении биопсии эндометрия. Так, Q. Chen et al. установили доминирование *Pseudomonas* и *Cutibacterium* [30]. J. Liang et al. идентифицировали *Staphylococcus*, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Chlamydia*, *Fusobacterium*, *Acinetobacter* [48]. В другом исследовании потенциальными возбудителями ХЭ были признаны *Ralstonia* и *Gardnerella*, микробиом влагалища при этом отличался низким содержанием *Lactobacillus* и доминированием *Prevotella*, *Gardnerella*, *Ureaplasma*, *Streptococcus* [53]. Y. Liu et al. установили доминирование *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Gardnerella* и *Anaerococcus* в микробиоме матки [54], а в работе Ю.А. Лызиковой определялись *Corynebacterium*, *Dialister*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas* и *Prevotella* [55]. Основываясь на результатах немногочисленных исследований, можно предположить, что микробиомы матки и влагалища у женщин с ХЭ представлены условно-патогенными и патогенными микроорганизмами при относительном дефиците *Lactobacillus*. Однако существующее на данный момент ограниченное количество исследований не позволяет ответить на вопрос, уникальны и разнообразны ли они у каждой женщины.

Использование полного метагеномного секвенирования способно дать более обширную характеристику микробиомов и получить представление о функциональном потенциале микроорганизмов [9, 10]. Однако в настоящее время полное метагеномное секвенирование использовалось для изучения состава микробиомов матки и влагалища только в исследованиях с малой выборкой участников или в описании отдельных клинических случаев.

Так, в своей работе I. Garcia-Grau et al. описывают [35] использование секвенирования *16S pPHK* и полного метагеномного секвенирования для изучения микробиома

матки у женщины с подтвержденным ХЭ и связанными с ним тремя самопроизвольными выкидышами в рамках программы ЭКО. По результатам секвенирования *16S pPHK* были идентифицированы *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Atopobium*, однако даже три повторных курса антибактериальной терапии не позволили достигнуть выздоровления. Полное метагеномное секвенирование было выполнено за 7 дней до третьего самопроизвольного выкидыша и показало дисбиотический профиль с доминированием *Gardnerella* и *Atopobium*. Кроме того, с помощью данного метода удалось определить устойчивые к метронидазолу штаммы *G. vaginalis*, благодаря чему в дальнейшем для пациентки была подобрана этиотропная терапия [35]. В другом исследовании J. Wang et al. изучали роль дисбиотической флоры влагалища в развитии ХЭ с помощью трансплантации вагинальной микробиоты женщин с ХЭ и бактериальным вагинозом (БВ) во влагалище здоровых крыс. Отбор трансплантационных микроорганизмов и исследование их генетических вариаций производились с помощью метагеномного секвенирования. В микробиомах матки и влагалища женщин с ХЭ по результатам исследования доминировали *Prevotella bivia* и *Clostridium perfringens*, а также были обнаружены идентичные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP). Как утверждают авторы, данное открытие может свидетельствовать об общности происхождения микроорганизмов, их восходящей миграции из влагалища в полость матки и указывать на синхронность изменений их микробиомов. В то же время при трансплантации вагинальной микробиоты женщин с БВ крысам, у них наблюдалось воспалительное поражение эндометрия [34]. Это также позволяет выдвинуть предположение о потенциальной роли возбудителей БВ в развитии ХЭ [34, 56].

Исходя из этого, большой интерес, на наш взгляд, представляет одновременное изучение микробиомов матки и влагалища у женщин с подтвержденным диагнозом БВ для определения роли его возбудителей в развитии ХЭ. Так, L. Du et al. с помощью полного метагеномного секвенирования идентифицировали в микробиоме влагалища женщин с БВ доминирование *G. vaginalis*, *Acinetobacter johnsonii*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium u Sneathia vaginalis* и *Staphylococcus epidermidis*. Кроме того, были выявлены гены устойчивости к антибиотикам макролидного (ErmX) и тетрациклинового ряда (tetM) у женщин в одной из провинций Китая [57]. F. Liu et al. получили схожие результаты и определили в микробиоме влагалища женщин с БВ преобладание *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Prevotella amnii*. Штаммы *A. vaginae* обладали генами лекарственной устойчивости к антибиотикам тетрациклинового ряда (tetM) [58]. В исследовании S. Bommana et al. полное метагеномное секвенирование микробиома влагалища показало доминирование *Mageeibacillus indolicus*, *Prevotella*, *Sneathia*, *G. vaginalis*, Veillonellaceae, *C. trachomatis* [59]. T. Wrønding et al. выявили преобладание *G. vaginalis* и *A. vaginae* в микробиоме влагалища у женщины с привычным невынашиванием беременности [60]. Как можно наблюдать в описанных выше исследованиях, в вагинальной микробиоте женщин с БВ распространены патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Можно предположить, что микробиота эндометрия также может подвергаться дисбиотическим изменениям с последующим развитием хронического воспалительного процесса путем восходящей миграции в полость матки микроорганизмов из вагинальной микробиоты. Однако ввиду ограниченного количества работ, изучавших синхронные изменения микробиомов матки и влагалища при ХЭ, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиомы матки и влагалища у женщин с ХЭ представлены большим разнообразием микроорганизмов из различных царств. Большинство из них нельзя идентифицировать с помощью культурального исследования или секвенирования *16S pPHK*. Полное метагеномное секвенирование является перспективным методом диагностики данного заболевания. Совместно с гистологическим, гистероскопическим, иммуногистохимическим и микробиологическим исследованием оно позволит улучшить качество диагностики и подход к терапии ХЭ. Однако высокая стоимость и необходимость обработки больших объемов информации ограничивают применение данного метода в крупных исследованиях и клинической практике врачей – акушеров-гинекологов. В связи с этим существует необходимость разработки новых высокопроизводительных систем для секвенирования, которые сделают полное метагеномное секвенирование более доступным для рутинного использования.

Поступила / Received 29.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2024
Принята в печать / Accepted 17.02.2024

Список литературы / References

1. Altmäe S, Rienzi L. Endometrial microbiome: new hope, or hype? *Reprod Biomed Online.* 2021;42(6):1051–1052. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.05.001.
2. Elnashar AM. Impact of endometrial microbiome on fertility. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;26:4. https://doi.org/10.1186/s43043-020-00050-3.
3. Wensel CR, Pluznick JL, Salzberg SL, Sears CL. Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome. *J Clin Invest.* 2022;132(7):e154944. https://doi.org/10.1172/JCI154944.
4. Bardos J, Fiorentino D, Longman RE, Paidas M. Immunological Role of the Maternal Uterine Microbiome in Pregnancy: Pregnancies Pathologies and Alterated Microbiota. *Front Immunol.* 2020;10:2823. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02823.
5. Sharma M, Chopra C, Mehta M, Sharma V, Mallubhotla S, Sistla S et al. An Insight into Vaginal Microbiome Techniques. *Life (Basel).* 2021;11(11):1229. https://doi.org/10.3390/life11111229.
6. Molina NM, Sola-Leyva A, Haahr T, Aghajanova L, Laudanski P, Castilla JA, Altmäe S. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. *Hum Reprod.* 2021;36(4):859–879. https://doi.org/10.1093/humrep/deab009.
7. Usyk M, Peters BA, Karthikeyan S, McDonald D, Sollecito CC, Vazquez-Baeza Y et al. Comprehensive evaluation of shotgun metagenomics, amplicon sequencing, and harmonization of these platforms for epidemiological studies. *Cell Rep Methods.* 2023;3(1):100391. https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2022.100391.
8. Pérez-Cobas AE, Gomez-Valero L, Buchrieser C. Metagenomic approaches in microbial ecology: an update on whole-genome and marker gene sequencing analyses. *Microb Genom.* 2020;6(8):mgen000409. https://doi.org/10.1099/mgen.0.000409.
9. Jo JH, Harkins CP, Schwardt NH, Portillo JA, Zimmerman MD, Carter CL et al. Alterations of human skin microbiome and expansion of antimicrobial

resistance after systemic antibiotics. *Sci Transl Med.* 2021;13(625):eabd8077. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd8077.
10. Imchen M, Moopantakath J, Kumavath R, Barh D, Tiwari S, Ghosh P, Azevedo V. Current Trends in Experimental and Computational Approaches to Combat Antimicrobial Resistance. *Front Genet.* 2020;11:563975. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.563975.
11. Xu W, Chen T, Pei Y, Guo H, Li Z, Yang Y et al. Characterization of Shallow Whole-Metagenome Shotgun Sequencing as a High-Accuracy and Low-Cost Method by Complicated Mock Microbiomes. *Front Microbiol.* 2021;12:678319. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.678319.
12. Исламиди ДК, Белых НС, Ковалев ВВ, Миляева НМ. Вклад микробиоты полости матки в развитие патологических процессов эндометрия. *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(1):96–103. https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103.
Islamidi DK, Belykh NS, Kovalev VV, Milyaeva NM. Contribution of the uterine cavity microbiota to the development of pathological endometrial processes. *Ural Medical Journal.* 2023;22(1):96–103. (In Russ.) https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103.
13. Pérez-Cejuela BA, Vitale SG, Pérez-Medina T, Rios-Vallejo M, Corte LD, Vicente AR et al. Correction: Hysteroscopic versus histopathological agreement in the diagnosis of chronic endometritis: results from a retrospective observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(1):341. https://doi.org/10.1007/s00404-023-07278-0.
14. Murtinger M, Wirleitner B, Spitzer D, Bralo H, Miglar S, Schuff M. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify. *Hum Reprod Open.* 2022;(3):hoac023. https://doi.org/10.1093/hropen/hoac023.
15. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1–602.e16. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012.
16. Kuroda K, Ishiyama S, Shiobara K, Nakao K, Moriyama A, Kataoka H et al. Therapeutic efficacy of gentle endometrial curettage on antibiotic-resistant chronic endometritis in infertile women. *Reprod Med Biol.* 2023;22(1):e12525. https://doi.org/10.1002/rmb2.12525.
17. Inversetti A, Zambella E, Guarano A, Dell'Avanzo M, Di Simone N. Endometrial Microbiota and Immune Tolerance in Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2995. https://doi.org/10.3390/ijms24032995.
18. Баринова ВВ, Кузнецова НБ, Буштырева ИО, Соколова КМ, Полев ДЕ, Асеев МВ и др. Микробиом эндометрия у женщин с многократными неудачами экстракорпорального оплодотворения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(3):5–11. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-3-5-11.
Barinova VV, Kuznetsova NB, Bushtyreva IO, Sokolova KM, Polev DE, Aseev MV et al. Endometrial microbiome in women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(3):5–11. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-3-5-11.
19. Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, Plaza-Diaz J, Tubić-Pavlović A, Romero B et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules.* 2020;10(4):593. https://doi.org/10.3390/biom10040593.
20. Wang W, Feng D, Ling B. Biologia Futura: endometrial microbiome affects endometrial receptivity from the perspective of the endometrial immune microenvironment. *Biol Futur.* 2022;73(3):291–300. https://doi.org/10.1007/s42977-022-00134-3.
21. Zhu N, Yang X, Liu Q, Chen Y, Wang X, Li H, Gao H. "Iron triangle" of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Front Immunol.* 2022;13:928475. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928475.
22. Garcia-Grau I, Simon C, Moreno I. Uterine microbiome-low biomass and high expectations. *Biol Reprod.* 2019;101(6):1102–1114. https://doi.org/10.1093/biolre/ioy257.
23. Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(10):2519–2541. https://doi.org/10.1007/s10815-021-02247-5.
24. Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1059825. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1059825.
25. Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility. *High Throughput.* 2020;9(2):12. https://doi.org/10.3390/ht9020012.
26. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol.* 2020;11:378. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00378.
27. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol.* 2018;18(1):72–82. https://doi.org/10.1002/rmb2.12250.
28. Oberle A, Urban L, Falch-Leis S, Ennemoser C, Nagai Y, Ashikawa K et al. 16S rRNA long-read nanopore sequencing is feasible and reliable for endometrial microbiome analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(6):1097–1107. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.03.016.
29. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome.* 2022;10(1):1. https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w.
30. Chen Q, Zhang X, Hu Q, Zhang W, Xie Y, Wei W. The alteration of intrauterine microbiota in chronic endometritis patients based on 16S rRNA sequencing analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22(1):4. https://doi.org/10.1186/s12941-023-00556-4.
31. Winters AD, Romero R, Gervasi MT, Gomez-Lopez N, Tran MR, Garcia-Flores V et al. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep.* 2019;9(1):9905. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0.
32. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8(1):875. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0.
33. Reschini M, Benaglia L, Ceriotti F, Borroni R, Ferrari S, Castiglioni M et al. Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. *Sci Rep.* 2022;12(1):8467. https://doi.org/10.1038/s41598-022-12095-7.
34. Wang J, Li Z, Ma X, Du L, Jia Z, Cui X et al. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nat Commun.* 2021;12(1):4191. https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8.
35. Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Bau D, Gonzalez-Monfort M, Vilella F, Moreno I, Simon C. Taxonomical and Functional Assessment of the Endometrial Microbiota in A Context of Recurrent Reproductive Failure: A Case Report. *Pathogens.* 2019;8(4):205. https://doi.org/10.3390/pathogens8040205.
36. Wen Y, Wu Q, Zhang L, He J, Chen Y, Yang X et al. Association of Intrauterine Microbes with Endometrial Factors in Intrauterine Adhesion Formation and after Medicine Treatment. *Pathogens.* 2022;11(7):784. https://doi.org/10.3390/pathogens11070784.
37. Hernandes C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF, Christoff AP, Mendes H, Valter de Oliveira LF, Podgaec S. Microbiome Profile of Deep Endometriosis Patients: Comparison of Vaginal Fluid, Endometrium and Lesion. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(3):163. https://doi.org/10.3390/diagnostics10030163.
38. Li F, Chen C, Wei W, Wang Z, Dai J, Hao L et al. The metagenome of the female upper reproductive tract. *Gigascience.* 2018;7(10):giy107. https://doi.org/10.1093/gigascience/giy107.
39. Moreno I, Garcia-Grau I, Bau D, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Vilella F et al. The first glimpse of the endometrial microbiota in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):296–305. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.031.
40. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250–256. https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779.
41. Радзинский ВЕ, Оразов МР, Токтар ЛР, Михалева ЛМ, Семенов ПА, Орехов РЕ и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология.* 2020;22(6):93–100. https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200493.
Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, Mikhaleva LM, Semenov PA, Orekhov RE et al. The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis. *Gynecology.* 2020;22(6):93–100. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200493.
42. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11):2711. https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711.
43. Лещенко ОЯ. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контраверсии. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(3):166–176. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-166-176.
Leshchenko OYa. Chronic Endometritis and Reproductive Disorders: Versions and Contraversions (Review). *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(3):166–176. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-166-176.
44. Espinós JJ, Fabregues F, Fontes J, García-Velasco JA, Llácer J, Requena A et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(5):939–951. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.003.
45. Kitaya K, Tanaka SE, Sakuraba Y, Ishikawa T. Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(8):1839–1848. https://doi.org/10.1007/s10815-022-02528-7.
46. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(3):538–546. https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015.
47. Veiga ECA, Soares Junior JM, Samama M, Ikeda F, Francisco LS, Sartor A et al. Chronic endometritis and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023;69(10):e20230792. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230792.
48. Liang J, Li M, Zhang L, Yang Y, Jin X, Zhang Q et al. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1125640. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1125640.
49. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2897–2911. https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8.

50. Kitaya K, Yasuo T. Commonalities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2059. https://doi.org/10.3390/ijms24032059.
51. Силькина МО, Соснова ЕА. Хронический эндометрит и его влияние на репродуктивную функцию женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2020;7(3):120–123. https://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-120-123.
Silkina MO, Sosnova EA. Chronic endometritis and its impact on female reproductive function. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2020;7(3):120–123. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-120-123.
52. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. https://doi.org/10.1111/jog.13937.
53. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, Morales R, Diaz M, Aranda FI et al. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:25–32. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.045.
54. Liu Y, Ko EY, Wong KK, Chen X, Cheung WC, Law TS et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril.* 2019;112(4):707–717.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015.
55. Лызикова ЮА. Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2020;19(6):79–85. https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.79.
Lyzikova YuA. Microbiome of the uterine cavity in female patients with chronic endometritis. *Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2020;19(6):79–85. (In Russ.) https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.79.
56. Turpin R, Tuddenham S, He X, Klebanoff MA, Ghanem KG, Brotman RM. Bacterial Vaginosis and Behavioral Factors Associated With Incident Pelvic Inflammatory Disease in the Longitudinal Study of Vaginal Flora. *J Infect Dis.* 2021;224(Suppl. 2):S137–S144. https://doi.org/10.1093/infdis/jiab103.
57. Du L, Dong X, Song J, Lei T, Liu X, Lan Y et al. Temporal and spatial differences in the vaginal microbiome of Chinese healthy women. *PeerJ.* 2023;11:e16438. https://doi.org/10.7717/peerj.16438.
58. Liu F, Zhou Y, Zhu L, Wang Z, Ma L, He Y, Fu P. Comparative metagenomic analysis of the vaginal microbiome in healthy women. *Synth Syst Biotechnol.* 2021;6(2):77–84. https://doi.org/10.1016/j.synbio.2021.04.002.
59. Bommana S, Richards G, Kama M, Kodimerla R, Jijakli K, Read TD, Dean D. Metagenomic Shotgun Sequencing of Endocervical, Vaginal, and Rectal Samples among Fijian Women with and without Chlamydia trachomatis Reveals Disparate Microbial Populations and Function across Anatomic Sites: a Pilot Study. *Microbiol Spectr.* 2022;10(3):e0010522. https://doi.org/10.1128/spectrum.00105-22.
60. Wrønding T, Vomstein K, Bosma EF, Mortensen B, Westh H, Heintz JE et al. Antibiotic-free vaginal microbiota transplant with donor engraftment, dysbiosis resolution and live birth after recurrent pregnancy loss: a proof of concept case study. *EClinicalMedicine.* 2023;61:102070. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102070.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **К.Р. Бахтияров**
Написание текста – **А.С. Зуева**
Обзор литературы – **Т.Д. Капырина, В.В. Дудурич, В.В. Радионова**
Анализ материала – **Т.Д. Капырина, А.С. Зуева**
Редактирование – **К.Р. Бахтияров**
Утверждение окончательного варианта статьи – **К.Р. Бахтияров**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Kamil R. Bakhtiyarov**
Text development – **Alina S. Zueva**
Literature review – **Tatyana D. Kapyrina, Vasilisa V. Dudurich, Victoria V. Radionova**
Material analysis – **Tatyana D. Kapyrina, Alina S. Zueva**
Editing – **Kamil R. Bakhtiyarov**
Approval of the final version of the article – **Kamil R. Bakhtiyarov**

Информация об авторах:

Бахтияров Камиль Рафаэльевич, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; doctorbah@mail.ru
Зуева Алина Сергеевна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; alina-zueva02@mail.ru
Дудурич Василиса Валерьевна, научный сотрудник мегафакультета «Науки о жизни», Национальный исследовательский университет ИТМО; 191002, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9; руководитель отдела метагеномных исследований, Лаборатория «СЕРБАЛАБ»; 199106, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 90, к. 2; vasilisadudurich@yandex.ru
Радионова Виктория Вадимовна, врач-репродуктолог, акушер-гинеколог, Клиника репродукции Ecofamily Clinic; 117393, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 68, к. 4; Md-radionova@mail.ru
Капырина Татьяна Дмитриевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; tatya-kapyri@yandex.ru

Information about the authors:

Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctorbah@mail.ru
Alina S. Zueva, Student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; alina-zueva02@mail.ru
Vasilisa V. Dudurich, Researcher at the Department "Life Sciences", ITMO University; 9, Lomonosov St., St Petersburg, 191002, Russia; Head of the Metagenomic Research Department, CERBALAB Laboratory; 90, Bldg. 2, Bolshoi Ave. of Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199106, Russia; vasilisadudurich@yandex.ru
Victoria V. Radionova, Reproductologist, Obstetrician-Gynecologist, Reproduction Clinic Ecofamily Clinic; 68, Bldg. 4, Profsoyuznaya St., Moscow, 117393, Russia; Md-radionova@mail.ru
Tatiana D. Kapyrina, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; tatya-kapyri@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-186

Оригинальная статья / Original article

Мультидисциплинарный подход при лечении гиперпластических заболеваний матки

Ю.Э. Доброхотова[1], А.Э. Маркаров[2], М.А. Пониманская[2], С.В. Апресян[1,3], С.А. Хлынова[1,2], В.И. Димитрова[2], С.А. Папоян[1,2], Э.А. Маркова[1,2], О.А. Слюсарева[2]✉, Lelechka.86@mail.ru

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

[2] Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

[3] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает второе место, эндометриоз – третье. Миома матки и эндометриоз относятся к числу наиболее распространенных заболеваний женских половых органов и встречаются у каждой 4–5-й гинекологической пациентки.

Цель. Усовершенствовать мультидисциплинарный подход в выборе тактики хирургического органосохраняющего лечения гиперпластических заболеваний матки с применением окклюзирующих методик.

Материалы и методы. В когортном проспективном сравнительном исследовании изучен мультидисциплинарный подход в выборе тактики хирургического органосохраняющего лечения гиперпластических заболеваний матки с применением окклюзирующих методик.

Результаты. Исследование показало, что при размерах миоматозных узлов > 4 см 2–5-го типа по классификации Figo пациенткам, не планирующим беременность, показано проведение эмболизации маточных артерий. При размерах миоматозных узлов от 6,0 до 8,0 см 2–6-го типа – лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий, при размерах миоматозных узлов от 8,0 до 12,0 см, расположенных в шеечно-перешеечной области и в области сосудистых пучков, – лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий, при размерах миоматозных узлов > 4 см с шеечным расположением 8-го типа – вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией общих подвздошных артерий. При размерах узлов аденомиоза от 4,0 до 6,0 см – удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом с временной окклюзией маточных артерий; при размерах узлов аденомиоза ⩾ 6,0 см – удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий.

Выводы. В лечении гиперпластических заболеваний матки оптимален мультидисциплинарный подход.

Ключевые слова: миома матки, эмболизация маточных артерий, временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий, временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий, узловая форма аденомиоза

Для цитирования: Доброхотова ЮЭ, Маркаров АЭ, Пониманская МА, Апресян СВ, Хлынова СА, Димитрова ВИ, Папоян СА, Маркова ЭА, Слюсарева ОА. Мультидисциплинарный подход при лечении гиперпластических заболеваний матки. *Медицинский совет*. 2024;18(5):158–171. https://doi.org/10.21518/ms2024-186.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multidisciplinary approach in the treatment of hyperplastic diseases of the uterus

Julia E. Dobrokhotova[1], Arnold E. Markarov[2], Maria A. Ponimanskaya[2], Sergey V. Apresyan[1,3], Svetlana A. Khlynova[1,2], Valentina I. Dimitrova[2], Simon A. Papoyan[1,2], Eleonora A. Markova[1,2], Olga A. Slyusareva[2]✉, Lelechka.86@mail.ru

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

[2] Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

[3] Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Uterine fibroids are ranked second and endometriosis is ranked third in the gynaecological pathology pattern. Uterine fibroids and endometriosis are among the most common diseases of the female genitalia and occur in every 4–5 gynaecological patients.

Aim. To improve a multidisciplinary approach to the choice of surgical organ-preserving treatment strategies in hyperplastic diseases of the uterus using occlusion techniques.

Materials and methods. A cohort prospective comparative study examined a multidisciplinary approach to the choice of surgical organ-preserving treatment strategies in uterine hyperplastic hysteropathies using occlusion techniques.

© Доброхотова ЮЭ, Маркаров АЭ, Пониманская МА, Апресян СВ, Хлынова СА, Димитрова ВИ, Папоян СА и др., 2024

Results. The study showed that uterine artery embolization is indicated if FIGO 2–5 fibroids' size is > 4 cm in patients who are not planning pregnancy. The laparoscopic myomectomy with temporary uterine artery occlusion is provided if FIGO 2–6 fibroids' size is from 6.0 to 8.0 cm, the laparoscopic myomectomy with temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries is the procedure of choice if fibroids' size is from 8.0 to 12.0 cm and they are located in the cervical-isthmus region and in areas of vascular bundles, and vaginal myomectomy with temporary balloon occlusion of the common iliac arteries is performed if FIGO 8 fibroids' size is > 4 cm and they are located in the cervix. If adenomyosis nodes' size is from 4.0 to 6.0 cm, they are removed using laparoscopic access with temporary occlusion of the uterine arteries; if adenomyosis nodes' size is ⩾ 6.0 cm, they are removed using laparoscopic access with temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries.
Conclusion. The multidisciplinary approach in the treatment of hyperplastic diseases of the uterus is regarded as optimal.

Keywords: uterine fibroids, uterine artery embolization, temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries, temporary balloon occlusion of the common iliac arteries, nodular form of adenomyosis

For citation: Dobrokhotova YuE, Markarov AE, Ponimanskaya MA, Apresyan SV, Khlynova SA, Dimitrova VI, Papoyan SA, Markova EA, Slyusareva OA. Multidisciplinary approach in the treatment of hyperplastic diseases of the uterus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):158–171. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-186.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современная женщина, живя в эпоху эколого-репродуктивного диссонанса, располагает ограниченными возможностями выполнить биологический сценарий ввиду сложившихся социокультурных особенностей – приоритетности карьеры, внебрачных отношений, позднего деторождения. На фоне готовности к материнству время рождения первого ребенка откладывается до возраста в 30–35 лет. При этом в типичных случаях, не принимая препаратов, подавляющих овуляцию, в течение репродуктивного периода женщина постоянно испытывает значительную функциональную нагрузку на яичники, что постепенно истощает физиологические возможности и разбалансирует гормональную регуляцию циклических процессов в репродуктивной системе, и система работает с «перегрузкой», что способствует развитию гиперпластических процессов матки. Также ранний половой дебют, инфекции, передаваемые половым путем, увеличение числа абортов также в свою очередь приводят к бесплодию. Более того, антропологи сообщают о новой типологии заболеваемости женщин в экономически развитой среде: репродуктивная система женщины эволюционно не приспособлена долго существовать вне беременности и лактации. С точки зрения биологии именно в отступлении от эволюционно сформированной репродуктивной программы кроется одна из ведущих причин глобального роста гинекологической заболеваемости во всем мире в текущем столетии. В первую очередь это относится к гиперпластическим и неопластическим болезням [1].

В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает второе место, эндометриоз – третье место [2]. Миома матки и эндометриоз относятся к числу наиболее распространенных заболеваний женских половых органов и встречаются у каждой 4–5-й гинекологической пациентки [3–8].

Следует отметить, что в репродуктивном возрасте миома матки и эндометриоз представляют собой социально значимую проблему, что обусловлено высокой их распространенностью среди молодых женщин, и не только оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни женщины, но и ограничивают ее репродуктивный потенциал, особенно при поздней постановке диагноза [9–12]. Известно, что миома матки диагностируется у каждой четвертой пациентки (23,5%) с бесплодием, при этом первичное бесплодие выявляется в 18–24% случаев, вторичное – в 25–56 [13], частота эндометриоза достигает среди женщин репродуктивного возраста 40%, ассоциирована с бесплодием неясного генеза – 60% [14–17]. Удельная частота эндометриоза тела матки (аденомиоза) в структуре генитального эндометриоза достигает 70–90% [18]. Некоторые авторы считают, что ретроцервикальный эндометриоз является особой разновидностью заболевания, более схожей с аденомиозом [19]. При обследовании пациенток с подозрением на аденомиоз чаще всего встречается его диффузная форма (80%) и гораздо реже – диффузно-узловая (10%).

Проблема выбора оптимального метода лечения миомы матки и узловой формы аденомиоза на сегодняшний день продолжает оставаться актуальной. В любом случае перед врачом стоит вопрос – как оптимизировать репродуктивную функцию женщины и улучшить качество жизни в результате терапии. Информируя пациентку о методах лечения, врач в каждом индивидуальном случае должен оценить эффективность, прогноз и риски медицинской интервенции [17, 20–22].

В настоящее время существуют следующие методы лечения миомы матки: консервативно-пластический: миомэктомии (лапаротомические, лапароскопические, гистерорезектоскопии); временно-регрессионный: (агонисты ГнРГ, мифепристон); стабильно-регрессионный («ишемический»): эмболизация маточных артерий (ЭМА), лапароскопическая окклюзия маточных артерий. Выбор хирургического метода лечения миомы матки, одного из самых распространенных гинекологических заболеваний, продолжает оставаться актуальным вопросом на стыке междисциплинарных отношений в современной медицине [13, 20]. В связи с этим большее внимание медицинского сообщества уделяется возможностям органосохраняющих технологий, в т. ч. включающих комбинацию альтернативных способов хирургического лечения,

с целью сохранения не только репродуктивной функции, но и исходного «качества» жизни [13, 20]. В последнее десятилетие в России, как и во многих зарубежных странах с высоким экономических уровнем развития, у женщин сформировалась потребность к реализации репродуктивного потенциала в более позднем возрасте. Близость расположения узлов к крупным сосудистым пучкам, особенно в случаях интралигаментарной и перешеечной локализации, серьезно ограничивает возможности миомэктомии из-за риска массивного кровотечения [13, 20].

К хирургическим методам профилактики кровопотери следует отнести как технику самой операции (выбор хирургического доступа, направление разреза миометрия, различные техники ушивания раны, применение лазера, аргона и электрокоагуляции), так и окклюзирующие сосудистые техники (временная окклюзия маточных артерий, ЭМА), временная окклюзия или временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий (ВПА)) [13, 21, 23–26]. Выполнение миомэктомии лапароскопическим доступом имеет ряд доказанных преимуществ, однако даже в руках квалифицированного хирурга представляет определенную сложность, особенно при больших размерах или «неудобном» расположении узлов. Для ликвидации этих недостатков и сохранения преимуществ лапароскопического доступа хирурги используют различные приемы. Особого внимания заслуживают методики: временной окклюзии ВПА (Патент РФ на изобретение №2407467) [23] и временной баллонной окклюзии ВПА (Патент РФ на изобретение №2663437) [26], т. к. они являются надежными и воспроизводимыми и позволяют достоверно снизить кровопотерю, вероятность переливания компонентов крови и сроки пребывания больных в стационаре, не оказывая значимого влияния на общую длительность операции [23–26]. Особого внимания заслуживает миомэктомия при шеечном расположении миоматозных узлов. Сложность удаления таких узлов, да даже и гистерэктомии связана с высоким риском кровотечения, связанного с особенностями кровоснабжения шейки матки, которая получает основное кровоснабжение от нисходящих ветвей маточных артерий и от восходящих ветвей влагалищных артерий, из влагалищных сплетений, поэтому при таком расположении миоматозных узлов применяется методика вагинальной миомэктомии с временной окклюзией общих подвздошных артерий (ОПА) (Патент РФ на изобретение №2777243) [27].

При узловых формах аденомиоза органосохраняющее хирургическое течение служит методом выбора, особенно у нерожавших женщин, поскольку позволяет восстановить нормальное анатомическое строение внутренних половых органов женщины и сохраняет способность к деторождению. Проводится лапароскопическое иссечение узлов с последующим восстановлением стенки матки. Операция при узловом аденомиозе относится к технически сложным вмешательствам, поскольку отсутствие капсулы и четких границ, отделяющих узел от миометрия, а также выделение самого узла сопряжено с трудностями. Усложняет ситуацию ригидность стенки матки вследствие воспалительного процесса, в результате чего при ушивании маточной стенки сопоставить раневую поверхность становится гораздо труднее в связи с высоким риском развития интраоперационного кровотечения в органе с развитой системой кровоснабжения [28–31]. С целью ликвидации этих недостатков используются методики: временной окклюзии ВПА [30] и временной баллонной окклюзии ВПА (Патент РФ на изобретение №2661701) [32], т. к. они являются надежными и воспроизводимыми и позволяют достоверно снизить кровопотерю, вероятность переливания компонентов крови и сроки пребывания больных в стационаре, уменьшить общую длительность операции [30, 32].

Цель исследования – усовершенствовать мультидисциплинарный подход в выборе тактики хирургического органосохраняющего лечения гиперпластических заболеваний матки с применением окклюзирующих методик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ». В когортное проспективное сравнительное исследование было включено 247 пациенток, перенесших органосохраняющее лечение: 222 по поводу симптомной миомы матки, и 25 – узловой формы аденомиоза с 01.01.2017 по 31.12.2022 г. Исследование не имело конфликта интересов и осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний.

Критерии включения в исследование: возраст 20–45 лет, средний 32,8 ± 6,5; пациентки с миомой матки или узловой формой аденомиоза, желание пациенток сохранить менструальную и репродуктивную функцию; отсутствие выраженной эндокринной и соматической патологии (бронхиальная астма, сахарный диабет и др.).

Критерии исключения из исследования: возраст старше 45 лет, онкологические заболевания, отягощенный соматический анамнез, воспалительные заболевания матки и придатков, заболевания печени, период беременности и лактации, наличие кровотечения неясной этиологии из влагалища, сочетанные гиперпластические процессы матки, непереносимость рентгеноконтрастного вещества.

В зависимости от вида предстоящего органосохраняющего лечения пациентки были разделены на группы (*табл. 1*).

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и морфологические методы исследования.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании: критерии включения/исключения; антропометрические данные; факт курения и употребления алкоголя; жалобы; анамнез; сопутствующие заболевания; общий осмотр; термометрия; гинекологический статус; УЗИ с допплерометрией; общеклинические лабораторные исследования и вид органосохраняющего оперативного лечения.

Клинико-анамнестический метод – изучение гинекологического анамнеза, особенности течения и длительности заболевания. Оценка соматического статуса с использованием визуальных и физикальных методов.

● ***Таблица 1.*** Дизайн исследования
● ***Table 1.*** Study design

Группа 1. Миома матки (n = 222)				Группа 2. Узловая форма аденомиоза (n = 25)	
Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4	Подгруппа 5	Подгруппа 6
ЭМА	Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий	Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА	Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА	Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий	Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА
120	60	30	12	15	10
Период наблюдения: 3,6, 12, 24, 36 мес. после лечения					

ЭМА – эмболизация маточных артерий; ОПА – общие подвздошные артерии; ВПА – внутренние подвздошные артерии.

Выраженность болевого синдрома у пациенток с миомой матки оценивали: по визуально-аналоговой шкале (Visual analog scale, VAS); у пациенток с узловой формой аденомиоза: по визуально-аналоговой шкале (Visual analog scale, VAS), цифровой рейтинговой шкале (Numerical rating scale, NRS) и шкале Бибероглу – Бермана (Biber-oglu and Behrman scale, B&B).

VAS – шкала для количественной оценки диспареунии, дисменореи и хронической тазовой боли. Пациентка сама определяла выраженность болевых ощущений, используя графическое изображение на бумажном носителе шкалы длиной 10 см (цена деления соответствует 1 баллу). Пациентки отмечали точку на этой линии: ее начало (нулевая точка) соответствовало отсутствию боли, диапазон от 1 до 4 см (1–4 балла) отражал незначительные болевые ощущения, 5–7 см – умеренные, от 8–10 – сильные.

NRS – шкала для оценки интенсивности боли в баллах (от 0 до 10), представляющая собой отрезок прямой линии длиной 10 см, с левой стороны которой находилась точка отсчета (боль отсутствовала – 0 баллов), а с правой – конечная (нестерпимая боль – 10 баллов).

По шкале B&B результаты оценивали по общей сумме баллов, определяемых самими пациентками, оценивающими болевые ощущения, вызванные эндометриозом, а также результаты гинекологического исследования, при котором врач определял болезненность и статическую гипералгезию. По степени тяжести: 1–2 балла – легкая; 3–5 баллов – средняя; 6–10 баллов – тяжелая; 11–15 баллов – очень тяжелая.

Качество жизни пациенток с узловой формой аденомиоза оценивали при помощи опросника (Endometriosis health profile 30, EHP-30), включающего 30 вопросов, позволяющих оценить: болевой синдром, жизненную активность, эмоциональную составляющую, социальное функционирование, самооценку. Для сравнения результатов опросов до и во время лечения учитывали количество отрицательных ответов: чем их было меньше, тем менее выраженными считали социальную дезадаптацию и ментальный дистресс.

Клиническое лабораторное обследование включало: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимию крови; коагулограмму; группу крови, резус-фактор; бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала.

Инструментальное обследование включало: трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза с допплерометрией. Объем матки вычисляли по формуле:

$$V_{матки} = L \times W \times H \times 0{,}523,$$

где Vматки – объем матки ($см^3$), L – длина матки, W – ширина матки, H – толщина (см) и 0,523 – постоянный коэффициент.

Материал для морфологического исследования забирался во время инвазивных методов диагностики (аспирационной биопсии эндометрия, гистероскопии, раздельного лечебно-диагностического выскабливания).

В первую группу было включено 222 пациентки, перенесшие хирургическое органосохраняющее лечение по поводу миомы матки.

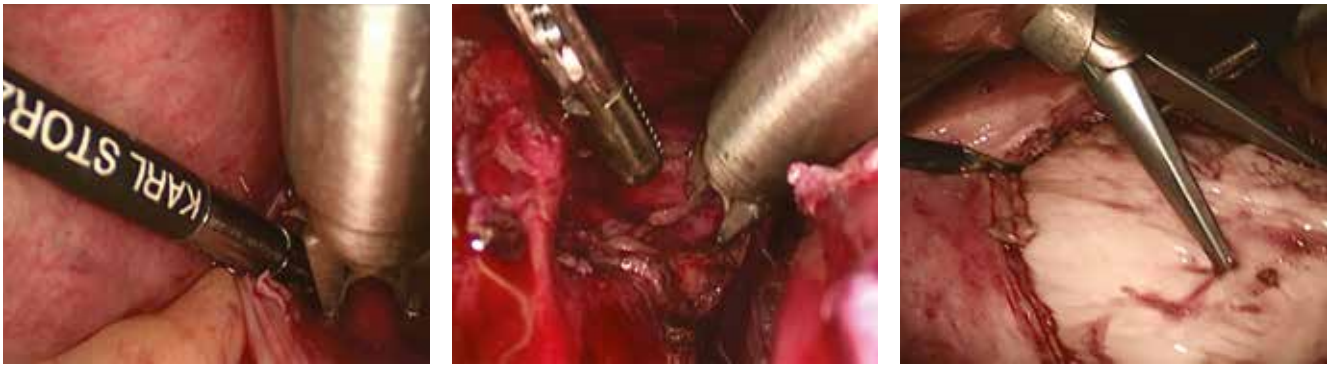
Пациенткам первой подгруппы (n = 120), не планирующим беременность, с миоматозными узлами 2–5-го типа по классификации Figo размерами > 4 см проведена селективная ЭМА с использованием частиц 700–900 микрон. На контрольных ангиограммах маточные артерии визуализировались только в проксимальных сегментах, внутриматочная артериальная сеть не контрастировалась.

В зависимости от клинических симптомов, размеров, количества, типа и локализации миоматозных узлов по классификации FIGO 2011 г., заинтересованности пациенток в репродуктивной функции 102 пациенткам, которые были разделены на 3 подгруппы, проведено органосохраняющее оперативное вмешательство.

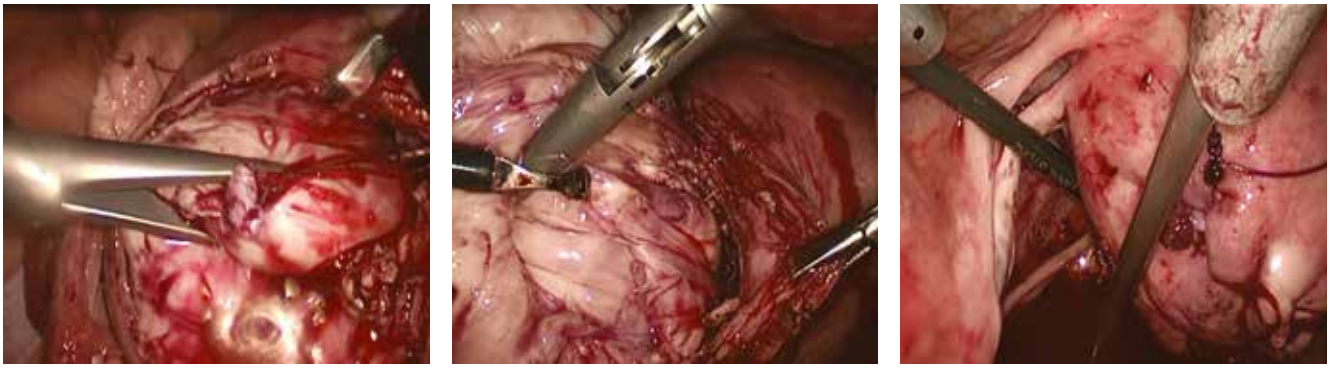
Пациенткам второй подгруппы (n = 60) с миоматозными узлами (МУ) 2–6-го типа по классификации Figo размерами 6 < МУ < 9 см проведена лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий [24]. Операции выполняли с помощью комплекта оборудования для эндоскопических операций фирмы Karl Storz с применением моно- и биполярных электродов (*рис. 1*).

Пациенткам третьей подгруппы (n = 30) с миоматозными узлами 2–6-го типа по классификации Figo размерами 8 < МУ < 12 см, расположенными в шеечно-перешеечной области и/или в области сосудистых пучков, проведена лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией внутренних подвздошных артерий по методике Патента РФ на изобретение №2663437 [26]. Операции выполняли с помощью комплекта оборудования для эндоскопических операций фирмы Karl Storz с применением моно- и биполярных электродов (*рис. 2*).

● ***Рисунок 1.*** Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий
● ***Figure 1.*** Laparoscopic myomectomy with temporary uterine artery occlusion



Временная окклюзия маточных артерий



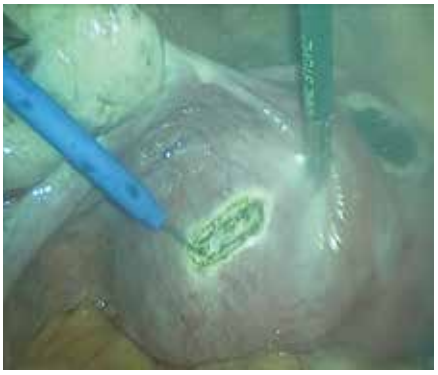
Энуклеация миоматозного узла

Ушивание дефектов миометрия

● ***Рисунок 2.*** Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий
● ***Figure 2.*** Laparoscopic myomectomy with temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries



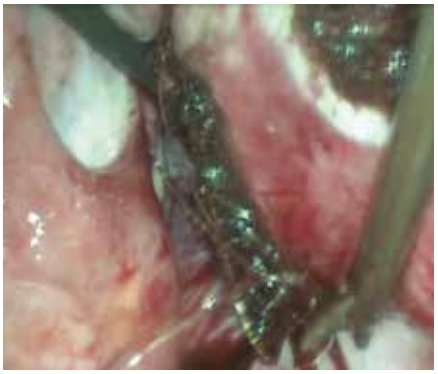
Баллон в левой внутренней подвздошной артерии



Разрез над миоматозным узлом



Энуклеация узла



Ушивание дефекта миометрия нитью V-Loe

Пациенткам четвертой подгруппы (n = 12) с шеечным расположением узлов 8-го типа по классификации Figo размерами > 4 см проведена вагинальная миомэктомия с временной окклюзией общих подвздошных артерий по методике Патента РФ на изобретение №2777243 (*рис. 3*) [27].

Основными параметрами эффективности лечения пациенток с миомой матки считали: изменения размеров матки и миоматозных узлов после ЭМА, изменение уровня гемоглобина по сравнению с исходными значениями, длительность оперативного лечения, объем интраоперационной кровопотери и потребность в интраоперационной и/или послеоперационной гемотрансфузии.

Во вторую группу было включено 25 пациенток, перенесших хирургическое органосохраняющее лечение по поводу узловой формы аденомиоза.

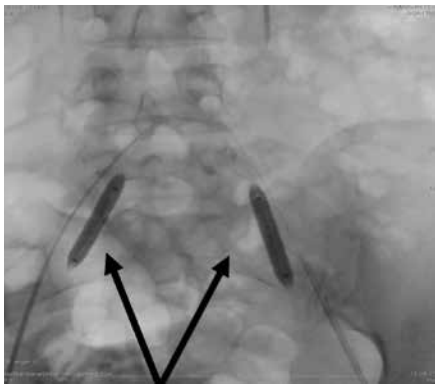
В зависимости от размеров, локализации аденомиом (АМ) и проведенного хирургического органосохраняющего лечения пациентки были разделены на две подгруппы: подгруппу пять (n = 15) с размерами аденомиом 4 < АМ < 6 см, которым

● ***Рисунок 3.*** Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией общих подвздошных артерий

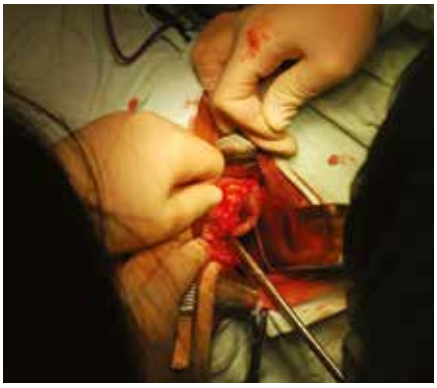
● ***Figure 3.*** Vaginal myomectomy with temporary balloon occlusion of the common iliac arteries



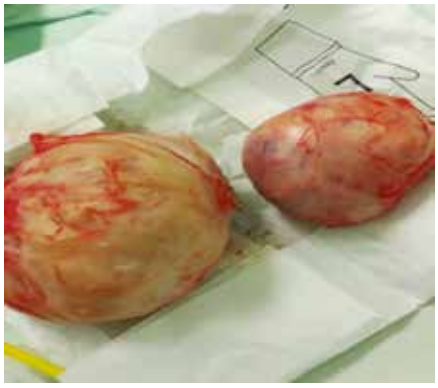
УЗ-картина миомы матки с шеечным расположением узла



Временная баллонная окклюзия ОПА



Вагинальная миомэктомия



Удаленные миоматозные узлы

было проведена лапароскопическая аденомиомэктомия с временной окклюзией маточных артерий; подгруппу шесть (n = 10) с размерами аденомиом АМ > 6 см – проведена лапароскопическая аденомиомэктомия с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий по методике Патента РФ на изобретение №2661701 [32].

Основными параметрами эффективности комплексного лечения узловой формы аденомиоза считали: изменение уровня гемоглобина по сравнению с исходными значениями, длительность оперативного лечения и объем интраоперационной кровопотери и потребность в интраоперационной и/или послеоперационной гемотрансфузии, изменения интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (Visual analog scale, VAS), цифровой рейтинговой шкале (Numerical rating scale, NRS) и шкале Биберoглу – Бермана (Biber-oglu and Behrman scale, B&B); улучшения качества жизни.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95% доверительный интервал. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения заболевания.

Возраст обследуемых женщин от 20 до 45 лет и составил 32,8 ± 5,6 лет. При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий в менархе и начале половой жизни, индексе массы тела, длительности заболевания, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний (*табл. 2*).

При сборе анамнеза у 10 (4,5%) женщин миома матки носила бессимптомное течение, 95,5% пациенток беспокоил болевой синдром, у 91% отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных маточных кровотечений и у 88% эти жалобы сочетались. В итоге у 212 пациенток из 222 был в разной степени выражен болевой синдром. У 25 (100%) пациенток второй группы был в разной степени выражен болевой синдром при оценке по шкалам VAS, NRS, B&B, у 92% отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных маточных кровотечений, и у 88% эти жалобы сочетались.

Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по шкалам VAS, NRS, B&B (*табл. 3*).

У пациенток с миомой матки при оценки болевого синдрома по шкале VAS установлено, что у пациенток первой подгруппы болевой синдром более выражен во время менструации, во второй и третьей подгруппе интенсивность болевого синдрома отмечалась от умеренной до сильной. У пациенток четвертой подгруппы интенсивность болевого синдрома достоверно была выше по сравнению с другими подгруппами по шкале VAS ХТБ. При оценке интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B у пациенток второй группы установлено, что болевой синдром сильнее был выражен у пациенток второй подгруппы (<0,05), у 7 пациенток этой группы отмечалась сильная боль, которая доставляла сильный дискомфорт.

Длительность заболевания в исследуемых группа с момента выявления составила от 2 до 10 лет.

Гинекологический анамнез в первой группе был отягощен у 106 (47,7%) пациенток, у 48 из них отмечались заболевания шейки матки, у 35 – воспалительные заболевания органов малого таза, гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе у 37. Во второй группе – у 9 (36%): у 5 из них – заболевания шейки матки, у 6 – воспалительные заболевания органов малого таза.

Соматический анамнез у пациенток первой группы был отягощен у 195 (87,8%) пациенток: у 135 (69,2%)

● ***Таблица 2.*** Медико-социальная характеристика пациенток исследуемых групп
● ***Table 2.*** Medical and social characteristics of patients in the study groups

Параметры	Группы					
	Группа 1. Миома матки (n = 222)				Группа 2. Узловая форма аденомиоза (n = 25)	
	Подгруппа 1 ЭМА (n = 120)	Подгруппа 2 Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 60)	Подгруппа 3 Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 30)	Подгруппа 4 Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 12)	Подгруппа 5 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий (n = 15)	Подгруппа 6 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)
Возраст, годы (M ± m)	38 ± 1,38	27 ± 2,4	31 ± 3,6	36 ± 2,5	31 ± 3,8	34 ± 5,4
Индекс массы тела, кг/м^2 (M ± m)	30,0 ± 1,2	24 ± 3,5	25 ± 2,8	22 ± 3,2	26 ± 2,2	24 ± 3,4
Менархе, годы (M ± m)	13 ± 2,2	13 ± 2,8	13 ± 1,6	14 ± 2,8	13 ± 2,2	13 ± 2,6
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	18 ± 1,2	17 ± 2,2	16 ± 2,2	18 ± 3,2	17 ± 2,4	18 ± 3,2
Характеристика менструальной функции n (%): • не нарушена • нарушена	 4 (3,3) 116 (96,7)	 6 (10,0) 54 (90,0)	 5 (16,7) 25 (83,3)	 5 (41,7) 7 (58,3)	 2 (13,3) 13 (86,7)	 10 (100,0)
Болевой синдром, n (%): Шкалы: VAS: • слабая • умеренная • сильная NRS • слабая • умеренная • сильная B&B: • легкая • средняя • тяжелая • очень тяжелая	116 (96,7) 14 (12,1) 84 (72,4) 18 (15,5)	54 (90,0) 10 (18,6) 22 (40,7) 22 (40,7)	30 (100) 8 (26,7) 15 (50,0) 7 (23,3)	12 (100) 3 (25,0) 6 (50,0) 3 (25,0)	15 (100) - 6 (50,0) 6 (50,0) - 6 (50,0) 6 (50,0) - 6 (50,0) 3 (25,0) 3 (25,0)	10 (100) - 1 (12,5) 7 (87,5) - 1 (12,5) 7 (87,5) - 1 (12,5) 4 (50,0) 3 (37,5)
Длительность заболевания (M ± m), лет	4,8 ± 2,4	4,4 ± 2,6	5,5 ± 1,8	5,4 ± 2,6	4,8 ± 2,5	5,4 ± 3,6
Беременность и ее исходы: • Роды, n (%) • Артифициальные аборты, n (%) • Выкидыш, n (%) • Внематочная беременность, n (%)	 120 (100) 48 (40,0) 14 (11,7) 8 (6,7)	 20 (33,3) 9 (15,0) 10 (16,6) 6 (10,0)	 10 (33,3) 4 (13,3) 5 (16,6) 4 (13,3)	 6 (50,0) 4 (33,3) 5 (41,6) 2 (16,6)	 5 (33,3) 4 (26,7) 6 (40,0) 4 (26,7)	 3 (30,0) 4 (40,0) 4 (40,0) 2 (20,0)
Сопутствующие гинекологические заболевания, n (%)	68 (56,7)	24 (40,0)	10 (30,0)	4 (33,3)	5 (33,3)	4 (40,0)
Бесплодие, n (%): • первичное • вторичное	 - 35 (29,2)	 24 (40,0) 36 (60,0)	 10 (33,3) 14 (46,7)	 1 (8,3) 5 (41,7)	 6 (40,0) 10 (66,7)	 2 (20,0) 7 (70,0)
Соматические заболевания, n (%)	101 (84,2)	56 (93,3)	28 (93,3)	10 (83,3)	15 (100,0)	10 (100,0)

ЭМА – эмболизация маточных артерий; ВПА – внутренние подвздошные артерии; ОПА – общие подвздошные артерии.

Таблица 3. Интенсивность болевого синдрома в исследуемых группах до лечения
Table 3. Intensity of the pain syndrome in the study groups before treatment

Параметры	Группы					
	Группа 1. Миома матки (n = 222)				Группа 2. Узловая форма аденомиоза (n = 25)	
	Подгруппа 1 ЭМА (n = 120)	Подгруппа 2 Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 60)	Подгруппа 3 Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 30)	Подгруппа 4 Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 12)	Подгруппа 5 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий (n = 15)	Подгруппа 6 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)
VAS, дисменорея, баллы	64,7 ± 5,8	53,07 ± 4,4	63,6 ± 4,4	36,6 ± 5,4*	73,6 ± 4,4	80,6 ± 6,4*
VAS, диспареуния, баллы	34,5 ± 4,7	40,07 ± 3,2	58,3 ± 7,5	67,5 ± 3,5*	68,3 ± 7,5	74,6 ± 5,4*
VAS, ХТБ, баллы	40,4 ± 6,4	44,4 ± 4,6	60,5 ± 5,8	68,3 ± 4,6*	66,5 ± 5,8	76,9 ± 4,8*
NRS, баллы					6,8 ± 1,4	7,98 ± 0,7*
B&B, баллы					6,0 ± 0,9	8,0 ± 0,8*

ЭМА – эмболизация маточных артерий; ВПА – внутренние подвздошные артерии; ОПА – общие подвздошные артерии.
* p < 0,05, достоверные отличия между группами.

выявлена постгеморрагическая анемия, у 23 – ожирение, у 36 – заболевание желудочно-кишечного тракта и у 14 – заболевания сердечно-сосудистой системы. У пациенток второй группы соматический анамнез отягощен у 25 (100%): у всех диагностирована постгеморрагическая анемия, у 2 – ожирение, у 6 – заболевание желудочно-кишечного тракта и у 2 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови у обследуемых пациенток уровень гемоглобина – от 90 до 136 г/л (средний 110 ± 15,6 г/л), число лейкоцитов, тромбоцитов в пределах органов нормы.

В биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено.

При аспирационной биопсии эндометрия на 5–7-й день менструального цикла патологии эндометрия не выявлено.

В первой группе при УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 6 до 16 нед. (среднее 12 ± 4,1), объем матки от 78,45 до 1706,6 см^3 (средний объем 823,7 ± 52,1), количество миоматозных узлов от 1 до 6 (2,4 ± 0,6), наибольший линейный размер миоматозных узлов от 4 до 11 см (средний 6,5 ± 2,4). Во второй группе пациенток размеры матки соответствовали сроку от 9 до 16 нед. (среднее 12 ± 3,1), объем матки от 457,8 до 1724,4 см^3 (средний объем 839,6 ± 83,8), количество узлов от 1 до 3 (1,5 ± 0,5), наибольший линейный размер узлов аденомиоза от 4 до 10 см (средний 5,8 ± 1,4) (*табл. 4*).

В зависимости от размеров, типа и локализации миоматозных узлов по классификации FIGO 2011 г., заинтересованности в репродуктивной функции 102 пациенткам проведено хирургическое органосохраняющее лечение. 120 пациенткам, не заинтересованным в беременности, – ЭМА. Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий проведена 60 пациенткам с размерами миоматозных узлов от 6,0 до 8,0 см 2–6-го типа по классификации FIGO 2011 г.

Длительность оперативного вмешательства 70 ± 15 мин, интраоперационная кровопотеря – 200 ± 100 мл, но применение данного способа может быть ограничено в случае «неудобного» расположения миоматозных узлов: в области сосудистых пучков, в шеечно-перешеечной области, в случае невозможности клепирования маточных артерий или в том случае, когда это не принесет желаемого технического результата. В связи с этим 30 пациенткам с размерами миоматозных узлов от 8,0 до 12,0 см, расположенных в шеечно-перешеечной области и в области сосудистых пучков, проведена лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий по методике Патента РФ на изобретение №2663437. Преимущества данной методики заключаются в сокращении времени оперативного малоинвазивного вмешательства, уменьшении объема интраоперационной кровопотери, улучшении формирования рубца на матке в связи с хорошим сопоставлением тканей на «бескровной» матке, уменьшении возможности возникновения послеоперационных осложнений, снижении риска развития спаечной болезни, а самое главное, сохранении репродуктивной функции и отсутствии значимых косметических дефектов. Вагинальная миомэктомия с временной окклюзией общих подвздошных артерий (ОПА) проведена 12 пациенткам с шеечной миомой матки по методике Патента РФ на изобретение №2777243.

В зависимости от клинических симптомов, размеров и локализации узлов аденомиоза, заинтересованности пациенток в репродуктивной функции 25 пациенткам проведено органосохраняющее оперативное вмешательство: 15 пациенткам, у которых размеры узлов аденомиоза от 4,0 до 6,0 см, проведено удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом с временной окклюзией маточных артерий; 10 пациенткам, у которых размеры узлов аденомиоза ⩾ 6,0 см, – удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом с временной баллонной

● ***Таблица 4.*** Исходные УЗ-характеристики матки и миоматозных узлов аденомиоза
● ***Table 4.*** Baseline ultrasound assessments of uterus and myoma adenomyosis nodes

Параметры	Группы											
	Группа 1. Миома матки (n = 222)								Группа 2. Узловая форма аденомиоза (n = 25)			
	Подгруппа 1 ЭМА (n = 120)		Подгруппа 2 Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 60)		Подгруппа 3 Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 30)		Подгруппа 4 Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 12)		Подгруппа 5 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий (n = 15)		Подгруппа 6 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)	
	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ
Наибольший линейный размер матки, см	13,1	8,6–17,4	13,2	9,0–17,6	15,0	13,5–16,5	7,0	6,0–8,0	10,8	9,8–11,8	14,4	12,9–15,8
Объем матки, $см^3$	918,1	888,7–948,7	1033,3	948,8–1129,1	1427,8	1149,0–1706,6	109,8	78,45–141,15	556,9	457,8–676,0	1402,6	1080,7–1724,4
Количество миоматозных узлов/узлов аденомиоза	2	1–3	4	2–6	2	1–3	2	1–3	2,2	1,16–3,23	1	1–1
Наибольший линейный размер доминирующего миоматозного узла/узла аденомиоза, см	6,4	4,3–8,5	7,8	5,7–9,9	9,5	8,0–11,0	8,4	7,6–9,2	4,6	3,9–5,3	8,4	6,9–9,8

ЭМА – эмболизация маточных артерий; ВПА – внутренние подвздошные артерии; ОПА – общие подвздошные артерии.

окклюзией ВПА. Баллонная окклюзия ВПА составила 80 ± 20,8 мин. При лапароскопическом вмешательстве у 25 (100%) пациенток независимо от группы диагностирован различной стадии наружный генитальный эндометриоз.

Интраоперационных и послеоперационных осложнений у прооперированных больных не отмечалось (*табл. 5*).

У пациенток первой группы первой, второй, третьей и четвертой подгруппы спустя 3 мес. после хирургического лечения происходила трансформация интенсивности болевого синдрома по шкалам (VAS, дисменорея; VAS, диспареуния; VAS, ХТБ): с «умеренного» до незначительного, а через 6 мес. пациентки его не отмечали; и из «сильного» в «умеренный» спустя 3 мес. и до незначительного спустя 6 мес. после лечения.

У пациенток второй группы пятой подгруппы через 3 мес. после хирургического лечения наблюдалось статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома по всем шкалам (VAS, дисменорея; VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS, B&B). При этом болевой синдром уменьшился до незначительного уже через 3 мес. после начала проведенного лечения. Спустя 6 мес. пациентки практически не замечали наличие незначительной боли. У пациенток шестой подгруппы через 3 мес. после лапароскопического удаления узлов аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА происходила трансформация интенсивности болевого синдрома из «сильного» в «умеренный» по шкалам VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS, B&B, а по шкале VAS, дисменорея, из «сильного» в «слабый». Через 6 мес. после комплексного лечения происходило дальнейшее уменьшение интенсивности болевого синдрома до «незначительного» по всем шкалам (*табл. 6*).

В клиническом анализе крови у 135 (69,2%) пациенток первой группы и у 25 (100%) второй группы диагностирована постгеморрагическая анемия. Применение окклюзирующих методик при хирургическом лечении миомы матки и узловых форм аденомиоза значительно снизило объем интраоперационной кровопотери, что не потребовало гемотрансфузии интраоперационно и в послеоперационном периоде и способствовало более быстрому восстановлению и нормализации показателей гемоглобина (*табл. 7*).

При анализе динамики уменьшения размеров матки после ЭМА выявлено, что спустя 24 мес. объем матки уменьшился на 75%, линейный размер наибольшего миоматозного узла – на 65% (*табл. 8*).

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с современной тенденцией к планированию беременности в более позднем репродуктивном периоде увеличивается доля пациенток с гинекологической патологией, в т. ч. и с гиперпластическими процессами матки. Учитывая высокую частоту выявления заболевания и возрастающую потребность женщин в решении репродуктивных проблем, следует отметить, что органосохраняющее лечение при миоме матки и узловой форме аденомиоза является одним из приоритетных направлений гинекологии [33–35]. Предпочтительным доступом при проведении хирургического лечения пациенток с миомой матки и аденомиозом является лапароскопический. Миомэктомия у таких пациенток нередко бывает сопряжена с техническими сложностями, связанными с размерами матки и миоматозных узлов, их локализацией,

● ***Таблица 5.*** Интраоперационные и послеоперационные параметры в исследуемых группах
● ***Table 5.*** Intraoperative and postoperative parameters in the study groups

Параметры	Группы					
	Группа 1. Миома матки (n = 222)				Группа 2. Узловая форма аденомиоза (n = 25)	
	Подгруппа 1 ЭМА (n = 120)	Подгруппа 2 Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 60)	Подгруппа 3 Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 30)	Подгруппа 4 Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 12)	Подгруппа 5 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий (n = 15)	Подгруппа 6 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)
Длительность операции (M ± m), мин	40 ± 10,0	70 ± 15	45 ± 15	35 ± 10	100 ± 28,0	90 ± 26,0
Общая кровопотеря (M ± m), мл	-	300 ± 100	100 ± 50	80 ± 30	310 ± 150	250 ± 100
Длительность госпитализации (M ± m), сут.	2,5 ± 0,5*	2,7 ± 0,8	2,8 ± 0,7	2,5 ± 0,7	2,9 ± 1,0	3,0 ± 1,0

ЭМА – эмболизация маточных артерий; ВПА – внутренние подвздошные артерии; ОПА – общие подвздошные артерии.
* p < 0,05, достоверные отличия между группами.

● ***Таблица 6.*** Динамика интенсивности болевого синдрома после лечения в исследуемых группах
● ***Table 6.*** Changes in pain intensity after treatment in the study groups

Параметры				VAS, дисменорея, баллы	VAS, диспареуния, баллы	VAS, ХТБ, баллы	NRS, баллы	B&B, баллы
Группы	Группа 1. Миома матки (n = 222)	Подгруппа 1 ЭМА (n = 120)	До лечения	64,7 ± 5,8	34,5 ± 4,7	40,4 ± 6,4	–	
			Через 3 мес.	24,2 ± 5,8*	5,57 ± 1,3*	7,2 ± 2,0*		
			Через 6 мес.	1,2 ± 0,4*	0,8 ± 0,3*	0,6 ± 0,2*		
		Подгруппа 2 Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 60)	До лечения	53,07 ± 4,4	40,07 ± 3,2	44,4 ± 4,6	–	
			Через 3 мес.	12,6 ± 0,4*	12,6 ± 2,2*	11,4 ± 1,4*		
			Через 6 мес.	0,6 ± 0,2*	0,8 ± 0,2*	1,2 ± 0,3*		
		Подгруппа 3 Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 30)	До лечения	63,6 ± 4,4	58,3 ± 7,5	60,5 ± 5,8	–	
			Через 3 мес.	19,6 ± 4,3*	15,6 ± 2,2*	11,4 ± 2,4*		
			Через 6 мес.	4,5 ± 1,1*	2,69 ± 0,8*	1,2 ± 0,3*		
		Подгруппа 4 Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 12)	До лечения	36,6 ± 5,4	67,5 ± 3,5	68,3 ± 4,6	–	
			Через 3 мес.	10,6 ± 2,3*	11,6 ± 2,2*	10,4 ± 1,4*		
			Через 6 мес.	1,5 ± 0,1*	1,69 ± 0,8*	1,2 ± 0,3*		
	Группа 2. Узловая форма аденомиоза (n = 25)	Подгруппа 5 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий (n = 15)	До лечения	73,6 ± 4,4	68,3 ± 7,5	66,5 ± 5,8	6,8 ± 1,4	6,0 ± 0,9
			Через 3 мес.	29,6 ± 5,4*	19,6 ± 3,2*	21,4 ± 2,4*	2,7 ± 0,7*	2,8 ± 0,6*
			Через 6 мес.	8,5 ± 1,4*	6,69 ± 1,4*	8,2 ± 2,3*#	0,9 ± 0,1*	0,5 ± 0,2*
		Подгруппа 6 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)	До лечения	80,6 ± 6,4	74,6 ± 5,4	76,9 ± 4,8	7,98 ± 0,7	8,0 ± 0,8
			Через 3 мес.	31,6 ± 5,4*	53,2 ± 6,5*	52,4 ± 6,4*	5,12 ± 1,4*	4,9 ± 0.9*
			Через 6 мес.	11,3 ± 2,6*	22,6 ± 4,4*	29,6 ± 4,5*	2,1 ± 0,9*	2,6 ± 1,4*

ЭМА – эмболизация маточных артерий; ВПА – внутренние подвздошные артерии; ОПА – общие подвздошные артерии.
* p < 0,05, достоверные отличия между группами.

● ***Таблица 7.*** Динамика показателей гемоглобина у пациенток с постгеморрагической анемией
● ***Table 7.*** Changes in haemoglobin levels in patients with posthemorrhagic anemia

Параметры	Группы											
	Группа 1. Миома матки (n = 222)								Группа 2. Узловая форма аденомиоза (n = 25)			
	Подгруппа 1 ЭМА (n = 120)		Подгруппа 2 Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией маточных артерий (n = 60)		Подгруппа 3 Лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 30)		Подгруппа 4 Вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА (n = 12)		Подгруппа 5 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий (n = 15)		Подгруппа 6 Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА (n = 10)	
	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ
До лечения	100	88,6–111,4	110	98,6–121,4	100	88,6–111,4	110	104,1–115,9	100	88,6–111,4	96	86,4–105,6
Через 3 мес.	118	111,6–124,4	118	109,3–126,7	118	111,6–124,4	120	111,4–128,6	116	109,6–122,4	114	107,3–120,7
Через 6 мес.	126	121,6–130,4	120	113,5–126,5	126	121,6–130,4	126	121,6–130,4	126	121,6–130,4	120	113,5–126,5

ЭМА – эмболизация маточных артерий; ВПА – внутренние подвздошные артерии; ОПА – общие подвздошные артерии.

● ***Таблица 8.*** УЗ-характеристика матки и миоматозных узлов после эмболизации маточных артерий
● ***Table 8.*** Ultrasound assessment of uterus and unterine fibroids after embolization of the uterine arteries

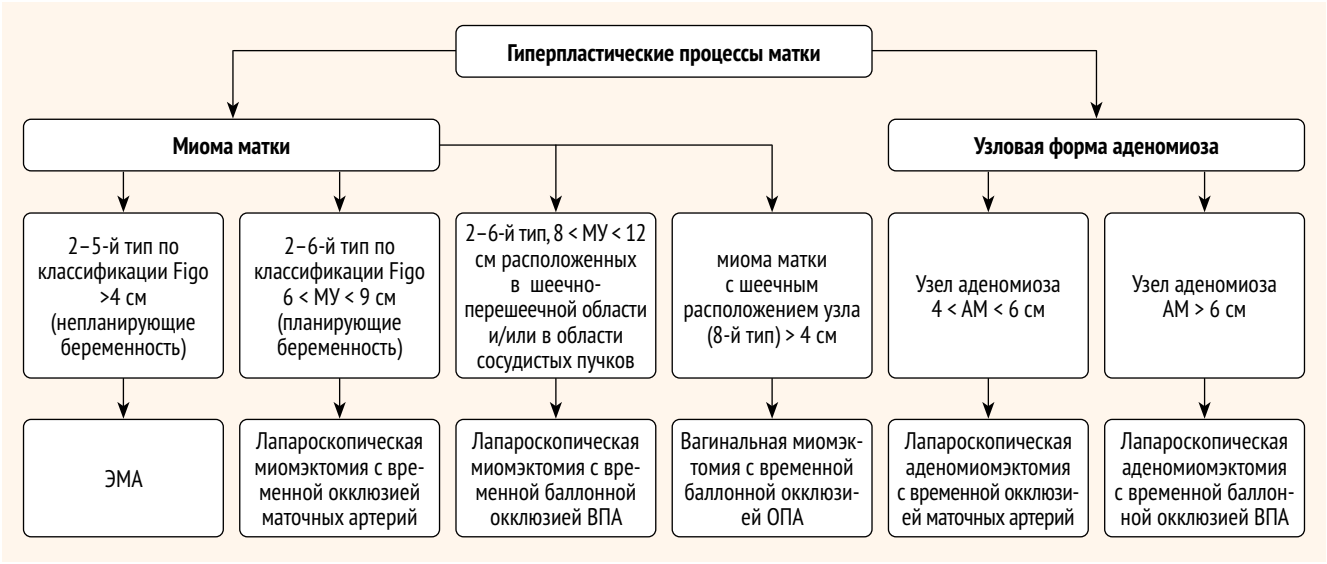
Параметр		Подгруппа 1. ЭМА (n = 120)	
		M	95% ДИ
До лечения	Наибольший линейный размер матки, см	13,1	8,6–17,4
	Объем матки, см^3	918,1	888,7–948,7
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	6,4	4,3–8,5
Через 3 мес.	Наибольший линейный размер матки, см	11,4	9,3–13,5
	Объем матки, см^3	755,1	705,9–802,4
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	6,0	4,5–7,5
Через 6 мес.	Наибольший линейный размер матки, см	11,0	9,5–12,5
	Объем матки, см^3	629,1	590,3–667,7
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	5,9	4,4–7,3
Через 12 мес.	Наибольший линейный размер матки, см	10,4	9,0–11,8
	Объем матки, см^3	546,5	501,6–625,9
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	5,7	5,2–6,2
Через 24 мес.	Наибольший линейный размер матки, см	8,0	6,5–9,5
	Объем матки, см^3	226,7	198,9–266,4
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	3,0	2,5–3,5

повышенной кровоточивостью тканей, а также со степенью резвившейся постгеморрагической анемии [36]. Несмотря на наличие широкого выбора спектра окклюзирующих малоинвазивных и рентгенэндоваскулярных методик, используемых при лечении миомы матки, существует необходимость в подборе хирургического вмешательства под «конкретную» пациентку, с учетом размеров, локализации миоматозных узлов, репродуктивных планов, сопутствующей гинекологической и соматической патологии. При органосохраняющем лечении узловых форм аденомиоза выполняется лапароскопическое иссечение узлов, что сопряжено с выраженными техническими трудностями за счет ригидности стенки матки и значительной интраоперационной кровопотери. Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий и временной баллонной окклюзией ВПА остается приоритетным и наименее травматичным методом воздействия на ткани матки.

Проанализированы результаты хирургического органосохраняющего лечения миомы матки и узловой формы аденомиоза с применением современных окклюзирующих и рентгенэндоваскулярных методик, которые продемонстрировали достоверное уменьшение менструальной кровопотери, интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B в послеоперационном периоде, что способствовало улучшению качества жизни пациенток, а значительное уменьшение интраоперационной кровопотери и длительности оперативного вмешательства способствовало быстрому восстановлению и ранней выписки из стационара. На основании полученных результатов разработан алгоритм тактики хирургического лечения пациенток с гиперпластическими процессами матки (*рис. 4*).

При размерах миоматозных узлов > 4 см 2–5-го типа по классификации Figo непланирующим беременность показано проведение ЭМА. При размерах миоматозных узлов от 6,0 до 8,0 см 2–6-го типа по классификации FIGO 2011 г. показано проведение лапароскопической миомэктомии с временной окклюзией маточных артерий. При размерах миоматозных узлов от 8,0 до 12,0 см, расположенных в шеечно-перешеечной области и в области сосудистых

● ***Рисунок 4.*** Алгоритм хирургического лечения гиперпластических процессов матки
● ***Figure 4.*** Algorithm for surgical treatment of hyperplastic processes of the uterus



пучков, показана лапароскопическая миомэктомия с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий. При размерах миоматозных узлов > 4 см с шеечным расположением 8-го типа – вагинальная миомэктомия с временной баллонной окклюзией ОПА.

При размерах узлов аденомиоза от 4,0 до 6,0 см – удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом с временной окклюзией маточных артерий; при размерах узлов аденомиоза ⩾ 6,0 см – удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом с временной баллонной окклюзией ВПА.

ВЫВОДЫ

Индивидуальный мультидисциплинарный подход с учетом возраста, состояния овариального резерва, размеров, локализации гиперпластических образований матки позволил разработать алгоритм хирургического лечения для каждой фертильной женщины с целью достижения желанной беременности.

Поступила / Received 05.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2024
Принята в печать / Accepted 26.02.2024

Список литературы / References

1. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Кавтеладзе ЕВ, Шустова ВБ, Цораева ЮР и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. *Трудный пациент*. 2019(1-2):17:6–12. https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001.
Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Kavteladze EV, Shustova VB, Tsoraeva YuR et al. Infertility, associated with endometriosis: from legend to harsh reality. *Trudnyi Patsient*. 2019(1-2):17:6–12. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001.
2. Хашукоева АЗ, Агаева МИ, Дугиева МЗ, Ермилова КА, Сухова ТН. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ. *Медицинский совет*. 2017;(13):3–7. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-138-142.
Khashukoeva AZ, Agaeva MI, Dugieva MZ, Ermilova KA, Sukhova TN. Increase of chances of pregnancy after myomectomy in ART programs. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):3–7. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-138-142.
3. Андреева ЕН, Рябинкина ТС, Рыжова ТЕ. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки. *Status Praesens*. 2016;31(2):41–50. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2016/magazine/SP_31.pdf.
Andreeva EN, Ryabinkina TS, Ryzhova TE. The Ministry of Health strongly recommends. Review of the new clinical protocol for diagnosis and treatment of uterine myoma. *Status Praesens*. 2016;31(2):41–50. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2016/magazine/SP_31.pdf.
4. Радзинский ВЕ, Тотчиев ГФ. *Миома матки: курс на органосохранение: информационный бюллетень*. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2014. 24 с.
5. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, Brocks M, Dune T, Cohen LS. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1951–1957. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.017.
6. Baird DD, Harmon QE, Upson K, Moore KR, Barker-Cummings C, Baker S et al. A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(11):907–915. https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5277.
7. Меджидова АМ, Эседова АЭ. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):89–98. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-10.
Medzhidova AM, Esedova AE. Topical issues of diagnosis and treatment of infertility in women with internal genital endometriosis. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):89–98. (In Russ.) https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-10.
8. Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Роль современной гормономодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2011;17(6):66–77. Режим доступа: https://elibrary.ru/pyrbcf.
Adamyan LV, Andreeva EN. The role of modern hormone modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;17(6):66–77. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/pyrbcf.
9. Ярмолинская МИ, Русина ЕИ, Хачатурян АР, Флорова МС. Клиника и диагностика генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(5):4–21. https://doi.org/10.17816/JOWD6554-21.
Yarmolinskaya MI, Rusina EI, Khachaturyan AR, Florova MS. Clinical picture and diagnosis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):4–21. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/JOWD6554-21.
10. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003857. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003857.pub4.
11. Татарова НА, Линде ВА, Аракелян БВ, Резник МВ, Тарасенкова ВА, Собакина ДА, Айрапетян МС. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(13):10–16. Режим доступа: https://elibrary.ru/nbmkly.
Tatarova NA, Linde VA, Arakelyan BV, Reznik MV, Tarasenkova VA, Sobakina DA, Ayrapetyan MS. Uterine Fibroids Etiopathogenesis Issues and Opportunities of Conservative Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(13):10–16. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/nbmkly.
12. Джамалутдинова КМ, Козаченко ИФ, Гус АИ, Адамян ЛВ. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза. *Акушерство и гинекология*. 2018;(1):29–34. https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34.

Djamalutdinova KM, Kozachenko IF, Gus AI, Adamyan LV. Modern aspects of the pathogenesis and diagnosis of adenomyosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(1):29–34. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34.
13. Щеголев АИ, Быков АГ, Туманова УН, Павлович СВ. Эндометриоз и развитие опухолей. *Акушерство и гинекология*. 2016;(11):49–56. https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56.
Schegolev AI, Bykov AG, Tumanova UN, Pavlovich SV. Endometriosis and the development of tumors. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(11):49–56. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56.
14. Майскова ИЮ, Майсков ВВ, Решетин ВВ, Степанова НВ, Сергейчук ОВ, Шарапова ОВ, Шалаев ОН. Роль ЭМА при выполнении миомэктомии вагинальным доступом у пациенток репродуктивного возраста. *Трудный пациент*. 2017;15(1-2):16–19. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-ema-pri-vypolnenii-miomektomii-vaginalnym-dostupom-u-patsientok-reproduktivnogo-vozrasta/viewer.
Mayskova IYu, Mayskov VV, Reshetin VV, Stepanova NV, Sergeichuk OV, Sharapova OV, Shalaev ON. The role of UAE in performing vaginal miomectomy in patient of reproductive age. *Trudnyi Patsient*. 2017;15(1-2):16–19. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-ema-pri-vypolnenii-miomektomii-vaginalnym-dostupom-u-patsientok-reproduktivnogo-vozrasta/viewer.
15. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):471–479. https://doi.org/10.1002/uog.8900.
16. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(3):273–277. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.003.
17. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak N, Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):753–760. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.008.
18. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА, Демура ТА, Демура СА. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):10–13. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Aktivnyi-i-neaktivnyi-adenomioz-voprosy-patogeneza-i-patogeneticheskoi-terapii.html.
Unanyan AL, Sidorova IS, Kogan EA, Demura TA, Demura SA. Active and inactive adenomyosis: issues of pathogenesis and pathogenetic therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(4):10–13 (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Aktivnyi-i-neaktivnyi-adenomioz-voprosy-patogeneza-i-patogeneticheskoi-terapii.html.
19. Горпенко АА, Чупрынин ВД, Смольнова ТЮ, Буралкина НА. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом. *Медицинский совет*. 2021;(13):68–76. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76.
Gorpenko AA, Chuprynin VD, Smolnova TYu, Buralkina NA. Clinical- anamnestic features and life quality of patients with nodular and diffuse adenomyosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(13):68–76. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76.
20. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):872–885.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.036.
21. Тапильская НИ, Духанин АС, Глушаков РИ. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):81–88. https://doi.org/10.17116/repro20182404181.
Tapilskaya NI, Dukhanin AS, Glushakov RI. Influence of drug treatment of symptomatic uterine leiomyoma on the quality of life of women. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(4):81–88. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro20182404181.
22. Джамалутдинова КМ, Козаченко ИФ, Щеголев АИ, Файзуллина НМ, Адамян ЛВ. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. Клинические наблюдения. *Акушерство и гинекология*. 2017;(9):86–94. https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.86-94.
Dzhamalutdinova KM, Kozachenko IF, Schegolev AI, Fayzullina NM, Adamyan LV. Clinical and morphological features of nodular and diffuse adenomyosis. Clinical observations. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2017;(9):86–94. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.86-94.
23. Пучков КВ, Коренная ВВ, Добычина АВ, Дорофеева КМ. Временная окклюзия внутренних подвздошных артерий при лапароскопической миомэктомии. *Эндоскопическая хирургия*. 2013;19(5):16–19. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/endoskopicheskaya-khirurgiya/2013/5/downloads/ru/031025-7209201353.
Puchkov KV, Korennaya VV, Dobychina AV, Dorofeeva KM. Temporary occlusion of the internal iliac arteries during laparoscopic myomectomy. *Endoscopic Surgery*. 2013;19(5):16–19. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/endoskopicheskaya-khirurgiya/2013/5/downloads/ru/031025-7209201353.
24. Санникова МВ, Хабас ГН, Макарова АС, Оводенко ДЛ, Кушлинский ДН, Коршунов АА, Адамян ЛВ. Миомэктомия лапароскопическим доступом в условиях временной окклюзии маточных артерий. *Акушерство и гинекология*. 2016;(1):68–74. https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.68-75.
Sannikova MV, Khabas GN, Makarova AS, Ovodenko DL, Kushlinsky DN, Korshunov AA, Adamyan LV. Laparoscopic myomectomy for temporary uterine artery occlusion. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(1):68–74. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.68-75.
25. Takeda A, Koyama K, Imoto S, Mori M, Sakai K, Nakamura H. Temporary endovascular balloon occlusion of the bilateral internal iliac arteries for control of hemorrhage during laparoscopic-assisted myomectomy in a nulligravida with a large cervical myoma. *Fertil Steril*. 2009;91(3):935.e5–935.e9.35E9. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.040.
26. Апресян СВ, Димитрова ВИ, Папоян СА, Слюсарева ОА, Квициридзе БА. *Способ лапароскопической миомэктомии*. Патент на изобретение RU 2663437 C1, 06.08.2018. Режим доступа: https://patents.google.com/patent/RU2663437C1/ru?oq=RU+2663437+C1%2c+2018.
27. Апресян СВ, Маркаров АЭ, Доброхотова ЮЭ, Хлынова СА, Димитрова ВИ, Папоян СА, Слюсарева ОА. *Способ вагинальной миомэктомии при локализации узла в шейке матки*. Патент на изобретение RU 2777243, 01.08.2022. Режим доступа: https://patents.google.com/patent/RU2777243C1/ru?oq=RU+2777243%2c+2022+.
28. Kang L, Gong J, Cheng Z, Dai H, Liping H. Clinical application and midterm results of laparoscopic partial resection of symptomatic adenomyosis combined with uterine artery occlusion. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(2):169–173. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.003.
29. Бирюкова ЕИ, Рухляда НН, Крылов КЮ. Аденомиоз: хирургический подход и репродуктивные исходы. *Акушерство и гинекология*. 2019(5):30–34. https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.30-34.
Biryukova EI, Rukhlyada NN, Krylov KYu. Adenomyosis: surgical approach and reproductive outcomes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019(5):30–34. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.30-34.
30. Lohle PN, De Vries J, Klazen CA, Boekkooi PF, Vervest HA, Smeets AJ et al. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acryl gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(7):835–841. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.04.024.
31. Цхай ВБ, Макаренко ТА, Кельберг ВГ. Современные возможности органосохраняющих операций при распространенных формах аденомиоза. Первый опыт операции по методике Хисао Осады. *StatusPraesens*. 2013;(3):9–13. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP_14.pdf.
Tskhai VB, Makarenko TA, Kelberg VG. Modern possibilities of organ-preserving operations for common forms of adenomyosis. The first experience of surgery using the Hisao Osada technique. *StatusPraesens*. 2013;(3):9–13. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP_14.pdf.
32. Апресян СВ, Димитрова ВИ, Папоян СА, Слюсарева ОА, Квициридзе БА. *Способ лапароскопического лечения узловых форм аденомиоза*. Патент на изобретение RU 2661701 C1, 19.07.2018. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2661701C1_20180719.
33. Фаткуллин ИФ, Баканова АР, Илизарова НА, Галеев АА. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции. *Доктор.Ру*. 2016;(8-9):32–37. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/upload/iblock/8c6/6.pdf.
Fatkullin IF, Bakanova AR, Ilizarova NA, Galeev AA. New treatment options for women with uterine leiomyoma and reproductive disorders. *Doktor.Ru*. 2016;(8-9):32–37. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/upload/iblock/8c6/6.pdf.
34. Тоноян НМ, Токарева АО, Чаговец ВВ, Козаченко ИФ, Стародубцева НЛ, Адамян ЛВ, Франкевич ВЕ. Прогнозирование рецидива миомы матки на основании масс-спектрометрического анализа тканей миометрия и миоматозных узлов. *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):69–78. https://doi.org/10.17116/repro20202602169.
Tonoyan NM, Tokareva AO, Chagovets VV, Kozachenko IF, Starodubtseva NL, Adamyan LV, Frankevich VE. Predicting recurrence of uterine fibroids based on mass spectrometric analysis of myometrium and myomatous nodes tissues. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):69–78. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro20202602169.
35. Carbonell JL, Acosta R, Pérez Y, Garcés R, Sánchez C, Tomasi G. Treatment of Uterine Myoma with 2.5 or 5 mg Mifepristone Daily during 3 Months with 9 Months Posttreatment Followup: Randomized Clinical Trial. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:649030. https://doi.org/10.1155/2013/649030.
36. Козаченко АВ, Ревазова ЗВ, Адамян ЛВ, Демура ТА. Клинико-морфологическое обоснование проведения предоперационной подготовки улипристала ацетатом перед органосохраняющими операциями у больных миомой матки с маточными кровотечениями и анемией. *Медицинский совет*. 2017;(13):8–14. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-8-14.
Kozachenko AV, Revazova ZV, Adamyan LV, Demura TA. Clinical and Morphological Rationale for the Ulipristal Acetate Pre-operation Treatment before Organpreserving Operations in Myomas Uterus Patients with the Intrauterine Bleeding and Anaemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):8–14. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-8-14.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ю.Э. Доброхотова, М.А. Пониманская, С.В. Апресян, В.И. Димитрова, С.А. Папоян, О.А. Слюсарева**
Написание текста – **О.А. Слюсарева**
Сбор и обработка материала – **О.А. Слюсарева**, **Э.А. Маркова**
Редактирование – **С.А. Хлынова, Э.А. Маркова, О.А. Слюсарева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Э. Маркаров, Ю.Э. Доброхотова, М.А. Пониманская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Julia E. Dobrokhotova, Maria A. Ponimanskaya, Sergey V. Apresyan, Valentina I. Dimitrova, Simon A. Papoyan, Olga A. Slyusareva**
Text development – **Olga A. Slyusareva**
Collection and processing of material – **Olga A. Slyusareva, Eleonora A. Markova**
Editing – **Svetlana A. Khlynova, Eleonora A. Markova, Olga A. Slyusareva**
Approval of the final version of the article – **Arnold E. Markarov, Julia E. Dobrokhotova, Maria A. Ponimanskaya**

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-2786-6181; pr.dobrohotova@mail.ru

Маркаров Арнольд Эдуардович, к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-0392-8280; gkb36@zdrav.mos.ru

Пониманская Мария Александровна, к.м.н., главный специалист по акушерству и гинекологии Центрального административного округа г. Москвы, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1, https://orcid.org/0000-0001-9447-110X; Ponimanskaya@mail.ru

Апресян Сергей Владиславович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-7310-974X; sapresyan@mail.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-1554-3633; doc-khlinova@mail.ru

Димитрова Валентина Ивановна, к.м.н., заведующая гинекологическим отделением, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; dimitrovav@mail.ru

Папоян Симон Ашотович, д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, доцент кафедры рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением сосудистой хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-6207-4174; 2209792@gmail.com

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н. ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-9491-9303; markova.eleonora@mail.ru

Слюсарева Ольга Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; https://orcid.org/0000-0001-9279-7851; Lelechka.86@mail.ru

Information about the authors:

Julia E. Dobrokhotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2786-6181; pr.dobrohotova@mail.ru

Arnold E. Markarov, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0392-8280; gkb36@zdrav.mos.ru

Maria A. Ponimanskaya, Cand. Sci. (Med.), Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology for Central Administrative District of Moscow, Deputy Chief Medical Officer for Obstetric and Gynecological Care, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9447-110X; Ponimanskaya@mail.ru

Sergey V. Apresyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology with Perinatology Module, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Professor of the Department of Gynecopathy and Reproductive Health, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7310-974X; sapresyan@mail.ru

Svetlana A. Khlynova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1554-3633; doc-khlinova@mail.ru

Valentina I. Dimitrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gynecological Department, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; dimitrovav@mail.ru

Simon A. Papoyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Vascular Surgery Department, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Assistant Professor of the Department of Hospital Surgery, Assistant Professor of the X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6207-4174; 2209792@gmail.com

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Assistant кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9491-9303; markova.eleonora@mail.ru

Olga A. Slyusareva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9279-7851; Lelechka.86@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-140

Оригинальная статья / Original article

Уратснижающая терапия при подагре: трудности в достижении цели и пути их преодоления

И.Г. Красивина[1], https://orcid.org/0009-0005-7143-2307, ikrasivina@yandex.ru
Л.Н. Долгова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru
Н.В. Долгов[1,2], https://orcid.org/0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru
[1] Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5
[2] Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме
Введение. Эффективность лечения подагры обеспечивается достижением сывороточного целевого уровня мочевой кислоты, который в настоящее время в большинстве национальных клинических рекомендаций и консенсусов указан менее 360 мкмоль/л. Достижение поставленных целей терапии обеспечивается модификацией образа жизни пациентов и адекватным назначением уратснижающей терапии и часто сопряжено с рядом трудностей.
Цель. Проанализировать частоту назначения и успешность уратснижающей терапии у пациентов с подагрой за период пятилетнего наблюдения в условиях реальной клинической практики.
Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка ведения 104 пациентов (72 мужчины и 32 женщины) с впервые установленным в 2018 г. диагнозом «подагра», наблюдавшихся по 2023 г. включительно. Анализировали адекватность назначения уратснижающей терапии, частоту обострений артрита, наличие сопутствующих заболеваний в подгруппах достигавших или не достигавших целевого уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л.
Результаты. Достигали целевого уровня мочевой кислоты 26 чел. при сравнимом соотношении мужчин и женщин в подгруппах достигавших или не достигавших. Факт достижения целевого уровня мочевой кислоты регистрировался в течение первого года наблюдения и сохранялся в последующем. Назначение уратснижающей терапии зарегистрировано у 42% пациентов группы, но лишь у 41% из них оно было адекватным. Даже при адекватном назначении аллопуринола у 1/3 пациентов не был достигнут целевой уровень мочевой кислоты. Назначение альтернативного урикостатика фебуксостата отмечено лишь у 9% пациентов.
Заключение. Достижение целевого уровня мочевой кислоты при подагре в условиях реальной клинической практики отмечено у 25% пациентов, а назначение уратснижающей терапии – у 42%. Назначение уратснижающей терапии было адекватным менее чем у 1/2 пациентов. Альтернативный аллопуринолу урикостатик фебуксостат назначался меньше чем 1/10 пациентов. Возможность достижения цели уратснижающей терапии определялась в течение первого года от постановки диагноза подагры. При недостижении целевого уровня мочевой кислоты в данный промежуток времени необходимо анализировать причины неудачи и назначать или интенсифицировать уратснижающую терапию.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, целевой уровень мочевой кислоты, уратснижающая терапия, урикостатические препараты, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Красивина ИГ, Долгова ЛН, Долгов НВ. Уратснижающая терапия при подагре: трудности в достижении цели и пути их преодоления. *Медицинский совет*. 2024;18(5):172–180. https://doi.org/10.21518/ms2024-140.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Urate-lowering therapy for gout: Difficulties in goal achieving the and ways to overcome

Irina G. Krasivina[1], https://orcid.org/0009-0005-7143-2307, ikrasivina@yandex.ru
Lidiya N. Dolgova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru
Nikolay V. Dolgov[1,2], https://orcid.org/0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru
[1] Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia
[2] Clinical Hospital "RZD-Medicine" in the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract
Introduction. The effectiveness of gout treatment is assured by achieving a serum uric acid target level, which is currently accepted by most national clinical guidelines and consensus as < 360 μmol/L. Achievement of therapy goals is ensured by modification of patients' lifestyle and adequate prescription of urate-reducing therapy and often involves a number of difficulties
Aim. To analyze the frequency of prescription and success of urate-reducing therapy in patients with gout over a five-year observation period in real clinical practice.
Materials and methods. Retrospective evaluation of the management of 104 patients (72 men and 32 women) with gout diagnosed for the first time in 2018, followed up to and including 2023. We analyzed the adequacy of urate-reducing therapy prescription, frequency of arthritis exacerbations, and presence of comorbidities in subgroups achieving or not achieving uric acid target level < 360 μmol/L.
Results. 26 people achieved uric acid target level, with a comparable ratio of men and female in subgroups of achieving or not achieving. The fact of achieving uric acid target level was recorded during the first year of observation and was maintained

© Красивина ИГ, Долгова ЛН, Долгов НВ, 2024

subsequently. Prescription of urate-reducing therapy was registered in 42% of the group, but in only 41% of them it was adequate. Even with adequate prescription of allopurinol, 1/3 of the patients did not achieve uric acid target level. The prescription of an alternative uricostatic agent, febuxostat, was noted in only 9% of patients.
Conclusions. Achieving total control in gout in real clinical practice noted in 25%, and urate-reducing therapy was prescribed in 42% of patients. Urate-lowering therapy was prescribed adequate in less than 1/2 of patients. Alternative uricostatic to allopurinol febuxostat was prescribed in less than 1/10 of patients. Opportunity achievement of the urate-reducing therapy goal was determined within the first year from diagnosis gout. If the uric acid target level is not reached within a given period of time, it is necessary analyze the reasons for failure and prescribe or intensify urate-reducing therapy.

Keywords: gout, hyperuricemia, target uric acid level, urate-lowering therapy, uricostatic drugs, allopurinol, febuxostat

For citation: Krasivina IG, Dolgova LN, Dolgov NV. Urate-lowering therapy for gout: Difficulties in goal achieving the and ways to overcome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):172–180. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-140.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – известное со времен Древней Греции и Гиппократа заболевание, сохранившее свое историческое название (от греческого ποδάγρα – «ловушка для ног», с последующим переходом в латинский термин podagra), продолжает оставаться коварным процессом с длительным латентным периодом бессимптомной гиперурикемии и последующим развитием атак острого, зачастую острейшего артрита, серьезно нарушающего качество жизни пациента [1].

Распространенность подагры в зависимости от исследуемой популяции и метода варьирует от 0,67–0,9% в Италии, 1,6% – в Австралии, 2,49% – в Великобритании до 6,24% – на Тайване и 10% взрослых мужчин-маори в Новой Зеландии. В среднем по миру данный показатель оценивается в 1–4%. Отмечается наиболее высокая распространенность заболевания у ряда этнических меньшинств, а также имеются половые различия: от 3 до 10 раз чаще подагра встречается у мужчин, чем у женщин. Заболеваемость подагрой увеличивается с возрастом: от 0,1–0,3% в среднем популяционном уровне до 0,4% – у людей старше 80 лет, а ее распространенность в данной возрастной когорте поднимается до 11–13% [2–4]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в 12 субъектах Российской Федерации, оценило общую заболеваемость подагрой в России как 300 случаев на 100 000 населения или 330 000 взрослого населения [5].

Современное определение, этиология, патогенез, диагностика подагры хорошо известны практическим врачам, а вот лечение данного заболевания до сих пор сопряжено с большим количеством трудностей [6–9]. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России от 2018 г. [10], цели консервативной терапии подагры подразделяются на тактические, заключающиеся в купировании острого или обострения хронического подагрического артрита, и стратегические, направленные на профилактику развития острых подагрических атак с предотвращением образования новых и растворением имеющихся депозитов моноурата натрия. Купирование острой подагрической атаки хорошо разработано и включает применение активной противовоспалительной терапии – колхицина, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГКС), канакинумаба [10–12].

Стратегическая цель достигается путем назначения уратснижающей терапии (УСТ). Именно это направление обеспечивает эффективность лечения больного подагрой, но оно же и вызывает у практических врачей трудности, связанные с выбором, дозировкой и временем назначения уратснижающих препаратов. Однозначно всем больным подагрой рекомендуется поддерживать целевой уровень мочевой кислоты (ЦУМК) менее 360 мкмоль/л, а при тяжелой тофусной форме – менее 300 мкмоль/л, но при этом не рекомендуется снижение сывороточной уремии менее 180 мкмоль/л. Для достижения указанных уровней обсуждаются немедикаментозные методы: гипопуриновая диета, снижение массы тела, коррекция терапии сопутствующих заболеваний, а показанием к назначению медикаментозной УСТ являются стойкая гиперурикемия, более одного эпизода острого артрита за год или хронический артрит, рентгенологические признаки повреждения суставов, связанные с подагрой, тофусы. Назначение УСТ сразу после купирования первого артрита рекомендовано у людей моложе 40 лет, а также при наличии патологии почек и коморбидных по метаболическому синдрому заболеваний. Препаратом первой линии в клинических рекомендациях Минздрава России является урикостатический препарат аллопуринол, назначение которого рекомендовано начинать с низких доз (50–100 мг) под контролем сывороточной уремии через 14 дней после первого назначения и с плавной титрацией дозы до необходимой для достижения ЦУМК. В качестве препарата второй линии в случае недостижения ЦУМК или развития нежелательных явлений при терапии аллопуринолом, а также при нарушении функции почек рекомендовано назначение альтернативного урикостатического препарата – селективного ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата без обсуждения дозировок. Сопоставление с зарубежными клиническими рекомендациями [11, 13–15] показывает, что в отношении ЦУМК отмечается абсолютное мировое единство, несмотря на разницу в подходах ко времени инициации и продолжительности УСТ. Возникает вопрос: насколько успешно выполняются клинические рекомендации по УСТ в условиях современной российской действительности?

Цель – анализ частоты назначения и успешности УСТ у пациентов с подагрой за период пятилетнего наблюдения в условиях реальной амбулаторной практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена ретроспективная оценка пятилетнего ведения 104 пациентов (72 мужчины и 32 женщины) с впервые установленным в 2018 г. диагнозом «подагра» (М10 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), наблюдавшихся в Клинической больнице «РЖД-Медицина» города Ярославль до 2023 г. включительно. Диагноз основывался на классификационных критериях диагностики подагры (ACR/EULAR 2015) [16]. Средний возраст группы в начале наблюдения – 58,6 ± 13,0 года (29–79 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) – 33,0 ± 5,4 кг/м^2 (22,6–49,1 кг/м^2). У большинства пациентов имелась сопутствующая патология: у 84% – артериальная гипертензия, 37% – атеросклероз различных локализаций, 36,5% – заболевания почек, 35% – сахарный диабет 2-го типа (СД2), 29% – ишемическая болезнь сердца, 27,5% – гастроэнтерологические заболевания, в том числе у 17% – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), 12% – остеоартриты, 10% – онкологические заболевания, 6% – бронхообструктивные заболевания. Анализировали достижение целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л, частоту обострений артрита, адекватность назначения УСТ, под которой понимали назначение урикостатиков в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями только после купирования острого артрита с минимальных стартовых доз и последующей плавной титрацией дозировки до необходимой для достижения ЦУМК. Исследование было одобрено этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета (протокол №59 от 27 декабря 2022 г.).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи статистической программы Statistica 13.3 (StatSoft). Вычислялись средние значения, стандартные отклонения и их различия по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении количественных признаков. Использовали критерий χ^2 при анализе сопряженности параметров в четырехпольных таблицах Фишера, коэффициент корреляции Спирмена. За уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В среднем ежегодно с 2018 по 2023 г. регистрировалось по 1800 обращений за медицинской помощью к ревматологам Клинической больницы «РЖД-Медицина» города Ярославль пациентов с установленным диагнозом «подагра». Количество пациентов с вновь установленным диагнозом в этот временной промежуток регистрировалось от 60 до 360 в год, что составляло в среднем 5,4 на 1000 прикрепленного населения. Ежегодные визиты в поликлинику за выбранный период с прохождением лабораторного контроля зарегистрированы у 104 человек, которым диагноз подагры был установлен в 2018 г.

Уровень сывороточных уратов соответствовал целевому в 2023 г. у 26 (25%) пациентов, из них – 18 мужчин и 8 женщин. Среди 78 пациентов, не достигших ЦУМК, было 54 мужчины и 24 женщины. Статистически значимой разницы по соотношению полов не обнаружено (2,3 : 1). Проведено сравнение в смешанных подгруппах основных клинических и лабораторных характеристик в зависимости от достижения (подгруппа Д) или недостижения (подгруппа Н) ЦУМК. Достижение ЦУМК в 2023 г. отмечалось у 25% группы. Результаты представлены в *табл. 1*.

Пациенты, достигшие в 2023 г. сывороточного уровня уратов менее 360 мкмоль/л, были на 14% старше не достигших цели УСТ. Исходно, в 2018 г., ИМТ, уровень МК, большинство стандартных лабораторных параметров между подгруппами значимо не различались. Коморбидная отягощенность в обеих подгруппах также была сопоставима: в среднем пациенты имели по 3 сопутствующих заболевания, ведущим из которых была артериальная гипертензия (более 80%). Информация о распространенности сопутствующих заболеваний представлена на *рис. 1*. Различия выявлены в частоте сопутствующего остеоартрита любых локализаций, который в 3,2 раза чаще встречался в подгруппе Д, и НАЖБП, которая, наоборот, в 3,2 раза чаще встречалась в подгруппе Н.

Таблица 1. Основные исходные характеристики группы в зависимости от достижения целевого уровня мочевой кислоты в 2023 г.

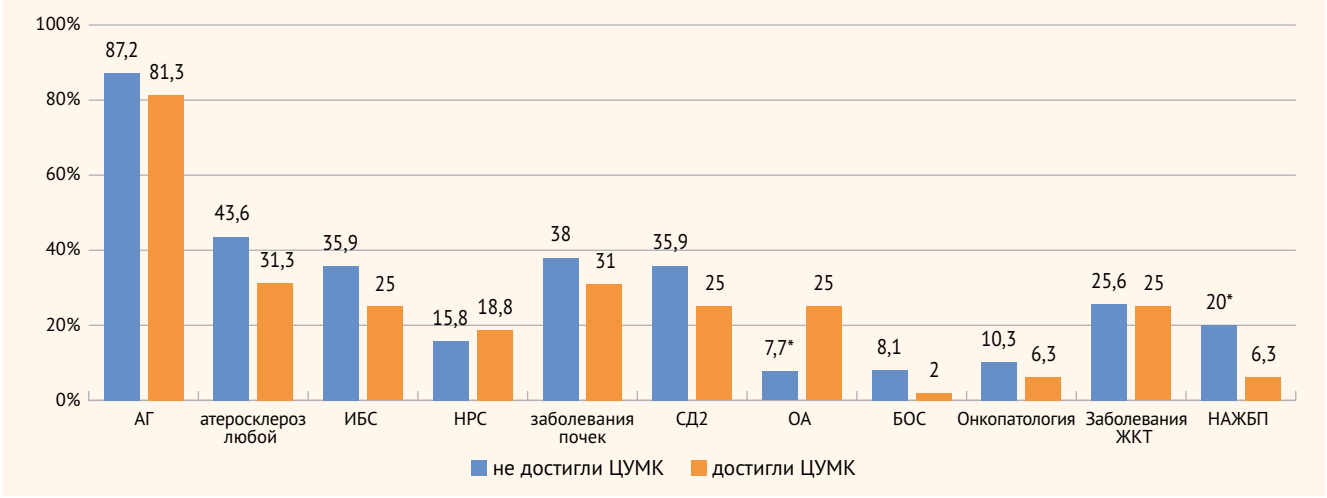
Table 1. The major baseline characteristics of the group according to the achievement of uric acid targets in 2023

Показатель	Не достигшие ЦУМК (Н)	Достигшие ЦУМК (Д)
Количество (мужчины/женщины)	78 (54/24)	26 (18/8)
Возраст исходно в 2018 г., лет	56,6 ± 13,9	64,5 ± 6,6*
ИМТ в 2018 г., кг/м^2	33,4 ± 5,5	31,8 ± 4,5
Назначение УСТ, n/%	32/41,0	12/46,2
Адекватное назначение УСТ, n/% пациентов в случае назначения	6/18,8	12/100*
МК исходно в 2018 г., мкмоль/л	498,9 ± 71,7	504,6 ± 112,1
МК в 2023 г., мкмоль/л	500,6 ± 95,6	303,4 ± 51,9*
Креатинин, мкмоль/л	108,5 ± 27,7	117,2 ± 80,0
Аланинаминотрансфераза, Е/л	34,6 ± 28,9	27,5 ± 16,6
Аспартатаминотрасфераза, Е/л	33,3 ± 27,8	24,9 ± 18,9
Глюкоза, ммоль/л	6,6 ± 1,8	6,5 ± 1,5
С-реактивный белок, мг/л	19,7 ± 35,4	4,9 ± 3,1
Холестерин, ммоль/л	5,6 ± 1,6	4,6 ± 1,3*
ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3
ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 1,3	2,9 ± 1,2
Триглицериды, ммоль/л	2,4 ± 1,4	2,1 ± 1,1
Сумма сопутствующих нозологий	3,1 ± 1,5	2,9 ± 1,5

Примечание. ЦУМК – целевой уровень мочевой кислоты; ИМТ – индекс массы тела; УСТ – уратснижающая терапия; МК – мочевая кислота; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.
* Различия статистически значимы, $p < 0,05$.

● ***Рисунок 1.*** Распространенность сопутствующих заболеваний в подгруппах достигших и не достигших целевого уровня мочевой кислоты в 2023 г., %

● ***Figure 1.*** Prevalence of concomitant diseases in the subgroups that achieved/not achieved uric acid targets in 2023, %



ЦУМК – целевой уровень мочевой кислоты; АГ – артериальная гипертензия; НРС – нарушение сердечного ритма; ОА – остеоартроз; ПсА – псориатическая артропатия; РА – ревматоидный артрит; СпА – спондилоартроз; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; БОС – бронхообструктивный синдром; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.
* Различия статистически значимы, $p < 0,05$.

В подгруппе Н имелась тенденция к увеличению распространенности атеросклероза любых локализаций, ишемическая болезнь сердца, СД2, заболеваний почек, а в подгруппе Д – ревматоидного артрита и спондилоартритов, псориаза и псориатической артропатии, но без статистической значимости различий.

Проанализирована динамика уровня сывороточных уратов в подгруппах Д и Н по годам наблюдения, результаты представлены на *рис. 2*. Обращает на себя внимание факт достижения ЦУМК в течение первого года и сохранения достигнутых результатов у большинства пациентов из подгруппы Д, а в подгруппе Н – отсутствие динамики уровня МК.

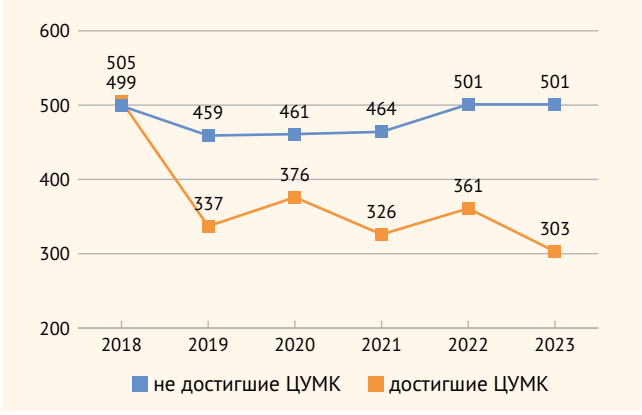
Следующий этап анализа был посвящен оценке частоты назначения УСТ, ее адекватности в случае назначения и взаимосвязи УСТ с достижением ЦУМК и развитием обострений артрита. Результаты представлены в *табл. 2*. Назначение УСТ имело место у 44 (42,3%) пациентов (в 2018–2019 гг. все получали аллопуринол, который с 2020 по 2023 г. у 4 пациентов был заменен на фебуксостат). Взаимосвязи назначения УСТ и достижения ЦУМК не отмечено: цели достигали 27,3% пациентов, которым назначались урикостатики и 23,3% пациентов, у которых удавалось достичь этого интервенцией в образ жизни.

При неадекватном назначении УСТ достижения ЦУМК не было ни в одном случае, а при адекватном 2/3 пациентов достигали цели терапии ($\chi^2 = 23,8$; $p = 0,000$). Неадекватное назначение УСТ наиболее часто заключалось в однократном назначении 100 мг аллопуринола и отсутствии последующей эскалации дозы, несмотря на проведенный лабораторный контроль. Частота обострений артрита была сопоставима в подгруппах адекватной и неадекватной УСТ.

При корреляционном анализе Спирмена более частые обострения артрита были взаимосвязаны с мужским

● ***Рисунок 2.*** Средние значения уровня мочевой кислоты в подгруппах достигших и не достигших целевого уровня мочевой кислоты по годам наблюдения, мкмоль/л

● ***Figure 2.*** Mean uric acid levels in the subgroups that achieved/not achieved uric acid targets by follow-up year, μmol/l



ЦУМК – целевой уровень мочевой кислоты.

● ***Таблица 2.*** Достижение целевого уровня мочевой кислоты и обострения артрита при адекватной и неадекватной уратснижающей терапии

● ***Table 2.*** Achieving uric acid targets and exacerbations of arthritis reported on adequate and inadequate urate-lowering therapy

Показатель	Адекватная УСТ	Неадекватная УСТ
Количество, n	18	26
Достигли ЦУМК, n (%)	12 (66,7)	0 (0)
Не достигли ЦУМК, n (%)	6 (33,3)	26 (100)
Обострения артрита, n (%): • не было; • реже 1 раз в год; • ежегодно; • чаще 1 раза в год	 12 (66,7) 4 (22,2) 2 (11,1) 2 (11,1)	 14 (53,8) 6 (23,1) 4 (15,4) 2 (7,7)

Примечание. УСТ – уратснижающая терапия; ЦУМК – целевой уровень мочевой кислоты.

полом (0,27; p < 0,05), молодым возрастом (0,45; p < 0,05), исходным уровнем МК (0,41; p < 0,05), наличием НАЖБП (0,30; p < 0,05) и отсутствием патологии почек (0,31; p < 0,05) и СД2 (0,38; p < 0,05).

Сравнение анализируемых параметров в зависимости от наличия СД2 (n = 36) и его отсутствия (n = 68) выявило, что УСТ пациентам с сочетанием подагры и СД2 назначалась в 2,5 раза реже (p < 0,005), но и частота обострений у них была реже в 2,6 раза (χ^2 = 7,77; p = 0,0053). Анализ в зависимости от наличия или отсутствия НАЖБП продемонстрировал при практически равном назначении УСТ (40 и 41% соответственно) в 2,4 раза более частые обострения при сочетании подагры с НАЖБП (χ^2 = 7,57; p = 0,006).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения пациентов с подагрой определяется прежде всего стратегическим достижением ЦУМК в крови, что должно закономерно обеспечить стабилизацию состояния в виде отсутствия или значительного уменьшения частоты атак острого артрита. К сожалению, мировая практика демонстрирует неудовлетворительные результаты как в неотложной терапии обострений артрита [17], так и в назначении УСТ и достижении ЦУМК. Так, наблюдательное пятилетнее исследование ведения больных подагрой в национальной австралийской популяции общей практики, опубликованное в 2015 г. и включившее в анализ почти 1,5 млн электронных записей, обнаружило, что назначение аллопуринола имело место у 57% пациентов с подагрой в течение 5 лет исследования, но при этом лишь у 55% из них осуществлялся контроль сывороточной уремии, а ЦУМК менее 360 мкмоль/л в любое время в течение пятилетнего периода наблюдения регистрировался всего у 22,4% пациентов [18].

В проспективном многоцентровом общенациональном исследовании, проведенном во Франции, назначение аллопуринола в дозе 100 мг/сут больным подагрой через 3–6 мес. наблюдения привело к достижению ЦУМК менее 360 мкмоль/л у 28,0% пациентов, наблюдаемых врачами первичной медико-санитарной помощи, и у 29,3% – ревматологами [19].

Более длительное, с 2004 по 2020 г., наблюдение за 129 972 больными подагрой в Великобритании продемонстрировало, что УСТ в течение первого года от момента установления диагноза назначалась в среднем в 28,9% случаев (от 26,8% у тех, у кого диагноз был поставлен в 2004 г., до 34,7% – в 2020 г.). Достижение ЦУМК 360 мкмоль/л и менее в 2020 г. отмечено у 36,0%, причем у 17,1% был достигнут уровень 300 мкмоль/л и менее, что соответствовало современным рекомендациям EULAR для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и хронической болезнью почек [20].

Полученные в нашем исследовании результаты реальной амбулаторной практики продемонстрировали назначение УСТ у 42%, а достижение ЦУМК – у 25% пациентов за пять лет наблюдения.

Нужно отметить, что доля достигающих ЦУМК существенно отличается при проведении клинических исследований за счет сужения критериев включения и более интенсивного мониторинга состояния пациентов-участников. В 12-недельном исследовании, проведенном в Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой, при инициации УСТ использовали аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим повышением на 100 мг/сут каждые 2–3 нед. до достижения целевого уровня, при его неэффективности и (или) нежелательных реакциях назначали фебуксостат 80 мг/сут, при необходимости – с повышением до 120 мг/сут. Достижение дифференцированного ЦУМК было зарегистрировано в 79% случаев, а использование унифицированной цели сывороточных уратов менее 360 мкмоль/л демонстрировало эффективность 92% [21].

В 72-недельном рандомизированном исследовании относительной эффективности и безопасности аллопуринола и фебуксостата участвовали 940 больных подагрой. Титрование доз аллопуринола от 100 до 800 мг или фебуксостата от 40 до 120 мг проходило на протяжении 24 нед. с проведением противовоспалительной профилактической терапии, в последующем осуществляли поддержание достигнутого результата с 25-й по 48-ю неделю и наблюдение до 72-й недели. Достижение ЦУМК было 80% вне зависимости от лечения. Одна вспышка или более подагрической атаки зарегистрирована у 36,5% участников, получавших аллопуринол, и у 43,5% – фебуксостат (p < 0,001). Профиль безопасности препаратов оказался сопоставим в том числе и по заболеваниям сердечно-сосудистой системы и почек [22].

Как видно из приведенных результатов разных клинических исследований, эффективное назначение УСТ возможно при выполнении условия титрации дозы урикостатика до достижения цели, но именно отсутствие данного этапа, а также неизбежный на этом пути риск увеличения частоты обострений является наиболее распространенной проблемой, приводящей к неэффективности, а зачастую и дискредитации УСТ в глазах как врачей, так и пациентов. Вопреки тому что подагра является одним из немногих ревматических заболеваний, которое доступно эффективному контролю при соблюдении рекомендаций врачами и пациентами, в 19 клинических исследованиях сообщается, что менее 1/2 пациентов с данным диагнозом получают УСТ. Более того, даже при назначении УСТ отсутствует титрация урикостатика до достижения ЦУМК, что неизбежно ведет к продолжению депонирования кристаллов моноурата натрия, а пациент при этом подвергается еще и дополнительному риску развития нежелательных побочных эффектов от приема лекарства. В подавляющем большинстве стран ревматологи оказывают помощь тяжелым или сложным пациентам, а основная часть помощи пациентам с подагрой зависит от врачей первичного звена. К сожалению, неудовлетворительное ведение наблюдается в обоих случаях. Дополнительную трудность представляет недостаточная комплаентность пациентов в условиях высокой степени мультиморбидности и полипрагмазии. Повышение эффективности лечения больных подагрой

однозначно связано с более настоятельным и тщательным исполнением национальных рекомендаций и консенсусов на всех уровнях оказания медицинской помощи, вплоть до привлечения персонала среднего звена для обучения пациентов и контроля исполнения назначений [23–28].

В полученных нами данных при УСТ 42% больных подагрой это назначение было адекватным лишь у 18 из 44 чел., однако даже при соблюдении клинических рекомендаций достижение ЦУМК имело место лишь у 12 из 18 пациентов. Анализ амбулаторных карт 6 пациентов из подгруппы Н, которым изначально УСТ назначалась адекватно, показал недостаточную эффективность аллопуринола. В их ситуации возможно назначение альтернативного урикостатика, которым на сегодняшний день является селективный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат [29]. Его особенностью является значительно более выраженное уратснижающее действие, что закономерно может повышать риск частоты обострений в начальном периоде терапии. Преодоление этой трудности возможно несколькими путями, часть которых отражена в проспективном многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном исследование FORTUNE-1 (Япония), в котором оценивали частоту возникновения обострений подагры у 255 пациентов, распределенных на 3 группы. В группе А проводилось ступенчатое увеличение дозы фебуксостата с 10 до 40 мг/день, в группе В назначалась фиксированная доза фебуксостата 40 мг/день + колхицин 0,5 мг/день, в группе С – фиксированная доза фебуксостата 40 мг/день. Наблюдение проводили в течение 12 нед. Завершил исследование 241 пациент, при этом обострения подагры наблюдались у 20,8% в группе А, у 18,9% – в группе В и у 36,0% – в группе С. Полученные данные показали, что ступенчатое повышение дозы фебуксостата может быть эффективной альтернативой профилактическому назначению низких доз колхицина во время инициации УСТ [30].

Анализ использования фебуксостата в реальных условиях у 114 пациентов с тяжелой подагрой, ассоциированной с хронической болезнью почек, СД2, артериальной гипертензией, был проведен в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании путем изучения электронных медицинских записей в 3 больницах Китая с января 2014 по февраль 2022 г. Стартовые дозы, рекомендованные при инициации УСТ, были 20 или 40 мг, при необходимости увеличивались до 80 мг. Через 12 нед. лечения ЦУМК менее 300 мкмоль/л был достигнут у 55% пациентов [31].

Анализ публикаций по применению фебуксостата как в клинических исследованиях, так и в реальной практике демонстрирует успешность, а соответственно, и необходимость использования более низких стартовых доз препарата, чем имеющиеся в аптечной сети России, где доступны формы выпуска по 80 или 120 мг. Для обеспечения инициации терапии фебуксостатом хотя бы с дозы 40 мг практикующие врачи отдают предпочтение делимым таблеткам. Таким вариантом препарата является Аденурик®, опыт использования которого представлен в следующем клиническом примере из анализируемой когорты пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мужчина, 1973 года рождения, рост 170 см, масса тела 86 кг, ИМТ 29,8 кг/м^2, окружность талии 100 см. Начало суставного синдрома – в 2016 г., когда впервые появилась боль и ограничение подвижности в левом локтевом суставе. Был госпитализирован в ревматологическое отделение, где получал лечение НПВП, локальное введение бетаметазона. Выписан с диагнозом «латеральный эпикондилит левого локтевого сустава». Уровень МК в крови не определялся. Выписан с улучшением, однако боли в локтевом суставе приступообразно рецидивировали более 2 раз в год, самостоятельно купировал их приемом НПВП в течение 3–5 дней.

Первая атака классического артрита первого плюснефалангового сустава (ПФС) левой стопы развилась в мае 2018 г. Пациент обратился к хирургу, был перенаправлен к ревматологу с предварительным выполнением анализов крови (МК 663 мкмоль/л, С-реактивный белок (СРБ) 12,4 мг/л). Был выставлен диагноз «подагра, острый подагрический артрит первого ПФС левой стопы, функциональная недостаточность суставов 2-й степени (ФНС2)». Пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение, получал лечение НПВП внутримышечно и 2 раза за период госпитализации бетаметазон локально в область первого ПФС левой стопы. При выписке уровень МК 446 мкмоль/л, СРБ 7,6 мг/л. Рекомендована гипопуриновая диета без УСТ. Через полтора месяца после выписки из стационара амбулаторно был выполнен анализ крови на МК (437 мкмоль/л) и СРБ (3,9 мг/л).

В августе 2018 г. пациент был вновь госпитализирован в ревматологическое отделение с острым подагрическим артритом первого ПФС правой стопы. Сывороточная урикемия 556 мкмоль/л, СРБ 34,3 мг/л, в анализе мочи микропротеинурия 0,16 г/л, лейкоцитурия 1–2 в поле зрения, эритроцитурия 12–15 в поле зрения. Прошел курс стационарного лечения (НПВП и локальное введение ГКС). При выписке рекомендована гипопуриновая диета и аллопуринол 100 мг утром, контроль уровня МК, диспансерное наблюдение терапевта, ревматолога.

В октябре 2018 г. выявлена мочекаменная болезнь, камни в обеих почках, НАЖБП – стеатогепатит минимальной активности, по поводу которой пролечивался в гастроэнтерологическом отделении. Колебания уровня МК за период октября 2018 – апреля 2019 г. – от 440 до 605 мкмоль/л, короткие обострения в виде припухлости и болей в левом локтевом суставе или одном из первых ПФС порядка 3–4 раз, чаще купировал их самостоятельно приемом НПВП. В апреле 2019 г. лечился по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В июне 2019 г. успешно проведена дистанционная литотрипсия камней почек. В период с июля 2019 по июнь 2022 г. пациент неоднократно осматривался терапевтом, хирургом, гастроэнтерологом, урологом. Контроль сывороточной урикемии проводился (439–770 мкмоль/л), но рекомендации по эскалации дозы аллопуринола или смене уратснижающего препарата в медицинской документации отсутствуют.

В июне 2022 г. отметил выраженные боли и припухлость правого коленного сустава, был госпитализирован в ревматологическое отделение с диагнозом «подагра, хроническое течение, рецидивирующий подагрический артрит, олигоартрит, активность 1-й степени; мочекаменная болезнь». При поступлении уремия 712 мкмоль/л, СРБ 15,1 мг/л. Получал лечение НПВП, колхицином, локальное введение ГКС. При выписке рекомендован фебуксостат 40 мг/сут. Приверженность пациента к приему лекарственных препаратов была низкой, периодически возникающие боли в суставах купировал приемом НПВП. Различий в частоте обострения суставных болей на фоне приема 100 мг аллопуринола или 40 мг фебуксостата не отмечал.

В марте 2023 г. резко усилились боли в суставах стоп, обоих коленных суставах, правом плечевом суставе. Госпитализирован в ревматологическое отделение. При осмотре: дефигурация, ограничение подвижности в коленных суставах, суставах стоп, резкое ограничение подвижности в правом плечевом суставе. Сывороточная уремия 693 мкмоль/л, СРБ 112 мг/л. На рентгенограмме стоп в прямой проекции рентгеновские суставные щели первых ПФС обеих стоп сужены с субхондральным остеосклерозом, краевыми остеофитами до 1 мм. Единичная эрозия проксимальной фаланги первого пальца правой стопы в области суставной поверхности межфалангового сустава с относительно четкими контурами.

Из протокола ультразвукового исследования коленных суставов: утолщение внутренней боковой связки со сливающимися точечными гиперэхогенными включениями с обеих сторон, больше слева; в верхнем завороте слой жидкости справа толщиной до 8 мм, слева – до 6 мм, синовиальная оболочка неравномерно утолщена, жидкость содержит большое количество мелкодисперсной взвеси; синовиальная оболочка сустава вне верхнего заворота утолщена с обеих сторон, количество внутрисуставной жидкости вне верхнего заворота увеличено с обеих сторон, сухожилие подколенной мышцы утолщено, со сливающимися точечными гиперэхогенными включениями с обеих сторон, в подколенной ямке слева киста Бейкера размерами до 13 × 13 × 31 мм, стенки кисты не утолщены, содержимое однородно. Заключение: выявлены ультразвуковые признаки начального двустороннего гонартроза на фоне подагры; дегенеративные изменения медиальных менисков 2–3-й степени; двусторонний хронический синовит; подагрический тендинит подколенного сухожилия с обеих сторон, подагрический лигаментит большеберцовой коллатеральной связки с обеих сторон; киста Бейкера слева. При ультразвуковом исследовании правого плечевого сустава выявлены сонографические признаки подагрического остеоартрита ключично-акромиального сочленения: суставные поверхности неровные, четкие, с микроэрозивными изменениями, капсула сустава утолщена, пониженной эхогенности, полость сустава расширена за счет синовиальной гиперплазии с микрокристаллическими включениями, кровоток усилен.

Получал терапию НПВП, колхицином, локальное введение ГКС в коленные суставы. Выписан с диагнозом: основной – подагра, хронический подагрический артрит с поражением правого плечевого сустава, суставов стоп 2-й степени, коленных суставов 1-й степени, подагрический тендинит подколенного сухожилия с обеих сторон, подагрический лигаментит большеберцовой коллатеральной связки с обеих сторон, ФНС2; фоновый – двусторонний гонартроз 1-й степени, дегенеративные изменения медиальных менисков 2–3-й степени, киста Бейкера слева, артроз суставов стоп 2-й степени, ФНС2.

Рекомендовано: модификация образа жизни, гипопуриновая диета, фебуксостат 80 мг и колхицин 0,5 мг в сутки ежедневно. Динамика уровня МК 573–487–388 мкмоль/л к сентябрю 2023 г. Подагрический артрит за данный период не рецидивировал, колхицин отменен. С октября 2023 по январь 2024 г. пациент продолжал прием фебуксостата в дозе 80 мг/сут, лечение переносит удовлетворительно. Уровень МК в январе 2024 г. – 370 мкмоль/л. В связи с наличием в анамнезе мочекаменной болезни и недостижением ЦУМК планируется повышение дозы фебуксостата до 120 мг/сут.

Данный клинический пример, к сожалению, демонстрирует достаточно типичный путь больного подагрой от дебюта в молодом возрасте (43 года), когда в силу, возможно, не вполне классического начала с вовлечением локтевого сустава не проводилось исследование сывороточной уремии. Классические подагрические атаки начались через 2 года, правильный диагноз был установлен, аллопуринол назначен после второй атаки артрита, но титрация дозы до достижения ЦУМК не проводилась. Приверженность к изменению образа жизни у пациента низкая. В результате мы видим развитие хронического полиартикулярного поражения с вовлечением крупных суставов, в том числе плечевого, а также формирование конкрементов в почках, потребовавших литотрипсии. ЦУМК в данном клиническом примере следует определить ниже 300 мкмоль/л, в связи с чем пациенту был рекомендован фебуксостат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ ведения 104 больных подагрой на протяжении 5 лет от момента установления диагноза в условиях реальной практики показал, что достигали снижения сывороточной уремии до целевого уровня менее 360 мкмоль/л 26 чел. (25%) при сравнимом соотношении мужчин и женщин среди достигших и не достигших ЦУМК. При высокой степени полиморбидности среди пациентов, достигших целевой уремии, преобладали пожилые больные с сопутствующим остеоартритом любых локализаций, а среди не достигавших ЦУМК более частой сопутствующей нозологией регистрировалась НАЖБП. Влияние сопутствующих заболеваний на возможность достижения цели УСТ у больных подагрой требует дополнительного изучения.

Возможность достижения цели УСТ конкретным пациентом определялась в течение первого года наблюдения. При недостижении ЦУМК в течение первого года от постановки диагноза подагры необходимо анализировать

причины неудачи и активно назначать или интенсифицировать УСТ. Назначение УСТ было зарегистрировано у 42% наблюдаемой группы. Среди тех 44 пациентов, которым была назначена УСТ, лишь у 18 (41%) можно считать ее адекватной (назначение с минимальных доз урикостатического препарата после купирования острого артрита, наличие периода титрации дозы до достижения ЦУМК, противовоспалительная профилактика обострений артрита в период титрации). Даже при адекватном назначении аллопуринола у 1/3 пациентов не была достигнута цель УСТ. Альтернативным урикостатическим препаратом, позволяющим преодолеть данную трудность, является фебуксостат.

Поступила / Received 02.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.03.2024
Принята в печать / Accepted 28.03.2024

Список литературы / References

1. Прожерина Ю, Широкова И. Подагра: новое в клинических рекомендациях. *Ремедиум.* 2021;(2):58–61. Режим доступа: https://remedium-journal.ru/journal/article/view/858.
   Prozherina Yu, Shirokova I. Gout: what's new in the clinical guidelines. *Remedium.* 2021;(2):58–61. (In Russ.) Available at: https://remedium-journal.ru/journal/article/view/858.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(7):380–390. https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1.
3. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649–662. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91.
4. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3S):S11–S16. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.
5. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32–39. https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
   Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32–39. (In Russ.) https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
6. Елисеев МС. *Подагра.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 240 с.
7. Панина ЕВ, Елисеев МС. Перспективы применения уратснижающей терапии у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. *Медицинский совет.* 2023;(21):128–134. https://doi.org/10.21518/ms2023-404.
   Panina EV, Eliseev MS. Prospects for prescription of urate-lowering therapy in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(21):128–134. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-404.
8. Цурко ВВ, Громова МА. Оптимальная уратснижающая терапия у пациентов с подагрой – современная трактовка проблемы. *РМЖ.* 2021;(7):50–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Optimalnyaya_uratsnighayuschaya_terapiya_upacientov_spodagroy__sovremennaya_traktovka_problemy/.
   Tsurko VV, Gromova MA. Optimal urate-lowering therapy in patients with gout – modern version of the problem. *RMJ.* 2021;(7):50–54. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Optimalnyaya_uratsnighayuschaya_terapiya_upacientov_spodagroy__sovremennaya_traktovka_problemy/.
9. Светлова МС. Клинические проявления, диагностика и лечение подагры в практике врача первичного звена. *Медицинский совет.* 2020;(4):136–142. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-136-142.
   Svetlova MS. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of gout in the practice of a primary care physician. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(4):136–142. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-136-142.
10. Владимиров СА, Елисеев МС, Ильиных ЕВ, Марусенко ИМ, Чичасова НВ, Якупова СП. *Подагра: клинические рекомендации.* М.; 2018. Режим доступа: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/.
11. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744–760. https://doi.org/10.1002/acr.24180.
12. Latourte A, Pascart T, Flipo RM, Chalès G, Coblentz-Baumann L, Cohen-Solal A et al. 2020 Recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Management of acute flares. *Joint Bone Spine.* 2020;87(5):387–393. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.05.001.
13. Lee JJ, Lee JS, Chung MK, Ahn JK, Choi HJ, Hong SJ et al. Korean guidelines for the management of gout. *J Rheum Dis.* 2023;30(3):141–150. https://doi.org/10.4078/jrd.2023.0029.
14. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). *Современная ревматология.* 2020;14(3):117–124. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-117-124.
    Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(3):117–124. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-117-124.
15. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):129–133. https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133.
    Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):129–133. (In Russ.) https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133.
16. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1789–1798. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208237.
17. Towiwat P, Phungoen P, Tantrawiwat K, Laohakul P, Aiewruengsurat D, Thanadetsuntorn C et al. Quality of gout care in the emergency departments: a multicentre study. *BMC Emerg Med.* 2020;20(1):27. https://doi.org/10.1186/s12873-020-00319-w.
18. Robinson PC, Taylor WJ, Dalbeth N. An Observational Study of Gout Prevalence and Quality of Care in a National Australian General Practice Population. *J Rheumatol.* 2015;42(9):1702–1707. https://doi.org/10.3899/jrheum.150310.
19. Goossens J, Lancrenon S, Lanz S, Ea HK, Lambert C, Guggenbuhl P et al. GOSPEL 3: Management of gout by primary-care physicians and office-based rheumatologists in France in the early 21st century – comparison with 2006 EULAR Recommendations. *Joint Bone Spine.* 2017;84(4):447–453. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.04.002.
20. Russell MD, Rutherford AI, Ellis B, Norton S, Douiri A, Gulliford MC et al. Management of gout following 2016/2017 European (EULAR) and British (BSR) guidelines: An interrupted time-series analysis in the United Kingdom. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;18:100416. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100416.
21. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология.* 2020;14(2):97–103. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
    Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):97–103. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
22. O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, Neogi T, Palevsky PM, Wu H et al. Comparative Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat in Gout Management. *NEJM Evid.* 2022;1(3):10.1056/evidoa2100028. https://doi.org/10.1056/evidoa2100028.
23. Sivera F, Andres M, Dalbeth N. A glance into the future of gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221114098. https://doi.org/10.1177/1759720X221114098.
24. Rogenmoser S, Arnold MH. Chronic gout: Barriers to effective management. *Aust J Gen Pract.* 2018;47(6):351–356. https://doi.org/10.31128/AJGP-11-17-4384.
25. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10156):1403–1412. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32158-5.
26. Roman YM. Moving the Needle in Gout Management: The Role of Culture, Diet, Genetics, and Personalized Patient Care Practices. *Nutrients.* 2022;14(17):3590. https://doi.org/10.3390/nu14173590.
27. Красивина ИГ, Долгова ЛН, Долгов НВ, Бахвалова ДЮ. Реалии современной уратснижающей терапии при подагре. *Медицинский совет.* 2023;(10):116–126. https://doi.org/10.21518/ms2023-181.
    Krasivina IG, Dolgova LN, Dolgov NV, Bakhvalova DYu. Realities of modern urate-reducing therapy for gout. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(10):116–126. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-181.

28. Петрова МС, Мусийчук ММ, Мазуров ВИ. Актуальная стратегия лечения подагрического артрита. *Современная ревматология.* 2018;12(3):70–75. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-70-75.
Petrova MS, Musiychuk MM, Mazurov VI. The current treatment strategy for gouty arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):70–75. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-70-75.
29. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Петрова МС, Башкинов РА. Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии. *Медицинский совет.* 2020;(19):78–88. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-78-88.
Mazurov VI, Belyaeva IB, Petrova MS, Bashkinov RA. Modern paradigm of treatment of hyperuricemia and gout in comorbid patients with the development of cardio-vascular pathology. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(19):78–88. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-78-88.
30. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, Kim H, Inoue K, Sugimoto M et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):270–276. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211574.
31. Si X, Huang L, Ding Q, Zhang W, Zhao R, Ai C et al. Comparison of clinical and economic evaluation between selected generic and original febuxostat tablets in Chinese gout patients with hyperuricemia: A real-world multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(4):e37081. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000037081.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**
Концепция и дизайн исследования – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**
Написание текста – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**
Сбор и обработка материала – **И.Г. Красивина, Н.В. Долгов**
Обзор литературы – **И.Г. Красивина, Н.В. Долгов, Л.Н. Долгова**
Анализ материала – **И.Г. Красивина, Н.В. Долгов, Л.Н. Долгова**
Статистическая обработка – **И.Г. Красивина**
Редактирование – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**
Study concept and design – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**
Text development – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**
Collection and processing of material – **Irina G. Krasivina, Nikolay V. Dolgov**
Literature review – **Irina G. Krasivina, Nikolay V. Dolgov, Lidiya N. Dolgova**
Material analysis – **Irina G. Krasivina, Nikolay V. Dolgov, Lidiya N. Dolgova**
Statistical processing – **Irina G. Krasivina**
Editing – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**
Approval of the final version of the article – **Irina G. Krasivina, Lidiya N. Dolgova**

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом профпатологии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ikrasivina@yandex.ru
Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., заместитель главного врача, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; L.Dolgova@dkb.yar.ru
Долгов Николай Владимирович, гастроэнтеролог, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; соискатель кафедры госпитальной терапии с курсом профпатологии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ikrasivina@yandex.ru
Lidiya N. Dolgova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Clinical Hospital "RZD-Medicine" in the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; L.Dolgova@dkb.yar.ru
Nikolay V. Dolgov, Gastroenterologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine" in the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; Applicant of the Department of Hospital Therapy with a Course of Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; dolgov64942@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-118

Обзорная статья / Review article

Приверженность терапии остеоартрита: проблемы и решения

Ю.С. Филатова✉, https://orcid.org/0000-0003-3024-9483, y.s.filatova@mail.ru
О.В. Желткевич, https://orcid.org/0000-0002-3135-419X, neshina.yma@list.ru
О.Н. Солодчук, https://orcid.org/0009-0006-3458-3576, sleep504@yandex.ru
Л.А. Крамская, https://orcid.org/0000-0001-7888-7578, kramskaya09@list.ru
Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме
В статье обсуждаются вопросы приверженности терапии в целом и приверженности терапии пациентов с остеоартритом. Важность соблюдения режима приема препаратов пациентами с хроническими заболеваниями определяет не только успешность назначенной терапии, но и экономические затраты на лечение. Среди факторов, определяющих успешность приверженности, некоторые авторы выделяют личность врача, особенности поведение пациента и течение его заболевания. Также немаловажную роль в продолжении приема препаратов является страх пациентов перед возможными побочными явлениями. Среди пациентов с остеоартритом по данным исследований была обнаружена низкая приверженность как к модификации образу жизни (следованию рекомендациям по немедикаментозному лечению), так и приему препаратов. При изучении ряда социальных аспектов приверженности терапии у пациентов с ОА было обнаружено высокое влияние окружения. Факторами, влияющими на низкую приверженность терапии у пациентов с ОА, по данным исследований, является возраст, выраженность боли и доверие врачу. Также большой вклад в приверженность терапии пациентами с ОА играет высокая коморбидность, что увеличивает количество принимаемых препаратов. Для снижения риска отказа от терапии симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия для лечения ОА и повышения приверженности, особенно у коморбидных пациентов, необходим персонифицированный подход и обсуждение (с акцентами на эффективность и безопасность назначаемых препаратов) с пациентом. Выбор в пользу назначения инъекционных форм препаратов из группы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия позволит повысить приверженность терапии благодаря особенностям курса их использования.

Ключевые слова: приверженность терапии, остеоартрит, личность пациента, социальные факторы, терапия остеоартрита, инъекционные формы, хондроитина сульфат

Для цитирования: Филатова ЮС, Желткевич ОВ, Солодчук ОН, Крамская ЛА. Приверженность терапии остеоартрита: проблемы и решения. *Медицинский совет*. 2024;18(5):183–190. https://doi.org/10.21518/ms2024-118.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adherence to osteoarthritis therapy: problems and solutions

Yulia S. Filatova✉, https://orcid.org/0000-0003-3024-9483, y.s.filatova@mail.ru
Olga V. Zheltkevich, https://orcid.org/0000-0002-3135-419X, neshina.yma@list.ru
Oksana N. Solodchuk, https://orcid.org/0009-0006-3458-3576, sleep504@yandex.ru
Lyubov A. Kramskaya, https://orcid.org/0000-0001-7888-7578, kramskaya09@list.ru
Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia

Abstract
The article discusses the issues of adherence to therapy in general and adherence to therapy in patients with osteoarthritis. The importance of adherence to the drug regimen in patients with chronic diseases determines not only the success of the prescribed therapy, but also the economic costs of treatment. Among the factors determining the success of adherence, some authors single out the personality of the doctor, the characteristics of the patient's behavior and the course of his disease. Also, a significant role in the continuation of taking medications is the fear of patients of possible side effects. Among patients with osteoarthritis, according to research data, there was a low adherence to both lifestyle modification (following recommendations for non-drug treatment) and taking medications. When studying a number of social aspects of adherence to therapy in patients with OA, a high influence of the environment was found. According to research data, the factors influencing low adherence to therapy in patients with OA are age, severity of pain, and trust in the doctor. High comorbidity also makes a big contribution to the adherence to therapy in patients with OA, which increases the number of medications taken by patients. To reduce the risk of abandoning therapy with symptom-modifying delayed-action drugs for the treatment of OA and increase adherence, especially in comorbid patients, a personalized approach and discussion (with emphasis on the effectiveness and safety of prescribed drugs) with the patient is necessary. Choosing to prescribe injectable forms of drugs from the group of symptom-modifying delayed-action drugs will increase adherence to therapy due to the peculiarities of the course of their use.

© Филатова ЮС, Желткевич ОВ, Солодчук ОН, Крамская ЛА, 2024

Keywords: adherence to therapy, osteoarthritis, patient's personality, social factors, osteoarthritis therapy, injection forms, chondroitin sulfate

For citation: Filatova YuS, Zheltkevich OV, Solodchuk ON, Kramskaya LA. Adherence to osteoarthritis therapy: problems and solutions. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):183–190. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-118.

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

ВВЕДЕНИЕ

Приверженность терапии многими авторами трактуется по-разному, но в целом приверженность к лечению определяется как процесс, посредством которого пациенты принимают свои лекарства в соответствии с предписаниями врача [1]. Несоблюдение врачебных рекомендаций – очень распространенное явление. По данным исследований, средняя приверженность лечению среди пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, колеблется от 50 до 79% [2]. Недостаточная приверженность может поставить под угрозу эффективность лечения, что вызывает все больше беспокойства с точки зрения результатов терапии и затрат на здравоохранение.

Несоблюдение режима лечения можно разделить на два типа: непреднамеренное, когда пациент не принимает назначенные препараты из-за забывчивости или сложности режима, а также каких-либо физических проблем. И преднамеренное, когда пациентом было принято осознанное решение не принимать препараты [3]. Именно причины преднамеренного несоблюдения режима пациентами изучается в большинстве исследований с целью понять и в перспективе изменить факторы, влияющие на этот процесс. Отсутствие приверженности терапии может повлиять на решение врача о неэффективности терапии, что может привести к увеличению дозы лекарства, к добавлению других препаратов или смене терапии. Все это в дальнейшем сопровождается увеличением риска развития нежелательных побочных эффектов и возрастанием стоимости терапии.

Приверженность лечению можно рассматривать как сложный процесс, на который влияют факторы, связанные с личностью пациента, с врачом и медицинским персоналом, а также системой здравоохранения. Немаловажную роль играет особенность самого заболевания, некоторые аспекты его лечения, а также социальные и экономические факторы [4]. Было замечено, что приверженность, как правило, выше среди пациентов с острыми состояниями по сравнению с пациентами с хроническими заболеваниями. Также было обнаружено, что более высокая степень приверженности лечению связана с эффективными терапевтическими схемами лечения по сравнению с методами лечения, направленными на профилактику. Однако когда лекарства принимаются в течение длительного периода, приверженность существенно снижается как для профилактики, так и для лечения. Приверженность к приему лекарств также зависит от возраста: у молодых пациентов приверженность лучше, чем у пожилых пациентов [5].

Факторы, способствующие приверженности лечению, были широко изучены. Было разработано множество концептуальных моделей, помогающих понять факторы, способствующие приверженности лечению в конкретных группах пациентов и/или при конкретных заболеваниях [6], включая модель веры в здоровье, социальную когнитивную теорию, теорию обоснованных действий, теорию планируемого поведения и трансстеоретическую модель. Хотя эти теории полезны для понимания вклада факторов, связанных с пациентом, сообществом или окружающей средой, в приверженность лечению, они часто игнорируют влияние факторов, связанных с системой здравоохранения и медицинским персоналом, на поведение пациентов в отношении приверженности лечению [7]. Врачам и исследователям также может быть сложно внедрить опубликованные системы в свою собственную клиническую практику, поскольку клинический контекст и группа пациентов в разных исследованиях могут отличаться.

Приверженность медикаментозному лечению имеет решающее значение для успешного ведения хронических заболеваний. Для изучения влияния социальных детерминант здоровья на приверженность медикаментозному лечению был проведен систематический обзор, включающий 29 статей. Метаанализ выявил значительную взаимосвязь между отсутствием продовольственной безопасности (aOR = 0,56; 95% ДИ 0,42-0,7), нестабильностью жилищных условий (aOR = 0,64; 95% ДИ 0,44–0,93), социальными детерминантами в целом (aOR = 0,75; 95% ДИ 0,65–0,88) и приверженностью медикаментозному лечению. Исследователи делают вывод о важности социально-экономических аспектов жизни пациента, которые могут оказать непосредственное влияние на приверженность [8].

Приверженность медикаментозному лечению имеет важное значение, когда речь идет об улучшении результатов лечения пациентов, особенно при хронических заболеваниях [9, 10]. Однако только примерно половина пациентов во всем мире придерживаются предписанного им режима приема лекарств. Причины несоблюдения режима лечения включают сложность схемы лечения, плохую коммуникацию с врачом и опасения по поводу побочных эффектов от приема лекарств [11]. Плохая приверженность лечению может привести к ухудшению результатов для здоровья и более высоким показателям смертности и заболеваемости [12]. Несоблюдение этих показателей также влечет за собой высокую финансовую нагрузку на систему здравоохранения за счет увеличения числа посещений больниц, а также приводит к ненужному переходу к более дорогостоящему лечению [13]. Таким образом, улучшение приверженности лечению является ключом к улучшению результатов лечения [14, 15].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ

Остеоартрит (ОА) – прогрессирующее дегенеративное заболевание, характеризующееся разрушением хряща, воспалением синовиальной оболочки, субхондральным склерозом и образованием остеофитов. Он имеет многофакторную этиологию с потенциальным вкладом наследственности, неправильной механической нагрузки и рядом других факторов.

Основные задачи терапии ОА – облегчение боли и восстановление двигательной функции. Их решение достигается обучением пациентов, немедикаментозным лечением и фармакотерапией [16]. Немедикаментозные методы лечения (обучение, лечебная физкультура, ортезирование) играют ведущую роль на всех этапах терапии, и приверженность к ним снижает не только риски прогрессирования ОА, но и необходимость использования фармакотерапии для облегчения боли. На этапах прогрессирования заболевания важно своевременное улучшение функции сустава и качества жизни, а на более поздних стадиях возникает необходимость в эндопротезировании, которое является наиболее эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией ОА [17]. Недостатком медикаментозной терапии является необходимость приема препаратов, представляющих высокий риск для желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем [18]. Хотя хирургическое лечение может значительно улучшить качество жизни пациентов, улучшить функцию суставов, но при его использовании сохраняется риск послеоперационных осложнений. В связи с этим терапевтический принцип терапии ОА сместился на раннюю терапию и профилактику [19].

Как и при большинстве хронических заболеваний, приверженность приему лекарств у пациентов с ОА низкая. Факторы, влияющие на приверженность к терапии ОА и других ревматических заболеваний, включают частоту приема [20], уровень боли [21], а также доверие к врачу [22]. В литературе сообщается о часто встречающемся намеренном несоблюдении приема препаратов среди пациентов с ОА [23]. В частности, имеет место намеренное уменьшение терапевтической дозировки нестероидных противовоспалительных препаратов. Такие решения, по мнению авторов, обусловлены рядом факторов, включая страх перед зависимостью [24], неэффективностью предыдущих лекарств, а также бременем и стигматизацией болезни, связанных с увеличением количества таблеток [25]. В частности, на решение о приеме нестероидных противовоспалительных препаратов влияет высокий уровень доверия к врачу, назначающему лечение [26].

Исследование, проведенное J. Ratcliffe et al., показало, что факторы, определяющие характер лечения, в отличие от особенностей пациентов, включая самооценку уровня боли и физического функционирования, определяли решения о приверженности лечению. На предпочтения продолжать лечение ОА влияли в порядке важности: возможность повышения артериального давления, проблемы с сердцем, печенью или почками в качестве побочных эффектов, финансовые затраты, риск развития изжоги рефлюкса или язвы желудка в качестве побочных эффектов, график лечения (т. е. ежедневно или по мере необходимости), способ действия (замедление прогрессирования ОА в сравнении с симптоматическим обезболиванием) и возможность сонливости или запора в качестве побочного эффекта.

Для изучения предпочтения пациентов в отношении характеристик, связанных с эффективностью и побочными эффектами лечения остеоартрита, были опрошены 412 пациентов с ОА. И было обнаружено, что статистически значимыми факторами, влияющими на предпочтения в лечении, являлся уровень боли в суставах, физической активности и риск возникновения серьезных побочных эффектов от лечения. Респонденты были относительно больше обеспокоены риском серьезных побочных эффектов (даже с очень низкой вероятностью), чем легкими или умеренными (с гораздо более высокой вероятностью). Сегментация данных выявила некоторые различия в предпочтениях в зависимости от характеристик респондентов. Значимость болей в суставах возрастала в зависимости от тяжести симптомов остеоартрита, что указывает на то, что этот признак вызывает больше беспокойства у пациентов с более тяжелыми симптомами. Респонденты старшего возраста были более готовы, чем респонденты младшего возраста, согласиться с повышенным риском возникновения серьезных побочных эффектов для улучшения симптомов ОА. Лица с низким уровнем дохода, по-видимому, придавали большее значение болям в суставах и уровню подвижности, чем лица с более высоким уровнем дохода. Респонденты, которые ранее испытывали желудочно-кишечные побочные эффекты от лечения, как и ожидалось, были более терпимы к ним, чем те, кто этого не испытывал [27].

В исследовании, проведенном T.L. Laba et al., помимо основных факторов, влияющих на приверженность терапии, изучались дополнительные факторы, связанные с графиком лечения, а также побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и почек. Когда принимался во внимание график лечения и побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и почек, их влияние на предпочтения пациентов в лечении преобладало над соображениями эффективности лечения, что позволяет сделать вывод о том, что график лечения тоже имеет важное значение для принятия решения пациентами с ОА о приеме препаратов [28].

При изучении барьеров и факторов, способствующих применению нехирургического лечения у пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов в ортопедической практике, большинство выявленных факторов и барьеров, о которых сообщают хирурги-ортопеды, отражают взгляды врачей на эффективность нехирургического лечения. Например, барьеры «физиотерапия при ОА тазобедренного сустава неэффективна» или «отсутствие эффекта от физиотерапии при очевидной потере хряща» были связаны с сокращением назначения физиотерапии. Убеждение «пациенты получают пользу от ацетаминофена, НПВП или глюкокортикоидов» было связано с увеличением назначения ацетаминофена, НПВП и инъекций глюкокортикоидов

соответственно. Это означает, что для улучшения использования нехирургического лечения важно изменить представления хирургов-ортопедов относительно эффективности нехирургического лечения. Следовательно, стратегии улучшения назначения этих нехирургических методов лечения также должны быть сосредоточены на коммуникации между хирургами-ортопедами, четких критериях направления и соглашении об организации медицинской помощи, помимо изменения убеждений хирургов-ортопедов относительно эффективности этих нехирургических методов лечения [29].

Кроме того, большинство препятствий, о которых сообщили пациенты и которые были связаны с использованием нехирургического лечения, отражают важность их окружения, например, «у людей из моего окружения был положительный опыт хирургического вмешательства» и «люди из моего окружения советуют продолжать двигаться». Другое исследование показало, что «помощь других» была фактором, способствующим применению анальгетиков у пациентов с ОА коленного сустава. Таким образом, представляется важным вовлекать окружение пациентов (например, партнеров или других членов семьи), чтобы все они понимали важность нехирургических методов лечения, таких как упражнения и снижение веса, и поддерживали пациента в использовании этих методов лечения [30].

J.M. Cavazos et al. проанализировали и выявили шесть основных барьеров для врачей, объясняющих несоблюдение установленных рекомендаций по назначению нестероидных противовоспалительных препаратов. К ним относятся недостаточное знакомство с рекомендациями, предполагаемая ограниченная валидность рекомендаций, ограниченная применимость рекомендаций среди конкретных пациентов, клиническая инертность, влияние предшествующего эпизодического опыта и медицинская эвристика [31].

В исследовании, проведенном S.N. Hofstede et al., было опрошено 246 специалистов (врачи общей практики, физиотерапевты, неврологи, нейрохирурги, хирурги-ортопеды) (30% ответов) и 155 пациентов (96% ответов). Респонденты оценили барьеры и факторы, способствующие лечению, выявленные в предыдущих интервью, по их важности с использованием шкалы максимальной разницы. В результате исследования было обнаружено, что профессионалы придавали наибольшее значение качеству взаимоотношений между врачом и пациентом (RI 4,87; ДИ 4,75–4,99), важности быстрого выздоровления пациента (RI 4,83; ДИ 4,69–4,97) и знаниям о вариантах лечения (RI 6,64; ДИ 4,53–4,74), о которых сообщалось как о барьере и посреднике. Рейтинг специалистов, работающих в сфере первичной медико-санитарной помощи, отличался от рейтинга тех, кто работает в стационаре. Пациенты придавали наибольшее значение правильному диагнозу, поставленному врачом (RI 8,19; ДИ 7,99–8,38), предоставлению информации о вариантах лечения и потенциальном вреде и пользе (RI 7,87; ДИ 7,65–8,08) и разъяснению профессионалом траектории оказания помощи (RI 7,16; ДИ 6,94–7,38). Таким образом, знания, предоставление информации и хорошие взаимоотношения являются наиболее важными условиями для приверженности терапии как пациентами, так и профессионалами [32].

В то же время результаты исследования, проведенные Е.А. Замятиной с соавт., говорят о хорошей приверженности пациентов с ОА лечению, об их готовности принимать длительно лекарственные препараты и модифицировать свой образ жизни, однако авторы акцентируют внимание на том, что индекс врачебного сопровождения показал лишь удовлетворительные результаты, что говорит о недостаточных взаимоотношениях между врачом и пациентом [33].

Одной из важных задач взаимодействия врача и пациента является информирование пациента о природе заболевания, траектории лечения и некоторых аспектах назначенной терапии. По данным исследования, проведенного V. Carmona-Terés et al., была проанализирована и дана оценка опыта и восприятия пациентами с остеоартритом своего заболевания. В исследовании подчеркивается, что пациенты с остеоартритом коленного сустава нуждаются в личностно-ориентированном подходе, который предоставляет им стратегии преодоления психологического стресса, вызванного этим заболеванием [34].

Интересны данные исследования, проведенные на группе российских пациентов с ОА, изучающие приверженность медикаментозной и немедикаментозной терапии. Результаты исследования продемонстрировали, что у большинства пациентов приверженность модификации образа жизни – на низком уровне, что отрицательно влияет на ход лечения. Более высокие показатели приверженности характерны для лиц старше 60 лет при наличии высшего образования. Женщины, состоящие в браке, имеют более низкую приверженность лечению, чем вдовы и разведенные. У представителей гармонического и сенситивного типов отношения к болезни приверженность достигла относительно высоких значений, а у пациенток с анозогностическим, паранойяльным, дисфорическим, ипохондрическим типами отношения к болезни вышеуказанные значения были значительно ниже. У пациентов с метаболическим фенотипом ОА выше приверженность терапии, чем у лиц с посттравматическим фенотипом, при этом чем ниже физический компонент качества жизни, тем выше приверженность лечению. Более высокие показатели приверженности характерны пациентам с быстропрогрессирующим ОА, при наличии трех и более коморбидных заболеваний и при отсутствии заболеваний желудочно-кишечного тракта [35, с. 74–81].

Еще одним из важных факторов, влияющих на приверженность терапии пациентов с ОА, является высокий уровень комордибности. По данным исследований, у пациентов с ОА более вероятно наличие других хронических заболеваний. Ключевыми сопутствующими заболеваниями, связанными с ОА, по данным S. Swain, были инсульт (PR 2,61 [95% ДИ 2,13–3,21]), язвенная болезнь желудка (PR 2,36 [95% ДИ 1,71–3,27]) и метаболический синдром (PR 1,94 [95% ДИ 1,21–3,12]) [36]. А по данным E. Kovari, у пациентов с ОА наблюдались следующие сопутствующие заболевания со значительно более высокой распространенностью среди лиц с ОА коленных суставов: артериальная гипертензия, миома матки, гастроэзофагальная

рефлюксная болезнь, дивертикулез, язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта, депрессия, заболевания, сопровождающиеся головокружением (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение и вертебробазилярная недостаточность) [37]. Необходимость медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний приводит к приему нескольких групп препаратов, которые в большинстве своем представлены в таблетированных формах, что может усиливать страх побочных эффектов и снижать приверженность в целом.

Другим не менее важным фактором, снижающим приверженность терапии, является депрессия, которая встречается у 20% пациентов с ОА. По данным многоцентрового перекрестного исследования, проведенного в 2020 г., в котором приняли участие 19 110 участников, показано, что, по сравнению с группой без ОА, отношение шансов (OR) для депрессивных симптомов в группе ОА составило 1,41 (95% доверительный интервал (ДИ) = 1,27–1,57) [38].

Все вышеуказанные факторы, включая коморбидность и высокий риск депрессии, могут усиливать страх приема симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия для лечения ОА в таблетированых формах. Учитывая, что предоставление информации и хорошие отношения с пациентом способствуют снижению риска отказа от терапии, важно выяснить предпочтения пациента и обсудить наиболее комфортный график приема препаратов и их форму [39]. Такой персонифицированный подход (обсуждение с пациентом их предпочтений и страхов) можно использовать и при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов [40].

Учитывая, что терапия, направленная на профилактику, длительные схемы приема препаратов сопровождаются низкой приверженностью, выходом из сложившейся ситуации является назначение инъекционной формы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия. Важной и отличительной особенностью инъекционных форм препаратов этой группы является схема их назначения, которая подразумевает внутримышечное назначение через день или каждый день. И как уже говорилось выше, график терапии имеет большее значение в приверженности терапии.

В настоящее время рынок претерпевает изменения, и регистрация новых препаратов, которые являются качественными аналогами препаратов, произведенных в других странах, позволяет расширить выбор терапии при ОА. Одним из таких препаратов является ***Инкормарин,*** в состав которого входит биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы. Он содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка.

Хондроитина сульфат подавляет апоптоз хондроцитов, снижает активизацию NFκβ и его ядерную транслокацию в хондроцитах и клетках синовиальной мембраны, что приводит к замедлению прогрессирования заболевания. Хондроитина сульфат продемонстрировал свою эффективность и безопасность в терапии ОА, воздействуя на симптомы и структурные изменения. Использование ХС снизило использование НПВП и их побочные эффекты. Большая часть ХС выпускается в виде форм для перорального применения, биодоступность которых составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте [41], тогда как внутримышечное и внутрисуставное введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС и повышает эффективность терапии.

Кальций. По данным систематического обзора и метаанализа было показано то, что уровни кальция в сыворотке крови имели отрицательный причинно-следственный эффект на все исходы остеоартрита [42].

Медь может подавлять воспалительную реакцию, уменьшать повреждение хрящевой ткани и способствовать пролиферации и созреванию хондроцитов [43]. В исследовании, проведенном N.Z. Yassin et al. [44], продемонстрировано, что степень ремиссии симптомов ОА в группе пациентов, принимавших медь в сочетании с индометацином, была лучше, чем в группе больных, принимавших только индометацин, с точки зрения параметров безопасности и эффективности. Результаты эксперимента подтверждают эффективную противовоспалительную роль меди при ОА. Медь снижает обмен веществ в костной ткани, подавляя функцию остеобластов и остеокластов, что важно для созревания коллагеновой ткани, и способствует балансу и стабильности суставной ткани [45]. Кроме того, медь может значительно усиливать хондрогенез, дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток. В частности, медь может способствовать изменению цитоскелета мезенхимальных стволовых клеток, усиливать отложение гликозаминогликанов и значительно повышать экспрессию хондрогенных генов, аггрекан и коллаген, что приводит к значительным преимуществам для применения и развития репарации хрящевой ткани [46].

Железо является повсеместным элементом, который участвует во многих физиологических процессах. Они могут способствовать синтезу коллагена и превращению 25-гидроксивитамина D в его активную форму [47]. J. Díaz-Castro et al. обнаружили, что тяжелый дефицит железа приводит к плохой минерализации кости, изменяет микроструктуру кости, снижает прочность кости и биохимические маркеры костеобразования, такие как N-концевой пептид проколлагена I типа [48].

Магний является ключевым кофактором в любой реакции, инициируемой аденозинтрифосфатом (АТФ), и действует как антагонист кальциевых каналов. Более того, магний может быть медиатором боли, изменяя уровни воспалительных цитокинов и нейротрансмиттеров в организме [49]. Системное воспаление низкой степени выраженности тесно связано с патогенезом ОА. S. Konstari et al. указали, что низкое потребление магния с пищей связано с повышенным содержанием С-реактивного белка в сыворотке крови, который является наиболее чувствительным биомаркером воспаления [50]. Некоторые провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α, повышаются в условиях дефицита магния. Активация клеток иммунного ответа (макрофагов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток) также связана с дефицитом магния. Низкий уровень магния может

быть фактором, способствующим прогрессированию ОА через воспалительные и иммунные механизмы [51]. Магний может усиливать образование хондроцитов из синовиальных мезенхимальных стволовых клеток, способствовать пролиферации хондроцитов и улучшать действие фактора роста за счет непрерывного воздействия на процесс формирования хряща [52].

Цинк является компонентом более 300 ферментов и участвует в синтезе белка, ДНК и РНК. Цинк также участвует в окислительном стрессе, гомеостазе, иммунных реакциях, старении и апоптозе [53]. Цинк усиливает рост и созревание хрящевой ткани, повышая активность витамина D и стимулируя синтез металлопротеиназ. Цинк обладает дополнительными преимуществами, способствуя дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в хондроциты при костно-хрящевых дефектах [54]. J.P. Rodríguez et al. продемонстрировали, что низкая доза цинка (<0,5 мкм) может увеличить пролиферацию культивируемых хондроцитов на 40–50% [55].

Инкормарин. В 1-й фазе клинического исследования Инкормарина была продемонстрирована безопасность препарата и отсутствие побочных эффектов. На основании этого исследования были сделаны выводы о безопасности и хорошей переносимости однократного и повторного внутримышечного введения препарата[1]. В простом слепом сравнительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности и безопасности препарата Инкормарин было включено 140 пациентов с ОА 2-й и 3-й стадии по Келлгрлен – Лоуренсу. Пациентам проведен курс внутримышечного введения препарата по 1 мл, 1 раз в день в течение 20 дней на фоне проведения стандартной терапии НПВС. Согласно результатам исследования эффективность применения препарата Инкормарин значительно превосходит эффект от применения препарата плацебо. Эффективность применения препарата Инкормарин по вторичным показателям выявила, что эффект по таким показателям, как скованность, затруднение в повседневной деятельности (опросник WOMAC), оценка состояния пациентов по 1-й и 2-й части опросника EQ-5D, оценка состояния пациента по Patient's Global Assessment, оценка состояния пациента исследователем по Investigator's Global Assessment, уровень боли по шкале ВАШ, тест «Встань и иди», использование среднесуточной дозы обезболивающего препарата, доля пациентов, ответивших на терапию по окончании терапии и периода наблюдения по критериям OMERACT-OARSI, является статистически значимым ($p < 0,05$)[2]. На основании данных этих исследований можно сделать выводы о эффективности и безопасности Инкормарина в терапии ОА, а короткий курс его применения позволит увеличить приверженность терапии пациентов с ОА, что является очень актуальной проблемой современного времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приверженность терапии является очень важным фактором эффективности терапии ОА. И если условно разделить терапию на две большие группы (симптоматическая и модифицирующая), то, обобщая данные исследований, можно сказать, что степень приверженности терапии первой группе препаратов снижается за счет страха пациентов ввиду рисков развития побочных эффектов и зависимости от препаратов. Что касается второй группы, то к факторам риска низкой приверженности относятся длительность приема, отсутствие понимания его важности. В этой ситуации большую роль в приятии решении о терапии играет личность врача – его способность донести важность назначаемого препарата в достижении клинического эффекта, а также понимание врачом механизмов действия препаратов и их эффективности в терапии ОА.

Выбор препарата из группы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия для лечения ОА во многом определяется не только страхом пациентов, но и зачастую коморбидностью и приемом других жизненно важных препаратов. В терапии ОА, как и многих других хронических заболеваний, очень важен персонифицированный подход, а для достижения эффективности терапии важна высокая приверженность к ней. При выборе формы препарата из группы симптом-модифицирующего действия важно мнение пациента. При наличии страха приема таблетированных форм необходимо обсудить с пациентом возможность внутримышечной терапии. Назначение инъекционных форм препаратов позволит оптимизировать схему терапии ОА, снизив риски непреднамеренного отказа от терапии. В этой ситуации наиболее предпочтительным является отечественный препарат Инкормарин, многокомпонентный состав которого, а также доказанные в плацебо-контролируемом исследовании эффективность и безопасность будут способствовать высокой приверженности терапии пациентами.

Поступила / Received 09.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2024
Принята в печать / Accepted 27.02.2024

[1] Отчет о результатах исследования по протоколу №0001-INKO-I-2016, версия 1.0 от 04.07.2016.

[2] Отчет о результатах клинического исследования по протоколу №002-INKO-2017, версия 1,0 от 11.10.17.

Список литературы / References

1. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T et al ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
2. Gellad WF, Thorpe CT, Steiner JF, Voils CI. The myths of medication adherence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(12):1437–1441. https://doi.org/10.1002/pds.4334.
3. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(4):337–351. https://doi.org/10.1586/eci.12.23.
4. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002;40(9):794–811. https://doi.org/10.1097/00005650-200209000-00009.
5. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J*. 2011;26(3):155–159. https://doi.org/10.5001/omj.2011.38.
6. Jaam M, Awaisu A, Mohamed Ibrahim MI, Kheir N. A holistic conceptual framework model to describe medication adherence in and guide inter-

ventions in diabetes mellitus. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14(4):391–397. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.05.003.
7. Oori MJ, Mohammadi F, Norouzi K, Fallahi-Khoshknab M, Ebadi A. Conceptual Model of Medication Adherence in Older Adults with High Blood Pressure-An Integrative Review of the Literature. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(2):85–92. https://doi.org/10.2174/1573402114666181022152313.
8. Wilder ME, Kulie P, Jensen C, Levett P, Blanchard J, Dominguez LW et al The Impact of Social Determinants of Health on Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(5):1359–1370. https://doi.org/10.1007/s11606-020-06447-0.
9. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther.* 2011;33(1):74–109. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.019.
10. Han E, Suh D, Lee S, Jang S. The impact of medication adherence on health outcomes for chronic metabolic diseases: a retrospective cohort study. *Res Social Adm Pharm*. 2014;10(6):87–98. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2014.02.001.
11. Lee S, Raamkumar AS, Li J, Cao Y, Witedwittayanusat K, Chen L, Theng Y. Reasons for primary medication nonadherence: a systematic review and metric analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(8):778–794. https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.8.778.
12. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF et al Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836–1841. https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1836
13. Dal-Fabbro AL. Adherence to long term therapies: evidence for action. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(4):1297–1298. https://doi.org/10.1590/s0102-311x2005000400037.
14. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD000011. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub3.
15. Brown M, Bussell J. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–314. https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0575.
16. Yao Q, Wu X, Tao C, Gong W, Chen M, Qu M et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):56. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w.
17. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA*. 2021;325:568–578. https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171.
18. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(4):458–466. https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005.
19. Oo WM, Yu SP, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23(4):331–347. https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1547706.
20. Punchak S, Goodyer LI, Miskelly F. Use of an electronic monitoring aid to investigate the medication pattern of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs prescribed for osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(4):448–449. https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.4.448.
21. Blamey R, Jolly K, Greenfield S, Jobanputra P. Patterns of analgesic use, pain and self-efficacy: a cross-sectional study of patients attending a hospital rheumatology clinic. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:137. https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-137.
22. Salt E, Peden A. The complexity of the treatment: the decision-making process among women with rheumatoid arthritis. *Qual Health Res*. 2011;21(2):214–222. https://doi.org/10.1177/1049732310381086.
23. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud*. 2007;44(8):1468–1477. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010.
24. Sale JE, Gignac M, Hawker G. How "bad" does the pain have to be? A qualitative study examining adherence to pain medication in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(2):272–278. https://doi.org/10.1002/art.21853.
25. Milder TY, Lipworth WL, Williams KM, Ritchie JE, Day RO. "It looks after me": how older patients make decisions about analgesics for osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(9):1280–1286. https://doi.org/10.1002/acr.20514.
26. Milder TY, Williams KM, Ritchie JE, Lipworth WL, Day RO. Use of NSAIDs for osteoarthritis amongst older-aged primary care patients: engagement with information and perceptions of risk. *Age Ageing*. 2011;40(2):254–259. https://doi.org/10.1093/ageing/afq160.
27. Ratcliffe J, Buxton M, McGarry T, Sheldon R, Chancellor J. Patients' preferences for characteristics associated with treatments for osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(3):337–345. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh038.
28. Laba TL, Brien JA, Fransen M, Jan S. Patient preferences for adherence to treatment for osteoarthritis: the MEdication Decisions in Osteoarthritis Study (MEDOS). *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:160. https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-160.
29. Hofstede SN, Marang-van de Mheen PJ, Vliet Vlieland TP, van den Ende CH, Nelissen RG, van Bodegom-Vos L. Barriers and Facilitators Associated with Non-Surgical Treatment Use for Osteoarthritis Patients in Orthopaedic Practice. *PLoS ONE*. 2016;11(1):0147406. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147406.
30. Hoogeboom TJ, Snijders GF, Cats HA, de Bie RA, Bierma-Zeinstra SM, van den Hoogen FH et al. Prevalence and predictors of health care use in patients with early hip or knee osteoarthritis: two-year follow-up data from the CHECK cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(6):525–531. https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.03.003.
31. Cavazos JM, Naik AD, Woofter A, Abraham NS. Barriers to physician adherence to nonsteroidal anti-inflammatory drug guidelines: a qualitative study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):789–798. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03791.x.
32. Hofstede SN, van Bodegom-Vos L, Wentink MM, Vleggeert-Lankamp CL, Vliet Vlieland TP, Marang-van de Mheen PJ. Most important factors for the implementation of shared decision making in sciatica care: ranking among professionals and patients. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94176. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094176.
33. Замятина ЕА, Багирова ГГ, Цурко ВВ. Остеоартроз: ведение пациентов с учетом коморбидности и приверженности к лечению. *Практикующий врач сегодня*. 2014;(2-3):21–30. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/xbwrnd.
Zamyatina EA, Bagirova GG, Tsurko VV. Osteoarthritis: management of patients taking into account comorbidity and adherence to treatment. *Praktikuyushchiy Vrach Segodnya*. 2014;(2-3):21–30. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/xbwrnd.
34. Carmona-Terés V, Moix-Queraltó J, Pujol-Ribera E, Lumillo-Gutiérrez I, Mas X, Batlle-Gualda E et al. Understanding knee osteoarthritis from the patients' perspective: a qualitative study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):225. https://doi.org/10.1186/s12891-017-1584-3.
35. Иванова АВ, Даудова ПГ, Оптовко ДА. Социально-демографические, психологические и клинические факторы, влияющие на приверженность к терапии у пациентов с остеоартритом и коморбидными заболеваниями. В: Вебер ВР, Сулиманов РА (ред.). *Актуальные проблемы современной медицины: сборник научных статей по материалам XXVI научно-практической конференции сотрудников и студентов Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 8–13 апреля 2019 г.* Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудроого; 2019. 264 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?edn=iazrsl.
36. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991–1000. https://doi.org/10.1002/acr.24008.
37. Kovari E, Kaposi A, Bekes G, Kiss Z, Kurucz R, Mandl P et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):183–191. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.001.
38. Agustini B, Lotfaliany M, Woods RL, McNeil JJ, Nelson MR, Shah RC et al. Patterns of Association between Depressive Symptoms and Chronic Medical Morbidities in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(8):1834–1841. https://doi.org/10.1111/jgs.16468.
39. Филатова ЮС, Соловьев ИН. Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях. *Медицинский совет*. 2021;(2):86–93. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-86-93.
Filatova YuS, Solovyov IN. Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(2):86–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-86-93.
40. Филатова ЮС, Соловьев ИН. Некоторые аспекты противовоспалительной терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2023;17(13):157–164. https://doi.org/10.21518/ms2023-251.
Filatova YuS, Soloviev IN. Some aspects of anti-inflammatory therapy of osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):157–164. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-251.
41. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза. *Современная ревматология*. 2012;6(3):78–82. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-753.
Anikin SG, Alekseeva LI. Hondroitin sulfate: the mechanisms of action, its efficacy and safety in the therapy of osteoarthrosis. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2012;6(3):78–82. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-753.
42. Ho J, Mak CCH, Sharma V, To K, Khan W. Mendelian Randomization Studies of Lifestyle-Related Risk Factors for Osteoarthritis: A PRISMA Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11906. https://doi.org/10.3390/ijms231911906.
43. Chen X, Hu JG, Huang YZ, Li S, Li SF, Wang M et al. Copper promotes the migration of bone marrow mesenchymal stem cells via Rnd3-dependent cytoskeleton remodeling. *J Cell Physiol*. 2020;235(1):221–231. https://doi.org/10.1002/jcp.28961.

44. Yassin NZ, El-Shenawy SM, Abdel-Rahman RF, Yakoot M, Hassan M, Helmy S. Effect of a topical copper indomethacin gel on inflammatory parameters in a rat model of osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1491–1498. https://doi.org/10.2147/DDDT.S79957.
45. Roczniak W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Jakóbik-Kolon A, Kluczka J, Babuśka-Roczniak M. Factors that affect the content of cadmium, nickel, copper and zinc in tissues of the knee joint. *Biol Trace Elem Res*. 2017;178(2):201–209. https://doi.org/10.1007/s12011-016-0927-5.
46. Xu C, Chen J, Li L, Pu X, Chu X, Wang X et al. Promotion of chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by copper: implications for new cartilage repair biomaterials. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;93:106–114. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.07.074.
47. Kot K, Kosik-Bogacka D, Zietek P, Karaczun M, Ciosek Z, Łanocha-Arendarczyk N. Impact of varied factors on iron, nickel, molybdenum and vanadium concentrations in the knee joint. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):813. https://doi.org/10.3390/ijerph17030813.
48. Díaz-Castro J, López-Frías MR, Campos MS, López-Frías M, Alférez MJ, Nestares T et al. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. *Eur J Nutr.* 2012;51(2):241–247. https://doi.org/10.1007/s00394-011-0212-5.
49. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation decreases C-reactive protein levels in subjects with prediabetes and hypomagnesemia: a clinical randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch Med Res.* 2014;45(4):325–330. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.04.006.
50. Konstari S, Sares-Jäske L, Heliövaara M, Rissanen H, Knekt P, Arokoski J et al. Dietary magnesium intake, serum high sensitivity C-reactive protein and the risk of incident knee osteoarthritis leading to hospitalization-A cohort study of 4,953 Finns. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0214064. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214064.
51. Belluci MM, de Molon RS, Rossa CJr, Tetradis S, Giro G, Cerri PS et al. Severe magnesium deficiency compromises systemic bone mineral density and aggravates inflammatory bone resorption. *J Nutr Biochem.* 2020;77:108301. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108301.
52. Feyerabend F, Witte F, Kammal M, Willumeit R. Unphysiologically high magnesium concentrations support chondrocyte proliferation and redifferentiation. *Tissue Eng.* 2006;12(12):3545–3556. https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.3545.
53. Rył A, Miazgowski T, Szylińska A, Turoń-Skrzypińska A, Jurewicz A, Bohatyrewicz A et al. Bone health in aging men: does zinc and cuprum level matter? *Biomolecules.* 2021;11(2):237. https://doi.org/ 10.3390/biom11020237.
54. Khader A, Arinzeh TL. Biodegradable zinc oxide composite scaffolds promote osteochondral differentiation of mesenchymal stem cells. *Biotechnol Bioeng.* 2020;117(1):194–209. https://doi.org/10.1002/bit.27173.
55. Rodríguez JP, Rosselot G. Effects of zinc on cell proliferation and proteoglycan characteristics of epiphyseal chondrocytes. *J Cell Biochem.* 2001;82(3):501–511. https://doi.org/10.1002/jcb.1178.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ю.С. Филатова, О.В. Желткевич, О.Н. Солодчук, Л.А. Крамская**
Концепция и дизайн исследования – **Ю.С. Филатова, О.В. Желткевич**
Написание текста – **Ю.С. Филатова**
Сбор и обработка материала – **Ю.С. Филатова, О.В. Желткевич**
Обзор литературы – **О.Н. Солодчук, Л.А. Крамская**
Анализ материала – **Ю.С. Филатова**
Редактирование – **Ю.С. Филатова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Ю.С. Филатова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Yulia S. Filatova, Olga V. Zheltkevich, Oksana N. Solodchuk, Lyubov A. Kramskaya**
Study concept and design – **Yulia S. Filatova, Olga V. Zheltkevich**
Text development – **Yulia S. Filatova**
Collection and processing of material – **Yulia S. Filatova, Olga V. Zheltkevich**
Literature review – **Oksana N. Solodchuk, Lyubov A. Kramskaya**
Material analysis – **Yulia S. Filatova**
Editing – **Yulia S. Filatova**
Approval of the final version of the article – **Yulia S. Filatova**

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; y.s.filatova@mail.ru
Желткевич Ольга Валерьевна, д.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; neshina.yma@list.ru
Солодчук Оксана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; sleep504@yandex.ru
Крамская Любовь Алексеевна, преподаватель кафедры медицинской кибернетики с курсом медицинской информатики, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; kramskaya09@list.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the E.N. Dormidontov Department of Therapy at the Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia; y.s.filatova@mail.ru
Olga V. Zheltkevich, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management and Economics, Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia; neshina.yma@list.ru
Oksana N. Solodchuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia; sleep504@yandex.ru
Lyubov A. Kramskaya, Lecturer at the Department of Medical Cybernetics with a course in medical Informatics, Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia; kramskaya09@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-180

Случай гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) у пациентки после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

М.А. Балаганская[1], С.Н. Галкина[1], А.В. Тетенева[1], Е.А. Старовойтова[1]✉, elena-starovoytova@yandex.ru, **Н.А. Кириллова[1], Т.В. Сорокина[1], Н.Ю. Колесник[1], К.С. Сергеева[2], Т.А. Загромова[1], С.В. Федосенко[1]**

[1] Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

[2] Станция скорой медицинской помощи; 634059, Россия, Томск, ул. Говорова, д. 25

Резюме

После инфицирования новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19 у пациентов не исключается развитие долгосрочных последствий, которые коррелируют не только с тяжелыми формами заболевания НКИ COVID-19, но также со среднетяжелыми и легкими формами перенесенной патологии. Пациенты с ревматическими заболеваниями на фоне перенесенной НКИ часто встречаются в практике врачей амбулаторного и стационарного звена. НКИ может привести как к обострению имеющегося ревматического заболевания, так и может явиться пусковым фактором аутоиммунных сдвигов и дебюта ревматического заболевания. В данной статье приводится клинический случай гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) у пациентки после перенесения НКИ COVID-19. Многоликость данной патологии делает ее своевременную диагностику достаточно сложной задачей: у пациентки на протяжении длительного времени исключался онкологический и септический процессы, течение туберкулеза и ревматологическое заболевание. Данная статья обозревает длительный период наблюдения пациентки – использование разнообразных методов диагностики в целях верификации диагноза, консультации различных узких специалистов для проведения дифференциальной диагностики, неоднократные смены схем лечения вследствие периодического ухудшения состояния пациентки. Данный клинический случай является напоминанием врачам о том, что крайне важно полноценно обследовать пациента и детально анализировать динамику симптомов на фоне терапии, что с высокой вероятностью может повысить шансы более ранней диагностики подобных заболеваний. Кроме того, существенным фактором улучшения качества оказываемой медицинской помощи является непрерывное повышение квалификации каждого лечащего врача в целях развития междисциплинарных компетенций.

Ключевые слова: ревматические заболевания, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), Long COVID, дифференциальная диагностика, АНЦА-ассоциированный васкулит, клинический случай

Для цитирования: Балаганская МА, Галкина СН, Тетенева АВ, Старовойтова ЕА, Кириллова НА, Сорокина ТВ, Колесник НЮ, Сергеева КС, Загромова ТА, Федосенко СВ. Случай гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) у пациентки после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинский совет*. 2024;18(5):192–200. https://doi.org/10.21518/ms2024-180.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of granulomatos is with polyangiitis (Wegener's) after a patient's suffering from a new coronavirus infection COVID-19

Marina A. Balaganskaya[1], Svetlana N. Galkina[1], Anna V. Teteneva[1], Elena A. Starovoytova[1]✉, elena-starovoytova@yandex.ru, **Natalia A. Kirillova[1], Tatyana V. Sorokina[1], Nataliya Yu. Kolesnik[1], Kristina S. Sergeeva[2], Tatiana A. Zagromova[1], Sergey V. Fedosenko[1]**

[1] Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia

[2] Emergency Medical Service Station; 25, Govorov St., Tomsk, 634059, Russia

Abstract

After infection of the new coronavirus infection (NCI) COVID-19 of the patients, the development of long-term consequences can not be excluded and it is correlated not only with severe forms of the disease NCI COVID-19, but also with moderate and mild forms of th is pathology. Patients with rheumatic diseases that suffered from new coronavirus infection (NCI) COVID-19 are often encountered in doctors' outpatient and inpatient practice. NCI can lead to an exacerbation of an existing rheumatic disease and can also be a trigger factor for autoimmune changes and the debut of a rheumatic disease. Th is article presents a clinical case of granulomatos is with polyangiitis (Wegener's) of a patient after suffering from NCI COVID-19. The diversity of th is pathology makes its timely diagnostics quite a difficult task, oncological and septic processes, tuberculos is and rheumatological disease were excluded for a long time. Th is article reviews a long period of observation of the patient – the use of various diagnostic methods to verify the diagnosis, consultations with various specialists for differential diagnosis,

© Балаганская МА, Галкина СН, Тетенева АВ, Старовойтова ЕА, Кириллова НА, Сорокина ТВ, Колесник НЮ и др., 2024

and repeated changes in treatment due to periodic deterioration of the patient's condition. Th is clinical case is a reminder to doctors, that it is extremely important to fully examine the patient and analyze the dynamics of symptoms during the therapy in details, that can highly increase the chances of earlier diagnos is of such diseases. In addition, a significant factor of improving the quality of provided medical care is the continuous education of each attending physician in order to develop interdisciplinary competencies.

Keywords: rheumatic diseases, granulomatos is with polyangiitis (Wegener's), Long COVID, differential diagnosis, ANCA-associated vasculitis, clinical case

For citation: Balaganskaya MA, Galkina SN, Teteneva AV, Starovoytova EA, Kirillova NA, Sorokina TV, Kolesnik NYu, Sergeeva KS, Zagromova TA, Fedosenko SV. A case of granulomatos is with polyangiitis (Wegener's) after a patient's suffering from a new coronavirus infection COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):192–200. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-180.

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

ВВЕДЕНИЕ

Последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 остаются малоизученными. Одна треть пациентов неоднократно госпитализируется в течение 140-дневного наблюдения после перенесения острой фазы COVID-19, и до одной трети пациентов после выздоровления продолжают предъявлять различные жалобы, что, несомненно, вызывает опасения развития разнообразных осложнений [1, 2].

В практике терапевта, ревматолога все чаще встречаются пациенты с ревматическими заболеваниями и осложнениями COVID-19, причем прослеживается двунаправленная корреляция этих двух патологий [3, 4]. Ревматическое заболевание может прогрессировать на фоне перенесенного COVID-19, но и COVID-19 может явиться пусковым фактором аутоиммунных сдвигов и дебюта ревматического заболевания [5, 6].

К одному из таких ревматических заболеваний относится гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА). На сегодняшний день имеются неоднократные сообщения о случаях развития ГПА, вызванного COVID-19 [7–9].

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) – гигантоклеточный гранулематозно-некротизирующий васкулит, ассоциированный с выработкой аутоантител (антител к цитоплазме нейтрофилов) и характеризующийся сочетанным воспалительным поражением нескольких органов (чаще всего верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха, легких и почек) [10–13]. ГПА – редкое заболевание, его распространенность в популяции составляет 8,5 на 1 млн населения [14]. Данная патология крайне сложно диагностируется ввиду маскировки под онкологические, инфекционные и неинфекционные заболевания почек, легких, сердца, верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха, причем возможны разные комбинации поражения тех или иных органов [15, 16]. Согласно литературным данным, летальность и инвалидность при данном заболевании остаются достаточно высокими. Причиной является развитие дыхательной, сердечной, почечной недостаточности и присоединение интеркуррентных инфекций. Своевременное установление диагноза «ГПА» и последующее лечение данной патологии приостанавливают необратимое поражение жизненно важных органов, что коррелирует с более благоприятным прогнозом для пациента [17].

Согласно данным Американской ассоциации ревматологов, диагноз «Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)» устанавливают на основании 2 из 4 критериев с чувствительностью 88% и специфичностью 92% [14]:

- Данные биопсии: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве [18, 19].
- Воспаление носа и полости рта: язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа.
- Поражение легких при рентгенологическом исследовании: узелки, полости или инфильтраты в легких [20].
- Изменения мочи: гематурия (более 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим клиническое наблюдение течения гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) у пациентки 46 лет, поступившей в дежурный терапевтический стационар г. Томска.

Пациентка В. 46 лет в порядке самообращения поступила в клинику Сибирского государственного медицинского университета 17.09.2022 г. с жалобами на повышение температуры тела до 38,5 °С, приступообразный сухой кашель, иногда с небольшим количеством вязкой беловатой мокроты, одышку смешанного характера при минимальной физической нагрузке.

Из анамнеза заболевания выяснено, что впервые жалобы на повышение температуры тела до 38,5 °С и сухой кашель появились 05.08.2022 г., лечилась пациентка симптоматически, через 2 дня обратилась в поликлинику по месту жительства, проведен иммунохроматографический анализ (ИХА) (экспресс-метод) на COVID-19 от 07.08.2022 г. – результат положительный. Пациентка с рекомендациями в виде симптоматического и противовирусного лечения отправлена на амбулаторный этап. Реконвалесценция заболевания наступила 15.08.2022 г., однако 27.08.2022 г. жалобы пациентки на повышение температуры тела до 38,5 °С возобновились, больная принимала симптоматическую терапию. 30.08.2022 г. у больной появилась сыпь сливного характера на коже рук и ног с зудом, отек лица, особенно в области век. Пациентка повторно обратилась в поликлинику, где был проведен ИХА (экспресс-метод) на COVID-19

от 31.08.2022 г. – результат отрицательный. На следующий день пациентка обратилась в дежурный терапевтический стационар Томской областной клинической больницы (ТОКБ). При осмотре врачом приемного покоя общее состояние больной расценено как средней степени тяжести. На коже верхних и нижних конечностей определялась сыпь сливного характера, отек кистей рук, лица, век. Температура 36,6 °С, АД 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 в минуту, SpO_2 – 97% на атмосферном кислороде. Патологии других органов не выявлено. Пациентка была госпитализирована с предварительным диагнозом «Аллергия неуточненная». Назначены хлоропирамин, активированный уголь, преднизолон 90,0 мг в сутки внутривенно, левофлоксацин 1000,0 мг в сутки внутривенно. В ходе обследования у пациентки были выявлены в крови лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом (лейкоциты 12,95 х 10^9/л, нейтрофилы 94%), железодефицитная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 113 г/л, железо 3,19 мкмоль/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 62 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 142,1 мг/л, остальные биохимические показатели оставались в пределах нормы, в общем анализе мочи без выраженных отклонений. На спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК) обнаружены очаговые образования с нечеткими лучистыми контурами в S2, S3, S6 правого легкого и в S3, S4, S10 слева. Заключение: множественное очаговое поражение легких (вторичного генеза). Для исключения онкопатологии пациентке проведено дообследование: ультразвуковое исследование молочных желез, органов брюшной полости, почек; эхокардиография (Эхо-КГ); трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) матки с придатками, колоноскопия; КТ головы с контрастированием, КТ органов брюшной полости (ОБП) с двойным контрастированием. По результатам всех вышеперечисленных обследований первичный очаг при предполагаемом онкопроцессе не был обнаружен, онкомаркеры СА 125, СА 19.9, альфа-фетопротеин, раковый эмбриональный антиген – в пределах нормы. Рассматривая динамику состояния пациентки, с 05.09.22 г. на фоне проводимой терапии пациентка отметила улучшение состояния – отеки исчезли, к 13.09.23 г. была окончательно купирована сыпь. По результатам лабораторных обследований от 13.09.2022 г. СОЭ снизилась до 50 мм/ч и СРБ – до 73,7 мг/л, в остальном без выраженных изменений. В общем анализе мочи от 13.09.2023 г. выявлены эритроцитурия (эритроциты 20–25 в поле зрения) и лейкоцитурия (лейкоциты 8–10 в поле зрения). Ввиду стабилизации состояния 14.09.2022 г. пациентка была выписана на амбулаторный этап с окончательным диагнозом «Аллергическая реакция по типу крапивницы» с рекомендациями дообследования у онколога. Однако уже 15.09.2022 г. пациентка отметила ухудшение состояния в виде появления одышки смешанного характера, сухого кашля, повышения температуры тела до 37,0 °С, боли и першения в горле, участковым терапевтом был выставлен диагноз «Острый бронхит», назначены цефексим 400 мг в сутки перорально, симптоматическая терапия. На фоне приема препаратов состояние больной продолжало ухудшаться, отмечалось повышение температуры тела до 38,5 °С, нарастала одышка. Пациентка обратилась в дежурный стационар.

Из анамнеза жизни: в списке хронических заболеваний пациентка отмечает хронический пиелонефрит, железодефицитную анемию. Гепатиты, вирус иммунодефицита человека, туберкулез пациентка отрицает. Семейный анамнез не отягощен. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает.

Объективно при осмотре врачом приемного покоя: общее состояние средней степени тяжести. Температура тела 37,7 °С. Кожные покровы естественной окраски, обычной влажности, чистые, лицо несколько пастозное. Видимые слизистые влажные, чистые. При аускультации легких дыхание жесткое, ослаблено над нижними отделами слева, хрипы достоверно не выслушивались, ЧДД 17 в минуту, SpO_2 – 96% на атмосферном кислороде. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 92 в минуту, АД – 130/80 мм рт. ст. Со стороны органов брюшной полости и забрюшинного пространства – без отклонений. Стул, диурез – без особенностей. Периферических отеков нет.

В лабораторных обследованиях крови от 17.09.22 г. были выявлены сохраняющиеся лейкоцитоз (лейкоциты 11,0 х 10^9/л) и анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 98 г/л), также было обнаружено повышение креатинина до 108 мкмоль/л. Таким образом, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) равнялась 52,99 мл/мин/1,73 м^2 по формуле CKD-EPI от 17.09.22 г., что соответствует хронической болезни почек (ХБП) С3а. В общем анализе мочи от 17.09.22 г. выявлены протеинурия (белок 0,57 г/л), сохраняющаяся эритроцитурия (эритроциты 4–6 в поле зрения), лейкоцитурия не выявлена. Также была выполнена рентгенография ОГК, где были визуализированы фокусы инфильтративного затемнения, без четких контуров, с видимыми воздушными просветами бронхов справа в S1-3, слева в S3, S6, S9-10.

Был выставлен предварительный диагноз: «Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония неуточненной этиологии, нетяжелое течение. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Сопутствующий: Хронический пиелонефрит, ремиссия. Хроническая железодефицитная анемия, легкой степени тяжести». Была назначена антибактериальная терапия цефотаксимом 3,0 г в сутки внутривенно, муколитическая и бронхолитическая терапия.

На фоне терапии улучшения состояния пациентки не отмечено (сохранялась фебрильная температура), 20.09.22 г. была произведена коррекция лечения – дополнительно был назначен кларитромицин 500 мг в сутки внутривенно, однако состояние пациентки продолжало ухудшаться – 22.09.22 г. отмечается снижение сатурации до 92%. Была отмечена отрицательная динамика в общем анализе крови – выявлена анемия средней степени тяжести (гемоглобин 78 г/л). Для уточнения диагноза была проведена СКТ ОГК, где была выявлена отрицательная динамика по сравнению с КТ ОГК из ТОКБ: 1) появление плеврального выпота толщиной справа до 13 мм, слева – до 10 мм; 2) увеличились распространенность и размеры очаговых образований: в S1, S2 правого легкого

однородный участок уплотнения легочной ткани с округлой мелкой полостью внутри достиг размера 83 х 55 х 68 мм; в S6, S10 – 49 х 33 х 56 мм, подобные очаги/фокусы меньшего размера (5–18 мм) также появились в S8, S9, S10 правого и в S2 левого легкого с участками матового стекла; 3) была отмечена лимфаденопатия: паратрахеальные лимфатические узлы до 7–9 мм, бифуркационные узлы определялись конгломератом, размерами до 19 мм, трахеобронхиальные – до 12 мм; 4) был диагностирован гидроперикард толщиной до 5 мм (*рис. 1*).

По результатам КТ органов грудной клетки (23.09.2022 г.) у пациентки выявлены признаки деструктивной септической пневмонии. Больной были отменены ранее назначенные антибиотики и к лечению был добавлен эртапенем 1,0 г в сутки внутривенно. По данным биохимического анализа крови от 24.09.2022 г. отмечается повышение СРБ до 320 мг/л, а 26.09.2022 г. – гипопротеин-альбуминемия (общий белок 53 г/л, альбумин 28 г/л), однако показатели функции почек (креатинин 59,5 мкмоль/л, СКФ 110 мл/мин/1,73 м^2 по формуле CKD-EPI) оставались в пределах нормы.

С 25.09.2022 г. пациентку начало беспокоить чувство нехватки воздуха и усилилась одышка смешанного характера при минимальных физических нагрузках, сатурация на атмосферном кислороде составляла 83%, на кислородной поддержке – 95%, температура оставалась фебрильной. Больной была проведена коррекция лечения с добавлением глюкокортикостероидов – дексаметазон 16 мг в сутки внутривенно, оксигенотерапия.

Анализ мочи по Нечипоренко от 27.09.2022 г., как и предыдущий общий анализ мочи, выявил эритроцитурию и лейкоцитурию (лейкоциты 50000 в 1 мл мочи, эритроциты 66000 в 1 мл мочи). В рамках предполагаемого течения септической пневмонии была проведена Эхо-КГ от 27.09.2022 г., на которой визуализировалось умеренное усиление эхоплотности в перегородочных сегментах левого желудочка с небольшой гипокинезией миокарда (постмиокардитический кардиосклероз, подострое воспаление?), утолщение листков перикарда, жидкость, убедительных данных за вегетации не обнаружено.

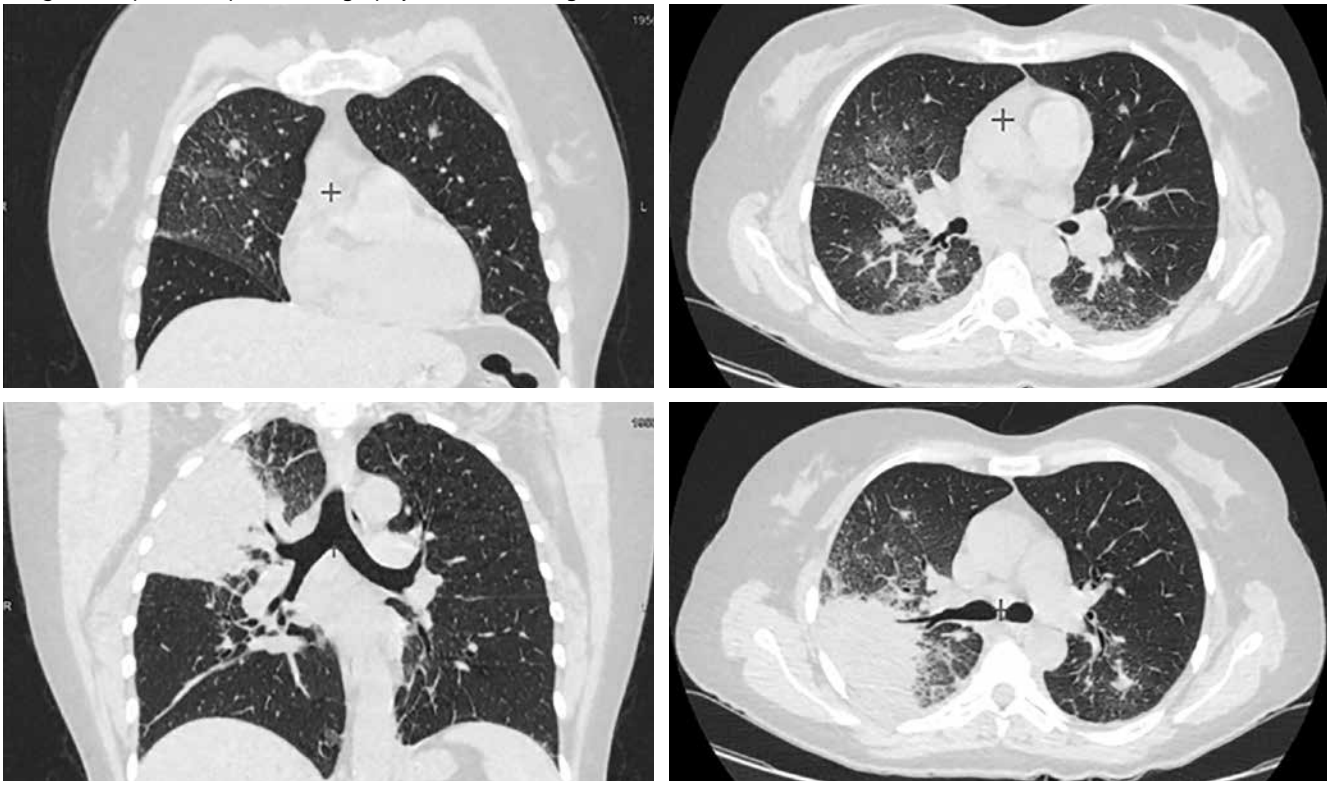
С учетом возможного риска развития миокардита 27.09.2022 г. проведена коррекция антибактериальной терапии: левофлоксацин 500 мг в сутки в/в, цефтаролина фосамил 1200 мг в сутки в/в. Дексаметазон увеличен до 32 мг в сутки, проводилась коррекция гипопротеинемии. На фоне данной терапии отмечена нормализация температуры тела начиная с 27.09.2022 г., однако сатурация на атмосферном кислороде оставалась на уровне 82–86%.

Обследование пациентки было направлено на дальнейшее исключение /подтверждение септического процесса и/или онкопатологии. Проведено УЗИ ОБП, кишечника и почек, матки и придатков, где не было выявлено значимых отклонений.

Больная была обследована фтизиатром – проведены исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом Циля – Нильсена, методом люминесцентной микроскопии, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на микобактерии туберкулеза (МБТ) – данных за активный туберкулез не найдено.

Больная была проконсультирована торакальным хирургом посредством телемедицинской консультации (ТМК) – специализированная торакальная хирургическая помощь

● ***Рисунок 1.*** Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 22.09.2022
● ***Figure 1.*** Spiral computer tomography of the chest organs of 22.09.2022



в данном случае не показана, вероятно, течение септического процесса. Однако диагноз септического процесса опровергался неоднократными отрицательными посевами крови, мочи и мокроты.

По результатам бронхоскопии от 29.09.2022 г. данных за онкопатологию нет. В биохимическом анализе крови от 29.09.2022 г. была отмечена слабоположительная динамика со стороны трех показателей: общий белок составил 57 г/л, альбумин – 33 г/л, железо – 4 мкмоль/л, С-реактивный белок – 93,9 мг/л. Общий анализ крови от 29.09.2022 г. оставался без значимой положительной динамики.

Таким образом, результаты проведенных на данном этапе обследований ставили под сомнение наличие септического процесса/туберкулеза/онкологии у пациентки, диагноз оставался неясным.

С 03.10.2022 г. на фоне 7-дневной нормальной температуры тела пациентка отметила дальнейшее улучшение состояния в виде уменьшения одышки в покое, но сохранение ее при физической нагрузке, также было отмечено более редкое использование кислородотерапии, сатурация сохранялась 92–95% на атмосферном кислороде. Также была отмечена положительная динамика в следующих показателях крови от 04.10.2022 г.: уменьшилось количество лейкоцитов и нейтрофилов (лейкоциты 8,26 х 10^9/л, сегментоядерные нейтрофилы 89,4%), повысился уровень гемоглобина до 85 г/л, С-реактивный белок снизился до 11,4 мг/л.

Отметив положительную динамику в состоянии пациентки, было принято решение начать постепенное уменьшение доз глюкокортикостероидов и отмену антибиотикотерапии: с 03.10.2022 г. вечерняя доза дексаметазона уменьшена до 8 мг, утренняя доза оставалась прежней в виде 16 мг, с 05.10.2022 г. утренняя доза уменьшена до 8 мг, кроме того, 06.10.2022 г. был отменен цефтаролин, с 07.10.2022 г. вечерняя доза уменьшена до 4 мг, с 11.10.2022 г. был также отменен левофлоксацин, пациентка получала только 8 мг дексаметазона утром. 11.10.2022 г. проведена спиральная КТ ОГК в динамике, где была также отмечена положительная динамика: толщина свободной жидкости в плевральной полости слева уменьшилась до 5 мм, справа – без значительной динамики; участок в S1-S2 правого легкого теперь локализуется в S1, S2, S3, S4, S5 и уменьшился в размере до 61 х 75 х 63 мм (в сравнении с 83 х 55 х 68 мм); участок в S6, S10 левого легкого уменьшился в размерах до 36 х 32 х 46 мм (в сравнении с 49 х 33 х 56 мм). Уменьшилось количество округлых фокусов, визуализируемых ранее в обоих легких, определяются в S1 (7 мм), S8 (11 х 10 мм), S9 (9 мм) справа и в S1 (5 мм), S3 (11 мм), S2 (26 мм), S4 (11 мм), S6 (15 мм) слева. Исчезло снижение пневматизации по типу матового стекла. Лимфатические узлы средостения немного уменьшились в размерах: паратрахеальные – до 5 мм, бифуркационные – до 9 мм, трахеобронхиальные – до 9 мм. Однако увеличилось скопление жидкости в карманах и в полости перикарда толщиной до 11 мм, также расширен ствол (30 мм).

К 13.10.2022 г. биохимический показатель СРБ снизился до 1,5 мг/л. С 13.10.2022 г. пациентке уменьшена доза дексаметазона до 4 мг утром, с 17.10.2023 г. – до 2 мг утром. 20.10.2022 г. терапия глюкокортикостероидами была полностью отменена. С 20.10.2022 г. пациентка полностью не нуждалась в кислородотерапии, сатурация на атмосферном кислороде держалась в пределах физиологических значений.

На фоне яркой положительной динамики неожиданно у пациентки вечером 23.10.2022 г. отмечается повышение температуры тела до 38,5 °С, других жалоб пациентка не предъявляла, потребность в кислородотерапии отрицала. Объективно при аускультации отмечалось ослабленное везикулярное дыхание и влажные хрипы над передне-верхними отделами легких справа. Для исключения COVID-19 было проведено ПЦР-исследование на РНК коронавирусов COVID-19: не обнаружена. На следующий день была проведена рентгенография легких – значимых изменений по сравнению с предыдущими снимками не выявлено. В динамике от 25.10.2022 г. был выполнен биохимический анализ крови – отмечено резкое повышение уровня СРБ до 209,8 мг/л. По причине ухудшения состояния пациентки была возобновлена антибактериальная терапия – 25.10.2022 г. к лечению добавлен имипенем 2 г в сутки в/в.

Были получены результаты повторных посевов мочи от 27.10.2022 г., крови от 03.11.2022 г. и мокроты от 07.11.2022 г. – результаты аналогичны полученным ранее. Таким образом, предположение о течении септического/онкологического/микобактериального процесса в организме пациентки так и оставалось недоказанным, несмотря на рентгенологические признаки деструктивной, септической пневмонии.

В динамике 25.10.2022 г. проведена Эхо-КГ, на которой определились признаки панкардита, вегетации не обнаружены. Пациентка также была осмотрена главным внештатным пульмонологом, было дано заключение о предполагаемом течении септического процесса или течении Long COVID, осложненного синдромом системной воспалительной реакции.

С 27.10.2022 г. у пациентки появилась ранее не проявляемая жалоба на сильную заложенность носа, ввиду чего пациентке 28.10.2022 г. была назначена рентгенография придаточных пазух носа, на которой визуализировались двусторонний ринит и синусит. С 28.10.2022 г. у пациентки возобновилась жалоба на одышку смешанного характера при минимальных физических нагрузках, появилась потребность в кислородотерапии, сатурация на атмосферном кислороде составляла 85–92%. Была выявлена отрицательная динамика со стороны почечных показателей – 28.10.2022 г. креатинин составил 125,6 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) снизилась до 44 мл/мин/1,73 м^2, что соответствовало ХБП С3б.

Для подтверждения предположения о септическом процессе 31.10.2022 г. выполнен биохимический анализ крови: прокальцитонин составил 0,75 нг/мл, лактат 3,6 ммоль/л, что превышало референтные значения, полученные данные свидетельствовали о низкой вероятности наличия сепсиса. Показатель СРБ от 31.10.2022 г. достиг

критического значения 440 мг/л, также повторно снизился уровень гемоглобина (77 г/л). Начиная с 31.10.2022 г. состояние пациентки дополнительно осложнилось появлением отеков на лице, преимущественно под глазами, и в верхней части шеи, выявлена отечность нижних конечностей до уровня средней трети голеней. К лечению был добавлен фуросемид 20,0 мг в сутки в/м.

В связи с сохраняющейся дыхательной недостаточностью, десатурацией и появлением отеков на лице и шее пациентке повторно назначен дексаметазон в дозе 16 мг в сутки в/в. Положительная динамика была отмечена уже на следующий день – температура тела нормализовалась. На фоне улучшения состояния пациентки 02.11.2022 г. была проведена контрольная спиральная КТ ОГК: в плевральных полостях увеличилось количество свободной жидкости справа до 35 мм, слева – до 17 мм; на месте участка в S1, S2, S3, S4, S5 правого легкого визуализируются два рядом расположенных гиподенсных округлых образования однородной структуры в S1 и S2, размерами 36 х 30 х 40 мм и 26 х 19 х 29 мм, а по периферии в S1, S2, S3, S4, S5 правого легкого определяются участки уплотнения легочной ткани; аналогичные образования сформировались в участках уплотнений S6, S10 левого легкого размерами 21х20х18 мм и 21х17х32 мм соответственно; увеличились в размерах фокусы инфильтрации в S6 правого легкого и фокусы в верхней доле левого легкого; размеры лимфатических узлов, жидкость в перикарде и ствол – без значимой динамики (*рис. 2*).

Отрицательная динамика на СКТ ОГК явилась причиной добавления к антибактериальной терапии линезолида в дозе 1200 мг в сутки внутривенно.

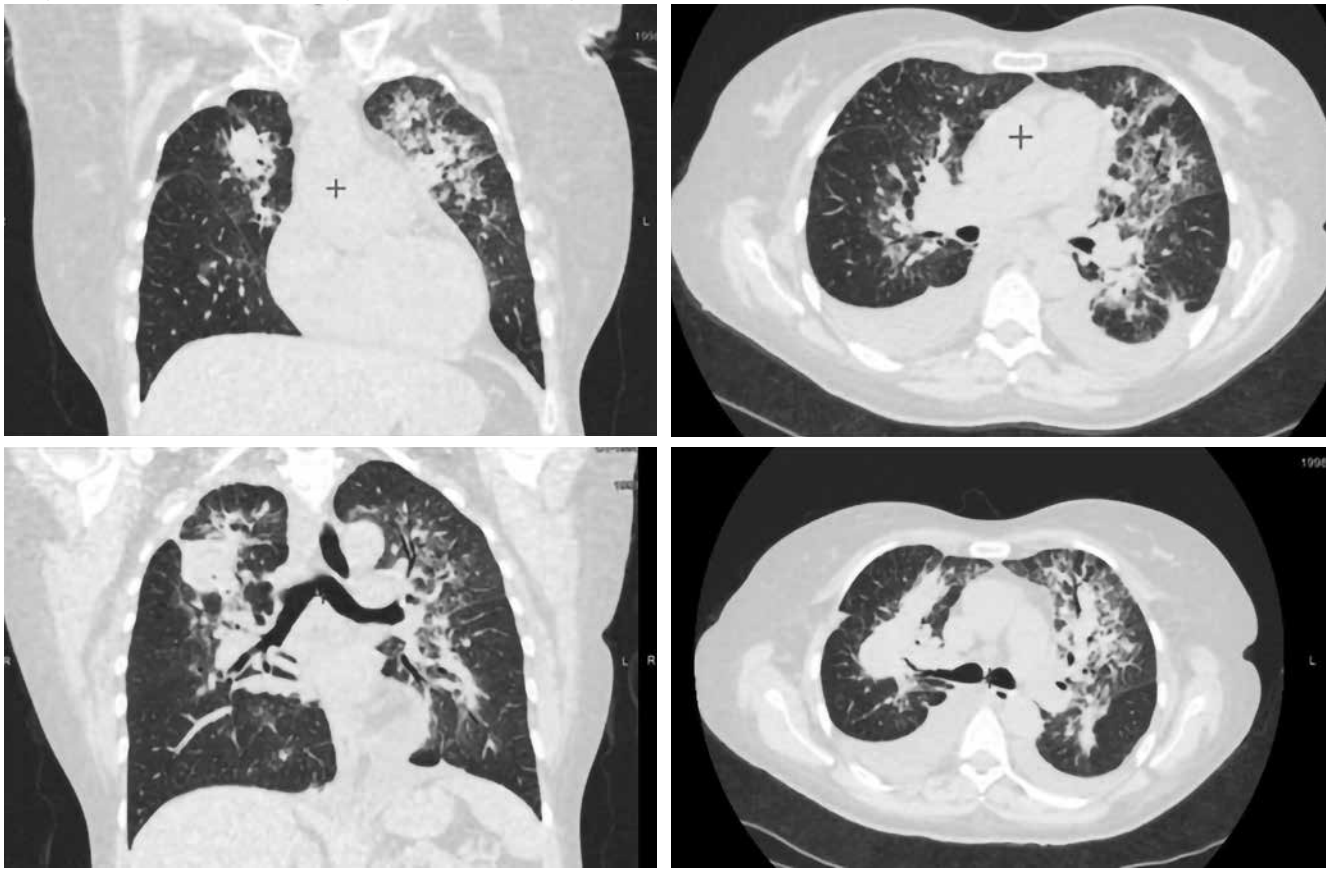
С 04.11.2022 г. у пациентки отмечается некоторое улучшение состояния в виде уменьшения выраженности одышки и слабости, уменьшение отеков на ногах, лице, температура тела оставалась в пределах нормальных значений. Через 4 дня проведена контрольная рентгенография легких, на которой визуализировалась положительная динамика: уменьшились признаки нарушения гемодинамики, стала менее выраженной площадь инфильтрации с обеих сторон, полостное образование справа в S1-2 уменьшилось до 5 см.

Анализируя клинику и лабораторно-инструментальные обследования в динамике, была выявлена корреляция между назначением дексаметазона и ответным улучшением состояния пациентки, что позволило заподозрить у данной больной ревматологическое заболевание (гранулематоз с полиангиитом) с учетом ее молодого возраста и отсутствия «красных знаков» в анамнезе жизни (*рис. 3*).

Таким образом, 08.11.2022 г. была исследована кровь на ревматоидный фактор и скрининговые антитела к цитоплазме нейтрофилов класса IgA (АНЦА), которые превысили нормативные значения (170,5 МЕ/мл и 3,5 соответственно).

С 08.11.2022 г. пациентка не нуждалась в кислородотерапии, SpO_2 на атмосферном кислороде составляла не менее 94–95%, СРБ уменьшился до 16,4 мг/л.

● ***Рисунок 2.*** Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 02.11.2022
● ***Figure 2.*** Spiral computer tomography of the chest organs of 02.11.2022



● ***Рисунок 3.*** Зависимость температуры тела от типа терапии (антибактериальная/терапия дексаметазоном)
● ***Figure 3.*** Correlation between body temperature and type of therapy (antibiotic/therapy of dexamethasone)



С 17.11.2022 г. пациентка была переведена в ревматологическое отделение клиник СибГМУ, где был выставлен заключительный диагноз: «(M31.3) Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): АНЦА-позитивный, с поражением легких, поражением верхних дыхательных путей (двусторонний ринит, синусит), с поражением почек (ХБП С3А – скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) 46 мл/мин/1,73 м^2 от 24.11.2022 г.). Сопутствующие заболевания: (D64.9) Хроническая анемия смешанного генеза, средней степени тяжести». Пациентке проводилась терапия метотрексатом (МТ) 15 мг в/м в неделю. После выписки пациентке рекомендовано продолжить лечение преднизолоном в дозе 30 мг в сутки с постепенным снижением дозы, МТ 5 мг 1 раз в неделю, фолиевой кислотой 5 мг за 24–48 ч до приема МТ, омепразолом 20 мг 2 раза в день, бисептолом 480 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки длительно, сорбифер дурулесом по 100 мг 2 раза в день.

При обследовании в динамике осмотр врача-оториноларинголога 10.01.2023 г.: слизистая полости носа гиперемирована, сухая, корки в большом количестве в носовых ходах, в переднем отделе перегородки на слизистой язва большого размера в диаметре около 1,5 см, покрыта коркой со сгустками крови, на рентгенографии придаточных пазух носа от 07.02.2023 г. визуализированы признаки гиперпластического гайморита справа и ринита.

В биохимическом анализе крови от 07.02.2023 г. СРБ – 30,5 мг/л, креатинин – 97,8 мг/л, что соответствовало скорости клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI): 60 мл/мин/1,73м^2 – градация С2; содержание суточного белка в моче (от 13.02.2023 г.) в пределах нормы (0,239 г).

На спиральной КТ ОГК от 09.02.2023 г. в S1, S2, S3 правого легкого уменьшились в размерах два рядом расположенных образования однородной структуры до 27 х 22 х 30 мм и 18 х 10 х 22 мм, также уменьшились в объеме образования в S6, S10 левого легкого до 17 х 15 х 33 мм, уменьшены в размерах единичные фокусы в S6, S8 справа и S6 слева, в полости перикарда жидкость уменьшилась до толщины 7 мм, в плевральных полостях жидкости нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у данной пациентки отмечалась генерализованная форма гранулематоза с полиангиитом (Вегенера), с поражением лор-органов, почек, легких и сердца. Вероятно, пусковым фактором развития аутоиммунного воспаления явилась перенесенная новая коронавирусная инфекция COVID-19, т. к. дебют ревматологических проявлений сменил завершение острого периода данной инфекции. Кроме того, долгое время (до середины октября) у пациентки на фоне ревматологического симптомокомплекса сохранялись изменения легких по типу матового стекла по СКТ ОГК при отрицательных ПЦР-тестах. В данном клиническом случае ревматологический диагноз был выставлен на основе трех критериев (достаточным является наличие двух и более из четырех): воспаление носа, поражение легких и изменения мочи. Диагноз был верифицирован после двухмесячного нахождения больной на стационарном лечении, когда уже имело место полиорганное поражение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный клиническоий случай демонстрирует, что диагностика гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) на данный момент остается достаточно сложной задачей, что связано с ее многоликостью – у данной пациентки на протяжении длительного времени исключался онкологический и септический процессы, течение туберкулеза и ревматологическое заболевание. Именно поэтому крайне важно всесторонне обследовать пациента, анализировать клиническую картину, чтобы вовремя увидеть полисистемность заболевания, оценивать динамику симптомов на фоне терапии, что достоверно может повысить шансы более ранней диагностики подобных заболеваний.

Поступила / Received 11.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2024
Принята в печать / Accepted 20.03.2024

Список литературы / References

1. Thronicke A, Hinse M, Weinert S, Jakubowski A, Grieb G, Matthes H. Factors Associated with Self-Reported Post/Long COVID-A Real-World Data Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16124. https://doi.org/10.3390/ijerph192316124.
2. Ledford H. How common is Long COVID? Why studies give different answers. *Nature*. 2022;606(7916):852e3. https://doi.org/10.1038/d41586-022-01702-2.
3. Watts RA. Wegener's granulomatosis: unusual presentations. *Hosp Med*. 2000;61(4):250–253. https://doi.org/10.12968/hosp.2000.61.4.1313.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Trav is WD et al. Wegener granulomatosis: an analys is of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488–498. https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-488.
5. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:859–866. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871.
6. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102792. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792.
7. Ozdemir B, Erden A, Guven SC, Armagan B, Apaydin H, Karakas O et al. COVID-19 and eosinophilic granulomatos is with polyangiit is or COVID-19 mimicking eosinophilic granulomatos is with polyangiitis? *Rheumatol Int*. 2021;41(8):1515–1521. https://doi.org/10.1007/s00296-021-04947-8.
8. Selvaraj V, Moustafa A, Dapaah-Afriyie K, Birkenbach MP. COVID-19-induced granulomatos is with polyangiitis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e242142. https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242142.
9. Izci Duran T, Turkmen E, Dilek M, Sayarlioglu H, Arik N. ANCA-associated vasculit is after COVID-19. *Rheumatol Int*. 2021;41(8):1523-1529. https://doi.org/10.1007/s00296-021-04914-3.
10. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthrit is Rheum*. 2013;65(1):1–11. https://doi.org/10.1007/s10157-013-0869-6.
11. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarterit is nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):222–227. https://doi.org/10.1136/ard.2006.054593.
12. Jennette JC. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatos is with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clin Exp Immunol*. 2011;164(Suppl. 1):7–10. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04357.x.
13. Schönermarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross WL. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(2):178–184. https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.2.178.
14. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthrit is Rheum*. 1990;33(8):1101–1107. https://doi.org/10.1002/art.1780330807.
15. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum D is Clin North Am*. 2007;33(4):755–756. Available at: https://www.rheumatic.theclinics.com/article/S0889-857X(07)00069-5/abstract.
16. Pauls S, Krüger S, Barth TF, Brambs HJ, Juchems MS. Atypical bronchial thickening and ulceration: a rare radiological finding in Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol*. 2007;80(956):e173–e175. https://doi.org/10.1259/bjr/57686881.
17. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310–317. https://doi.org/10.1136/ard.2008.088096.
18. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculit is syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthrit is Rheum*. 1990;33(8):1074–1087. https://doi.org/10.1002/art.1780330804.
19. Lamprecht P, Wieczorek S, Epplen JT, Ambrosch P, Kallenberg CG. Granuloma formation in ANCA-associated vasculitides. *APMIS Suppl*. 2009;117(S127):32–36. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02474.x.
20. Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U et al. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol*. 2003;13(1):43–51. https://doi.org/10.1007/s00330-002-1422-2.

Согласие пациента 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 – **М.А. Балаганская, С.Н. Галкина, Н.Ю. Колесник, К.С. Сергеева**
Концепция и дизайн исследования – **М.А. Балаганская, С.Н. Галкина, Н.Ю. Колесник, К.С. Сергеева**
Написание текста – **М.А. Балаганская, С.Н. Галкина**
Сбор и обработка материала – **М.А. Балаганская, С.Н. Галкина, Н.Ю. Колесник, К.С. Сергеева**
Обзор литературы – **М.А. Балаганская, С.Н. Галкина**
Анализ материала – **Т.А. Загромова, С.В. Федосенко, Н.А. Кириллова, Т.В. Сорокина, А.В. Тетенева**
Редактирование – **Е.А. Старовойтова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.А. Старовойтова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina A. Balaganskaya, Svetlana N. Galkina, Nataliya Y. Kolesnik, Kristina S. Sergeeva**
Study concept and design – **Marina A. Balaganskaya, Svetlana N. Galkina, Nataliya Y. Kolesnik, Kristina S. Sergeeva**
Text development – **Marina A. Balaganskaya, Svetlana N. Galkina**
Collection and processing of material – **Marina A. Balaganskaya, Svetlana N. Galkina, Nataliya Y. Kolesnik, Kristina S. Sergeeva**
Literature review – **Marina A. Balaganskaya, Svetlana N. Galkina**
Material analysis – **Tatiana A. Zagromova, Sergey V. Fedosenko, Natalia A. Kirillova, Tatyana V. Sorokina, Anna V. Teteneva**
Editing – **Elena A. Starovoytova**
Approval of the final version of the article – **Elena A. Starovoytova**

Информация об авторах:

Балаганская Марина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; https://orcid.org/0000-0002-7072-4130; aestas@list.ru
Галкина Светлана Николаевна, лаборант кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; https://orcid.org/0009-0008-4169-9352; flower_36@mail.ru
Тетенева Анна Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; https://orcid.org/0000-0001-7566-9276; anna.dubodelova@mail.ru

Старовойтова Елена Александровна, д.м.н., заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; https://orcid.org/0000-0002-4281-1157; elena-starovoytova@yandex.ru
Кириллова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; https://orcid.org/0000-0001-9549-9614; kirillova.natalya@gmail.com
Сорокина Татьяна Васильевна, заведующая клиникой госпитальной терапии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; https://orcid.org/0000-0002-6264-4632; gbsmp.sorokinatatyana@mail.ru
Колесник Наталия Юрьевна, врач-терапевт, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; https://orcid.org/0000-0003-4213-2389; nataliyakolesnik70@gmail.com
Сергеева Кристина Сергеевна, врач скорой помощи, Станция скорой медицинской помощи; 634059, Россия, Томск, ул. Говорова, д. 25; https://orcid.org/0009-0000-6425-4630; sergeevakristi1997@mail.ru
Загромова Татьяна Александровна, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; https://orcid.org/0000-0001-5641-5094; zagromova@gmail.com
Федосенко Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; https://orcid.org/0000-0001-6655-3300; s-fedosenko@mail.ru

Information about the authors:

Marina A. Balaganskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7072-4130; aestas@list.ru
Svetlana N. Galkina, Laboratory Assistant of the Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; https://orcid.org/0009-0008-4169-9352; flower_36@mail.ru
Anna V. Teteneva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a course of therapy at the pediatric faculty, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7566-9276; anna.dubodelova@mail.ru
Elena A. Starovoytova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4281-1157; elena-starovoytova@yandex.ru
Natalia A. Kirillova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9549-9614; kirillova.natalya@gmail.com
Tatyana V. Sorokina, Head of the Hospital Therapy Clinic, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a course of Therapy at the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6264-4632; gbsmp.sorokinatatyana@mail.ru
Nataliya Y. Kolesnik, General Practitioner, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4213-2389; nataliyakolesnik70@gmail.com
Kristina S. Sergeeva, Emergency Doctor, Emergency Medical Service Station; 25, Govorov St., Tomsk, 634059, Russia; https://orcid.org/0009-0000-6425-4630; sergeevakristi1997@mail.ru
Tatiana A. Zagromova, Assistant Professor of the Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5641-5094; zagromova@gmail.com
Sergey V. Fedosenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt St., Tomsk, 634050, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6655-3300; s-fedosenko@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-138

Обзорная статья / Review article

Наследственные заболевания человека со скелетной патологией – молекулярный патогенез и клиническая характеристика

Д.И. Валеева[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1643-3719, diana2537@yandex.ru
Р.И. Хусаинова[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8643-850X, ritakh@mail.ru
Л.Н. Хусаинова[1], https://orcid.org/0000-0002-5590-7270, leonora73@yandex.ru
А.В. Тюрин[1], https://orcid.org/0000-0002-0841-3024, anton.bgmu@gmail.com

[1] Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3
[2] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний является сложной задачей из-за схожих клинических проявлений, многообразия нозологий, широкой клинической вариабельности и генетической гетерогенности, степени тяжести, редкой частоты и сложной молекулярной этиологии. При некоторых из них происходит вовлечение в патологический процесс соединительной ткани в целом, затрагивающий практически все органы и системы организма человека, и в особенности костную ткань, нарушая ее ремоделирование и микроархитектонику. Дефект может возникать на любом из этапов ремоделирования: в процессе инициации, при резорбции кости, дифференцировке остеобластов, минерализации остеоида и др. Нарушение микроархитектоники костной ткани сопровождается развитием низкотравматических переломов и деформаций, ранним остеоартритом, формированием контрактур и хроническим болевым синдромом. Генетические исследования пациентов расширили знания о молекулярных сигнальных путях, координирующих развитие и метаболизм костей, о характере наследования заболеваний, особенностях течения и специфических костных биомаркерах. В данной статье приведен обзор ключевых клеточных механизмов, особенности диагностики и лечения наследственных заболеваний человека, влияющих на состояние костной ткани и скелета: несовершенный остеогенез, синдром Элерса – Данло, синдром Марфана, ювенильный остеопороз, гипофосфатазия, остеопетроз, прогрессирующая диафизарная дисплазия, мукополисахаридозы, ахондроплазия, множественная экзостозная хондродисплазия. С данными заболеваниями могут сталкиваться врачи разных специальностей, а постановка правильного диагноза даст возможность определения правильного алгоритма ведения пациентов и начала своевременного лечения, возможность предотвратить развитие тяжелых осложнений, улучшить качество жизни пациентов, максимально восстановить трудоспособность и уменьшить процент инвалидизации.

Ключевые слова: наследственные дисплазии соединительной ткани, генетические заболевания костей, остеопороз, минерализация костей, ремоделирование костей

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №24-25-00255.

Для цитирования: Валеева ДИ, Хусаинова РИ, Хусаинова ЛН, Тюрин АВ. Наследственные заболевания человека со скелетной патологией – молекулярный патогенез и клиническая характеристика. *Медицинский совет.* 2024;18(5):202–213. https://doi.org/10.21518/ms2024-138.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hereditary human diseases with skeletal pathology – molecular pathogenesis and clinical characteristics

Diana I. Valeeva[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1643-3719, diana2537@yandex.ru
Rita I. Khusainova[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8643-850X, ritakh@mail.ru
Leonora N. Khusainova[1], https://orcid.org/0000-0002-5590-7270, leonora73@yandex.ru
Anton V. Tyurin[1], https://orcid.org/0000-0002-0841-3024, anton.bgmu@gmail.com

[1] Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia
[2] National Medical Research Centre for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia

Abstract

Differential diagnosis of hereditary diseases is challenging due to similar clinical manifestations, diversity of nosologies, wide clinical variability and genetic heterogeneity, severity, rare frequency and complex molecular etiology. In some of them, connective tissue as a whole is involved in the pathological process, affecting almost all organs and systems of the human body, and in particular bone tissue, disrupting its remodeling and microarchitecture. The defect can occur at any of the stages of remodeling: during the initiation process, during bone resorption, osteoblast differentiation, osteoid mineralization, etc. Violation of the microarchitecture of bone tissue is accompanied by the development of low-traumatic fractures and deformities, early osteoarthritis, the formation of contractures and chronic pain syndrome. Genetic studies of patients have expanded knowledge about

© Валеева ДИ, Хусаинова РИ, Хусаинова ЛН, Тюрин АВ, 2024

the molecular signaling pathways that coordinate bone development and metabolism, the nature of disease inheritance, clinical features, and specific bone biomarkers. This article provides an overview of key cellular mechanisms, features of diagnosis and treatment of hereditary human diseases that affect the condition of bone tissue and skeleton: osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome, juvenile osteoporosis, hypophosphatasia, osteopetrosis, progressive diaphyseal dysplasia, mucopolysaccharidoses, achondroplasia, multiple hereditary exostoses. Doctors of different specialties can encounter these diseases, and making a correct diagnosis will make it possible to determine the correct algorithm for patient management and begin timely treatment, the ability to prevent the development of severe complications, improve the quality of life of patients, restore maximum working capacity and reduce the percentage of disability.

Keywords: hereditary connective tissue dysplasia, genetic bone diseases, osteoporosis, bone mineralization, bone remodeling

Acknowledgments. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00255.

For citation: Valeeva DI, Khusainova RI, Khusainova LN, Tyurin AV. Hereditary human diseases with skeletal pathology – molecular pathogenesis and clinical characteristics. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):202–213. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-138.

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

ВВЕДЕНИЕ

Костная ткань – это тип соединительной ткани, формирующий скелет организма для защиты внутренних органов и поддержания баланса минеральных веществ. Выделяют два основных типа костной ткани – кортикальную и трабекулярную [1]. Костная ткань состоит из клеток, остеоида (органического матрикса) и минерализованного межклеточного вещества [2]. Основными клетками костной ткани являются остеобласты, остеокласты и остеоциты. Остеобласты выполняют костеобразующие функции – отложение кристаллов фосфата (гидроксиапатита) кальция, производство компонентов костного матрикса (коллагена I типа), секреция ряда важных белков для метаболических процессов в костной ткани, таких как интегринсвязывающий сиалопротеин (IBSP), фосфопротеин 1 (SPP1) и костный белок, содержащий гамма-карбоксиглутаминовую кислоту (BGLAP), необходимых для минерализации кости [3]. Остеоциты поддерживают баланс костного матрикса и регулируют баланс кальция и фосфора в организме. Также они являются первичными механосенсорными клетками и играют ключевую роль в инициировании ремоделирования костей [4]. Остеокласты отвечают за резорбцию костной ткани – синтезируют протеолические ферменты и образуют полости в кальцинированном матриксе. Они дифференцируются от мононуклеарных клеток линии макрофагов при стимуляции двумя существенными факторами: моноцитарным/макрофаговым колониестимулирующим фактором (M-CSF) и активатором рецептора лиганда ядерного фактора κB (RANKL) [5]. Межклеточный матрикс представлен преимущественно волокнами коллагена I типа (90%) и другими белками, содержащими γ-карбоксиглутамат, N-связанные гликопротеины (SIBLIN), протеогликаны, гликопротеины и малые интегринсвязывающие лиганды [6].

Одним из специфических процессов, характерных для костной ткани, является ремоделирование – деструкция старой или поврежденной ткани остеокластами и формирование новой ткани остеобластами. Данный процесс включает в себя четыре последовательных этапа [1, 5]:

1) Инициирование ремоделирования в определенном участке костной ткани.

2) Резорбция костной ткани и активация мезенхимальных стволовых клеток.

3) Дифференцировка остеобластов и формирование остеоидов.

4) Минерализация остеоида и завершение ремоделирования.

Процесс ремоделирования может быть нарушен на разных уровнях, что приводит к различным метаболическим заболеваниям костей (нарушения концентраций метаболитов кальция, фосфатов или витамина D). Данные заболевания зачастую имеют генетическую основу и могут представлять собой наследственное (моногенное) или полигенное (многофакторное) расстройство [7].

Для наследственных заболеваний соединительной ткани характерно изменение минерализации скелета, связанное с дефектом синтеза коллагена и нарушением микроархитектоники костной ткани [8]. Это сопровождается снижением минеральной плотности костей, развитием остеопении и остеопороза, раннего остеоартрита, возникновением переломов и различных деформаций. При тяжелом течении происходит истончение кортикального слоя кости, гиперостиоцитоз, дезорганизация пластин роста [9]. Многочисленные переломы у данных пациентов возникают спонтанно, при незначительной нагрузке. Повышенная резорбция и снижение синтеза костной ткани, длительная иммобилизация приводят к прогрессирующей потере костной массы. При заживлении переломов образуются гиперпластические мозоли [10]. Также могут быть характерны и другие изменения костей: гиперпластическое расширение надкостницы, высокая экспрессия остеобластных маркеров, сниженная экспрессия коллагена I типа, небольшой объем трабекулярной кости, избыточная минерализация костного матрикса в незрелой кости и т. д. [11]. Деформации костей, вызванные многочисленными переломами, неправильным заживлением и нарушением микроархитектоники костей, приводят к развитию патологических процессов в суставах и мягких тканях организма. Образуется порочный круг, обуславливающий дальнейшие анатомические и структурные нарушения. Хронический болевой синдром, формирование контрактур, поражение висцеральных органов являются частыми осложнениями переломов у пациентов

с коллагенопатиями, вызывая снижение качества жизни и инвалидизацию. Выраженный полиморфизм и схожесть клинических проявлений затрудняют дифференциальную диагностику наследственных нарушений соединительной ткани, а генетические методы подтверждения диагноза не всегда являются общедоступными [12, 13].

Вместе с тем именно своевременно установленный точный диагноз повышает шансы на успешное лечение, профилактику прогрессирования заболеваний и развитие осложнений. На сегодняшний день высокопроизводительные технологии секвенирования ДНК, большие генетические базы данных, достижения в области статистических и биоинформатических подходов и использование моделей животных для оценки функциональной значимости идентифицированных изменений последовательности ДНК таргетных генов значительно расширили возможности диагностики заболеваний костной ткани [14], но они не всегда доступны для широкого применения в медицине. В данном обзоре систематизированы и обобщены основные клинические характеристики наследственных заболеваний человека, влияющие на состояние костной ткани и скелета, с целью упрощения принятии медицинских решений в плане дифференциальной диагностики и назначения терапии.

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Несовершенный остеогенез (НО) – это гетерогенная группа заболеваний с разным типом наследования, характеризующаяся хрупкостью костей, частыми переломами, костными деформациями, низкой минеральной плотностью кости и нарушением костной микроархитектоники [15, 16]. Помимо переломов, возникающих при отсутствии травмы или при незначительном воздействии извне, у пациентов с данным заболеванием часто отмечаются изменения зубной эмали, голубое окрашивание склер, малые аномалии развития сердца, гипермобильность суставов и нарушения слуха. Распространенность составляет 1:10000–1:20000 новорожденных [17], или 6–7 случаев на 100000 [18].

Мутации в генах, кодирующих одну из двух цепей коллагена I типа (*COL1A1* и *COL1A2*), приводят к нарушению его синтеза, дефектам структуры его цепей, обработки и посттрансляционной модификации коллагена. Наследование данных мутаций происходит по аутосомно-доминантному типу и клинически проявляется I–V формами НО по классификации N. Bishop. Считается, что 90% больных НО имеют генетический дефект, приводящий к количественным и качественным (иногда обоим) аномалиям в молекулах коллагена типа I. Аутосомно-рецессивным типом наследования передаются мутации в генах, обеспечивающих сборку молекул коллагена: *LEPRE1* – пролил-3-гидроксилаза-1, *CRTAP* – белок, ассоциированный с хрящом, *PPIB* – пептидил-пролил-цис-трансизомераза B. Данные мутации вызывают наиболее тяжелые или летальные формы НО. Также возможны дефекты минерализации костной ткани (гены *IFITM5* – интерфероиндуцированный трансмембранный белок-5, *SERPINF1* – ингибирование пептидазы серпина, ветви F, элемента 1) и дифференцировки остеобластов (*SP7* – фактор транскрипции SP7, *WNT1* – протоонкоген WNT1, *CREB3L1* – циклический АМФ-чувствительный элементсвязывающий белок 3, подобный белку 1) [19–22].

Клиническая картина НО включает в себя костные и системные проявления, степень выраженности которых зависит от типа заболевания. Легким формам свойственны единичные переломы, голубой оттенок склер и несовершенный дентиногенез, поэтому довольно часто это заболевание не диагностируется своевременно у пациентов и обнаруживается только после рождения у них детей с похожими клиническими проявлениями. При тяжелых формах нарушается минерализация костей черепа, возникают висцеральные грыжи, тугоухость, искривления костей скелета и внутриутробные переломы.

Практически для всех форм данного заболевания характерна остеопения, многочисленные спонтанные переломы, которые возникают при травмах с несоответствующей силой, ранний остеоартроз и склонность к прогрессирующей деформации костей скелета. При естественном течении НО после становления пубертата часто отмечается регресс числа переломов [23]. Со стороны костно-суставной системы изменения могут быть различными: долихостеномелия, гипермобильность суставов, плоскостопие, деформация грудной клетки (килевидная, воронообразная), нарушение роста, деформации черепа (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия), изменения зубной эмали, деформация позвоночника (кифоз, кифосколиоз, синдром «прямой спины»), изменение формы и укорочение костей в результате неправильного сращения переломов. Частота переломов различна в возрастных группах: большое количество у детей, уменьшение количества переломов во взрослом возрасте и повторное увеличение у пожилых пациентов [24–26].

Особенности диагностики НО зависят от типа и степени тяжести заболевания. При тяжелых формах заподозрить данную патологию можно перинатально, визуализировав внутриутробные переломы ультразвуковым методом обследования с 16-й нед. беременности. Для подтверждения диагноза необходимо провести биопсию ворсин хориона и молекулярно-генетическое типирование. При легких и среднетяжелых формах НО диагноз устанавливается на основании клинико-анамнестических и рентгенологических данных.

В настоящее время для лечения НО применяются поливитамины, витамин D, препараты кальция и фосфора. Основной группой препаратов, направленных на улучшение минерализации костной ткани, являются бисфосфонаты, имеющие антирезорбтивное действие. Терапия наиболее эффективна в первые 3–4 года от начала лечения [8]. Для стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты применяется Терипаратид (рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон). Также используется моноклональное антитело (IgG_2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL, – Деносумаб (ингибирует работу остеокластов), и моноклональные антитела (IgG_2) Ромосозумаб

и Сеструсумаб (ингибируют резорбцию кости путем увеличения выработки остеопротегерина остеобластами и стимулируют образование костей, противодействуя ингибирующим эффектам склеростина). Трансплантация костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток исследовались как возможные способы лечения тяжелых форм НО, однако оценка эффективности данных методов лечения затруднительна из-за ограничений в дизайне исследования и краткосрочного наблюдения за участниками [27, 28].

СИНДРОМ ЭЛЕРСА – ДАНЛО

Синдром Элерса – Данло (СЭД) – группа моногенных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма коллагена, структуры и функции миоматрикса, синтеза протеогликанов [29]. Заболеваемость СЭД в популяции составляет 1:5000 [30], но истинная распространенность остается неизвестной из-за сложности верификации и преобладания легких форм заболевания. В 2017 г. Международным комитетом экспертов опубликована клиническая классификация СЭД, включающая в себя 7 групп генетических нарушений и входящих в них 13 форм заболевания с разными типами наследования. Наиболее распространенные типы заболевания вызываются мутациями в генах коллагена 1, 3, 5-го типов (*COL5A1*, *COL5A2*, *COL3A1*, *COL1A1*, *COL1A2*). Дерматоспараксис обусловлен мутациями в гене *ADAMTS2* (проколлагенпротеиназа) [30]. Кифосколиотический и спондило-диспластический типы встречаются реже и связаны с повреждением в генах *PLOD1* (проколлаген-лизин-2-оксоглутарат-5-диоксигеназа 1), *FKBP14* (пролилизомераза 14), *TNXB* (тенасцин), приводящих к нарушению пространственной структуры и образованию поперечных связей коллагена, мутации генов *CHST14* (углеводная сульфотрансфераза 14), *DSE* (дерматансульфатэпимераза), *B4GALT7* (бета-1,4-галактозилтрансфераза 7), *B3GALT6* (бета-1,3-галактозилтрансфераза 6), *SLC39A13* (гомодимерный трансмембранный протеин 13), вызывающих нарушение биосинтеза гликозаминогликанов. При всех формах заболевания происходит поражение кожи (гиперэластичность, атрофические рубцы, стрии, акрогерия, моллюсковидные псевдоопухоли, подкожные объемные образования – сферулы), суставов (гипермобильность, привычные вывихи или подвывихи, контрактуры) и кровеносных сосудов (разрывы сосудов, варикозная болезнь вен нижних конечностей, аневризмы сосудов головного мозга, гематомы при отсутствии травмы, гипокоагуляция) [31].

Гипермобильность, вызванная слабостью связочного аппарата, сухожилий и суставных капсул, приводит к рецидивирующей дислокации суставов (растяжения, повторяющиеся подвывихи и вывихи). Такая нестабильность служит причиной формирования мышечно-скелетных осложнений: хроническая боль в суставах, воспаление и дистрофия сухожилий, разрывы мягких тканей, появление спазма и напряжения мышц, раннее формирование остеоартрита у пациентов [32]. Генетические нарушения биосинтеза гликозаминогликанов (гены *B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13*) могут вызывать развитие радиоульнарного синостоза (патологическое сращение локтевой и лучевой кости), контрактуры крупных суставов, метафизарного фиброзного дефекта, платиспондилии (равномерное снижение высоты тел позвонков), диспластических изменений тазобедренного сустава (укорочение подвздошных костей, дисплазии вертлужной впадины и головки бедренной кости) [33]. Проведенные исследования по снижению минеральной плотности костной ткани и частоте переломов имеют противоречивый характер. У пациентов старше 18 лет минеральная плотность костной ткани была в пределах возрастной нормы или отмечалось ее снижение с увеличением частоты переломов в обоих случаях. У детей с синдромом Элерса – Данло в период раннего детства отсутствует повышенный риск развития переломов, в том время как дети старшего возраста имеют высокие риски. Также отмечено отсутствие влияния данного заболевания на заживление переломов [32, 34].

Диагностика синдрома Элерса – Данло основывается на данных клинического обследования, изучении семейного анамнеза, проведении молекулярно-генетического исследования для секвенирования дефектного гена. Этиотропное и патогенетическое лечение СЭД на сегодняшний день не разработано. Для устранения болевого синдрома могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды [35]. Для укрепления опорно-двигательного аппарата применяются витамины, минеральные комплексы, метаболические и антирезорбтивные препараты. Из немедикаментозных методов лечения рекомендуются лечебная физическая культура, массаж, физиотерапевтическое лечение и ортопедическая реабилитация.

СИНДРОМ МАРФАНА

Синдром Марфана (СМ) – генетическое заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся изменениями со стороны сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, зрительной и других систем [36]. Распространенность СМ в популяции составляет примерно 1:5000 [37]. В основе данного заболевания лежат дефекты в гене *FBN1* (на сегодняшний день зарегистрировано 3 077 мутаций), отвечающем за синтез фибриллина, – структурного белка межклеточного матрикса, придающего эластичность и сократимость соединительной ткани [38]. Данные дефекты приводят к нарушению формирования волокнистых структур, потере прочности и упругости соединительной ткани. В большей степени подвергаются изменениям стенки сосудов эластического типа и связочный аппарат (аорта и цинновая связка, где содержится наибольшее количество фибриллина, что приводит к развитию аневризм, диссекции аорты и подвывиху хрусталика). Клинические проявления данного заболевания затрагивают различные системы и могут проявляться с возрастом, отсутствуя при рождении.

Для пациентов с синдромом Марфана характерны такие изменения скелета, как долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, протрузия вертлужной впадины, тяжелое плоскостопие и дуральная эктазия [39].

Для оценки долихостеномелии определяют отношение верхнего сегмента туловища к нижнему (уменьшение показателя до 0,85) и размах разведенных рук относительно роста пациента (до 1,05). Сочетание симптомов «запястья» и «большого пальца» характерны для арахнодактилии, и их определение возможно в раннем возрасте. При симптоме «запястья» происходит накладывание друг на друга терминальных фаланг большого пальца и мизинца при обхвате запястья. Положительный симптом «большого пальца» устанавливается при укладывании большого пальца поперек ладони и выходе ногтевой фаланги за ульнарный край ладони [40]. Сколиотическая деформация позвоночника (более 20°) развивается у пациентов с синдромом Марфана в детском возрасте и отличается выраженной ригидностью. Возможно развитие двояковогнутой деформации тел позвонков, истончение костных стенок тел позвонков (вследствие дуральной эктазии).

Результаты исследований взаимосвязи синдрома Марфана и минеральной плотности костной ткани достаточно противоречивы, что, вероятно, связано с различиями в методиках исследований и сравнении лишь 1 показателя (z-критерий) у пациентов. В 2020 г. учеными из Италии было проведено исследование частоты переломов у детей с СМ и сравнение с распространенностью переломов в общей популяции у детей из того же географического региона. Частота переломов у детей с СМ составила 29,3/1000 в год, у детей без СМ – 15,8/1000 в год. Несмотря на очевидное увеличение частоты переломов среди детей с СМ, им не удалось продемонстрировать какую-либо корреляцию между низкой МПК и риском переломов [41, 42].

На сегодняшний день этиотропное лечение не разработано. Для стимуляции коллагенообразования возможно применение витаминно-минеральных комплексов, L-карнитина, препаратов мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат, глюкозаминстимулятор биосинтеза протеогликанов). При патологии сердечно-сосудистой системы рекомендуются β-адреноблокаторы (увеличивают эластичность и снижают резистентность и риск расслоения аорты), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II (препятствуют апоптозу гладкомышечных клеток сосудов). В трех крупных исследованиях сравнивали добавление блокатора рецепторов ангиотензина II к базовой терапии, которая включала β-адреноблокаторы у 50–86% пациентов: в двух исследованиях это приводило к снижению скорости роста аорты в течение 5-летнего наблюдения, одно исследование не продемонстрировало различий [43]. В ретроспективном анализе клинических исследований применения блокаторов кальциевых каналов у пациентов с СМ чаще наблюдалось острое расслоение аорты и хирургическое вмешательство на аорте в сравнении с терапией β-адреноблокаторами [44].

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Ювенильный остеопороз – заболевание скелета, характеризующееся нарушением костного метаболизма и микроархитектоники, снижением костной массы и частыми переломами, развивающееся у детей до 18 лет. Данное заболевание является достаточно редким, в литературе зарегистрировано всего около 100 случаев [45]. Этиология ювенильного остеопороза в настоящее время недостаточно изучена, но известны факторы риска, которые оказывают негативное влияние на состояние костной ткани: генетические (величина пиковой костной массы, пол, этническая принадлежность, активность факторов роста и мн. др.), гормональные (позднее начало менструаций у девушек, периоды аменореи), образ жизни (курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, дефицит витаминов и т. д.) [46].

Клинические проявления ювенильного остеопороза могут обнаруживаться не сразу, т. к. первые жалобы достаточно неспецифичны – слабость, быстрая утомляемость, боли в поясничном отделе позвоночника. Характерна кифосколиотическая деформация позвоночника, возникновение частых переломов при минимальной нагрузке, деформации при неправильном сращении переломов, нарушения походки, боли в крупных суставах, изменения зубной эмали (врожденная олигодонтия, атипичная морфология корневой системы) [47]. Наиболее типичными переломами являются компрессионные переломы тел позвонков, шейки бедренной кости, области вертелов бедренной кости, дистального отдела лучевой кости, проксимального отдела лучевой кости [48].

Для диагностики ювенильного остеопороза необходимо исключить другие заболевания, вызывающие нарушение костного метаболизма (моногенные заболевания соединительной ткани, эндокринные, инфекционные патологии и др.). Лечение ювенильного остеопороза направлено на увеличение минеральной плотности костной ткани и предотвращение развития переломов. Для этого применяются поливитамины, витамин D, препараты кальция, бисфосфонаты (этидроновая, памидроновая кислоты, соматотропный гормон и моноклональные антитела (Деносумаб) [49].

ГИПОФОСФАТАЗИЯ

Гипофосфатазия – наследственное заболевание, возникает в результате мутаций в гене *ALPL* (щелочная фосфатаза) и характеризуется дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ), что приводит к снижению минеральной плотности костей, полной или частичной потере зубов и деформации скелета. Данное заболевание может проявиться внутриутробно (наиболее тяжелые формы) или дебютировать в детском или взрослом возрасте. Распространенность гипофосфатазии в России составляет 1:100000 населения [50]. В мире распространенность колеблется от 1:100000 в Канаде до 1:300000 в Европе [51]. Заболевание наследуется чаще по аутосомно-рецессивному типу и реже как аутосомно-доминантный признак. Ген *ALPL* имеет высокую аллельную гетерогенность и более 400 различных мутаций [52]. Он выступает в роли эктофермента, регулирующего процессы минерализации: гидролиз неорганического пирофосфата (PPi) для минерализации пластинок роста и образования бесклеточного цемента остеобластами и хондроцитами.

В результате мутации данного гена происходит нарушение минерализации костного матрикса с развитием рахита и остеомаляции. Фенотипические проявления мутаций в гене *ALPL* варьируют от спонтанных переломов и ранней потери зубов до полного отсутствия минерализации костной ткани с летальным исходом [53]. У детей могут наблюдаться рахитические деформации, снижение минеральной плотности скелета, воронкообразная деформация грудной клетки (предрасполагает к развитию рестриктивных заболеваний легких), частые переломы длинных трубчатых костей с медленным заживлением, очаговый остеосклероз. В подростковом периоде наблюдается относительное улучшение показателей костной ткани из-за слияния пластин роста и меньшей потребности в функции ЩФ [54, 55]. У взрослых превалирует болевой синдром в костях и суставах с рецидивирующими переломами. Минеральная плотность снижается или может быть парадоксально повышена (с высоким риском перелома) [56, 57]. Потенциальным объяснением увеличения МПКТ может быть компенсаторное аппозиционное образование кости (формирование остеобластами костного матрикса на предсуществующей грубоволокнистой или пластинчатой кости) и кальцификация соседних структур мягких тканей и связок [57].

Специфические методы диагностики гипофосфатазии включают в себя: снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в биохимическом анализе крови; увеличение уровня кальция и фосфата в сыворотке; повышение уровня субстратов ТНЩФ (пиридоксаль-5-фосфат в крови и фосфоэтаноламин в моче); обнаружение мутации в гене *ALPL* (анализ гена методом прямого секвенирования); рентгенографию костей скелета (расширение метафизов, неравномерность оссификации, участки просветления ткани, истончение костной ткани); двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (для оценки дефицита минеральной плотности кости) и ультразвуковое исследование почек (для диагностики нефрокальциноза). Основным методом лечения является патогенетическая терапия препаратом асфотаза альфа – человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. Препарат рассчитывается по весу пациента и вводится подкожно 3 раза в неделю. Пациентам с гипофосфатазией противопоказаны бисфосфонаты, т. к. они являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата и ухудшают течение заболевания [53, 58].

ОСТЕОПЕТРОЗ

Остеопетроз – группа наследственных заболеваний скелета, характеризующихся повышением плотности костной ткани вследствие нарушения резорбтивных процессов. По механизму наследования выделяют 2 формы: аутосомно-рецессивный, или злокачественный детский остеопетроз (АРО), и аутосомно-доминантный остеопетроз, или синдром Альберс-Шенберга (АДО). Распространенность АРО составляет 1:250000 населения, АДО – 1:20000 населения в мире [59]. В результате формирования генетического дефекта происходит нарушение дифференцировки и активности остеокластов (многоядерных клеток, образующихся из стволовых клеток костного мозга). АДО вызывается мутацией гена хлорспецифического ионного канала *CLCN7*. При аутосомно-рецессивном остеопетрозе дефект может обнаруживаться в генах: *TCIRG1* (дефект α1-субъединицы АТФазы – классический тип); *OSTM1* (дефект остеопетроз-ассоциированного трансмембранного протеина – нейропатический тип); карбоангидразы II типа КА-II (почечный тубулярный ацидоз); *SNX10* (сортирующий нексин 10)*; PLEKHM1* (дефект домена гомологии плекстрина, содержащий семейство М); *TNFRSF11A, RANKL* (дефект активатора рецептора для лиганда ядерного фактора κВ); *CalDAG-GEF1* (дефект, регулируемый кальцием и диацилглицерином фактора обмена гуаниновых нуклеотидов 1). Наряду с этим, встречается и сцепленный с полом тип, обусловленный дефектом гена киназы ингибитора активатора гена легкого полепептида – *IBKG* (NEMO), который связан с лимфадемой, ангидрогической эктодермальной дисплазией и иммунодефицитом (синдром OLEDAID) [60, 61]. Данные мутации приводят к нарушению продукции специфических ферментов и соляной кислоты, которые необходимы для разрушения органического матрикса и минеральной части кости.

Клинические проявления зависят от формы заболевания и могут варьировать от бессимптомных до приводящих к летальному исходу. Аутосомно-рецессивный остеопетроз развивается внутриутробно или после рождения и характеризуется низким ростом пациента, макроцефалией с развитием стеноза хоан и гидроцефалией, сдавлением черепных нервов (развитие слепоты, потеря слуха, паралич лицевого нерва), одонтопатией, гипокальциемией (тетанические приступы, гиперпаратиреоз), панцитопенией и гепатоспленомегалией. Аутосомно-доминантный остеопетроз чаще возникает в подростковом возрасте и характеризуется более легким течением (частые переломы костей, кифосколиотическая деформация позвоночника, развитие остеоартрита и остеомиелита, сдавление черепно-мозговых нервов и умеренно выраженные гематологические нарушения) [62]. Основным методом лечения остеопетроза является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для улучшения ремоделирования костной ткани, коррекции панцитопении и экстрамедуллярного гематопоэза. Данный метод не рекомендуется для лечения заболевания, вызванного мутацией в гене *TNFSF11*, а также при поражениях центральной нервной системы в связи с тяжестью заболевания и повышенной частотой побочных эффектов, возникающих у пациентов, перенесших ТГСК при обычном кондиционировании. Недавно появились новые подходы к лечению данных пациентов, основанные на использовании кондиционирования минимальной интенсивности или кондиционирования на основе химиотерапии. Однако проблемы безопасности по-прежнему препятствуют их клиническому использованию [63] .

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ДИАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Прогрессирующая диафизарная дисплазия (болезнь Камурати – Энгельмана) – редкое генетическое заболевание скелета, характеризующееся гиперостозом

(патологическим увеличением неизмененной костной ткани) длинных трубчатых костей. На сегодняшний день в литературе описано более 300 случаев во всем мире [64]. Дефект гена *TGFB1* приводит к нарушению синтеза белка трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β-1*), который отвечает за рост и пролиферацию клеток. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью. Нарушение внутримембранной оссификации приводит к двустороннему симметричному гиперостозу диафизов длинных трубчатых костей, сужению костномозгового канала, увеличению диаметра диафиза при сохранении эпифизов и метафизов [65]. Клинические проявления проявляются не сразу после рождения и медленно прогрессируют в течение жизни пациента. В детском возрасте может наблюдаться задержка физического развития, мышечная гипотония, быстрая утомляемость и боли в костях (очаговый характер). С возрастом гиперостоз становится генерализованным, возможны деформации позвоночника (патологический кифоз или лордоз, сколиоз), низкая масса тела, контрактуры крупных суставов, нарушение походки, нарушение слуха и зрения (отслойка сетчатки).

На сегодняшний день этиологическое лечение не разработано. В качестве патогенетической терапии применяются глюкокортикостероиды (ГКС) для снижения плотности костной ткани за счет уменьшения пролиферации, дифференциации и костеобразования остеобластов, а также способствования пролиферации и дифференцировке предшественников остеокластов. Результаты использования бисфосфонатов противоречивы: в некоторых исследованиях выявлено усиление болевого синдрома в костях, а в других – уменьшение. В некоторых исследованиях были получены положительные результаты при лечении препаратом противоопухолевого фактора некроза-альфа (TNFα) инфликсимабом, что может быть рассмотрено в качестве альтернативы ГКС у пациентов с ограниченным ответом на стероиды или выраженными побочными явлениями [66].

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных заболеваний обмена веществ, характеризующаяся нарушением функций лизосомальных ферментов с накоплением гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях. Выделяют 11 типов мукополисахаридозов, имеющих определенный ферментный дефект, различных по тяжести клинических проявлений и методам лечения. Распространенность каждого типа варьирует в зависимости от региона и этнического происхождения и составляет 1 случай на 20000–100000 населения [67].

В костно-суставной системе происходит нарушение процессов энхондральной оссификации (преобразование дезинтегрируемого хряща в губчатую костную ткань остеобластами), что приводит к замедлению скорости роста скелета, развитию деформаций грудной клетки, конечностей и позвоночника, снижению минеральной плотности костной ткани с развитием остеопении и остеопороза, контрактурам и анкилозам суставов без предшествующего артрита, одонтопатии, гипермобильности суставов, множественному дизостозу. Преобразование хрящевой ткани в костную является результатом координирования нескольких процессов: созревания хондроцитов, резорбции хряща, ангиогенеза и остеогенеза. При МПС наблюдается задержка формирования первичного и вторичного центров окостенения, нарушение резорбции хрящевой ткани (сниженная экспрессия тартрат-специфической кислой фосфатазы и матриксных металлопротеиназ), снижение секреции факторов роста фибробластов [68].

В настоящее время заместительная ферментативная терапия применяется при терапии МПС I, II и IV типов (ларонидаза – комбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы; идурсульфаза и идурсульфаза-бета-очищенные формы фермента идуронат-2-сульфатазы). Данные препараты являются очищенными формами естественных лизосомных ферментов, их действие обусловлено связыванием с рецепторами на поверхности клетки,

● ***Таблица.*** Классификация мукополисахаридозов
● ***Table.*** Classification of mucopolysaccharidoses

Тип	Ген	Фермент	Тип наследования
I	*IDUA* (4p16.3)	альфа-L-идуронидаза	аутосомно-рецессивный
II	*IDS* (Xq28)	идуронат-2-сульфатаза	Х-сцепленный рецессивный
III A	*SGSH* (17q25.3)	гепаран N-сульфатаск	аутосомно-рецессивный
III B	*NAGLU* (17q21)	α N-ацетилглюкозаминидаза	аутосомно-рецессивный
III C	*HGSNAT* (8p11.1)	ацетил-КоА α-глюкозаминида ацетилтрамсфераза	аутосомно-рецессивный
III D	*GNS* (12ql4)	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	аутосомно-рецессивный
IV A	*GALNS*	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат сульфатаза	аутосомно-рецессивный
IV B	*GLB1*	β-галактозидаза	аутосомно-рецессивный
VI	*ARSB* (5q11-q13)	арилсульфатаза B	аутосомно-рецессивный
VII	*GUSB* (7q21.11)	β-глюкуронидаза	аутосомно-рецессивный
IX	*HYAL* (3p21.3)	гиалуронидаза	аутосомно-рецессивный

последующим проникновением фермента внутрь клетки и катаболизмом накопленных в лизосомах ГАГ. Препараты назначаются в течение всей жизни, один раз в неделю в виде внутривенной инфузии. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – еще один потенциальный метод лечения МПС, однако не рекомендуется в клинической практике из-за высокого риска и отсутствия доказательной эффективности, за исключением сохранения когнитивных функций и увеличения выживаемости у молодых пациентов с тяжелым МПС I [69, 70].

АХОНДРОПЛАЗИЯ

Ахондроплазия (врожденная хондродистрофия, или болезнь Парро – Мари) – наследственное заболевание, которое характеризуется нарушением процессов энхондрального окостенения и проявляется укорочением конечностей, низким ростом (карликовостью) и деформацией костей скелета. Распространенность составляет 1 случай на 25 000 населения [71]. В 80% случаев заболевание имеет спорадический характер, в 20% – передается генетически, аутосомно-доминантным типом наследования. Ахондроплазия вызывается мутацией гена *Gly380Arg*, который кодирует рецепторы фактора роста фибробластов 3 (*FGFR3*) и замедляет пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке.

Клинические признаки ахондроплазии появляются сразу после рождения и прогрессируют по мере взросления пациента: макроцефалия, гипоплазия средней трети лица; маленький рост; короткие конечности (равномерное укорочение преимущественно за счет проксимальных отделов); деформация позвоночника и грудной клетки; деформация кистей (широкие ладони, короткие пальцы практически одинаковой длины); гипермобильность крупных суставов; мышечная гипотония. В дальнейшем происходит уплощение костной ткани, деформация, появляется бугристость костей [72].

Применяется лечение с применением гормона роста. Восоритид – рекомбинантный натрийуретический пептид С-типа, имеющий больший период полужизни, чем эндогенный, что обеспечивает ему стойкую фармакологическую активность [73]. На сегодняшний день ведутся разработки патогенетической терапии ахондроплазии: ТА-46 – рекомбинантный препарат, препятствующий связыванию фактора роста фибробластов с дефектным *FGFR3*; Vofatamab (B-701) – моноклональное антитело IgG1, специфичное для *FGFR3*; Инфигратиниб (BGJ398) – ингибитор тирозинкиназы, блокирует *FGFR1-3* (имеет более избирательное действие) [74].

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭКЗОСТОЗНАЯ ХОНДРОДИСПЛАЗИЯ

Множественная экзостозная хондродисплазия (МЭХД) – наследственное заболевание скелета, характеризующееся образованием множественных хрящевых экзостозов в зонах роста костей [75]. Распространенность заболевания составляет от 1:50000 до 1:100000 населения во всем мире [76]. Распространенность МЭХД в России колеблется от 0,58 до 4,7 случая на 100 000 населения в зависимости от региона и этнической принадлежности [75, 77].

В большинстве случаев основой данного заболевания является мутация в генах *EXT1* (экзостозин-1), *EXT2* (экзостозин-2) и *EXT3* (экзостозин-3), кодирующих трансмембранные гликопротеины (белки, участвующие в адгезии и полимеризации цепей гепарансульфата на протеогликанах), отвечающих за рост и дифференцировку хондроцитов [78]. Наследование мутации происходит по аутосомно-доминантному типу. В результате аномальной пролиферации хондроцитов в пластинке роста происходит формирование хрящевого нароста с явлениями эндохондрального окостенения [79]. Наиболее часто поражению подвержены метафизы длинных трубчатых костей, реже плоские кости, ребра и позвоночник. В нескольких исследованиях была выявлена корреляция мутации генов со степенью выраженности клинической симптоматики: у пациентов с мутацией гена *EXT1* наблюдалось наиболее тяжелое течение заболевания, большее количество экзостозов и перенесенных в последующем оперативных вмешательств, а также наибольший риск злокачественной трансформации, чем у носителей мутации гена *EXT2* [80, 81].

Клинические проявления МЭХД зависят от размеров и количества экзостозов у пациентов. Заболевание может протекать бессимптомно, и случайно обнаруживается при рентгенологическом обследовании, или иметь яркую клинику (особенно у пациентов с семейным анамнезом). Избыточные разрастания хрящевой ткани приводят к последующим деформациям костей и суставов, хроническому болевому синдрому, сдавлению сосудов и нервов [82]. Одним из серьезных осложнений экзостозной хондродисплазии является злокачественная трансформация в хондросаркому или остеосаркому (около 2% пациентов) [83]. Также серьезными осложнениями являются: пневмоторакс, гемоторакс, разрыв диафрагмы, сдавление коронарных артерий (экзостозы грудной клетки); компрессионные синдромы верхней апертуры грудной клетки, дисфагия (шейные экзостозы) [84].

Диагностика МЭХД основана на визуализирующих методах исследования – рентгенография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Возможно применение позитронной эмиссионной томографии, однако данный метод обследования проводится редко в виду низкой доступности и высокой стоимости.

Современные методы лечения экзостозной хондродисплазии основаны на хирургическом удалении экзостозов. В случае бессимптомного течения терапия не проводится в виду отсутствия медикаментозных методов лечения. В 2018 г. были проведены исследования многообещающего потенциального препарата паловаротена, блокирующего хондрогенез и развитие хряща на уровне ретиноидного сигнального пути. Однако исследование было прекращено в октябре 2020 г. из-за сообщений о раннем закрытии пластинки роста у детей, получавших данный препарат в другом клиническом исследовании. Результаты лечения на сегодняшний день не опубликованы [85, 86].

РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПАТОЛОГИЕЙ СКЕЛЕТА

При исследовании 64 пациентов с малотравматическими переломами в анамнезе и клиническим диагнозом «Несовершенный остеогенез» у шести пациентов мы выявили мутации в гетерозиготном состоянии в генах *CLCN7, ALOX12B, PLEKHM1, ERCC4, ARSB, PTH1R,* которые связаны с другими заболеваниями соединительной ткани и костей. У всех пациентов были низкотравматические переломы. У пациентов с мутациями c.141+4A>G в гене *CLCN7* и c.2902-9C>T в гене *PLEKHM1* наблюдались множественные переломы, а также нейросенсорная тугоухость, близорукость, артропатии и поражения связочного аппарата. У пациента с мутацией c.526G>A в гене *ALOX12B*, помимо переломов, наблюдалась кератинизация кожи и врожденный гидронефроз. У носителя мутации c.2395C>T в гене *ERCC4*, ассоциированной с развитием анемии Фанкони, не было выраженных клинических проявлений, что, скорее всего, связано с юным возрастом пациентки (на момент обследования ей было 5 лет). У пациента с мутацией c.342C>A в гене *PTH1R* наблюдались множественные проявления поражения соединительной ткани, такие как разрыв связок коленного сустава, врожденные пороки клапанов сердца, остеопороз и сколиоз, что в целом характерно для хондродисплазии. У пациента с мутацией c.454C>T в гене *ARSB*, характерной для мукополисахаридоза VI типа, наблюдался остеопороз и множественные переломы периферических костей. В настоящее время эти мутации не признаны ответственными за развитие НО, но при этом ухудшают качество костной ткани и вызывают переломы – вторичные проявления основного заболевания [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственные заболевания человека со скелетной патологией обладают выраженным генетическим и фенотипическим полиморфизмом, схожестью клинических проявлений, имеют сложную молекулярную этиологию и низкую частоту распространенности в популяции. Своевременная постановка точного диагноза позволяет определить правильную тактику ведения пациентов, улучшить качество жизни и снизить процент инвалидизации населения. Именно поэтому дифференциальная диагностика данных заболеваний требует тщательного медицинского обследования, генетического консультирования пациента и его ближайших родственников, применения широкого спектра лабораторно-инструментальных методов диагностики, а также молекулярно-генетического анализа.

Поступила / Received 05.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2024
Принята в печать / Accepted 27.03.2024

Список литературы / References

1. Nandiraju D, Ahmed I. Human skeletal physiology and factors affecting its modeling and remodeling. *Fertil Steril*. 2019;112(5):775–781. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.005.
2. Дыдыкина ИС, Дыдыкина ПС, Наумов АВ. От знаний о структуре костной ткани к выбору средств влияния на нее. *РМЖ*. 2015;(7):388. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniy_o_strukture_kostnoy_tkani_k_vyboru_sredstv_vliyaniya_na_nee/.
Dydykina IS, Dydykina PS, Naumov AV. From knowledge about the structure of bone tissue to the choice of means of influencing it. *RMJ*. 2015;(7)388. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniy_o_strukture_kostnoy_tkani_k_vyboru_sredstv_vliyaniya_na_nee.
3. Gong Y, Yang J, Li X, Zhou C, Chen Y, Wang Z et al. A systematic dissection of human primary osteoblasts in vivo at single-cell resolution. *Aging*. 2021;13(16):20629–20650. https://doi.org/10.18632/aging.203452.
4. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:421746. https://doi.org/10.1155/2015/421746.
5. Feng X, McDonald JM. Disorders of Bone Remodeling. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:121–145. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130203.
6. Lin X, Patil S, Gao YG, Qian A. The Bone Extracellular Matrix in Bone Formation and Regeneration. *Front Pharmacol*. 2020;11:757. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130203.
7. Hannan FM, Newey PJ, Whyte MP, Thakker RV. Genetic approaches to metabolic bone diseases. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1147–1160. https://doi.org/10.1111/bcp.13803.
8. Костик ММ, Калашникова ОВ, Галустян АН, Щеплягина ЛА, Ларионова ВИ. Диагностика и лечение несовершенного остеогенеза. *Лечение и профилактика*. 2011;(1):65–69. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/pnpmqx.
Kostik MM, Kalashnikova OV, Galustyan AN, Shcheplyagina LA, Larionova VI. Diagnosis and treatment of osteogenesis imperfecta. *Disease Treatment and Prevention*. 2011;(1)65–69. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/pnpmqx.
9. Игнатович ОН, Намазова-Баранова ЛС, Маргиева ТВ, Яхяева ГТ, Журкова НВ, Савостьянов КВ и др. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(3):224–232.
Ignatovich ON, Namazova-Baranova LS, Margieva TV., Yakhyaeva GT, Zhurkova NV, Savostyanov KV et al. Osteogenesis Imperfecta: Diagnostic Feature. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(3):224–232. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1902.
10. Besio R, Chow C, Tonelli F, Marini JC, Forlino A. Bone biology: insights from osteogenesis imperfecta and related rare fragility syndromes. *FEBS J*. 2019;286(15):3033–3056. https://doi.org/10.1111/febs.14963.
11. Reich A, Bae AS, Barnes AM, Cabral WA, Hinek A, Stimec J et al. Type V OI Primary Osteoblasts Display Increased Mineralization Despite Decreased *COL1A1* Expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):25–32. https://doi.org/10.1210/jc.2014-3082.
12. Bronicki LM, Stevenson RE, Spranger JW. Beyond osteogenesis imperfecta: Causes of fractures during infancy and childhood. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(4):314–327. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31466.
13. Надыршина ДД, Зарипова АР, Тюрин АВ, Ахметова ВЛ, Хусаинова РИ. Молекулярная диагностика наследственных заболеваний соединительной ткани. *Медицинская генетика*. 2022;21(10):23–27. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.10.23-27.
Nadyrshina DD, Zaripova AR, Tyurin AV, Akhmetova VL, Khusainova RI. Molecular diagnostics of hereditary connective tissue diseases. *Medical Genetics*. 2022;21(10):23–27. (In Russ.) https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.10.23-27.
14. Johnson ML. How rare bone diseases have informed our knowledge of complex diseases. *Bonekey Rep*. 2016;5:839. https://doi.org/10.1038/bonekey.2016.69.
15. Nijhuis WH, Eastwood DM, Allgrove J, Hvid I, Weinans HH, Bank RA et al. Current concepts in osteogenesis imperfecta: Bone structure, biomechanics and medical management. *J Child Orthop*. 2019;13(1):1–11. https://doi.org/10.1302/1863-2548.13.180190.
16. Lim J, Grafe I, Alexander S, Lee B. Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta. *Bone*. 2017;102:40–49. https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.004.
17. Бурцев МЕ, Фролов АВ, Логинов АН, Ильин ДО, Королев АВ. Современный подход к диагностике и лечению детей с несовершенным остеогенезом. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2019;7(2):87–102. https://doi.org/10.17816/PTORS7287-102.
Burtsev ME, Frolov AV, Logvinov AN, Ilyin DO, Korolev AV. Current approach to diagnosis and treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2019;7(2):87–102. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/PTORS7287-102.

18. Sponer P, Korbel M, Kucera T. Challenges of total knee arthroplasty in osteogenesis imperfecta: case report and literature review. *J Int Med Res*. 2022;50(5):030006052210973. https://doi.org/10.1177/03000605221097369.
19. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387(10028): 1657–1671. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X.
20. Panzaru MC, Florea A, Caba L, Gorduza EV. Classification of osteogenesis imperfecta: Importance for prophylaxis and genetic counseling. *World J Clin Cases*. 2023;11(12):2604–2620. https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i12.2604.
21. Merkuryeva E, Markova T, Tyurin A, Valeeva D, Kenis V, Sumina M et al. Clinical and Genetic Characteristics of Calvarial Doughnut Lesions with Bone Fragility in Three Families with a Reccurent SGMS2 Gene Variant. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8021. https://doi.org/10.3390/ijms24098021.
22. Tyurin A, Merkuryeva E, Zaripova A, Markova T, Nagornova T, Dantsev I et al. Does the c.-14C>T Mutation in the IFITM5 Gene Provide Identical Phenotypes for Osteogenesis Imperfecta Type V? Data from Russia and a Literature Review. *Biomedicines*. 2022;10(10):2363. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102363.
23. Shapiro JR, Sponsellor PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(6):709–716. https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328332c68f.
24. Folkestad L, Hald JD, Ersbøll AK, Gram J, Hermann AP, Langdahl B et al. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2017;32(1):125–134. https://doi.org/10.1002/jbmr.2920.
25. Varga P, Willie BM, Stephan C, Kozloff KM, Zysset PK. Finite element analysis of bone strength in osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2020;133:115250. https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115250.
26. Валеева ДИ, Тюрин АВ. Исследование состояния костной ткани у лиц с несовершенным остеогенезом молодого возраста. *Остеопороз и остеопатии*. 2022;25(3):27–28. https://doi.org/10.14341/osteo12992.
Valeeva DI, Tyurin AV. Study of the state of bone tissue in young people with osteogenesis imperfecta. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2022;25(3):27–28. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo12992.
27. Ominsky MS, Niu Q, Li C, Li X, Ke HZ. Tissue-Level Mechanisms Responsible for the Increase in Bone Formation and Bone Volume by Sclerostin Antibody. *J Bone Miner Res*. 2014;29(6):1424–1430. https://doi.org/10.1002/jbmr.2152.
28. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:924. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00924.
29. Арсентьев ВГ, Кадурина ТИ, Аббакумова ЛН. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса – Данло. *Педиатр*. 2018;9(1):118–125. Режим доступа: https://pediatr.gpmu.org/2018/.
Arsentev VG, Kadurina TI, Abbakumova LN. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):118–125. (In Russ.) Available at: https://pediatr.gpmu.org/2018/.
30. Николаева ЕА, Семячкина АН. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса–Данло: трудности идентификации типов заболевания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):22–30. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-22-30.
Nikolaeva EA, Semyachkina AN. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):22–30. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-22-30.
31. Надыршина ДД, Тюрин АВ, Хуснутдинова ЭК, Хусаинова РИ. Клинико-генетические параллели классификации и диагностики синдрома Элерса – Данло. *Медицинская генетика*. 2021;20(6):14–26. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.06.14-26.
Nadyrshina DD, Tyurin AV, Khusnutdinova EK, Khusainova RI. Clinical and genetic parallels of classification and diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome. *Medical Genetics*. 2021;20(6):14–26. (In Russ.) https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.06.14-26.
32. Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Lavallee M, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn*. 2021;250(3):318–344. https://doi.org/10.1002/dvdy.220.
33. Трисветова ЕЛ. Клинические признаки синдрома Элерса – Данло и элерсоподобного фенотипа. *Медицинские новости*. 2018;(4)58–64. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-priznaki-sindroma-elersa-danlo-i-elersopodobnogo-fenotipa/viewer.
Trisvetova EL. Clinical signs of Ehlers – Danlos syndrome and Ehlers-like phenotype. *Meditsinskie Novosti*. 2018;(4)58–64. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-priznaki-sindroma-elersa-danlo-i-elersopodobnogo-fenotipa/viewer.
34. Eller-Vainicher C, Bassotti A, Imeraj A, Cairoli E, Ulivieri FM, Cortini F et al. Bone involvement in adult patients affected with Ehlers-Danlos syndrome. *Osteoporos Int*. 2016;27(8):2525–2531. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3562-2.
35. Zhou Z, Rewari A, Shanthanna H. Management of chronic pain in Ehlers – Danlos syndrome. *Medicine*. 2018;97(45):13115. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013115.
36. Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1348:185–206. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_8.
37. Ramirez F, Caescu C, Wondimu E, Galatioto J. Marfan syndrome; A connective tissue disease at the crossroads of mechanotransduction, TGFβ signaling and cell stemness. *Matrix Biology*. 2018;71–72:82–89. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.07.004.
38. Du Q, Zhang D, Zhuang Y, Xia Q, Wen T, Jia H. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *Int J Med Sci*. 2021;18(13):2752–2766. https://doi.org/10.7150/ijms.60685.
39. De Maio F, Fichera A, De Luna V, Mancini F, Caterini R. Orthopaedic Aspects of Marfan Syndrome: The Experience of a Referral Center for Diagnosis of Rare Diseases. *Adv Orthop*. 2016;2016:8275391. https://doi.org/10.1155/2016/8275391.
40. Викторова ИА, Иванова ДС, Коншу НВ, Гришечкина ИА. Скелетопатии при синдроме Марфана. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):17–20. https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12005.
Viktorova IA, Ivanova DS, Konshu NV, Grishechkina IA. Musculoskeletal pathology in patient with marfan syndrome. *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(1):17–20. (In Russ.) https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12005.
41. Pollock L, Ridout A, Teh J, Nnadi C, Stavroulias D, Pitcher A et al. The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(11):81. https://doi.org/10.1007/s11926-021-01045-3.
42. Trifirò G, Mora S, Marelli S, Luzi L, Pini A. Increased fracture rate in children and adolescents with Marfan syndrome. *Bone*. 2020;135:115333. https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115333.
43. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):64. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00298-7.
44. Deleeuw V, De Clercq A, De Backer J, Sips P. An Overview of Investigational and Experimental Drug Treatment Strategies for Marfan Syndrome. *J Exp Pharmacol*. 2021;13:755–799. https://doi.org/10.2147/JEP.S265271.
45. Imerci A, Canbek U, Haghari S, Sürer L, Kocak M. Idiopathic juvenile osteoporosis: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2015;9:127–129. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.02.043.
46. Кочеткова ЕА, Бубнов ОЮ, Васильева ТГ. Ювенильный остеопороз: миф или реальность? *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2005;(1):5–9. Режим доступа: https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/1810.
Kochetkova EA, Bubnov OYu, Vasilyeva TG. Juvenile osteoporosis: myth or reality? *Pacific Medical Journal*. 2005;(1):5–9. (In Russ.) Available at: https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/1810.
47. Tan LO, Lim SY, Vasanwala RF. Primary osteoporosis in children. *BMJ Case Rep*. 2017;2017: bcr2017220700. https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220700.
48. Таранушенко ТЕ, Киселева НГ. Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;(10):164–171. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-164-171.
Taranushenko TE, Kiseleva NG. Osteoporosis in childhood: features of skeletal mineralization in children, prevention and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):164–171. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-164-171.
49. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O. Two years' experience with denosumab for children with Osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):145. https://doi.org/10.1186/s13023-014-0145-1.
50. Гуркина ЕЮ, Воинова ВЮ, Кузенкова ЛМ, Соснина ИБ, Витебская АВ, Костик ММ и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *РМЖ*. 2021;(2):42–48. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipofosfataziya_Obzor_klinicheskih_sluchaev_opublikovannyh_v_RF.
Gurkina EYu, Voinova VYu, Kuzenkova LM, Sosnins IB, Vitebskaya AV, Kostik MM et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMJ*. 2021;(2):42–48. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipofosfataziya_Obzor_klinicheskih_sluchaev_opublikovannyh_v_RF.
51. Tournis S, Yavropoulou M, Polyzos S, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med*. 2021;10(23):5676. https://doi.org/10.3390/jcm10235676.
52. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC et al. Hypophosphatasia: Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015;75:229–239. https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.022.
53. Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F, González-Salvatierra S, de Haro-Muñoz T, Contreras-Bolívar V et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4303. https://doi.org/10.3390/ijms22094303.

54. Tournis S, Yavropoulou M, Polyzos S, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med*. 2021;10(23):5676. https://doi.org/10.3390/jcm10235676.
55. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, Ericson KL, Zhang F. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone*. 2018;110:96–106. https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.022.
56. Schmidt T, Mussawy H, Rolvien T, Hawellek T, Hubert J, Rüther W et al. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2017;28(9):2653–2662. https://doi.org/10.1007/s00198-017-4087-z.
57. Genest F, Claußen L, Rak D, Seefried L. Bone mineral density and fracture risk in adult patients with hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2021;32(2):377–385. https://doi.org/10.1007/s00198-020-05612-9.
58. Genest F, Seefried L. Subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures in hypophosphatasia – not atypical at all. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1815–1825. https://doi.org/10.1007/s00198-018-4552-3.
59. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(9):522–536. https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.137.
60. Белозерцева ЛВ, Щаднева СИ, Каткова МИ, Скатова ОВ, Пархоменко ЮВ, Калягин АН. Остеопетроз («мраморная» болезнь). *Современная ревматология*. 2014;(1):23–26. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-23-26.
Belozertseva LV, Shchadneva SI, Katkova MI, Skatova OV, Parkhomenko YV, Kalyagin AN. Osteopetrosis (marble bone disease). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2014;(1):23–26. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-23-26.
61. Penna S, Capo V, Palagano E, Sobacchi C, Villa A. One Disease, Many Genes: Implications for the Treatment of Osteopetroses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:85. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00085.
62. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4(1):5. https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-5.
63. Penna S, Villa A, Capo V. Autosomal recessive osteopetrosis: mechanisms and treatments. *Dis Model Mech*. 2021;14(5):dmm048940. https://doi.org/10.1242/dmm.048940.
64. Klemm P, Aykara I, Lange U. Camurati – Engelmann Disease: A Case-Based Review About an Ultrarare Bone Dysplasia. *Eur J Rheumatol*. 2023;10(1):34–38. https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.21115.
65. Boulet C, Madani H, Lenchik L, Vanhoenacker F, Amalnath DS, de Mey J et al. Sclerosing bone dysplasias: genetic, clinical and radiology update of hereditary and non-hereditary disorders. *Br J Radiol*. 2016;89(1062):20150349. https://doi.org/10.1259/bjr.20150349.
66. Moreira S, Cunha B, Jesus NP, Santos L. Pain improvement in Camurati-Engelmann disease after anti-TNFα therapy. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr-2017-221760. https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221760.
67. Celik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics*. 2021;11(2):273. https://doi.org/10.3390/diagnostics11020273.
68. Jiang Z, Byers S, Casal ML, Smith LJ. Failures of Endochondral Ossification in the Mucopolysaccharidoses. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(6):759–773. https://doi.org/10.1007/s11914-020-00626-y.
69. Fecarotta S, Gasperini S, Parenti G. New treatments for the mucopolysaccharidoses: from pathophysiology to therapy. *Ital J Pediatr*. 2018;44(2):124. https://doi.org/10.1186/s13052-018-0564-z.
70. Вашакмадзе НД, Журкова НВ, Гордеева ОБ, Комарова ЕВ, Привалова ТЕ, Рыкунова АИ, Бабайкина МА. Ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфаза больных с мукополисахаридозом, тип II: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):618–623. https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2371.
Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Gordeeva OB, Komarova EV, Privalova TE, Rykunova AI, Babaykina MA. Enzyme Replacement Therapy with Idursulfase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type II: Literature Review. *Current Pediatrics*. 2021;20(6S):618–623. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2371.
71. McGraw SA, Henne JC, Nutter J, Larkin AA, Chen E. Treatment Goals for Achondroplasia: A Qualitative Study with Parents and Adults. *Adv Ther*. 2022;39(7):3378–3391. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02190-6.
72. Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clin Genet*. 2020;97(1):179–197. https://doi.org/10.1111/cge.13542.
73. Попков ДА, Нестерова ЮВ, Аранович АМ. Результаты исследования мнения родителей детей с ахондроплазией о роли возоритида в лечении заболевания. *Гений ортопедии*. 2021;27(4):487–492. https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-4-487-492.
Popkov DA, Nesterova JuV, Aranovich AM. The results of the survey among the parents of patients with achondroplasia on the role of vosoritide therapy. *Genij Ortopedii*. 2021;27(4):487–492. (In Russ.) https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-4-487-492.
74. Högler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr*. 2020;170(5–6):104–111. https://doi.org/10.1007/s10354-020-00741-6.
75. Яковлева АЕ, Петухова ДА, Голикова ПИ, Гуринова ЕЕ, Данилова АЛ, Сухомясова АЛ, Максимова НР. Случай множественной экзостозной хондродисплазии в якутской семье, обусловленной редкой мутацией в гене EXT2. *Медицинская генетика*. 2019;18(12):25–33. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.12.25-33.
Yakovleva AE, Petukhova DA, Golikova PI, Gurinova EE, Danilova AL, Sukhomyasova AL, Maksimova NR. The case of multiple osteohondromas in Yakut family (Eastern Siberia, Russia) caused by rare mutation in the EXT2 gene. *Medical Genetics*. 2019;18(12):25–33. (In Russ.) https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.12.25-33.
76. Chilvers R, Gallagher JA, Jeffery N, Bond AP. An unusual example of hereditary multiple exostoses: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):96. https://doi.org/10.1186/s12891-021-03967-6.
77. Zinchenko RA, Elchinova GI, Baryshnikova NV, Polyakov AV, Ginter EK. Prevalences of hereditary diseases in various populations in Russia. *Genetica*. 2007;43(9):1246–1254. Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17990523.
78. Liu W, Shi X, Li Y, Qiao F, Wu Y. The identification of a novel frameshift insertion mutation in the EXT1 gene in a Chinese family with hereditary multiple exostoses. *Clin Case Rep*. 2022;10(9):e6298. https://doi.org/10.1002/ccr3.6298.
79. D'Arienzo A, Andreani L, Sacchetti F, Colangeli S, Capanna R. Hereditary Multiple Exostoses: Current Insights. *Orthop Res Rev*. 2019;11:199–211. https://doi.org/10.2147/ORR.S183979.
80. Fei L, Ngoh C, Porter DE. Chondrosarcoma transformation in hereditary multiple exostoses: A systematic review and clinical and cost-effectiveness of a proposed screening model. *J Bone Oncol*. 2018;13:114–122. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.09.011.
81. Jäger M, Westhoff B, Portier S, Leube B, Hardt K, Royer-Pokora B et al. Clinical outcome and genotype in patients with hereditary multiple exostoses. *J Orthop Res*. 2007;25(12):1541–1551. https://doi.org/10.1002/jor.20479.
82. Darilek S, Wicklund C, Novy D, Scott A, Gambello M, Johnston D, Hecht J. Hereditary multiple exostosis and pain. *J Pediatr Orthop*. 2005;25(3):369–376. https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000150813.18673.ad.
83. Jones KB, Pacifici M, Hilton MJ. Multiple hereditary exostoses (MHE): elucidating the pathogenesis of a rare skeletal disorder through interdisciplinary research. *Connect Tissue Res*. 2014;55(2):80–88. https://doi.org/10.3109/03008207.2013.867957.
84. Bukowska-Olech E, Trzebiatowska W, Czech W, Drzymała O, Frąk P, Klarowski F et al. Hereditary Multiple Exostoses-A Review of the Molecular Background, Diagnostics, and Potential Therapeutic Strategies. *Front Genet*. 2021;12:759129. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.759129.
85. Pacifici M. Hereditary multiple exostoses: are there new plausible treatment strategies? *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018;6(6):385–391. https://doi.org/10.1080/21678707.2018.1483232.
86. Inubushi T, Lemire I, Irie F, Yamaguchi Y. Palovarotene Inhibits Osteochondroma Formation in a Mouse Model of Multiple Hereditary Exostoses. *J Bone Miner Res*. 2018;33(4):658–666. https://doi.org/10.1002/jbmr.3341.
87. Nadyrshina D, Zaripova A, Tyurin A, Minniakhmetov I, Zakharova E, Khusainova R. Osteogenesis Imperfecta: Search for Mutations in Patients from the Republic of Bashkortostan (Russia). *Genes (Basel)*. 2022;13(1):124. https://doi.org/10.3390/genes13010124.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Р.И. Хусаинова, А.В. Тюрин,**
Концепция и дизайн исследования – **А.В. Тюрин**
Написание текста – **Д.И. Валеева, А.В. Тюрин**
Сбор и обработка материала – **Д.И. Валеева, Л.Н. Хусаинова**
Обзор литературы – **Д.И. Валеева, А.В. Тюрин**
Анализ материала – **Д.И. Валеева, А.В. Тюрин**

Статистическая обработка – **Д.И. Валеева, А.В. Тюрин**
Редактирование – **Р.И. Хусаинова, Л.Н. Хусаинова, А.В. Тюрин**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Р.И. Хусаинова, А.В. Тюрин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Rita I. Khusainova, Anton V. Tyurin,**
Study concept and design – **Anton V. Tyurin**
Text development – **Diana I. Valeeva, Anton V. Tyurin**
Collection and processing of material – **Diana I. Valeeva, Leonora N. Khusainova**
Literature review – **Diana I. Valeeva, Anton V. Tyurin**
Material analysis – **Diana I. Valeeva, Anton V. Tyurin**
Statistical processing – **Diana I. Valeeva, Anton V. Tyurin**
Editing – **Rita I. Khusainova, Leonora N. Khusainova, Anton V. Tyurin**
Approval of the final version of the article – **Rita I. Khusainova, Anton V. Tyurin**

Информация об авторах:

Валеева Диана Ильдаровна, ассистент кафедры внутренних болезней и клинической психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; diana2537@yandex.ru
Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н., профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; главный научный сотрудник Научно-исследовательского института персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ritakh@mail.ru
Хусаинова Леонора Нурфаизовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и клинической психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; leonora73@yandex.ru
Тюрин Антон Викторович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и клинической психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; anton.bgmu@gmail.com

Information about the authors:

Diana I. Valeeva, Assistant at the Department of Internal Medicine and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; diana2537@yandex.ru
Rita I. Khusainova, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; Chief Researcher of the Research Institute of Personalized Medicine, National Medical Research Centre for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia; ritakh@mail.ru
Leonora N. Khusainova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; leonora73@yandex.ru
Anton V. Tyurin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; anton.bgmu@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-057

Обзорная статья / Review article

Интерферон гамма как триггер хронических вирусных инфекций и воспалительных дерматозов

Е.Ю. Евдокимов[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-2694-8900, evdokimovevg@yandex.ru
Е.В. Свечникова[1,3], https://orcid.org/0000-0002-5885-4872, elene-elene@bk.ru
Ж.Б. Понежева[2], https://orcid.org/0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

[1] Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

[2] Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

[3] Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Интерферон гамма – единственный представитель семейства интерферонов 2-го типа, регулирующий Th1 и Th2 иммунный ответ. Открытие интерферона гамма связывают с именем Э. Фредерика Уилока. Экспрессия гена *IFNG* обеспечивает плейотропный эффект для интерферона гамма, основными иммунными направлениями данного цитокина являются противовирусный, антибактериальный и антипротозойный. В публикациях, посвященных взаимосвязи тяжести воспалительных дерматозов (псориаз, себорейный дерматит, атопический дерматит) и уровней продукции интерферона гамма, к сожалению, нет единого мнения о прямом единении этих событий. Хотя в большинстве случаев при острых вирусных заболеваниях на начальных этапах отмечается повышение продукции интерферона, при некоторых ОРВИ (COVID-19 и др.) не фиксируется его нарастание. В случаях хронических вирусных заболеваний, вызванных ретровирусными инфекциями – вирусом иммунодефицита человека, Т-лимфотропным вирусом человека типа 1 и эндогенными ретровирусами человека, в результате длительного воздействия интерферона гамма на ткани может отмечаться их повреждение, а также изменение функционального состояния $CD4^+$ Т-клеток. В случаях заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса 2-го типа, интерферон гамма также оказывает сложное влияние на межклеточные взаимосвязи инфицированных и неинфицированных кератиноцитов, а также на процессы апоптоза у мигрирующих в дерму клеток Лангерганса, что вызывает нарушение привлечения в очаг $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов. При аутоиммунных заболеваниях интерферон гамма может оказывать разнонаправленное действие. В частности, у пациентов с рассеянным склерозом он регулирует процессы нейровоспаления и в зависимости от концентрации может либо снижать количество $CD11b^+$ миелоидных клеток центральной нервной системы, уменьшать инфильтрацию воспаленных клеток и нормализовывать процессы демиелинизации, либо при повышении продукции приводить к обратным эффектам. При этом доказано усиление интерферона гамма для факторов транскрипции дифференциально экспрессируемых генов в случае развития у пациентов системной красной волчанки.

Ключевые слова: интерферон гамма, воспалительные дерматозы, герпетическая инфекция, вирус иммунодефицита человека

Для цитирования: Евдокимов ЕЮ, Свечникова ЕВ, Понежева ЖБ. Интерферон гамма как триггер хронических вирусных инфекций и воспалительных дерматозов. *Медицинский совет*. 2024;18(5):214–220. https://doi.org/10.21518/ms2024-057.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interferon gamma as a trigger of chronic viral infections and inflammatory dermatoses

Evgenii Yu. Evdokimov[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-2694-8900, evdokimovevg@yandex.ru
Elena V. Svechnikova[1,3], https://orcid.org/0000-0002-5885-4872, elene-elene@bk.ru
Zhanna B. Ponezheva[2], https://orcid.org/0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

[1] Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

[2] Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

[3] Russian Biotechnological University (BIOTECH University); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Interferon-gamma (IFN-γ) is the only representative of the type II interferon family regulating Th1 and Th2 immune responses. The discovery of IFN-γ is associated with the name of E. Frederick Wheelock. The expression of the IFNG gene provides a pleiotropic effect for IFN-γ, the main immune directions of this cytokine are antiviral, antibacterial and antiprotozoal. Unfortunately, in publications devoted to the relationship between the severity of inflammatory dermatoses (psoriasis, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis) and levels of interferon gamma production, there is no consensus on the direct unity of these events. Although in most cases with acute viral diseases, an increase in interferon production is noted at the initial stages, but in some acute respiratory viral infections, its increase is not recorded (COVID-19, etc.), in cases of chronic viral diseases caused by retroviral infections – human immunodeficiency virus, human type 1 T-lymphotropic virus and endogenous human retroviruses

© Евдокимов ЕЮ, Свечникова ЕВ, Понежева ЖБ, 2024

as a result of prolonged exposure to IFN-γ on tissues, their damage may be noted, as well as a change in the functional state of CD4+ T cells. In cases of diseases caused by the herpes simplex virus 2, IFN-γ also has a complex effect on the intercellular relationships of infected and uninfected keratinocytes, as well as on the processes of apoptosis in Langerhans cells migrating to the dermis, which causes a violation of CD4+ and CD8+ involvement in the focus+ T-lymphocytes. In autoimmune diseases, IFN-γ can have a multidirectional effect. In particular, in patients with multiple sclerosis, IFN-γ regulates the processes of neuroinflammation and, depending on the concentration, can either reduce the number of CD11b+ myeloid cells of the central nervous system and reduce the infiltration of inflamed cells and normalize the processes of demyelination, or with an increase in IFN-γ production lead to reverse effects. At the same time, an enhancement of IFN-γ for transcription factors of differentially expressed genes in the case of systemic lupus erythematosus in patients has been proven.

Keywords: interferon gamma, inflammatory dermatoses, herpetic infection, human immunodeficiency virus

For citation: Evdokimov EYu, Svechnikova EV, Ponezheva ZhB. Interferon gamma as a trigger of chronic viral infections and inflammatory dermatoses. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):214–220. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-057.

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

ВВЕДЕНИЕ

Интерферон гамма (IFN-γ) в основном продуцируется Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, макрофагами, эпителиальными клетками слизистой оболочки, а также естественными киллерами [1–5]. Его относят ко второму типу IFN. Данный IFN регулирует противовирусную защиту организма, обладает иммунорегулирующим и противоопухолевым свойством. IFN-γ регулирует транскрипцию порядка 30 генов, активность которых приводит к ряду иммунологических и различных клеточных реакций. IFN-γ – это основной цитокин, определяющий Th1-иммунный ответ: клетки Th1 секретируют IFN-γ, который, в свою очередь, заставляет недифференцированные CD4+-клетки (Th0-клетки) дифференцироваться в Th1-клетки, активируя таким образом петлю положительной обратной связи, при этом подавляется дифференцировка Th2-клеток.

КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА

IFN-γ вырабатывают: естественные киллеры (NK), клетки естественных Т-киллеров, макрофаги, дендритные клетки (ДК), CD8+ и CD4+ Т-клетки при адаптивном иммунном ответе и В-лимфоциты (*таблица*) [5–18].

ЦИТОКИНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОДУКЦИЮ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА

Уровень IFN-γ зависит от выработки интерлейкинов (IL): IL-12 [11], -15, -18 и -21 [19, 20], презентации антигенов [21] и частично от продукции самого IFN-γ через установленную петлю положительной обратной связи [7].

IL-12 секретируется макрофагами М1, ДК, В-клетками. После их взаимодействия с мембранным рецептором активируются внутриклеточные янус-киназы (JAK2 и TYK2) с последующим фосфорилированием STAT1 и запуском других транскрипционных факторов. STAT1 запускает экспрессию IFN-γ за счет активации фактора T-bet. Помимо этого, даже минимальные дозы IL-12, воздействуя на регуляторные CD8+ Т-клетки, приводят к фосфорилированию STAT4 и продукции IFN-γ. Кроме того, рецепторы клеточной поверхности Т- и NK-клеток, распознающие антигены и активирующие тирозинкиназы семейства Src, фосфорилируют митоген-активируемые протеинкиназы под воздействием внеклеточных сигналов и p38, дополнительно индуцируют экспрессию белков Fos и Jun с последующей продукцией IFN-γ, который стимулирует антигенпрезентирующие клетки (APC) для повышения секреции IL-12 и запускает повторную активацию цикла производства – так

Таблица. Клетки-продуценты интерферона гамма и экспрессируемые ими регулирующие цитокины
Table. IFN-γ-producers and regulatory cytokines that they express

Клетки-продуценты интерферона гамма [5, 6]	Цитокины, регулирующие продукцию интерферона гамма	
	↑↑	↓↓
В-лимфоциты	IL-6, IL-12, TNF-α (Th1) [7, 8]	IL-4, IL-10 [7, 8]
Клетки естественных киллеров	TNF-α [9], IL-15, IL-18, IL-21 [10, 11]	β-катенин ⟶ IL-4 [8]
Клетки естественных Т-киллеров* (тип I и II)	Рецептор NKR-P1 (CD161) + лиганд LLT1 (CLEC2D) [12] IL-12 и IL-18 [13]	IL-10 и TGF-β [13]
Макрофаги (M1, M2)** [14]	IL-12, IFN-γ, TGF-β [15]	IL-10 [14]
Дендритные клетки***	TLR + IFN-γ [15]	IL-10 [17, 18]

Примечание. IL – интерлейкин; TNF – фактор некроза опухоли; IFN – интерферон; TGF – трансформирующий фактор роста; TLR – рецептор распознавания образов.
* Продуцируют одновременно IFN-γ и IL-4.
** Макрофаги $M1^{(IFN-\gamma+)}$ секретируют высокие уровни IL-12 и IL-23 и низкие уровни IL-10. Макрофаги $M2^{(IFN-\gamma-)}$ секретируют высокие уровни IL-10, трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) и низкие уровни IL-12 и IL-23.
*** Продукция цитокинов TNF-α и IL-12 p40 в дендритных клетках снижается при их совместной обработке IL-10 и IFN-γ, что не отмечалось при раздельной обработке IL-10, либо IFN-γ. Созревание и активация дендритных клеток MHC I и II происходят за счет увеличения экспрессии IRF1 (регуляторного фактора IFN 1) и, наоборот, снижаются при уменьшении продукции IFN-γ.

называемую петлю положительной обратной связи синтеза IFN-γ [22].

В случае адаптивного иммунного ответа при воспалении основным источником IFN-γ служат наивные $CD4^+$-лимфоциты, перешедшие на дифференцировку Th1 после воздействия IL-12, IL-2, IFN-γ и фактора транскрипции T-bet. Экспрессия фактора T-bet при стимуляции антителами CD3-лимфоцитов характерна только для клеток Th1. Данный эффект не наблюдается у клеток Th2, при этом уровень экспрессии T-bet коррелирует с уровнем IFN-γ в клетках Th1 и NK [23]. Помимо этого, уже дифференцированные Th2-клетки за счет трансдукции фактора T-bet при некоторых вирусных инфекциях, в частности ретровирусной, могут переходить в клетки Th1 с последующей инициацией продукции IFN-γ [24, 25].

Продукция IFN-γ может зависеть не только от цитокинов IL-12, -15, -18, -21, но и от активности блокирующих их белков. Так, при снижении экспрессии IL-18-связывающего белка (IL-18BP) либо уменьшении его активных форм в клетке фиксируются повышенные уровни IFN-γ. При этом сам по себе цитокин IL-18 подобно IL-1β вырабатывается в виде неактивного предшественника, требующего дальнейшего процессинга для перехода в активную форму с помощью каспазы-1 [26].

IFN-γ, взаимодействуя с мембранным рецептором, помимо классического пути JAK/STAT, может активировать PI3K/AKT/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR. Этот путь характерен для блокировки апоптоза и ограничения роста и пролиферации клеток, а также снижения внутриклеточного метаболизма [27]. Нарушение этого пути в коже способствует развитию неконтролируемой пролиферации клеток, характерной для базальноклеточного рака кожи, псориаза и атопического дерматита (АтД) [28].

Продуцируемый клетками IFN-γ взаимодействует со своим рецептором IFNγR, который экспрессируется на всех ядросодержащих клетках в виде тетрамера, состоящего из двух субъединиц IFNγR1 и двух субъединиц IFNγR2. Обе цепи рецептора относятся к семейству цитокиновых рецепторов класса II. Для этого семейства характерно ограничение внутренней киназной активности. Поэтому для передачи сигнала через IFNGR необходима как янус-киназа 1 (JAK1), так и тирозиновые протеинкиназы (JAK2). Тирозинкиназы JAK1 и JAK2 конститутивно связаны с субъединицами IFNG-1 и IFNG-2. Лигандзависимая олигомеризация рецептора IFNγR приводит к связыванию двумя цепями IFNGR-1 одного гомодимера IFN-γ с последующим вовлечением цепей IFNGR-2. Кластеризация рецепторного комплекса приводит к активации киназ JAK1 и JAK2 за счет ауто- и трансфосфорилирования. Активированные JAK-киназы фосфорилируют специфический С-концевой тирозиновый остаток в цепи IFNGR-1. Это позволяет осуществить стыковку, опосредованную Src-гомологом 2, двух белков семейства STAT (STAT1α) с субъединицами IFNGR-1. Связанные с рецептором JAK белки фосфорилируют STAT1α с образованием гамма-активируемого фактора. Белки STAT1α транслоцируются в ядро, где взаимодействуют с 9-нуклеотидной последовательностью элемента гамма-активируемого сайта, запуская IFN-γ-специфическую активацию транскрипции гена [29].

В обеих субъединицах рецепторов могут встречаться мутации, приводящие к нарушению их работы. Чаще такие поломки связывают с IFNGR-1, что повышает риск инфекционных заболеваний за счет нарушения передачи сигнала внутрь клетки при нормальной продукции IFN-γ [30]. Во многих работах показано значение рецепторов IFN-γ в развитии аутоиммунных заболеваний, в частности, при дефиците IFNγR у лабораторных мутантных мышей не развивались клинические проявления системной красной волчанки [31, 32].

Таким образом, продукция IFN-γ обеспечивается определенными иммунными клетками после воздействия на них специфических цитокинов или в результате контакта различных антигенов со специфическими рецепторами APC. Далее IFN-γ, взаимодействуя со своим мембранным рецептором, может запускать два альтернативных внутриклеточных пути за счет активации транскрипционных факторов и выполнять различные иммуномодулирующие функции.

ФУНКЦИИ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА

IFN-γ формирует целый ряд биологических реакций.

1. Повышает активность макрофагов, ДК.

IFN-γ, в отличие от классической активации, повышает активность макрофагов M1 за счет быстрого перехода от аэробного гликолиза к окислительному фосфорилированию [33]. Помимо этого, IFN-γ регулирует презентацию макрофагов в очаге, а также метаболизм в них, воздействуя на киназы mTORC1 и MNK, пересекающиеся на селективном регуляторе инициации трансляции eIF4E. Физиологическое подавление mTORC1 с помощью IFN-γ угнетает трансляцию репрессора воспаления HES1. Рибосомы макрофагов с активными TLR2-рецепторами под воздействием IFN-γ избирательно модулируют поляризацию макрофагов M1 и M2 для дальнейшего перепрограммирования метаболических путей и модулирования синтеза белка [16]. IFN-γ, модулируя активность макрофагов, регулирует экспрессию рецепторов распознавания образов на ДК, что приводит к активации самих ДК [34]. Кроме этого, воздействие IFN-γ на мРНК транскрипционного фактора RelB ДК может, наоборот, тормозить их активацию [35] и нарушать проникновение лимфоцитов в воспаленную лимфоидную ткань [36].

2. Активирует синтазу оксида азота (iNOS).

Синтаза iNOS под воздействием IFN-γ продуцирует большое количество молекул оксида азота (NO). В норме повышение продукции NO является важным барьерным фактором защитного механизма при проникновении бактерий, вирусов или паразитов либо в случае роста опухоли при онкологических процессах. В то же время избыточная продукция NO может служить причиной септического шока и способствовать развитию аутоиммунных процессов [37] и воспалительных изменений в кожных покровах [38].

3. Побуждает плазматические В-лимфоциты продуцировать IgG2a и IgG3.

На ранних стадиях иммунного ответа субпопуляция NK-клеток продуцирует высокие уровни IFN-γ, который активирует в В-лимфоцитах продукцию иммуноглобулинов (Ig) G [39]. На начальных этапах процесса фиксируется экспрессия IgG3, который имеет относительно низкое сродство с фиксацией антигенов (нарушение фиксации комплемента, связывания FcR), что позволяет IgG-опосредованной защите присоединиться к IgM-опосредованной для удаления чужеродных антигенов. Впоследствии образование IgG1 и IgG2 под воздействием IFN-γ с более высоким сродством к фиксации способствует устранению данного недостатка [40].

4. Повышает экспрессию рецепторов MHC I и II на APC.

IFN-γ усиливает экспрессию MHC класса I за счет индукции множества генов и транскрипции IRF-1. Для $CD4^+$ Т-клеток связывание Т-клеточного рецептора с пептидами главного комплекса гистосовместимости класса II (MHC II) на поверхности APC приводит к активации самих $CD4^+$-лимфоцитов со стимуляцией эффекторных функций в репрезентативных клетках. Экспрессия MHC II, связанная с воздействием IFN-γ на комплекс mTORC1, может носить как положительный, так и отрицательный характер вне зависимости от киназной активности гликогенсинтазы GSK3β и активности медиаторного комплекса РНК-полимеразы Med16 [41–43].

5. Способствует повышению межклеточной фиксации при миграции лейкоцитов.

В исследовании A. Cazzaniga et al. было установлено, что IFN-γ способствует проникновению нейтрофилов в инфицированные участки за счет роста экспрессии молекул адгезии 1 на эндотелии сосудов и тромбоцитах [42]. Аналогичное действие IFN-γ оказывал на васкулярную молекулу клеточной адгезии 1, повышая ее экспрессию и активацию транспортировки лейкоцитов при внедрении вирусов герпеса [44].

6. Индуцирует экспрессию защитных факторов TRIM5α, APOBEC и тетерин.

При хронических вирусных инфекциях, вызванных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-лимфотропным вирусом человека типа 1 (HTLV-1) и эндогенными ретровирусами человека, IFN-γ может выполнять разнонаправленное воздействие: с одной стороны, способствуя продукции мембранного белка тетерина, препятствовать распространению ВИЧ, с другой – за счет избыточной продукции IFN-γ приводить к воспалению и повреждению тканей, контролируя продукцию белка TRIM5α и фермента редактирования мРНК APOBEC-1 [1].

7. Активирует противовирусные эффекты.

IFN-γ оказывает ингибирующее действие на вирусную инвазию за счет контроля экспрессии и распределения рецепторов, необходимых для проникновения вируса. Помимо этого, он может ингибировать перенос вторгшегося вируса в клетку из эндосомы в цитоплазму клетки [45]. На начальных этапах внедрения вируса IFN-γ способствует элиминации вируса, а на этапе хронизации процесса, наоборот, приводит к распространению вируса и формированию различных отклонений в иммунном ответе [46].

Помимо перечисленных эффектов, до конца не ясным остается значение IFN-γ в развитии аутоиммунных заболеваний. H. Shao et al. показали, что выраженность аутоиммунного ответа организма зависит от времени начала воздействия IFN-γ. При его блокировании на начальных этапах иммунного ответа отмечалось ингибирование аутоиммунного направления Th17 у мышей с искусственным аутоиммунным увеитом; однако ответ Th17 усиливался при блокировании продукции IFN-γ через 6–7 дней от момента начала исследования [47]. Помимо этого, сложность эффектов IFN-γ может зависеть от сосуществующих цитокинов и их способности регулировать межклеточные взаимодействия. Так, польза от терапевтической нейтрализации IL-17 или IFN-γ зависела от пропорций этих цитокинов в клеточных компартментах [48].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Для острого АтД характерна продукция цитокинов Th2-типа (IL-4, IL-13), которые продуцируют специфические В-клетки для переключения классов изотипа Ig на синтез IgE, с дальнейшей стимуляцией экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках. Для хронического течения АтД характерна продукция цитокинов Th1 – IL-12, -18, -11, TGF-β1 [49].

При стимуляции IFN-γ кератиноцитов фиксировалось повышение моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и IFN-γ-индуцированного белка IP-10/CXCL10, что указывает на роль IFN-γ в развитии в коже воспаления, больше характерного для псориаза, в то время как недостаток продукции IFN-γ способствует развитию кожной симптоматики, характерной для АтД [48]. Помимо этого, IFN-γ регулирует состояние кожного барьера за счет участия в продукции церамидов кожи [50].

K. Brar et al. указывают, что при осложнении АтД герпетической инфекцией у пациентов выявляются измененные варианты гена рецептора IFN-γ1 (IFNGR-1) [48]. Данный рецептор отвечает за контроль вирусных инфекций, включая герпесвирусные, у этих пациентов чаще наблюдается более тяжелое течение герпетической инфекции с развитием энцефалитов [50]. Кроме того, A. Damour et al. показали низкую продуктивность антимикробных пептидов и IFN у больных АтД, связанную с аномалией количества и (или) активности ДК, NK и регуляторных Т-клеток, которые определяют уровень IFN-γ [51].

В своей работе B.O. Fagundes et al. продемонстрировали, что наивные неатопические гамма-дельта Т-клетки тимуса (γδT) под воздействием IgG, полученного от пациентов с АтД, могут функционально модулировать γδT-клетки для продукции IL-17 или IFN-γ [52]. Версию о важности первичного контакта наивных иммунокомпетентных клеток для дальнейшего направления иммунного ответа подтверждают Y. Cao et al. Исследования продукции IFN-γ В-лимфоцитами в зависимости от времени обработки их IgG показали, что плазматические В-лимфоциты резко снижают продукцию IFN-γ в случае, если клетки B_0 подверглись воздействию IgG до начала экспрессии IFN-γ, и, наоборот, если обработка IgG была выполнена после экспрессии IFN-γ, эффективность

продукции была существенно ниже [53]. Помимо этого, N.R. Machado et al. показывают, что IgG у пациентов, инфицированных HTLV-1, могут способствовать увеличению $CD4^+$ Т-клеток, продуцирующих IL-17, и снижать количество $CD4^+$ Т-клеток, продуцирующих IL-4, при этом повышается количество $CD8^+$ Т-клеток, продуцирующих IFN-γ, и снижается – IL-4-продуцирующих $CD8^+$ Т-клеток [54].

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ

Ведущей причиной развития себорейного дерматита (СД) считается колонизация кожи, богатой сальными железами, грибами рода *Malassezia*, что приводит к изменению секреции липидов сальными железами, последующей реакции со стороны иммунной системы и продукции ДК ряда провоспалительных цитокинов (IL-12 и др.), которые и вызывают в клетках-продуцентах экспрессию IFN-γ [55]. По мнению T. Kobayashi et al., в результате изменений со стороны барьерной функции кожи возникает активация иммунного ответа врожденных лимфоидных клеток (ILC) – NK-клетки, ILC1s, ILC2s, ILC3s и клетки-индукторы лимфоидной ткани – с последующей гиперплазией сальных желез и увеличением продукции антимикробных липидов, ограничением комменсализма грамположительных бактериальных сообществ, что может приводить к увеличению количества колоний грибов *Malassezia* на коже [56].

Анализ распределения клеток-продуцентов IFN-γ (ДК, макрофаги) показал, что при СД их повышенное количество сконцентрировано в верхних слоях дермы в отличие от эпидермального распределения у пациентов без СД [57, 58].

В некоторых исследованиях показана роль аллергенов в развитии воспаления кожи при СД. При проведении кожного тестирования (prick-тест) с целью оценки роли аллергенов у больных СД было установлено, что наиболее частыми аллергенами у таких пациентов являются куриное яйцо и пищевые злаки [59]. В то же время некоторые исследователи показали преобладание Th1-иммунного ответа над Th2-направлением у больных СД в связи со снижением продукции IgA, IgM, IgG [60]. Такая особенность у пациентов является одной из причин тяжелых форм СД у ВИЧ-инфицированных, объясняя наличие эритродермических проявлений СД, не связанных с количеством CD4-лимфоцитов [61].

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечается более высокая секреция IFN-γ по сравнению с пациентами без ВИЧ, при этом высокий уровень циркулирующего IFN-γ у ВИЧ-1-инфицированных пациентов не способствовал восстановлению количества $CD4^+$-клеток, несмотря на прием антиретровирусной терапии (АРТ) [62].

Некоторые клетки иммунной системы, в частности NK-клетки, при ВИЧ-инфекции выступают в роли негативных регуляторов функций иммунных клеток, несмотря на то что NK-клетки в норме могут убивать ВИЧ-инфицированные клетки и тем самым подавлять репликацию ВИЧ [63]. G.T. Ivison et al. показали, что при менее зрелом фенотипе NK-клеток ($CD16^+$ $CD56^{dim}$ $CD57^-$ $LILRB1^-$ $NKG2C^-$) фиксируется меньшее количество ДНК ВИЧ-1. При этом экспрессия HLA-Bw6 обусловливала низкую персистенцию ВИЧ-1, что чаще регистрировалось у гетерозигот HLA-Bw4/6. Это указывает, что NK-клетки причастны к регуляции персистенции ВИЧ-1 у лиц, получающих АРТ [64], в то же время нарастание уровней IgA, IgM и IgG у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связано с неэффективностью проводимой АРТ [65].

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

H. Wang et al. показали, что мембранный белок цитомегаловируса UL23 регулирует экспрессию многих IFN-стимулируемых генов за счет активации APOL1 (аполипопротеин-L1), CMPK2 (цитидин/уридинмонофосфаткиназа 2) и LGALS9 (галектин-9), и мутации в тегументе цитомегаловируса, связанные с недостаточностью белка UL23, снижают противовирусный эффект IFN-γ [66]. Схожие исследования по активности белков тегумента вируса Эпштейна – Барр (EBV) для экспрессии IFN показали S. Jangra et al. Белок BGLF2 тегумента EBV, служащий супрессором сигналов JAK/STAT, приводит к деградации K48-связанного полиубиквитинирования протеасомного пути p38 и JNK. BGLF2 способствует привлечению фосфатазы SHP1 к STAT1 для ингибирования фосфорилирования тирозина. Помимо этого, BGLF2 связан с убиквитинлигазой E3 куллина 1, облегчающего его рекрутирование в STAT2. Таким образом, BGLF2 подавляет индукцию IFN-стимулируемых генов для продукции IFN [67].

Анализы генома инфицированных вирусом простого герпеса клеток показал способность продуцируемого ими белка инфицированных клеток (ICP0) ингибировать активность IFN-рецепторов распознавания патогенов, которые участвуют в противовирусной защите хозяина. Выявлен регуляторный фактор IFN 7 – драйвер IFN типа I, служащий мишенью для ICP0 [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причина и значение повышения продукции IFN-γ у больных воспалительными дерматозами и хроническими вирусными инфекциями по-прежнему являются дискуссионным вопросом. У пациентов с воспалительными дерматозами на повышение продукции данного цитокина может оказывать влияние как само количество продуцирующих IFN-γ клеток, вовлеченных в патогенез дерматозов, так и продуцируемые клетками цитокины – активаторы продукции IFN-γ. Помимо этого, важное влияние на экспрессию IFN-γ оказывают аутоиммунные процессы у больных АтД, СД и др. Кроме того, регулирующие продукцию IFN-γ цитокины могут регулироваться процессами в других системах (воспаление в стенках кишечника и др.). Для ответов на поставленные вопросы требуется дальнейшее изучение роли количественной продукции IFN-γ у пациентов с различными воспалительными дерматозами в сочетании с хроническими вирусными заболеваниями.

Поступила / Received 05.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2024
Принята в печать / Accepted 19.02.2024

Список литературы / References

1. Cordeiro PAS, Assone T, Prates G, Tedeschi MRM, Fonseca LAM, Casseb J. The role of IFN-γ production during retroviral infections: an important cytokine involved in chronic inflammation and pathogenesis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2022;64:e64. https://doi.org/10.1590/s1678-9946202264064.
2. Danastas K, Miranda-Saksena M, Cunningham AL. Herpes Simplex Virus Type 1 Interactions with the Interferon System. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5150. https://doi.org/10.3390/ijms21145150.
3. Tichauer JE, Arellano G, Acuña E, González LF, Kannaiyan NR, Murgas P et al. Interferon-gamma ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inducing homeostatic adaptation of microglia. *Front Immunol.* 2023;14:1191838. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1191838.
4. Liu W, Li M, Wang Z, Wang J. IFN-γ Mediates the Development of Systemic Lupus Erythematosus. *Biomed Res Int.* 2020:7176515. https://doi.org/10.1155/2020/7176515.
5. Burke JD, Young HA. IFN-γ: A cytokine at the right time, is in the right place. *Semin Immunol.* 2019;43:101280. https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.05.002.
6. De Gruijter NM, Jebson B, Rosser EC. Cytokine production by human B cells: role in health and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2022;210(3):253–262. https://doi.org/10.1093/cei/uxac090.
7. Jorgovanovic D, Song M, Wang L, Zhang Y. Roles of IFN-γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res.* 2020;8:49. https://doi.org/10.1186/s40364-020-00228-x.
8. Kling JC, Jordan MA, Pitt LA, Meiners J, Thanh-Tran T, Tran LS et al. Temporal Regulation of Natural Killer T Cell Interferon Gamma Responses by β-Catenin-Dependent and -Independent Wnt Signaling. *Front Immunol.* 2018;9:483. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00483.
9. Khan AUH, Ali AK, Marr B, Jo D, Ahmadvand S, Fong-McMaster C et al. The TNFα/TNFR2 axis mediates natural killer cell proliferation by promoting aerobic glycolysis. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(10):1140–1155. https://doi.org/10.1038/s41423-023-01071-4.
10. Coulibaly A, Bettendorf A, Kostina E, Figueiredo AS, Velásquez SY, Bock HG et al. Interleukin-15 Signaling in HIF-1α Regulation in Natural Killer Cells, Insights Through Mathematical Models. *Front Immunol.* 2019;10:2401. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02401.
11. Kim IY, Kim HY, Song HW, Park JO, Choi YH, Choi E. Functional enhancement of exosomes derived from NK cells by IL-15 and IL-21 synergy against hepatocellular carcinoma cells: The cytotoxicity and apoptosis in vitro study. *Heliyon.* 2023;9(6):e16962. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16962.
12. Bláha J, Skálová T, Kalousková B, Skořepa O, Cmunt D, Grobárová V et al. Structure of the human NK cell NKR-P1:LLT1 receptor:ligand complex reveals clustering in the immune synapse. *Nat Commun.* 2022;13(1):5022. https://doi.org/10.1038/s41467-022-32577-6.
13. Liao CM, Zimmer MI, Wang CR. The functions of type I and type II natural killer T cells in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1330–1338. https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280b1e3.
14. Ramirez R, Herrera AM, Ramirez J, Qian C, Melton DW, Shireman PK, Jin YF. Deriving a Boolean dynamics to reveal macrophage activation with in vitro temporal cytokine expression profiles. *BMC Bioinformatics.* 2019;20(1):725. https://doi.org/10.1186/s12859-019-3304-5.
15. Seyhan H, Akkermann O, Dooley S, Arkudas A, Horch RE, Fuchs PC et al. Transforming growth factor beta 1 induces endogenous expression of Interferon gamma in palmar connective tissues. *Research Square.* 2020. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-17190/v1.
16. Bian Y, Walter DL, Zhang C. Efficiency of Interferon-γ in Activating Dendritic Cells and Its Potential Synergy with Toll-like Receptor Agonists. *Viruses.* 2023;15(5):1198. https://doi.org/10.3390/v15051198.
17. Yanagawa Y, Iwabuchi K, Onoé K. Co-operative action of interleukin-10 and interferon-gamma to regulate dendritic cell functions. *Immunology.* 2009;127(3):345–353. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02986.x.
18. Kannan Y, Yu J, Raices RM, Seshadri S, Wei M, Caligiuri MA, Wewers MD. IκBζ augments IL-12- and IL-18-mediated IFN-γ production in human NK cells. *Blood.* 2011;117(10):2855–2863. https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294702.
19. Strengell M, Matikainen S, Sirén J, Lehtonen A, Foster D, Julkunen I, Sareneva T. IL-21 in synergy with IL-15 or IL-18 enhances IFN-gamma production in human NK and T cells. *J Immunol.* 2003;170(11):5464–5469. https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5464.
20. Hosking MP, Flynn CT, Whitton JL. Antigen-specific naive CD8+ T cells produce a single pulse of IFN-γ in vivo within hours of infection, but without antiviral effect. *J Immunol.* 2014;193(4):1873–1885. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400348.
21. Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(3):a028480. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028480.
22. Kumar P. IFNγ-producing CD4+ T lymphocytes: the double-edged swords in tuberculosis. *Clin Transl Med.* 2017;6(1):21. https://doi.org/10.1186/s40169-017-0151-8.
23. Zhang J, Marotel M, Fauteux-Daniel S, Mathieu AL, Viel S, Marçais A, Walzer T. T-bet and Eomes govern differentiation and function of mouse and human NK cells and ILC1. *Eur J Immunol.* 2018;48(5):738–750. https://doi.org/10.1002/eji.201747299.
24. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell.* 2000;100(6):655–669. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80702-3.
25. Wang X, Wang L, Wen X, Zhang L, Jiang X, He G. Interleukin-18 and IL-18BP in inflammatory dermatological diseases. *Front Immunol.* 2023;14:955369. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.955369.
26. Gocher AM, Workman CJ, Vignali DAA. Interferon-γ: teammate or opponent in the tumour microenvironment? *Nat Rev Immunol.* 2022;22(3):158–172. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00566-3.
27. Mercurio L, Albanesi C, Madonna S. Recent Updates on the Involvement of PI3K/AKT/mTOR Molecular Cascade in the Pathogenesis of Hyperproliferative Skin Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:665647. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.665647.
28. Lee AJ, Ashkar AA. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. *Front Immunol.* 2018;9:2061. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061.
29. Gutierrez MJ, Kalra N, Horwitz A, Nino G. Novel Mutation of Interferon-γ Receptor 1 Gene Presenting as Early Life Mycobacterial Bronchial Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(4):2324709616675463. https://doi.org/10.1177/2324709616675463.
30. Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB, Morris KV, Kono DH. Interferon-γ and systemic autoimmunity. *Discov Med.* 2013;16(87):123–131. Available at: https://www.discoverymedicine.com/Kenneth-M-Pollard/2013/08/26/interferon-gamma-and-systemic-autoimmunity/.
31. Тарасова ЛВ, Бусалаева ЕИ. Болезнь Крона с поражением кожи в виде гангренозной пиодермии (клинический случай). *Лечащий врач.* 2022;(7-8):57–61. https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.009.
Tarasova LV, Busalaeva EI. Crohn's disease with skin lesions in the form of gangrenous pyoderma (clinical case). *Lechaschi Vrach.* 2022;(7-8):57–61. (In Russ.) https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.009.
32. Wang F, Zhang S, Jeon R, Vuckovic I, Jiang X, Lerman A et al. Interferon Gamma Induces Reversible Metabolic Reprogramming of M1 Macrophages to Sustain Cell Viability and Pro-Inflammatory Activity. *EBioMedicine.* 2018;30:303–316. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.009.
33. Su X, Yu Y, Zhong Y, Giannopoulou EG, Hu X, Liu H et al. Interferon-γ regulates cellular metabolism and mRNA translation to potentiate macrophage activation. *Nat Immunol.* 2015;16(8):838–849. https://doi.org/10.1038/ni.3205.
34. Rojas D, Krishnan R. IFN-gamma generates maturation-arrested dendritic cells that induce T cell hyporesponsiveness independent of Foxp3+ T-regulatory cell generation. *Immunol Lett.* 2010;132(1-2):31–37. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2010.05.003.
35. Zhang L, Ying Y, Chen S, Arnold PR, Tian F, Minze LJ et al. The transcription factor RelB restrains group 2 innate lymphoid cells and type 2 immune pathology in vivo. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(1):230–242. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0404-0.
36. Huang JB, Chen ZR, Yang SL, Hong FF. Nitric Oxide Synthases in Rheumatoid Arthritis. *Molecules.* 2023;28(11):4414. https://doi.org/10.3390/molecules28114414.
37. Santus P, Rizzi M, Radovanovic D, Airoldi A, Cristiano A, Conic R et al. Psoriasis and Respiratory Comorbidities: The Added Value of Fraction of Exhaled Nitric Oxide as a New Method to Detect, Evaluate, and Monitor Psoriatic Systemic Involvement and Therapeutic Efficacy. *Biomed Res Int.* 2018:3140682. https://doi.org/10.1155/2018/3140682.
38. Bao Y, Liu X, Han C, Xu S, Xie B, Zhang Q et al. Identification of IFN-γ-producing innate B cells. *Cell Res.* 2014;24(2):161–176. https://doi.org/10.1038/cr.2013.155.
39. Olatunde AC, Hale JS, Lamb TJ. Cytokine-skewed Tfh cells: functional consequences for B cell help. *Trends Immunol.* 2021;42(6):536–550. https://doi.org/10.1016/j.it.2021.04.006.
40. Kiritsy MC, Ankley LM, Trombley J, Huizinga GP, Lord AE, Orning P et al. A genetic screen in macrophages identifies new regulators of IFNγ-inducible MHCII that contribute to T cell activation. *Elife.* 2021;10:e65110. https://doi.org/10.7554/eLife.65110.
41. Петрова НВ, Емельянова АГ, Ковальчук АЛ, Тарасов СА. Роль молекул MHC I и II в антибактериальном иммунитете и лечении бактериальных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия.* 2022;67(7-8):71–81. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-71-81.
Petrova NV, Emelyanova AG, Kovalchuk AL, Tarasov SA. The Role of MHC Class I and Class II Molecules in Antibacterial Immunity and Treatment of Bacterial Diseases. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2022;67(7-8):71–81. (In Russ.) https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-71-81.
42. Cazzaniga A, Miranda V, Castiglioni S, Maier JA. The Different Effects of Pharmacological or Low-Doses of IFN-γ on Endothelial Cells are Mediated by Distinct Intracellular Signalling Pathways. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2024;38(1):111–122. https://doi.org/10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20243801.8.
43. Ng CT, Fong LY, Abdullah MNH. Interferon-gamma (IFN-γ): Reviewing its mechanisms and signaling pathways on the regulation of endothelial barrier function. *Cytokine.* 2023;166:156208. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156208.
44. Kang S, Brown HM, Hwang S. Direct Antiviral Mechanisms of Interferon-Gamma. *Immune Netw.* 2018;18(5):e33. https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e33.
45. Shao H, Kaplan HJ, Sun D. Bidirectional Effect of IFN-γ on Th17 Responses in Experimental Autoimmune Uveitis. *Front Ophthalmol (Lausanne).* 2022;2:831084. https://doi.org/10.3389/fopht.2022.831084.

46. Kato H, Endres J, Fox DA. The roles of IFN-γ versus IL-17 in pathogenic effects of human Th17 cells on synovial fibroblasts. *Mod Rheumatol.* 2013;23(6):1140–1150. https://doi.org/10.1007/s10165-012-0811-x.
47. Ong PY. Atopic dermatitis: Is innate or adaptive immunity in control? A clinical perspective. *Front Immunol.* 2022;13:943640. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943640.
48. Brar K, Leung DY. Recent considerations in the use of recombinant interferon gamma for biological therapy of atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(4):507–514. https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1135898.
49. Kanoh H, Ishitsuka A, Fujine E, Matsuhaba S, Nakamura M, Ito H et al. IFN-γ Reduces Epidermal Barrier Function by Affecting Fatty Acid Composition of Ceramide in a Mouse Atopic Dermatitis Model. *J Immunol Res.* 2019:3030268. https://doi.org/10.1155/2019/3030268.
50. Bin L, Edwards MG, Heiser R, Streib JE, Richers B, Hall CF, Leung DY. Identification of novel gene signatures in patients with atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):848–855. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.018.
51. Damour A, Garcia M, Seneschal J, Lévêque N, Bodet C. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):1–18. https://doi.org/10.1007/s12016-019-08768-3.
52. Fagundes BO, de Sousa TR, Nascimento A, Fernandes LA, Sgnotto FDR, Orfali RL et al. IgG from Adult Atopic Dermatitis (AD) Patients Induces Nonatopic Neonatal Thymic Gamma-Delta T Cells (γδT) to Acquire IL-22/IL-17 Secretion Profile with Skin-Homing Properties and Epigenetic Implications Mediated by miRNA. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6872. https://doi.org/10.3390/ijms23126872.
53. Cao Y, Song Z, Guo Z, Zhao X, Gong Y, Zhao K et al. Cytokines in the Immune Microenvironment Change the Glycosylation of IgG by Regulating Intracellular Glycosyltransferases. *Front Immunol.* 2022;12:724379. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.724379.
54. Machado NR, Fagundes BO, Fernandes LA, de Oliveira ACP, Nukui Y, Casseb J et al. Differential modulation of IL-4, IL-10, IL-17, and IFN-γ production mediated by IgG from Human T-lymphotropic virus-1 (HTLV-1) infected patients on healthy peripheral T (CD4+, CD8+, and γδ) and B cells. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1239706. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1239706.
55. Ghalili S, David E, Ungar B, Tan K, Lang CCV, Meariman M et al. IL-12/23-targeting in seborrheic dermatitis patients leads to long-lasting response. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(10):2937–2940. https://doi.org/10.1007/s00403-023-02680-9.
56. Kobayashi T, Voisin B, Kim DY, Kennedy EA, Jo JH, Shih HY et al. Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium. *Cell.* 2019;176(5):982–997.e16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.031.
57. Ito A, Sugita K, Goto H, Yamamoto O. Implication of Perifollicular Clusters and Folliculotropic Distribution of Dendritic Cells in the Pathogenesis of Seborrhoeic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(13):adv00183. https://doi.org/10.2340/00015555-3519.
58. Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:1537–1548. https://doi.org/10.2147/CCID.S284671.
59. Барило АА, Смирнова СВ. Аллергия и себорейный дерматит – причинно-следственная взаимосвязь. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(2):13–18. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-13-18. Barilo AA, Smirnova SV. Causal Relationship Between Allergy and Seborrheic Dermatitis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(2):13–18. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-13-18.
60. Jahan I, Islam MR, Islam MR, Ali R, Rahman SMM, Nahar Z et al. Altered serum elements, antioxidants, MDA, and immunoglobulins are associated with an increased risk of seborrheic dermatitis. *Heliyon.* 2021;7(3):e06621. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06621.
61. Mahlangeni GM, Tod BM, Jordaan HF, Schneider JW. Clinicopathological Features of Seborrheic-Like Dermatitis in HIV-Infected Adults: A Single Institutional Descriptive Cross-Sectional Study. *Am J Dermatopathol.* 2021;43(1):27–34. https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001670.
62. Watanabe D, Uehira T, Suzuki S, Matsumoto E, Ueji T, Hirota K et al. Clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma interferon-γ: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):11. https://doi.org/10.1186/s12879-018-3643-2.
63. Sun Y, Zhou J, Jiang Y. Negative Regulation and Protective Function of Natural Killer Cells in HIV Infection: Two Sides of a Coin. *Front Immunol.* 2022;13:842831. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842831.
64. Ivison GT, Vendrame E, Martínez-Colón GJ, Ranganath T, Vergara R, Zhao NQ et al. Natural Killer Cell Receptors and Ligands Are Associated With Markers of HIV-1 Persistence in Chronically Infected ART Suppressed Patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:757846. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.757846.
65. Dang LVP, Pham VH, Nguyen DM, Dinh TT, Nguyen TH, Le TH et al. Elevation of immunoglobulin levels is associated with treatment failure in HIV-infected children in Vietnam. *HIV AIDS (Auckl).* 2018;11:1–7. https://doi.org/10.2147/HIV.S181388.
66. Wang H, Peng W, Wang J, Zhang C, Zhao W, Ran Y et al. Human Cytomegalovirus UL23 Antagonizes the Antiviral Effect of Interferon-γ by Restraining the Expression of Specific IFN-Stimulated Genes. *Viruses.* 2023;15(4):1014. https://doi.org/10.3390/v15041014.
67. Jangra S, Bharti A, Lui WY, Chaudhary V, Botelho MG, Yuen KS, Jin DY. Suppression of JAK-STAT Signaling by Epstein-Barr Virus Tegument Protein BGLF2 through Recruitment of SHP1 Phosphatase and Promotion of STAT2 Degradation. *J Virol.* 2021;95(20):e0102721. https://doi.org/10.1128/JVI.01027-21.
68. Shahnazaryan D, Khalil R, Wynne C, Jefferies CA, Ní Gabhann-Dromgoole J, Murphy CC. Herpes simplex virus 1 targets IRF7 via ICP0 to limit type I IFN induction. *Sci Rep.* 2020;10(1):22216. https://doi.org/10.1038/s41598-020-77725-4.

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:

Евдокимов Евгений Юрьевич, к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; научный сотрудник клинического отдела, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; evdokimovevg@yandex.ru
Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 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, д. 26/28; elene-elene@bk.ru
Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующий клиническим отделом, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; doktorim@mail.ru

Information about the authors:

Evgenii Yu. Evdokimov, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; Researcher, Clinical Department, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; evdokimovevg@yandex.ru
Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Russian Biotechnological University (BIOTECH University); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Head of the Department of Dermatology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru
Zhanna B. Ponezheva, Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical Department, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-156

Обзорная статья / Review article

Дерматология

Эпидемиология, лечение и профилактика поверхностных микозов кожи

Е.В. Свирщевская[1], https://orcid.org/0000-0002-5647-9298, esvir@mx.ibch.ru
Е.В. Матушевская[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4583-0617, matushevskaya@mail.ru
М.А. Иванова[3,4], https://orcid.org/0000-0002-7714-7970, maisa961@mail.ru
Е.В. Владимирова[2], https://orcid.org/0000-0002-4123-4204, wellena@list.ru
Ю.И. Матушевская[5], https://orcid.org/0000-0001-5995-6689

[1] Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

[2] Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

[3] Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11

[4] Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

[5] Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 2

Резюме

Микозы гладкой кожи распространены по всему миру и встречаются у 20–30% населения. В настоящее время с изменением климата меняются ареалы распространения патогенных грибов, что отмечается по всему миру. В данной работе проведен анализ изменения эпидемиологических регионов распространения микозов стоп и кистей, микроспории, трихофитии и онихомикоза в России. Выявлены наиболее неблагополучные федеральные округа. Заболеваемость микозами стоп и кистей, а также онихомикозами повышена в Северо-Западном, Центральном, Уральском и Дальневосточном федеральных округах. При этом в Дальневосточном федеральном округе инфекции распространены преимущественно в Хабаровском крае, но не в Ямало-Ненецком округе. Микроспория распространена в Приволжском и Северо-Кавказском федеральных округах. Заболеваемость трихофитией повышена в Сибирском, Дальневосточном и особенно в Северо-Кавказском (в 10 раз выше, чем в среднем по стране) федеральных округах. В Южном и Дальневосточном федеральных округах в последние годы значительно снизилась заболеваемость микроспорией. В настоящее время Южный федеральный округ является самым благополучным по эпидемиологии всех типов поверхностных микозов кожи. В Северо-Кавказском федеральном округе необходимо выяснить причину заражения трихофитией. В первую очередь это может быть связано с аквафильными патогенами. В статье приведены рекомендации по терапии и профилактике микозов гладкой кожи. Основным препаратом в терапии поверхностных микозов кожи является сертаконазол. Гидрофобный характер препарата позволяет получать на его основе эффективные топические средства (кремы, гели, шампуни, свечи). В России разработано несколько препаратов на основе сертаконазола, например, крем Акримиколь, рекомендованный для терапии и профилактики микозов гладкой кожи и разноцветного лишая.

Ключевые слова: микозы, топическая терапия, эпидемиологические исследования, сертаконазол, Акримиколь, грибковые заболевания

Для цитирования: Свирщевская ЕВ, Матушевская ЕВ, Иванова МА, Владимирова ЕВ, Матушевская ЮИ. Эпидемиология, лечение и профилактика поверхностных микозов кожи. *Медицинский совет*. 2024;18(5):222–228. https://doi.org/10.21518/ms2024-156.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке компании АО «Акрихин» (Россия). Это никак не повлияло на мнение авторов.

Epidemiology, therapy and prevention of superficial skin mycoses

Elena V. Svirshchevskaya[1], https://orcid.org/0000-0002-5647-9298, esvir@mx.ibch.ru
Elena V. Matushevskaya[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4583-0617, matushevskaya@mail.ru
Maisa A. Ivanova[3,4], https://orcid.org/0000-0002-7714-7970, maisa961@mail.ru
Elena V. Vladimirova[2], https://orcid.org/0000-0002-4123-4204, wellena@list.ru
Yuliya I. Matushevskaya[5], https://orcid.org/0000-0001-5995-6689

[1] Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; 16/10, Miklouho-Maklay St., Moscow, 117997, Russia

[2] Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

[3] Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care; 11, Dobrolyubov St., Moscow, 127254, Russia

[4] Moscow Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

[5] Moscow Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary; 61/2, Bldg. 2, 129110, Shchepkin St., Moscow, Russia

© Свирщевская ЕВ, Матушевская ЕВ, Иванова МА, Владимирова ЕВ, Матушевская ЮИ, 2024

Abstract
Smooth skin mycoses are common all over the world and occur in 20-30% of the population. Currently, with climate change, the distribution areas of pathogenic fungi are changing, which is observed all over the world. In this paper, the analysis of changes in the epidemiological regions of the spread of mycoses of the feet and hands, microsporia, trichophytia and onychomycosis in Russia is carried out. The most disadvantaged federal districts have been identified. The incidence of mycoses of the feet and hands, as well as onychomycosis, is increased in the Northwestern, Central, Ural and Far Eastern districts. At the same time, infections in the Far Eastern District are localized mainly in the Khabarovsk Territory, but not in the Yamalo-Nenets District. Microsporia is common in the Volga and North Caucasian districts. The incidence of trichophytia is increased in the Siberian, Far Eastern and, especially, in the North Caucasus (10 times higher than the national average) districts. In recent years, the incidence of microsporia has significantly decreased in the Southern and Far Eastern districts. At the moment, the Southern District is the most prosperous in terms of epidemiology of all types of superficial skin mycoses. In the North Caucasian district, it is necessary to find out the cause of highly increased trichophytia. First of all, this may be due to aquaphilic pathogens. The article provides recommendations for the treatment and prevention of mycoses of smooth skin. The main drug in the treatment of superficial skin mycoses is sertaconazole. The hydrophobic nature of the drug makes it possible to obtain effective topical products based on it (creams, gels, shampoos, candles). Several sertaconazole-based drugs have been developed in Russia, for example, Acrimicol cream, recommended for the treatment and prevention of mycoses of smooth skin and multicolored lichen.

Keywords: mycoses, topical therapy, epidemiological studies, sertaconazole, Acrimicol

For citation: Svirshchevskaya EV, Matushevskaya EV, Ivanova MA, Vladimirova EV, Matushevskaya YuI. Epidemiology, therapy and prevention of superficial skin mycoses. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):222–228. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-156.

Conflict of interest. This work is funded by Akrikhin JSC (Russia). That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Микозы являются широко распространенными во всем мире инфекционными заболеваниями, вызываемыми патогенными и условно-патогенными грибами. По разным данным, микозы встречаются примерно у 20–30% населения разного пола и возраста, чаще – у пожилых людей ввиду снижения иммунитета и сопутствующих заболеваний [1–6]. Микозы кожи, слизистых оболочек и ногтей составляют до 90% всех грибковых заболеваний человека. Системные микозы чаще встречаются при отягчающем анамнезе (вирус иммунодефицита человека, онкология, диабет, прием иммунодепрессантов и др.). Источником паразитарных грибов могут являться больные (антропофильная передача), животные (зоофильная передача) и окружающая среда (геофильные, аквафильные дерматофиты). При антропофильной инфекции заражение может осуществляться через обувь, одежду, средства гигиены больных, при посещении спортивных залов, бань, саун, бассейнов. При зооантропонозной передаче основным источником заражения являются домашние и дикие животные. Заражение зоофильными дерматофитами чаще наблюдается в сельской местности. При геофильной и аквафильной инфекции заражение может происходить при контакте с почвой и водой озер, рек и морей.

Предрасполагающим фактором во всех случаях является наличие ссадин и трещин на коже, опрелостей в складках кожи, возраст и наличие коморбидных заболеваний (диабет, гипертония, онкология, длительный прием антибиотиков, цитостатиков, стероидных препаратов и др.). Микозы также часто встречаются у детей [7].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ КОЖИ

Единой международной клинической классификации микозов нет. Различают микозы волосистой части головы, бороды, гладкой кожи, стоп и кистей, ногтей, паршу (фавус), отрубевидный лишай и эпидермофитию крупных складок кожи. Возбудителями дермато-, онихо- и трихомикозов являются грибы родов *Trichophyton*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum*, *Candida*. Клинически выделяют микроспорию, вызываемую грибами рода *Microsporum*, трихофитию (дерматофития кожи, волос и ногтей), вызываемую грибами рода *Trichophyton*, и кандидоз, вызываемый грибами рода *Candida*.

По данным Е.В. Огрызко и др. за 2005–2020 гг. [8], дополненным последними цифрами федерального статистического наблюдения за 2021 и 2022 г.[1], заболеваемость дерматофитиями в России зависит от типа микоза и региона проживания (*рис. 1*, *2*). В России выделяют регионы с высокой и низкой заболеваемостью дерматофитиями, что, очевидно, зависит от географического положения. На *рис. 1* приведены данные по заболеваемости микозами стоп и кистей (*рис. 1A*) и микроспорией (*рис. 1C*), на *рис. 2* – трихофитией взрослого населения и детей в возрасте 1–14 лет. Графики и зоны, отмеченные красным (*рис. 1*, *2*), характеризуют достоверно ($p < 0,05$) более высокую заболеваемость по сравнению с остальными федеральными округами (ФО).

Так, для микозов стоп и кистей выделяются две зоны: общая перекрывает Северо-Западный, Центральный и Уральский ФО (*рис. 1B*) и отдельно – Дальневосточный ФО, который является наиболее протяженным, где значительно варьирует уровень заболеваемости. Например, заболеваемость в Хабаровском крае составила 308 случаев на 100 тыс. населения, а в Республике Саха (Якутия) – только 41 (*рис. 1B*). При сравнении заболеваемости микозами стоп и кистей за 2005–2010 и 2015–2020 гг. наблюдается снижение числа случаев в обеих группах ($p < 0,05$ и $p < 0,04$ соответственно).

Иная ситуация наблюдается с заболеваемостью микроспорией. Среди ФО России также выделяются красные зоны, куда входят Южный, Приволжский

[1] Приказ Росстата от 29.12.2011 №520 (ред. от 24.12.2018) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».

и Северо-Кавказский ФО (*рис. 1B*, *1D*). В 2005 г. зоной повышенной заболеваемости являлся Дальневосточный ФО (пунктирный овал на *рис. 1D*), частота случаев в котором уменьшилась к 2022 г. в 2,2 раза. Аналогичная тенденция наблюдается также в Южном ФО, где заболеваемость уменьшилась в 1,6–1,9 раза по сравнению с 2005–2015 гг. Заболеваемость микроспорией в Приволжском и Северо-Кавказском ФО остается высокой, при этом в Северо-Кавказском ФО наблюдается рост микроспории (в 1,7 раза). Уровень заболеваемости в «красных» регионах достоверно выше, чем в «зеленых» (35 и 45 на 100 тыс., $p < 0,001$). В целом зона риска микроспории сужается (овалы сплошной и пунктирной линией на *рис. 1D*).

Трихофития также имеет свои географические зоны распространения. Заболеваемость трихофитией среди как взрослого, так и детского населения в Северо-Кавказском ФО на порядок превышает среднероссийский уровень (цифры на *рис. 2B*, *2D*). Динамика заболеваемости на *рис. 2* приведена без Северо-Кавказского ФО.

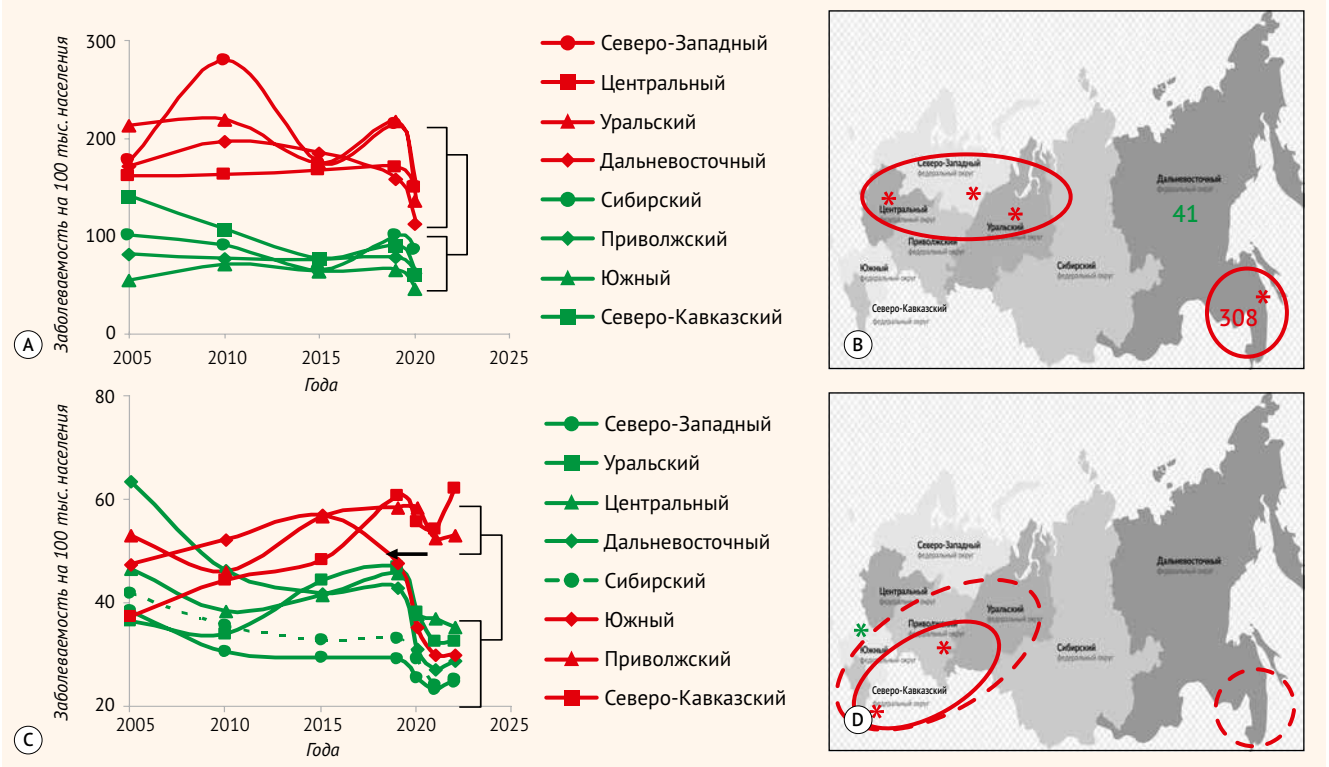
Распространение трихофитии в 2022 г. наблюдалось в Северо-Кавказском (10-кратное превышение), Сибирском и Дальневосточном ФО (*рис. 2B*, *2D*), а в 2005 г. – дополнительно в Приволжском, Уральском и Сибирском ФО (пунктирные овалы на *рис. 2B*). В Уральском и Приволжском ФО заболеваемость трихофитией с 2005 г. снизилась в 7 раз среди взрослых и в 6 раз – среди детей.

Микозы ногтей (онихомикозы) не относятся к поверхностным инфекциям кожи, но их распространенность совпадает с локализацией микозов стоп и кистей (*рис. 3*), что означает единую причину заболевания. Онихомикоз и микозы стоп или кистей часто наблюдаются в сочетании. При микозах ногтей чаще всего поражаются ногти на стопах. Это связано с тем, что ноги чаще потеют, в обуви микроклимат более благоприятен для роста грибов, с возрастом толщина ногтевых пластинок на ногах увеличивается. Инфекция попадает в ногти через срез пластинки.

Мы предполагаем, что изменение регионов заболеваемости дерматофитиями связано с условиями оптимального выживания грибковой инфекции в природе. Так, «красные» ФО микозов кистей и стоп находятся в зоне умеренных температур и высокой влажности (отмечены рамками на *рис. 4*), микроспории – рядом с водными бассейнами, особенно в Северо-Кавказском и Приволжском, а ранее – и в Дальневосточном ФО (красный овал на *рис. 4*); трихофитии – в зонах умеренной температуры и высокой влажности (синие рамки на *рис. 4*). В Северо-Кавказском ФО трихофития может быть связана с аквафильным распространением инфекции (Каспийское море). Эти данные позволяют сделать вывод, что дерматофитии, несомненно, поддерживаются пулом персистирующих в природе патогенных грибов. В литературе имеется достаточно данных об изменении структуры

Рисунок 1. Динамика заболеваемости на 100 тыс. населения и распространенность микозов стоп и кистей (A, B) и микроспории (C, D) в различных федеральных округах России за 2005–2022 гг.* [8]

Figure 1. Changes in incidence rates per 100,000 population and prevalence of mycosis fungoides palmaris et plantaris (A, B) and microsporia (C, D) in various federal districts of Russia in 2005–2022* [8]

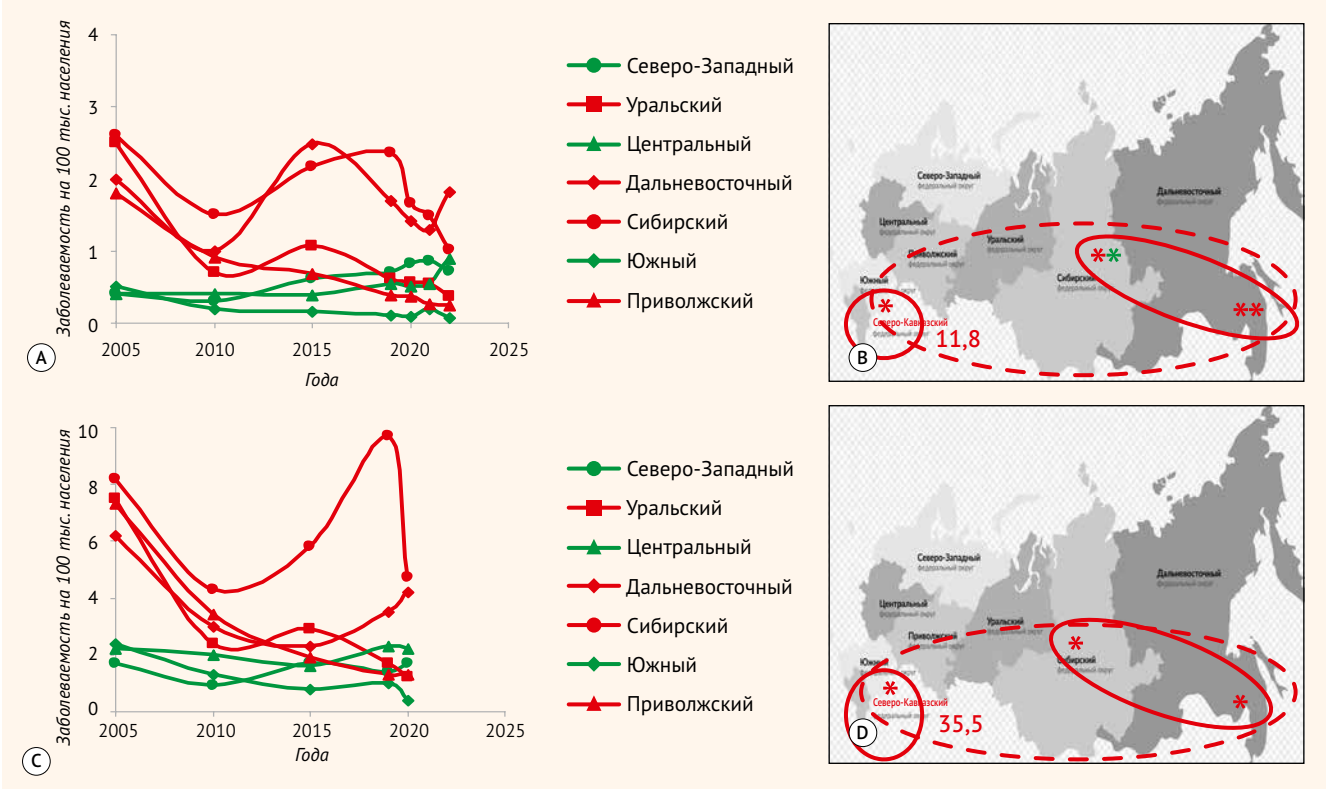


Примечание. Достоверные различия ($p < 0,02$) отмечены скобками. Регионы с высокой заболеваемостью отмечены красными звездочками. Средние показатели по регионам значительно варьируют (показаны цифры для Якутии и Хабаровского края – B). В Южном федеральном округе уровень заболеваемости снижается (зеленая звездочка – D). Овалами отмечены географические зоны высокой заболеваемости на 2022 г., пунктирным овалом – зоны заболеваемости на 2005 г.

* – Приказ Росстата от 29.12.2011 №520 (ред. от 24.12.2018) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».

● ***Рисунок 2.*** Динамика заболеваемости и распространенность трихофитии у взрослых (A, B) и детей (C, D) в различных федеральных округах России за 2005–2022 гг. [6]

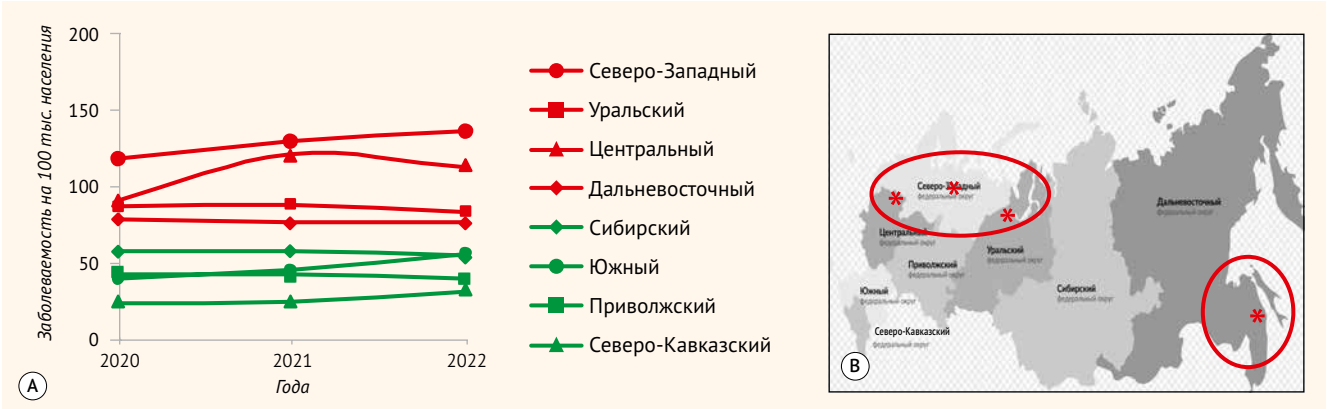
● ***Figure 2.*** Changes in incidence and prevalence of trichophytosis in adults (A, B) and children (C, D) in various federal districts of Russia in 2005–2022 [6]



Примечания. Регионы с высокой заболеваемостью отмечены красными звездочками. Уровень заболеваемости в Северо-Кавказском федеральном округе на порядок выше, чем в среднем по России (цифры на C и D). Овалами отмечены географические зоны высокой заболеваемости на 2022 г., пунктирными овалами – зоны заболеваемости на 2005 г.

● ***Рисунок 3.*** Динамика заболеваемости (A) и распространенность (B) онихомикозов в различных федеральных округах России за 2020–2022 гг.

● ***Figure 3.*** Changes in incidence (A) and prevalence (B) of onychomycosis in various federal districts of Russia in 2020–2022



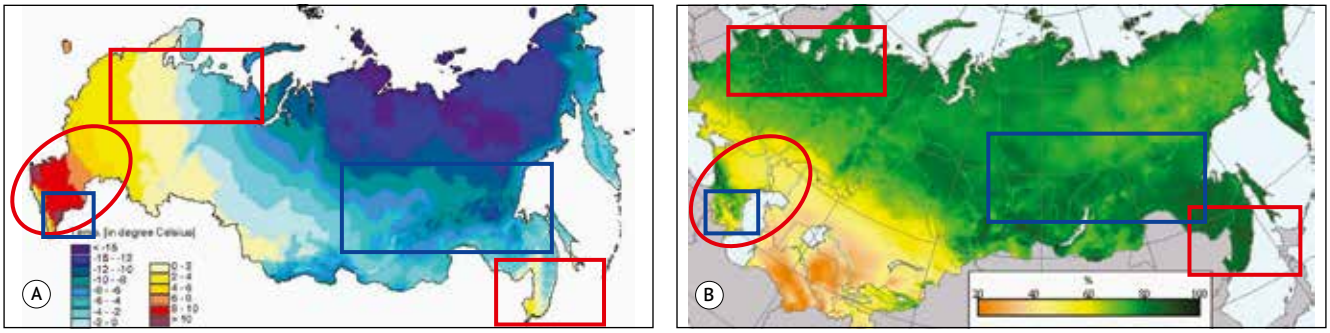
Примечание. Федеральные округа с высокой заболеваемостью отмечены красными звездочками, географические зоны высокой заболеваемости – овалами.

инфекций, включая дерматофитии, связанных с изменением климата[2] [9–15].

По данным S.B. Verma et al., до 1935 г. во всем мире преобладающим дерматофитом в основном являлся *Trichophyton interdigitale*. К 1954 г. в США, Европе, Индии, России преобладающим (до 80%) стал штамм *Trichophyton rubrum*. В настоящее время в Индии наиболее распространенным возбудителем становится *Trichophyton mentagrophytes*. Авторы предполагают, что этот сдвиг обусловлен факторами окружающей среды (влажность, температура) и иммунологическими факторами (широкое использование антибиотиков и других препаратов, подавляющих иммунитет), а также изменением вирулентности организма [16]. Иранское исследование показало, что основными возбудителями в Иране являются *T. mentagrophytes* (29%), *Trichophyton tonsurans* (26%) и *T. rubrum* (25%) [17], т. е. тоже произошел сдвиг штамма возбудителя.

[2] Приказ Росстата от 29.12.2011 №520 (ред. от 24.12.2018) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».

● ***Рисунок 4.*** Карты среднегодовой температуры (A) и влажности (B) в федеральных округах России
● ***Figure 4.*** Maps of yearly average temperature (A) and humidity (B) in the federal districts of Russia



Рамками выделены зоны с высокой заболеваемостью микозами стоп и кистей (красные рамки), трихофитией (синие рамки) и микроспориями (красный овал).

ТЕРАПИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ КОЖИ

Несмотря на широкое распространение микозов в мире, существуют простые правила, позволяющие снизить риск заболевания:

- соблюдение ежедневной гигиены тела;
- частая смена одежды;
- ношение удобной обуви;
- пользование только личными вещами;
- использование специальной обуви в спортивных залах, бассейнах, банях;
- избегание длительного приема антибиотиков.

При обнаружении зуда, шелушения кожи, пятен на теле, выпадении волос следует обращаться к врачу. Для предупреждения микотической инфекции можно использовать топические антимикотики, например, кремы.

Одним из наиболее эффективных препаратов для терапии поверхностных микозов кожи является сертаконазол – производное имидазола и бензотиофена с широким спектром действия. Благодаря наличию двух активных центров сертаконазол является наиболее эффективным антимикотическим препаратом азолового ряда. Именно двойная прогрессивная структура позволяет ему оказывать фунгицидное, фунгистатическое, антибактериальное, противовоспалительное, противозудное действие [18]. Показано, что сертаконазол подавляет синтез эргостерола – основного компонента мембран грибковых клеток, что ведет к увеличению проницаемости клеточной мембраны гриба и его гибели. Стабильная инновационная структура молекулы сертаконазола позволяет преодолевать перекрестную резистентность основных возбудителей микозов. Таким образом, высокая антимикотическая активность сертаконазола сохраняется в отношении клинических изолятов дерматофитов со сниженной чувствительностью к другим азолам. Для сертаконазола характерно быстрое начало действия – уже через 10 мин после нанесения, пролонгация действия – до 48 ч, а защитный эффект сертаконазола может сохраняться в течение 2 нед. после отмены терапии. Длительный протективный эффект важен для профилактики повторного инфицирования и снижения риска развития рецидивов после проведенного курса лечения [19].

Доказательная база эффективности сертаконазола основывается на большом количестве клинических исследований. Эффективность топических препаратов на основе сертаконазола в терапии поверхностных микозов доказана как отечественными, так и зарубежными исследованиями [18–22]. Сертаконазол эффективен также при себорейном дерматите [23]. Он является гидрофобным препаратом, что позволяет включать его в различные носители (наночастицы, липосомы, кремы, гели, шампуни) [21, 22]. Терапия кремом 2% сертаконазола по сравнению с терапией кремами 1% тербинафина и нафтифина ассоциировалась с большей частотой выздоровления – 89 против 83 и 66% соответственно [24]. В сравнительном исследовании через 1 мес. лечения микозов эффективность в группе сертаконазола составила 93,3%, луликоназола – 86,6%, аморолфина – 86,6%, тербинафина – 80,0% и эберконазола – 73,3% [25]. При этом эберконазол имел наибольшее (26,6%) количество побочных эффектов, за ним следовали луликоназол, тербинафин, аморолфин, а наименьшее количество нежелательных явлений отмечалось в группе сертаконазола [26].

У сертаконазола более выраженное противозудное действие по сравнению с тербинафином и нафтифином [19]. Активность сертаконазола *in vitro* превосходила активность тербинафина в 12, а нафтифина – в 48 раз [27]. Также было показано, что антимикотическая активность сертаконазола (минимальная ингибирующая концентрация) в 10,2 раза ниже, чем тербинафина (1,24 и 12,61 мг/л соответственно) [28].

В России в рамках программы импортозамещения АО «Акрихин» разработал современный анитимикотический лекарственный препарат – 2%-ный сертаконазол крем с размером частиц активного вещества менее 50 мкм под торговым наименованием Акримиколь с эмолентной увлажняющей, успокаивающей и смягчающей основой [29]. Акримиколь рекомендован для терапии различных дерматофитий: микозов голеней, стоп и кистей, туловища, бороды, кандидоза кожи и ногтей, разноцветного (отрубевидного) лишая. Благодаря полигликозированным насыщенным глицеридам в основе препарата активное вещество легко проникает через эпидермальный барьер, что важно для гидрофобной молекулы сертаконазола [30].

Кроме терапии дерматофитий, крем Акримиколь и другие препараты на основе сертаконазола рекомендуется использовать для профилактики микозов. Так, в зонах распространенности патогенных грибов рекомендуется использовать крем Акримиколь в зависимости от

эпидемиологической ситуации в регионе (*таблица*). При ежедневной гигиене, принятии водных процедур, после спортивных занятий, усталости ног в конце рабочего дня, потертости и потливости ног и кожи, работе с агрессивными средами, необходимости принимать иммунодепрессанты, антибиотики, при наличии коморбидных заболеваний может быть рекомендовано периодически обрабатывать ногти, трещины, опрелости кремом Акримиколь. Частота рецидивов онихомикоза снижается на 25% при проведении профилактических мер, таких как отказ от хождения босиком в общественных местах, дезинфекция обуви и носков и профилактическое применение местных противогрибковых средств [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день заболеваемость дерматофитиями повсеместно остается на высоком уровне. При этом воздействие климатогеографических условий (влажность, температура и др.) и других факторов жизни людей (бесконтрольное использование антибиотиков и других препаратов, подавляющих иммунную систему), а также изменение вирулентности организма способствует распространению дерматофитий.

В настоящее время наблюдается снижение числа ФО с высокой заболеваемостью отдельными формами дерматофитий. Так, в Дальневосточном и Уральском ФО снизилась заболеваемость микроспорией. Остается несколько ФО, требующих особого внимания. В первую очередь это Северо-Кавказский ФО, где уровень заболеваемости трихофитией в 10 раз выше, чем среднестатистический показатель по Российской Федерации в целом. В этом же регионе растет заболеваемость микроспорией. Низкие показатели заболеваемости в отдельных ФО и субъектах Российской Федерации не всегда могут свидетельствовать об отсутствии данной проблемы. Необходимо повысить настороженность врачей и усилить потенциал лабораторной службы для улучшения качества выявления грибковой инфекции и эффективности проведения лечебно-профилактических мероприятий. Следует отметить, что применение топических препаратов на основе сертаконазола – это оптимальный выбор для эмпирической терапии дерматомикозов. Акримиколь – 2% сертаконазол крем с двойной прогрессивной структурой для лечения и профилактики поверхностных грибковых инфекций кожи и онихомикоза может способствовать снижению заболеваемости микозами.

Таблица. Распространение высокой заболеваемости поверхностными микозами кожи в федеральных округах России
Table. Distribution of a high incidence of superficial mycosis in the federal districts of Russia

Федеральный округ	Микозы стоп и кистей	Микроспория	Трихофития	Онихомикоз
Северо-Западный	●	–	–	●
Уральский	●	–	–	●
Центральный	●	–	–	●
Дальневосточный	●	–	●	–
Сибирский	–	–	●	–
Южный*	–	–	–	–
Приволжский	–	●	–	–
Северо-Кавказский	–	●	●	–

* В Южном федеральном округе в настоящее время уровень заболеваемости дерматофитиями низкий.

Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2024
Принята в печать / Accepted 19.03.2024

Список литературы / References

1. Martinez-Rossi NM, Peres NTA, Bitencourt TA, Martins MP, Rossi A. State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. *J Fungi (Basel).* 2021;7(8):629. https://doi.org/10.3390/jof7080629.
2. Mochizuki T, Tsuboi R, Iozumi K, Ishizaki S, Ushigami T, Ogawa Y et al. Guidelines for the management of dermatomycosis (2019). *J Dermatol.* 2020;47(12):1343–1373. https://doi.org/10.1111/1346-8138.15618.
3. Nenoff P, Reinel D, Mayser P, Abeck D, Bezold G, Bosshard PP et al. S1 Guideline onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(6):678–692. https://doi.org/10.1111/ddg.14988.
4. Petrucelli MF, Abreu MH, Cantelli BAM, Segura GG, Nishimura FG, Bitencourt TA et al. Epidemiology and Diagnostic Perspectives of Dermatophytoses. *J Fungi (Basel).* 2020;6(4):310. https://doi.org/10.3390/jof6040310.
5. Кашкин ПН, Шеклаков НД. *Руководство по медицинской микологии.* М.: Медицина; 1978. 328 с.
6. Бутов ЮС, Скрипкин ЮК, Иванов ОЛ (ред.). *Дерматовенерология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 896 с.
7. Уфимцева МА (ред.). *Грибковые инфекции кожи у детей.* 2-е изд. Екатеринбург: УГМУ; 2022. 116 с.
8. Огрызко ЕВ, Шевченко АГ, Иванова МА. Динамика заболеваемости дерматофитиями в Российской Федерации за 2005–2020 гг. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2023;69(3):3. https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-3-3.
Ogryzko EV, Shevchenko AG, Ivanova MA. Dynamics in the incidence of dermatophytosis in the Russian Federation in 2005–2020. *Social Aspects of Population Health.* 2023;69(3):3. (In Russ.) https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-3-3.
9. Osman M, Kasir D, Rafei R, Kassem II, Ismail MB, El Omari K et al. Trends in the epidemiology of dermatophytosis in the Middle East and North Africa region. *Int J Dermatol.* 2022;61(8):935–968. https://doi.org/10.1111/ijd.15967.
10. The Lancet Infectious Diseases. Climate change: the role of the infectious disease community. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):1219. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30645-X.
11. Garcia-Bustos V, Cabañero-Navalon MD, Ruiz-Gaitán A, Salavert M, Tormo-Mas MÁ, Pemán J. Climate change, animals, and Candida auris: insights into the ecological niche of a new species from a One Health approach. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(7):858–862. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.016.
12. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L et al. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia.* 2020;185(5):843–865. https://doi.org/10.1007/s11046-020-00431-2.
13. Ilkit M, Durdu M. Tinea pedis: the etiology and global epidemiology of a common fungal infection. *Crit Rev Microbiol.* 2015;41(3):374–388. https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.856853.
14. Lass-Flörl C, Steixner S. The changing epidemiology of fungal infections. *Mol Aspects Med.* 2023;94:101215. https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101215.
15. Mazi PB, Sahrmann JM, Olsen MA, Coler-Reilly A, Rauseo AM, Pullen M et al. The Geographic Distribution of Dimorphic Mycoses in the United States for the Modern Era. *Clin Infect Dis.* 2023;76(7):1295–1301. https://doi.org/10.1093/cid/ciac882.
16. Verma SB, Panda S, Nenoff P, Singal A, Rudramurthy SM, Uhrlass S et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I.

Epidemiology, risk factors and clinical features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021;87(2):154–175. https://doi.org/10.25259/IJDVL_301_20.
17. Aref S, Nouri S, Moravvej H, Memariani M, Memariani H. Epidemiology of Dermatophytosis in Tehran, Iran: A Ten-year Retrospective Study. *Arch Iran Med.* 2022;25(8):502–507. https://doi.org/10.34172/aim.2022.82.
18. Хамаганова ИВ, Кашеваров ДФ, Маляренко ЕН, Максимова МВ. Применение сертаконазола в амбулаторной практике. *РМЖ.* 2018;8(2):87–91. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Primenenie_sertakonazola_v_ambulatornoy_praktike/.
Khamaganova IV, Kashevarov DF, Malyaremko EN, Maksimova MV. Sertaconazole administration in outpatient practice. *RMJ.* 2018;8(2):87–91. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Primenenie_sertakonazola_v_ambulatornoy_praktike/.
19. Круглова ЛС, Майоров РЮ. Микозы кожи: вопросы эффективной терапии. *Медицинский алфавит.* 2022;1(27):24–28. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-24-28.
Kruglova LS, Mayorov RYu. Mycoses of the skin: Issues of effective therapy. *Medical Alphabet.* 2022;1(27):24–28. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-24-28.
20. Сергеев АЮ, Бурцева ГН, Николаевский ВО, Сергеев ЮЮ. Доказательный опыт терапии дерматомикозов сертаконазолом. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2015;(4):92–104. Режим доступа: https://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=669.
Sergeev AYu, Burtseva GN, Nikolaevskiy VO, Sergeev YuYu. The evidence behind effective treatment of tinea infections with sertaconazole. *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2015;(4):92–104. (In Russ.) Available at: https://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=669.
21. Abdellatif MM, Josef M, El-Nabarawi MA, Teaima M. Sertaconazole-Nitrate-Loaded Leciplex for Treating Keratomycosis: Optimization Using D-Optimal Design and In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Studies. *Pharmaceutics.* 2022;14(10):2215. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102215.
22. Tavakoli N, Taymouri S, Saeidi A, Akbari V. Thermosensitive hydrogel containing sertaconazole loaded nanostructured lipid carriers for potential treatment of fungal keratitis. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(7):891–901. https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1616755.
23. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Amuzescu A, Matei C, Tampa M. A Meta-Analysis on the Effectiveness of Sertaconazole 2% Cream Compared with Other Topical Therapies for Seborrheic Dermatitis. *J Pers Med.* 2022;12(9):1540. https://doi.org/10.3390/jpm12091540.
24. Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. *Mycopathologia.* 2017;182(1-2):127–141. https://doi.org/10.1007/s11046-016-0045-0.
25. Chandana T, Saritha C, Shankaraiah P. Comparison of safety and efficacy of luliconazole and other antifungal agents. *Int J Pharma Sci Research.* 2014;5(1):1–9. Available at: https://www.ijpsr.info/docs/IJPSR14-05-01-001.pdf.
26. Selvan AT, Girisha G, Suthakaran R. Comparative evaluation of newer topical antifungal agents in the treatment of superficial fungal infections (tinea or dermatophytic). *Int Res J Pharmacy.* 2013;4(6):224–228. https://doi.org/10.7897/2230-8407.04651.
27. Матушевская ЕВ, Свирщевская ЕВ. Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;90(5):106–111. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-5-106-111.
Matushevskaya EV, Svyrshchevskaya EV. Topical forms of sertaconazole in the treatment of fungal infections of the skin. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2014;90(5):106–111. (In Russ.) https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-5-106-111.
28. Carillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C. Comparative study of antifungal activity of sertaconazole, terbinafine, and bifonazole against clinical isolates of Candida spp., Cryptococcus neoformans and dermatophytes. *Chemotherapy.* 1997;43(6):387–392. https://doi.org/10.1159/000239596.
29. Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for Drug Delivery and Cosmetic Moisturizers: Review and Comparison. *Pharmaceutics.* 2021;13(12):2012. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122012.
30. Sheu MT, Hsia A, Ho HO. Polyglycolized saturated glyceride as a carrier and enhancer for drug penetration. *J Chinese Pharm Sciences.* 2001;53(3):107–118. Available at: https://hub.tmu.edu.tw/en/publications/polyglycolized-saturated-glyceride-as-a-carrier-and-enhancer-for-.
31. Gupta AK, Venkataraman M, Renaud HJ, Summerbell R, Shear NH, Piguet V. A Paradigm Shift in the Treatment and Management of Onychomycosis. *Skin Appendage Disord.* 2021;7(5):351–358. https://doi.org/10.1159/000516112.

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:

Свирщевская Елена Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных взаимодействий, Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10; esvir@mx.ibch.ru
Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; matushevskaya@mail.ru
Иванова Маиса Афанасьевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 127254, Россия, Москва, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; главный научный сотрудник отдела аногенитальных дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; maisa961@mail.ru
Владимирова Елена Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; wellena@list.ru
Матушевская Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, главный врач, Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 2

Information about the authors:

Elena V. Svirshchevskaya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Cellular Interactions, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; 16/10, Miklouho-Maklay St., Moscow, 117997, Russia; esvir@mx.ibch.ru
Elena V. Matushevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; matushevskaya@mail.ru
Maisa A. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care; 11, Dobrolyubov St., Moscow, 127254, Russia; Chief Researcher of the Department of Anogenital Dermatoses and Sexually Transmitted Infections, Moscow Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; maisa961@mail.ru
Elena V. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; wellena@list.ru
Yuliya I. Matushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Physician, Moscow Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary; 61/2, Bldg. 2, 129110, Shchepkin St., Moscow, Russia

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-081

Обзорная статья / Review article

Дерматология

Дисгидротическая экзема: клинико-эпидемиологические особенности и тактика терапии

А.С. Шачнев[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1655-8992, dr.shachnev@gmail.com
О.В. Жукова[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
Е.И. Касихина[1,2], https://orcid.org/0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

[1] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[2] Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Введение. Дисгидротическая экзема – это клиническая разновидность хронической экземы, для клинической картины которой характерны зудящие везикулярные или буллезные элементы с локализацией на коже ладоней и (или) подошв, склонность к длительному хроническому и рецидивирующему течению, развитию осложнений и резистентности к проводимой терапии. Несмотря на распространенность и влияние на качество жизни, лечение дисгидротической экземы может быть малоэффективным ввиду полиэтиологичности, хронического и рецидивирующего течения, отсутствия хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных патогенетической терапии дисгидротической экземы.

Цель. Провести анализ доступных источников, посвященных изучению дисгидротической экземы; дать описание клинических случаев дисгидротической экземы и опыта ее наружной терапии.

Результаты. Доля дисгидротической экземы среди других типов экземы варьирует от 6 до 31,8%. Более 80% пациентов отмечают негативное влияние дисгидротической экземы на качество жизни. Проведенные исследования демонстрируют разнообразие факторов, располагающих к дебюту, среди которых генетическая предрасположенность, атопия и контактная аллергия являются основными. К возможным триггерам относят лекарственные препараты, инсоляцию, влажность, микотическую сенсибилизацию. Дисгидротическая экзема представляет собой длительный и рецидивирующий процесс с риском развития инфекционных осложнений. В очагах дисгидротической экземы выявляются *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* и *Micrococcus*, что необходимо учитывать в проводимой комбинированной терапии. В статье представлены клинические примеры успешной терапии дисгидротической экземы с локализацией на коже кистей рук наружным препаратом, содержащим комбинацию бетаметазона дипропионата 0,05%, гентамицина сульфата 0,1% и клотримазола 1%.

Заключение. Дисгидротическая экзема является распространенным заболеванием и ухудшает качество жизни. Надлежащая диагностика необходима для эффективного и действенного лечения. Наружная терапия с включением крема (мази), содержащего комбинацию бетаметазона дипропионата 0,05%, гентамицина сульфата 0,1% и клотримазола 1%, дает лучшие результаты и повышает удовлетворенность проводимым лечением у пациентов с дисгидротической экземой.

Ключевые слова: дисгидротическая экзема, эпидемиология, клинические особенности, наружная терапия

Для цитирования: Шачнев АС, Жукова ОВ, Касихина ЕИ. Дисгидротическая экзема: клинико-эпидемиологические особенности и тактика терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(5):230–238. https://doi.org/10.21518/ms2024-081.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dyshidrotic eczema: clinical and epidemiological features and therapy tactics

Aleksandr S. Shachnev[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1655-8992, dr.shachnev@gmail.com
Olga V. Zhukova[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
Elena I. Kasikhina[1,2], https://orcid.org/0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

[1] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

[2] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Introduction. Dyshidrotic eczema is a clinical type of chronic eczema, the clinical picture of which is characterized by itchy vesicular or bullous rashes localized on the skin of the palms and/or soles, a tendency to long-term chronic and recurrent course, the development of complications and resistance to therapy. Despite its prevalence and impact on quality of life, treatment of dyshidrotic eczema may be ineffective due to its polyetiology, chronic and recurrent course, and the lack of well-organized randomized controlled studies on the pathogenetic therapy of dyshidrotic eczema.

Aim. Conduct an analysis of available sources devoted to the study of dyshidrotic eczema. Provide a description of clinical cases of dyshidrotic eczema and experience with external therapy.

© Шачнев АС, Жукова ОВ, Касихина ЕИ, 2024

Results. The proportion of dyshidrotic eczema among other types of eczema varies from 6 to 31.8%. More than 80% of patients note a negative impact of dyshidrotic eczema on the quality of life. Conducted studies demonstrate a variety of factors predisposing to the onset, among which genetic predisposition, atopy and contact allergy are the main ones. Possible triggers include medications, insolation, humidity, and mycotic sensitization. Dyshidrotic eczema is a long-term and recurrent process with a risk of developing infectious complications. *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* and *Micrococcus* are detected in dyshidrotic eczema foci, which must be taken into account in combination therapy. The article presents clinical examples of successful treatment of dyshidrotic eczema localized on the skin of the hands with an external preparation containing a combination of 0.05% betamethasone dipropionate, 0.1% gentamicin sulfate and 1% clotrimazole.
Conclusions. Dyshidrotic eczema is a common condition and affects quality of life. Proper diagnosis is essential for effective and efficient treatment. External therapy with the inclusion of a cream (ointment) containing a combination of 0.05% betamethasone dipropionate, 0.1% gentamicin sulfate and 1% clotrimazole *g*ives better results and increases satisfaction with the treatment of patients with dyshidrotic eczema.

Keywords: dyshidrotic eczema, hand eczema, pompholyx, topical therapy

For citation: Shachnev AS, Zhukova OV, Kasikhina EI. Dyshidrotic eczema: clinical and epidemiological features and therapy tactics. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):230–238. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-081.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дисгидротическая экзема (ДЭ) – разновидность экземы, характеризующаяся появлением на коже латеральных поверхностей пальцев кистей и стоп, ладоней и подошв плотных зудящих везикул и буллезных элементов, склонная к длительному хроническому и рецидивирующему течению, развитию осложнений и резистентности к проводимой терапии [1, 2].

Первое описание ДЭ принадлежит английскому дерматологу T. Fox, который в 1873 г. предложил термин «дисгидроз» и дал характеристику высыпаниям как глубоко расположенным везикулам на латеральных поверхностях пальцев кистей и ладоней с незначительными признаками воспаления или его отсутствием. Позднее, в 1876 г., J. Hutchinson описал аналогичные особенности клинической картины при характеристике хейропомфоликса [3]. Поскольку высыпания нередко наблюдали на фоне жаркой погоды, их связывали с нарушением потоотделения или ассоциировали с нервозностью. W. Shelley в 1953 г. и R. Simons в 1962 и 1966 гг. на основании проведенных гистологических исследований отвергли теорию нарушения потоотделения. R. Simons предложил использовать термин «помфоликс» вместо термина «дисгидроз» [4]. Результаты исследования H. Kutzner et al. в 1986 г. продемонстрировали, что у 93 пациентов с везикулезным дерматитом кистей в биоптатах имел место спонгиоз и отсутствие связи с патологией эккринных потовых желез. Итогом патоморфологического анализа стало предложение рассматривать это состояние как морфологический вариант экземы [5, 6]. В 2007 г. F.J. Storrs предложил термин «острый и рецидивирующий везикулезный дерматит кистей», который отражает клинические особенности течения и морфологии ДЭ [7].

Несмотря на путаницу в терминологии и недоказанную роль нарушения функции эккринных потовых желез в патогенезе ДЭ, названия заболевания сохранились до сих пор и являются общепринятыми [2]. Другие термины для обозначения везикулезных высыпаний на коже кистей и стоп, встречающиеся в литературе, включают везикулярную ладонно-подошвенную экзему, хейропомфоликс (*cheiropompholyx*) при поражении кожи ладоней и подопомфоликс (*podopompholyx*) при поражении кожи подошв. Все эти термины не представляют собой конкретный диагноз, а, скорее, указывают на морфологические особенности ДЭ [8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Сведения о распространенности ДЭ в популяции немногочисленны. Проведенные эпидемиологические исследования демонстрируют неоднородные данные. Так, B. Meding и G. Swanbeck сообщили о диагностированной везикулярной экземе у 6% пациентов, обратившихся с жалобами на высыпания на коже кистей [9]. Результаты проспективного многоцентрового исследования, проведенного в Европе в 2015 г., показали, что доля ДЭ в структуре экзематозных поражений у взрослых составила 6,9%. При этом поражение кожи стоп отмечалось только у половины наблюдаемых пациентов [10]. По данным В.П. Адаскевича, ДЭ составляет 20–25% всех случаев экземы ладоней [11]. J.D. Johansen et al. сообщили, что рецидивирующая везикулярная экзема наблюдалась у 31,8% пациентов [12].

Наибольшая частота ДЭ отмечается в возрастной группе 20–30 лет. Заболеваемость по половому признаку примерно одинакова [13]. Пик заболеваемости у женского пола приходится на 15–25, у мужчин – на 30–40 лет [14]. Новые эпизоды или ухудшение состояния, как правило, отмечаются в теплое время года [1, 13].

ПАТОГЕНЕЗ

К настоящему времени имеется ограниченное понимание этиологии ДЭ. Несмотря на то что в большинстве случаев конкретный причинный фактор не может быть идентифицирован, были определены провоцирующие или предполагаемые факторы, связанные с развитием ДЭ ладоней и подошв.

Обсуждается роль генетической предрасположенности в развитии ДЭ. В проведенном в Китае геномном

анализе большой китайской семьи с аутосомно-доминантным типом ДЭ был обнаружен первый локус гена на хромосоме 18q22.1–18q22.3 между маркерами D18S465 и D18S1362. Однако большинство случаев ДЭ являются спорадическими [15]. В 2021 г. сообщили о первом транскриптомном анализе пациентов с везикулярной экземой, который показал большое совпадение с транскриптомом пациентов с атопическим дерматитом. Авторы отмечают, что непораженная кожа пациентов с ДЭ не отличается от здоровой кожи контрольной группы, как и при атопическом дерматите [16].

В 1992 г. исследование A. Lodi et al. показало связь ДЭ и атопического статуса, при котором повышенный уровень общего иммуноглобулина (Ig) E часто ассоциируется с развитием этого заболевания. Авторы отмечают, что личный и семейный атопический анамнез был у 50% пациентов по сравнению с 11,5% контрольной группы, у исследуемых часто наблюдались аллергические реакции на никель [17]. P. Pitché et al. также подтвердили связь с атопией [18]. Исследование отечественными клиницистами атопического статуса показывает превышение уровня общего IgE сыворотки крови у 27,2% пациентов против 72,8% больных без лабораторных признаков атопии. При этом наиболее значимая сенсибилизация отмечается к клещам домашней пыли [19]. М.А. Бизунова и др. отмечали отягощенный аллергический анамнез у 37,8% пациентов с ДЭ, из которых у 18,9% выявлена пищевая аллергия. Наиболее значимые пищевые аллергены – цитрусовые фрукты и шоколад [20]. В ряде исследований показана роль контактной аллергии в развитии ДЭ [21–23]. Была продемонстрирована сенсибилизация к никелю, хрому, кобальту, шампуням, отдушкам, перуанскому бальзаму, ланолину, тиураму, лаурилсульфату, Р-фенилендиамину, табаку, формальдегиду и парабенам [23].

Исследование, проведенное французскими учеными, продемонстрировало связь между ДЭ ладоней и (или) подошв и наличием интертригинозной формы микоза стоп, вызванного *Trichophyton rubrum* [18]. Роль бактериальной сенсибилизации (высокая частота патогенных бактерий) среди пациентов, страдающих пузырьковыми высыпаниями, показана T. Kaaman и J. Torssander в исследовании 1983 г.: обильный рост *Staphylococcus aureus* и (или) *Streptococcus pyogenes* [22, 24].

Предполагается возможная роль лекарственных препаратов в развитии ДЭ. Внутривенные инъекции Ig вызывали эпизоды острой ДЭ [21, 25–28]. Прием салицилатов и оральных контрацептивов повышает риск развития ДЭ [22]. В 2021 г. M. Peera et al. сообщили о двух случаях развития ДЭ у пациентов на фоне системной терапии псориаза ингибитором интерлейкина (ИЛ) 17 [29]. A. MacConnachie и C.C. Smith сообщали о помфоликсе у пациента с ВИЧ-инфекцией, не отвечавшем на стандартное лечение, но регрессировавшем после применения комбинированной антиретровирусной терапии [30].

Отдельное внимание в этиопатогенезе ДЭ отводится общим и неспецифическим факторам: эмоциональному перенапряжению, курению, стрессу, холодному и сухому воздуху, низкой влажности в помещении, гипергидрозу, длительному использованию защитных перчаток [1, 17, 31]. Сообщалось о случаях фотоиндуцированной ДЭ, но прямой связи с воздействием солнечного света обнаружено не было [32]. Влажная работа также ассоциирована с возникновением экземы [33, 34]. E. Loh и Y.W. Yew сообщили, что мытье рук не менее 8–10 раз в день значительно повышает риск развития экземы кистей [35].

Патогенетические механизмы ДЭ изучены недостаточно. D. Soler et al. в 2015 г. выдвинули гипотезу, согласно которой повышенная экспрессия двух белков водноглицериновых каналов аквапорина-3 и -10 в средней и верхней трети эпидермиса, включая роговой слой, у пациентов с ДЭ изменяет функцию эпидермального барьера. Авторы отмечают, что избыточная экспрессия аквапоринов является ключевым фактором, приводящими к развитию клинических проявлений у пациентов с везикулярной экземой [36].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Отдельной классификации ДЭ не существует. Согласно руководству European Society of Contact Dermatitis, острая рецидивирующая экзема кистей отнесена к подгруппе клинических наряду с гиперкератотической, нуммулярной экземой и экземой кончиков пальцев [31]. В клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов ДЭ рассматривается как вариант истинной экземы [37]. Для острой экземы характерна длительность менее 3 мес. и обострение не чаще 1 раза в год, для хронической – длительность более 3 мес. и рецидивы 2 раз в год и чаще [31].

По степени тяжести ДЭ подразделяется на легкую, среднюю и тяжелую. Для легкой или среднетяжелой ДЭ характерно частичное поражение ладоней или подошв, единичные рассеянные везикулы или несколько скоплений везикул с отсутствующей или умеренной эритемой и шелушением, отсутствующим или незначительным зудом. При тяжелой ДЭ в процесс полностью вовлекается ладонная или подошвенная поверхность, что клинически проявляется множественными везикулами или пузырями, выраженной эритемой, шелушением, выраженным зудом и нарушением качества жизни [38, 39].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При острой ДЭ глубоко расположенные везикулы, реже пузыри локализуются на коже ладоней и (или) подошв, на латеральных и тыльных поверхностях пальцев. В 80% случаев в процесс вовлекается только кожа кистей [13]. Клиническое описание везикул при ДЭ различается. В зарубежных источниках упоминаются глубоко расположенные везикулы в виде «пудинга из тапиоки» или «лягушечьей икры», что отражает морфологию типичных высыпаний [38, 39]. В отечественной литературе высыпания при ДЭ представлены как глубоко расположенные плотные пузырьки, которые просвечивают сквозь эпидермис, напоминая «зерна сваренного риса» или «зерна саго» [37, 40]. Везикулы располагаются на неизмененном

основании, имеют диаметр от 1 до 2 мм, склонны к группировке или слиянию. В течение 2–3 нед. пузырьки регрессируют [39]. Очаги образуют четкую границу, по краям визуализируются обрывки отслаивающегося эпидермиса, микроэрозии, серозные корочки, при регрессе высыпаний наблюдается шелушение [14, 38, 41]. Пациентов, как правило, беспокоит зуд, в продромальном периоде он может предшествовать появлению пузырьков [13, 38, 39, 42]. При расчесывании очагов ДЭ пациенты нередко срывают покрышку везикул, в результате чего возникает феномен серозных колодцев [14].

Хроническая ДЭ характеризуется шелушением, трещинами и иногда лихенификацией [13]. При длительном течении у 58–90% пациентов формируются дистрофические изменения ногтевых пластин [43], их поверхность утрачивает блеск, становится неровной и приобретает серовато-тый оттенок [41].

Отдельным является клинический подтип ДЭ *dyshidrosis lamellosa sicca*, или сухой пластинчатый дисгидроз (синоним – эсфолиативный кератолиз). Для его дебюта характерно появление на коже ладоней и подошв кольцевидной эритемы с образованием в центре заполненного воздухом пузырька, за которым следует шелушение в виде воротничка, а затем – пластинчатое шелушение. В тяжелых случаях развивается шелушение всей ладонно-подошвенной поверхности. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют [44].

ОСЛОЖНЕНИЯ

ДЭ представляет собой длительный и рецидивирующий процесс с риском развития инфекционных осложнений. Интенсивное расчесывание очагов приводит к присоединению вторичной бактериальной и (или) микотической инфекции [38, 41]. В очагах ДЭ часто обнаруживаются *S. aureus* [13], *Corynebacterium*, *Streptococcus* и *Micrococcus* [45]. Суперантигены *S. aureus* усиливают пролиферацию и активность Т-лимфоцитов, что значительно осложняет течение экзематозного процесса и приводит к формированию резистентных к терапии форм [46].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ДЭ выставляется на основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины. Микроскопическое исследование чешуек на патогенные грибы проводится с целью исключения наличия грибковой инфекции [14, 32]. При осложнении вторичной инфекцией рекомендуется микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого высыпаний на чувствительность к антибактериальным препаратам [1, 32, 37]. Исследование уровней общего и специфических IgE проводится с целью диагностики профиля индивидуальной сенсибилизации и гиперчувствительности немедленного типа у пациентов с ДЭ [31, 47, 48]. Биопсия кожи требуется редко и показана только при необходимости проведения дифференциальной диагностики [6, 31, 38]. Гистологические признаки ДЭ в острой фазе включают спонгиоз, внутриэпидермальные везикулы и поверхностный периваскулярный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов. Для хронической фазы характерен многоочаговый паракератоз, акантоз с минимальным или отсутствующим спонгиозом. В 42,9% случаев обнаружено отсутствие зернистого слоя [49].

E. Vocks et al. в 1999 г. предложили использовать индекс площади поражения и степени тяжести ДЭ (Dyshidrotic eczema Area and Severity Index – DASI) для оценки степени ее тяжести, который основан на оценке 4 параметров: везикул, эритемы, шелушения и зуда [50]. Максимальная сумма баллов DASI равна 60, где 0–15 баллов – слабая, 16–30 – умеренная и 31–60 – тяжелая степень [50]. Однако оценка индексом DASI не нашла широкого применения в клинической практике [39].

ЛЕЧЕНИЕ

ДЭ склонна к длительным рецидивам, развитию осложнений и рефрактерности к проводимой терапии. Рефрактерной считается ДЭ, не отвечающая на адекватную терапию в течение 2–4 нед. [38]. Сложность лечения, по-видимому, связана с анатомическими особенностями кожи, плотностью рогового слоя эпидермиса области ладоней и подошв. Успешная терапия ДЭ требует комплексного подхода, предотвращения воздействия провоцирующих факторов, использования методов адъювантной терапии и ухода за кожей, лечения обострений заболевания с целью длительного контроля и улучшения качества жизни пациентов.

Адъювантные методы терапии ДЭ включают использование увлажняющих средств (эмолентов) и соблюдение общих правил ухода за кожей. Пациентам рекомендуется: использовать для мытья рук теплую воду и мягкие очищающие средства (синдеты), тщательно вытирать руки после мытья, ограничивать контакт с водой, снимать кольца и украшения перед выполнением влажных работ, использовать защитные перчатки и избегать воздействия на кожу неспецифических раздражителей (агрессивных моющих средств, сока цитрусовых фруктов и пр.), а также использовать увлажняющие средства как можно чаще и непосредственно сразу после контакта с водой [31, 51].

Наружная терапия

Согласно рекомендациям European Society of Contact Dermatitis, эмоленты являются обязательной составляющей комплексной наружной терапии и рекомендованы для всех пациентов с экземой с целью поддержания и восстановления барьерной функции кожи в соответствии с индивидуальными особенностями, органолептическими предпочтениями и наличием контактной аллергии. Увлажняющие средства могут использоваться как совместно с лекарственными препаратами, так и самостоятельно в профилактических целях [31]. При активном использовании позволяют уменьшить субъективные ощущения, способствуют повышению активности проводимого лечения и сокращению продолжительности основного курса терапии [52]. Лечение ДЭ должно строго соответствовать фазе воспалительного процесса, что необходимо учитывать при выборе формы лекарственного препарата [53]. При остром

воспалении используются примочки с раствором танина, 8%-м раствором ацетата алюминия, отваром дубовой коры с последующим переходом на топические глюкокортикоиды (ТГКС) [14, 39]. Для профилактики вторичного инфицирования и при его наличии в очагах ДЭ используются растворы анилиновых красителей, комбинированные ТГКС с антибактериальными и противогрибковыми компонентами [37, 54]. ДЭ относится к стероид-чувствительным дерматозам, для лечения которых необходимо оказание супрессивного воздействия на клетки иммунной системы кожи с высоким терапевтическим эффектом при использовании ТГКС, вследствие чего они занимают лидирующее положение среди всех препаратов для наружной терапии пациентов с данной патологией [31]. ГКС стимулируют нейтрофильный фагоцитоз, лизосомальную активность моноцитов, принимают участие в реализации иммунотропных эффектов, обеспечивающих пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов.

Более 30 лет в клинической практике успешно используется комбинация, содержащая бетаметазона дипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1% и клотримазол 1%. Выраженный клинический эффект достигается благодаря повышению биодоступности стероида и удачному сочетанию ингредиентов, потенцирующих его действие [55]. Клиническая эффективность, профиль безопасности и переносимости наружных ГКС-препаратов линии Акридерм в традиционной практике применения при лечении пациентов со стероид-чувствительными дерматозами, в том числе осложненными вторичной бактериальной и (или) грибковой инфекцией, продемонстрированы в ряде отечественных исследований [56–58].

Акридерм ГК – комбинированный ГКС-препарат, содержащий микронизированный бетаметазона дипропионат, гентамицин – бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов и клотримазол – противогрибковое средство из группы производных имидазола для местного применения, который обладает широким спектром действия, активен в отношении стафилококков, патогенных дерматофитов, дрожжевых и плесневых грибов. К гентамицину чувствительны грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы: *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp*. Гентамицин может быть полезен при колонизации кожи метициллин-резистентными *S. aureus* во взрослой и педиатрической практике.

Результаты отечественного исследования, отвечающего современным требованиям GMP (Good Medical Practice), продемонстрировали биоэквивалентность оригинальному препарату по основным параметрам – эффективности и безопасности. Анализ данных открытого рандомизированного сравнительного исследования убедительно свидетельствуют о клинической эффективности и профиле безопасности препарата Акридерм ГК [58].

Для наружной терапии ДЭ у детей широко применяются и показывают безопасность как ТГКС, так и топические ингибиторы кальциневрина [13]. Эффективность и безопасность комбинации бетаметазона дипропионата, гентамицина сульфата и клотримазола продемонстрирована не только у взрослых, но и у детей в возрасте 1–13 лет [57, 59].

Топические ингибиторы кальциневрина могут использоваться в качестве поддерживающей терапии, а также при хронической стадии ДЭ [13]. C. Schnopp et al. в рандомизированном слепом исследовании с участием наблюдателей сравнили лечение 16 пациентов с ДЭ такролимусом 0,1% с терапией мометазона фуроатом 0,1%, обнаружив, что такролимус также эффективен, как и мометазона фуроат при лечении хронической ДЭ ладоней. После 2 нед. лечения индекс DASI снижался более чем на 50% [60]. При этом использование такролимуса при локализации процесса на коже подошв не показало выраженного терапевтического эффекта, что, по-видимому, связано с плотностью рогового слоя области подошв, поэтому такролимус может использоваться под окклюзионной повязкой [39]. Пимекролимус 1% также может применяться в качестве наружной терапии ДЭ. F. Schurmeyer-Horst et al. отмечали выраженный терапевтический эффект в течение 6 нед. применения пимекролимуса 1% по схеме 2 раза в сутки с аппликацией утром и использованием под окклюзионной повязкой на ночь с последующим переходом на двукратное применение без окклюзии в течение еще 4 нед. [61].

Системная терапия

Антигистаминные препараты назначаются для уменьшения зуда у пациентов с ДЭ. Предпочтительны блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения [14, 62]. При тяжелом течении и внезапных вспышках ДЭ используются системные ГКС, однако их длительное и многократное применение ограничено потенциальными побочными эффектами [31]. Начальные дозы преднизолона составляют от 40 до 100 мг в день в зависимости от степени тяжести и размеров пораженной области с последующим постепенным снижением дозировки вплоть до полной отмены при прекращении образования везикул или пузырей [1, 39]. При упорном течении ДЭ возможно применение низких доз метотрексата по 10–15 мг внутримышечно 1 раз в неделю в течение 1–2 мес. [13, 14, 39], при этом доказанная эффективность метотрексата при экземе кистей ограничена [63]. Циклоспорин использовался в начальной дозе 2,5 мг/кг в сутки [1]. При отсутствии эффекта в течение 8 нед. препарат отменялся [31, 63]. Системный синтетический ретиноид алитретиноин (не зарегистрирован в РФ) также эффективен при рефрактерной ДЭ [1].

Биологическая терапия – потенциально новый метод лечения рефрактерной дигидротической экземы. Дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело класса IgG4, ингибитор ИЛ-4 и ИЛ-13, показал эффективность при лечении рефрактерной ДЭ. Опубликованные в медицинской литературе исследования, проведенные с 2018 по 2023 г., демонстрируют быстрый положительный эффект и хорошую переносимость дупилумаба. Предложенные схемы терапии включали стандартные терапевтические протоколы в начальной дозировке 600 мг подкожно с последующим переходом на 300 мг каждые 2 нед. Первоначальный положительный

эффект наступал уже через 1 нед., большинство пациентов достигали полной ремиссии через 16 нед. Однако ни в одном отчете на акцентировалось внимание на продолжительности и эффективности длительной терапии дупилумабом [62].

Далее в качестве примеров приводим собственные клинические наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент М., 28 лет, обратился с жалобами на длительно существующие зудящие высыпания, шелушение, трещины и сухость на коже кистей с поражением преимущественно правой кисти. Из анамнеза известно, что чаще воспалительный процесс начинается с появления пузырьков на боковых поверхностях пальцев и зуда, после чего распространяется на соседние участки кожи. Пациент отмечал, что также злоупотреблял мытьем рук в горячей воде. Данные симптомы беспокоили в течение длительного времени с краткосрочными периодами ремиссии и частыми рецидивами. Проводимое ранее лечение не дало положительных результатов.

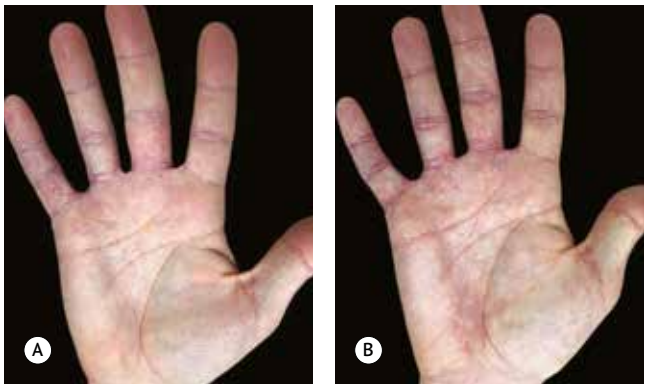
Объективно кожный патологический процесс носил хронический воспалительный характер, локализованный преимущественно на коже правой кисти и представленный очагами застойной эритемы и инфильтрации, множественными сгруппированными микровезикулами на боковой поверхности пальцев с плотной покрышкой величиной с булавочную головку, напоминающими зерна сваренного риса, очагами мелкопластинчатого шелушения, трещинами, экскориациями, участками лихенификации. Субъективно отмечался умеренный зуд (*рис. 1А*).

В клиническом анализе крови отмечалось умеренное повышение лимфоцитов. Биохимические показатели – в пределах референсных значений. Гепатит С, В, ВИЧ, сифилис не выявлены. В микроскопическом исследовании элементы патогенного гриба не обнаружены. Исследование микробного биоценоза кожи проводили культуральным методом (бактериологическое исследование биоматериала на условно-патогенную микрофлору), с очагов поражения на коже кистей была выделена монокультура *S. aureus* 10^6 КОЭ/мл. Уровень общего IgE составил 55,5 МЕ/мл.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и результатов проведенного лабораторного исследования был выставлен диагноз «ДЭ кистей, осложненная вторичным инфицированием». В качестве топической терапии пациенту была назначена мазь с фиксированной комбинацией, содержащая бетаметазона дипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1% и клотримазол 1% (Акридерм ГК) по схеме 2 раза в сутки в течение 7 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 14-й день. В качестве системного лечения были назначены антигистаминные препараты. На 14-й день терапии кожный патологический процесс и зуд полностью регрессировали, пациент отмечал исчезновение симптомов сухости кожи, восстановление здорового внешнего вида кожных покровов (*рис. 1В*).

Рисунок 1. Пациент М., 28 лет: клинические проявления дисгидротической экземы

Figure 1. Patient M., 28 years old: dyshidrotic eczema clinical manifestation



А – до лечения; В – на 14-й день лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

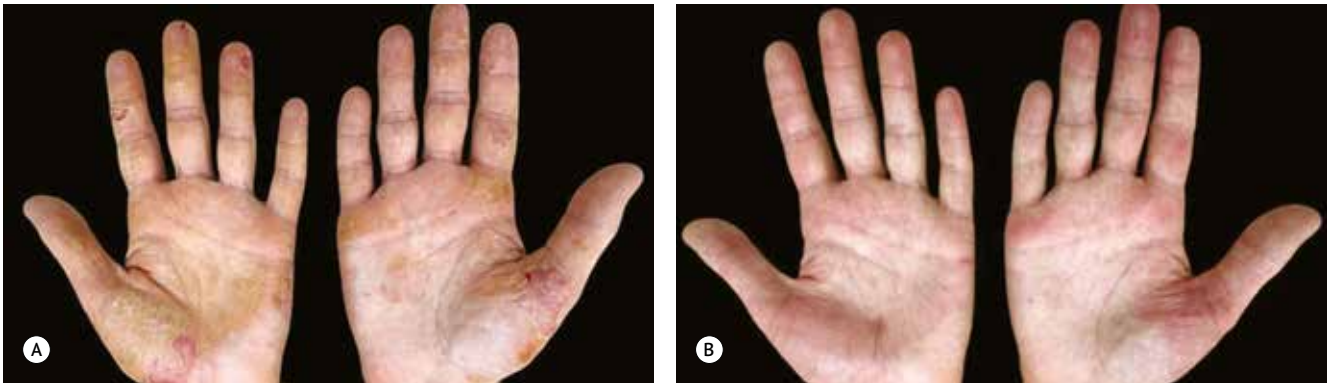
Пациент М., 26 лет, обратился с жалобами на остро возникшие зудящие высыпания, эрозии, шелушение и трещины на коже кистей. Из анамнеза известно, что первые признаки клинических проявлений экземы отмечал в детстве. В раннем детстве наблюдался с диагнозом «атопический дерматит». Атопический анамнез у родственников отрицал. У пациента имеется выраженная сенсибилизация к шоколаду, цитрусовым фруктам, пыльце сорных трав и эпителиальным антигенам кошки. Пациент отмечал часто рецидивирующее течение заболевания, провоцирующие факторы назвать не смог. Обострение кожного процесса произошло в течение недели с постепенным увеличением площади высыпаний на коже ладоней. Самостоятельно использовал увлажняющий крем, на фоне применения которого эффекта не отмечал.

Кожный патологический процесс носил острый воспалительный симметричный характер, локализованный на коже ладонной поверхности и латеральной поверхности пальцев обеих кистей и представленный множественными очагами сгруппированных микровезикул с плотной покрышкой, склонных к слиянию, напоминающих зерна саго, эрозиями неправильных округлых очертаний с бордюром отслаивающегося по периферии эпидермиса, мелко- и крупнопластинчатыми сероватыми чешуйками, серозно-геморрагическими корочками, трещинами. Субъективно отмечался зуд (*рис. 2А*).

Лабораторные показатели общего и биохимического анализа крови, мочи – в пределах референсных значений. Результаты исследования на гепатит С, В, ВИЧ, сифилис были отрицательными. При микроскопическом исследовании на патогенные грибы были выявлены споры, расцененные как контаминация при взятии материала. При бактериологическом исследовании биоматериала на условно-патогенную микрофлору с очагов поражения на коже кистей была выделена монокультура *S. aureus* 10^7 КОЭ/мл. Показатель общего IgE не превышал референсных возрастных значений – 35 МЕ/мл.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и результатов проведенного лабораторного исследования

● ***Рисунок 2.*** Пациент М., 26 лет: клинические проявления дисгидротической экземы
● ***Figure 2.*** Patient M., 28 years old: dyshidrotic eczema clinical manifestation



A – до лечения; B – на 7-й день лечения.

был выставлен диагноз «острая ДЭ кистей, осложненная вторичным инфицированием». В качестве топической терапии пациенту была назначена мазь с фиксированной комбинацией, содержащая бетаметазона дипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1% и клотримазол 1% (Акридерм ГК) по схеме 2 раза в сутки в течение 7 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 14-й день. В качестве системного лечения были назначены антигистаминные препараты. На 7-й день терапии кожный патологический процесс умеренно регрессировал, частично сохранялись очаги поствоспалительной пигментации, эрозии эпителизировались, пациент отмечал исчезновение симптомов зуда, восстановление здорового внешнего вида кожных покровов (*рис. 2B*). В связи с положительной динамикой пациенту рекомендовано использование базовых средств ухода за кожей.

ПРОГНОЗ

При тяжелом течении ДЭ может перерасти в изнурительное расстройство [39]. Разрешение процесса происходит в течение 1–3 нед., после чего возможен рецидив и повторное появление высыпаний. При повторной ДЭ количество высыпаний может быть больше, чем при первичной манифестации, но в ходе успешной терапии их количество с каждым рецидивом постепенно уменьшается [14]. По данным M. Hald et al., клиническое улучшение после первичной консультации дерматолога наступало через 6 мес. у 60,4% пациентов с экземой против 36,1% со среднетяжелой и тяжелой экземой, нуждающихся в последующем наблюдении [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение особенностей эпидемиологии, эволюция лабораторных методов диагностики позволили существенно расширить известные представления о патогенезе и диагностике ДЭ. Тем не менее существует необходимость дальнейшего изучения вопросов этиопатогенеза и терапии рефрактерных форм ДЭ. Для облегчения воспалительных и субъективных симптомов, а также коррекции бактериальной колонизации грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами может быть рекомендован Акридерм ГК. Доказанная исследованиями высокая терапевтическая эффективность при лечении дерматозов, осложненных бактериальной и грибковой инфекцией, позволяет рекомендовать его пациентам в качестве препарата выбора для начального этапа пролонгированной терапии ДЭ.

Поступила / Received 09.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2024
Принята в печать / Accepted 04.03.2024

Список литературы / References

1. Wollina U. Pompholyx: a review of clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(5):305–314. https://doi.org/10.2165/11533250-000000000-0000010.2165/11533250-000000000-00000.
2. Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилкрест БА, Паллер ЭС, Леффель ДДж, Вольф К. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике.* 2-е изд. М.: Издательство Панфилова; 2015. Т. 1. 1168 с.
3. Hutchinson J. Cheiro-pompholyx. *Lancet.* 1876;107(2748):630–631. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)49995-3.
4. Simons RDG. *Investigations into Dyshidrosiform. Eruptions.* St Louis: Warren H. Green; Basel, New York: S. Karger; 1966. 125 p.
5. Veien NK. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis. *Dermatol Clin.* 2009;27(3):337–353. https://doi.org/10.1016/j.det.2009.05.013.
6. Schwanitz HJ. *Atopic Palmoplantar Eczema.* Springer; 2012. 198 p.
7. Storrs FJ. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis not pompholyx or dyshidrosis. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1578–1580. https://doi.org/10.1001/archderm.143.12.1578.
8. Sasseville D. Acute palmoplantar eczema (dyshidrotic eczema). *UpToDate.* 2024. Available at: https://www.uptodate.com/contents/acute-palmoplantar-eczema-dyshidrotic-eczema.
9. Meding B, Swanbeck G. Epidemiology of different types of hand eczema in an industrial city. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(3):227–233. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2566226/.
10. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Gimenéz-Arnau A, Goncalo M et al. Classification of hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2417–2422. https://doi.org/10.1111/jdv.13308.
11. Адаскевич ВП. *Дерматовенерология.* М.: Медицинская литература; 2019. 480 с.
12. Johansen JD, Hald M, Andersen BL, Laurberg G, Danielsen A, Avnstorp C et al. Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis.* 2011;65(1):13–21. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01911.x.
13. Leung AK, Barankin B, Hon KL. Dyshidrotic Eczema. *Enliven: Pediatr Neonatol Biol.* 2014;1(1):002. Available at: https://www.enlivenarchive.org/articles/dyshidrotic-eczema.html.
14. Яковлев АБ, Круглова ЛС. Дисгидроз и дисгидрозиформные дерматозы: особенности клиники, диагностики и лечения. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(4):72–78. https://doi.org/10.17116/klinderma20181704172.

Yakovlev AB, Kruglova LS. Dyshydrosis and dyshydrotic dermatoses: characteristics of clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2018;17(4):72–78. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma20181704172.
15. Chen JJ, Liang YH, Zhou FS, Yang S, Wang J, Wang PG et al. The gene for a rare autosomal dominant form of pompholyx maps to chromosome 18q22.1–18q22.3. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):300–304. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700103.
16. Voorberg AN, Niehues H, Oosterhaven JAF, Romeijn GLE, van Vlijmen-Willems IMJJ, van Erp PEJ et al. Vesicular hand eczema transcriptome analysis provides insights into its pathophysiology. *Exp Dermatol.* 2021;30(12):1775–1786. https://doi.org/10.1111/exd.14428.
17. Lodi A, Betti R, Chiarelli G, Urbani CE, Crosti C. Epidemiological, clinical and allergological observations on pompholyx. *Contact Dermatitis.* 1992;26(1):17–21. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb00862.x.
18. Pitché P, Boukari M, Tchangai-Walla K. Facteurs associés à la dysidrose palmo-plantaire ou plantaire: étude cas-témoins. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133(2):139–143. https://doi.org/10.1016/s0151-9638(06)70864-x.
19. Бизунова МА, Ильина НГ, Криницына ЮМ, Сергеева ИГ. Исследование атопического статуса у больных с дисгидротической экземой. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2015;13(4):77–82. Режим доступа: https://e-lib.nsu.ru/reader/bookView.html?params=UmVzb3VyY2UtMTk3Mg/cGFnZTAwMQ.
Bizunova MA, Ilina NG, Krinitsyna YuM, Sergeeva IG. Research of the atopic status in patients with pompholyx. *Vestnik Novosibirsk State University. Series: Biology and Clinical Medicine.* 2015;13(4):77–82. (In Russ.) Available at: https://e-lib.nsu.ru/reader/bookView.html?params=UmVzb3VyY2UtMTk3Mg/cGFnZTAwMQ.
20. Бизунова МА, Ильина НГ, Дёмина ДВ, Криницына ЮМ, Сергеева ИГ. Пищевая аллергия и сенсибилизация у больных дисгидротической экземой. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;16(5):31–35. https://doi.org/10.17116/klinderma201716531-34.
Bizunova MA, Ilina NG, Demina DV, Krinitsyna IuM, Sergeeva IG. Food allergy and sensitization in patients with dyshidrotic eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2017;16(5):31–35. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma201716531-34.
21. Guillet MH, Wierzbicka E, Guillet S, Dagregorio G, Guillet G. A 3-year causative study of pompholyx in 120 patients. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1504–1508. https://doi.org/10.1001/archderm.143.12.1504.
22. Jain VK, Aggarwal K, Passi S, Gupta S. Role of contact allergens in pompholyx. *J Dermatol.* 2004;31(3):188–193. https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00655.x.
23. Kajal S, Gupta SK, Gupta V, Kaur S, Jatana G, Kaur S. Contact sensitizers in dyshidrotic eczema. *J Pak Assoc Dermatol.* 2018;27(4):363–367. Available at: https://jpad.com.pk/index.php/jpad/article/view/933.
24. Kaaman T, Torssander J. Dermatophytid – a misdiagnosed entity?*Acta Derm Venereol.* 1983;63(5):404–408. https://doi.org/10.2340/0001555563404408.
25. Lehucher-Michel MP, Koeppel MC, Lanteaume A, Sayag J. Dyshidrotic eczema and occupation: a descriptive study. *Contact Dermatitis.* 2000;43(4):200–205. https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2000.043004200.x.
26. Uyttendaele H, Obadiah J, Grossman M. Dyshidrotic-like spongiotic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *J Drugs Dermatol.* 2003;2(3):337–341. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848120/.
27. Iannaccone S, Sferrazza B, Quattrini A, Smirne S, Ferini-Strambi L. Pompholyx (vesicular eczema) after i.v. immunoglobulin therapy for neurologic disease. *Neurology.* 1999;53(5):1154–1155. https://doi.org/10.1212/wnl.53.5.1154.
28. Shiraishi T, Yamamoto T. Severe dyshidrotic eczema after intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):e30–31. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01717.x.
29. Peera M, Smith A. Palmoplantar pompholyx secondary to interleukin 17A inhibitor therapy for psoriasis: A case series. *JAAD Case Rep.* 2021;13:46–48. https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.03.052.
30. MacConnachie AA, Smith CC. Pompholyx eczema as a manifestation of HIV infection, response to antiretroviral therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):378–379. https://doi.org/10.2340/00015555-0210.
31. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, Andersen KE, Angelova-Fischer I, Arents BWM et al. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis.* 2022;86(5):357–378. https://doi.org/10.1111/cod.14035.
32. Man I, Ibbotson SH, Ferguson J. Photoinduced pompholyx: a report of 5 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(1):55–60. https://doi.org/10.1016/s0190-9622(03)00891-0.
33. Carøe TK, Ebbehøj N, Agner T. A survey of exposures related to recognized occupational contact dermatitis in Denmark in 2010. *Contact Dermatitis.* 2014;70(1):56–62. https://doi.org/10.1111/cod.12134.
34. Lund T, Petersen SB, Flachs EM, Ebbehøj NE, Bonde JP, Agner T. Risk of work-related hand eczema in relation to wet work exposure. *Scand J Work Environ Health.* 2020;46(4):437–445. https://doi.org/10.5271/sjweh.3876.
35. Loh EW, Yew YW. Hand hygiene and hand eczema: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2022;87(4):303–314. https://doi.org/10.1111/cod.14133.
36. Soler DC, Bai X, Ortega L, Pethukova T, Nedorost ST, Popkin DL et al. The key role of aquaporin 3 and aquaporin 10 in the pathogenesis of pompholyx. *Med Hypotheses.* 2015;84(5):498–503. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.02.006.
37. Кубанов АА, Хардикова 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.
38. Calle Sarmiento PM, Chango Azanza JJ. Dyshidrotic Eczema: A Common Cause of Palmar Dermatitis. *Cureus.* 2020;12(10):e10839. https://doi.org/10.7759/cureus.10839.
39. Lofgren SM, Warshaw EM. Dyshidrosis: epidemiology, clinical characteristics, and therapy. *Dermatitis.* 2006;17(4):165–181. https://doi.org/10.2310/6620.2006.05021.
40. Бутов ЮС, Скрипкина ЮК, Иванова ОЛ (ред.). *Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 896 с.
41. Диковицкая ИГ, Корсунская ИМ, Сакания ЛР, Дорджиева ОВ. Подходы к топической терапии дисгидротической экземы. *Клиническая дерматология и венерология.* 2013;11(3):97–100. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2013/3/031997-28492013317.
Dikovitskaia IG, Korsunskaia IM, Sakaniia LR, Dordzhieva OV. Approaches to topical therapy for dyshidrotic eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2013;11(3):97–100. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2013/3/031997-28492013317.
42. Belmourida S, Meziane M, Ismaili N, Benzekri L, Senouci K. Dyshidrotic Eczema: Difficulty of Etiological Diagnosis and Therapeutic Management. *Clin Med Img.* 2021;7(4):176. https://doi.org/10.23937/2474-3682/1510176.
43. Раводин РА, Корнишева ВГ, Якупов ИА. *Поражения ногтей в практике врача-дерматовенеролога.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 176 с.
44. Chang YY, van der Velden J, van der Wier G, Kramer D, Diercks GF, van Geel M et al. Keratolysis exfoliativa (dyshidrosis lamellosa sicca): a distinct peeling entity. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1076–1084. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11175.x.
45. Nørreslet LB, Lilje B, Ingham AC, Edslev SM, Clausen ML, Plum F et al. Skin Microbiome in Patients with Hand Eczema and Healthy Controls: A Three-week Prospective Study. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00633. https://doi.org/10.2340/actadv.v101.845.
46. Костецкая АВ, Касихина ЕИ, Острецова МН, Савастенко АЛ, Потекаев НН. Стероид-резистентная экзема кистей рук: опыт терапии. *Медицинский совет.* 2022;(3):47–54. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-47-54.
Kostetskaia AV, Kasikhina EI, Ostretsova MN, Savastenko AL, Potekaev NN. Steroid-refractory hand eczema: treatment experience. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(3):47–54. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-47-54.
47. Minelli L, Florião RA, Sternick M, Gon ADS. Disidrose: aspectos clínicos, etiopatogênicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol.* 2008;83(2):107–115. https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000200002.
48. Agner T, Elsner P. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(Suppl. 1):4–12. https://doi.org/10.1111/jdv.16061.
49. Yoon SY, Park HS, Lee JH, Cho S. Histological differentiation between palmoplantar pustulosis and pompholyx. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(7):889–893. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04602.x.
50. Vocks E, Plötz SG, Ring J. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index – A score developed for the assessment of dyshidrotic eczema. *Dermatology.* 1999;198(3):265–269. https://doi.org/10.1159/000018127.
51. Warshaw EM. Therapeutic options for chronic hand dermatitis. *Dermatol Ther.* 2004;17(3):240–250. https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04025.x.
52. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD012119. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012119.pub2.
53. Потекаев 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: historical aspects and current considerations. *Klinicheskaya Dermatologiya I Venerologiya.* 2006;4(4):102–107. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/hymufl.
54. Tchernev G, Zanardelli M, Voicu C, Bakardzhiev I, Lotti T, Lotti J et al. Impetiginized Dyshidrotic Eczema. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(4):539–540. https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.081.
55. Белоусова ТА, Каиль МВ. Терапевтические возможности наружных глюкокортикостероидов в современной клинической практике. *Медицинский совет.* 2020;(12):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):36–45. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-36-45.
56. Матушевская ЕВ, Шакуров ИГ, Хисматуллина ЗР. Эффективность и переносимость линии Акридерм в практике дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология.* 2008;6(2):32–37. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/jtiusz.

Matushevskaya EV, Shakurov IG, Khismatulina ZR. Effectiveness and tolerance of Akriderm preparations in dermatovenereologic practice. *Klinicheskaya Dermatologiya I Venerologiya.* 2008;6(2):32–37. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/jtiusz.
57. Хардикова С.А. 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.
58. Халдин АА, Жукова ОВ. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности поликомпонентных препаратов для наружного применения отечественного и зарубежного производства в комплексной терапии экземы. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(3):327–337. https://doi.org/10.17116/klinderma201918031327.
Khaldin AA, Zhukova OV. Open randomized controlled trial to study the effectiveness and safety of domestic (Russian) versus foreign multicomponent topical preparations for the treatment of eczema (in Russian only). *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2019;18(3):327–337. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma201918031327.
59. Касихина ЕИ, Глазко ИИ, Рябчикова МД. Проблемы микст-инфекции: пути решения и особенности патогенеза. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(4):56–60. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/4/031997-28492014410.
Kasikhina EI, Glazko II, Riabchikova MD. Problems related to mixed infections: solutions and features of pathogenesis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2014;12(4):56–60. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/4/031997-28492014410.
60. Schnopp C, Remling R, Möhrenschlager M, Weigl L, Ring J, Abeck D. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):73–77. https://doi.org/10.1067/mjd.2002.117856.
61. Schurmeyer-Horst F, Luger TA, Bohm M. Long-term efficacy of occlusive therapy with topical pimecrolimus in severe dyshidrosiform hand and foot eczema. *Dermatology.* 2007;214(1):99–100. https://doi.org/10.1159/000096923.
62. Zirwas MJ. Dupilumab for hand eczema. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(1):167–169. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.073.
63. Hald M, Agner T, Blands J, Veien NK, Laurberg G, Avnstorp C et al. Clinical severity and prognosis of hand eczema. *Br J Dermatol.* 2009;160(6):1229–1236. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09139.x.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.В. Жукова, Е.И. Касихина**
Написание текста – **Е.И. Касихина, А.С. Шачнев, О.В. Жукова**
Обзор литературы – **А.С. Шачнев, О.В. Жукова**
Редактирование – **Е.И. Касихина, А.С. Шачнев, О.В. Жукова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.И. Касихина, А.С. Шачнев, О.В. Жукова**

Contribution of authors:

Concept of the article –**Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina**
Text development – **Elena I. Kasikhina, Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova**
Literature review – **Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova**
Editing – **Elena I. Kasikhina, Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova**
Approval of the final version of the article – **Elena I. Kasikhina, Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova**

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:

Шачнев Александр Сергеевич, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dr.shachnev@gmail.com
Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru
Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Information about the authors:

Aleksandr S. Shachnev, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; dr.shachnev@gmail.com
Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Physician, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru
Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-099

Оригинальная статья / Original article

Дерматология

Флашинг-реакции у детей с кожным мастоцитозом

Е.И. Касихина[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru
О.В. Жукова[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
М.Н. Острецова[2], https://orcid.org/0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru
М.А. Кочетков[1], https://orcid.org/0000-0002-5788-4666, 1012246@mail.ru
А.Я. Нада[2], https://orcid.org/0009-0002-1193-3247, ahmed_nada391@yahoo.com
[1] Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме
Введение. Приливы крови (флашинги, флашинг-реакции) – это субъективное ощущение тепла, которое сопровождается покраснением кожи на любом участке тела, но преимущественно на лице, шее и верхней половины туловища. Эпизодические приливы с другими симптомами, связанными с медиаторами тучных клеток, могут наблюдаться у 30–50% детей с кожным мастоцитозом (КМ).
Цель. Провести анализ частоты встречаемости флашинг-реакций у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза. Изучить уровни сывороточной триптазы у детей с флашинг-реакциями.
Материалы и методы. В исследование были включены данные 275 детей в возрасте от 6 мес. до 17 лет включительно, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в период с марта 2022 г. по январь 2024 г. Концентрация триптазы в крови определялась методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, Pharmacia Diagnostics AB, Швеция). Дерматоскопическое исследование проводилось с использованием поляризационной и иммерсионной дерматоскопии с 20-кратным увеличением.
Результаты. Флашинг-реакции регистрировались у 17,5% пациентов из 275 наблюдаемых детей с КМ. Уровень триптазы более 15 мкг/л определялся у 20,8% детей с приливами, выше 11,0 мкг/л – у 37,5%. Уровень триптазы выше 8,0 мкг/л отмечен у 22 (45,8%) пациентов. У 25,0% пациентов с приливами уровень триптазы не превышал 5 мкг/л. Выраженность сосудистого паттерна в очагах и видимо здоровой коже была характерна для пациентов с частыми и/или продолжительными флашингами и уровнем триптазы в диапазоне от 8,0 мкг/л и выше.
Выводы. В Российской Федерации данное исследование впервые продемонстрировало распространенность флашинг-реакций в популяции детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза. Полученные результаты показали, что исследование уровня сывороточной триптазы необходимо проводить всем детям с флашинг-реакциями независимо от клинической формы мастоцитоза, в т. ч. с изолированными и множественными мастоцитомами кожи. Клинико-лабораторный и дерматоскопический мониторинг важен для разработки индивидуальной терапевтической тактики и профилактики медиаторных реакций и анафилаксии.

Ключевые слова: кожный мастоцитоз, флашинг-реакции, триптаза, дерматоскопия

Для цитирования: Касихина ЕИ, Жукова ОВ, Острецова МН, Кочетков МА, Нада АЯ. Флашинг-реакции у детей с кожным мастоцитозом. *Медицинский совет*. 2024;18(5):240–247. https://doi.org/10.21518/ms2024-099.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Flushing in children with cutaneous mastocytosis

Elena I. Kasikhina[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru
Olga V. Zhukova[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
Maria N. Ostretsova[2], https://orcid.org/0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru
Mikhail A. Kochetkov[1], https://orcid.org/0000-0002-5788-4666, 1012246@mail.ru
Ahmed Yasser Nada[2], https://orcid.org/0009-0002-1193-3247, ahmed_nada391@yahoo.com
[1] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia
[2] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract
Introduction. Flushing is a subjective feeling of warmth that is accompanied by redness of the skin on any part of the body, but mainly on the face, neck and upper trunk. Episodic flushing with other symptoms associated with mast cell mediators can be observed in 30–50% of children with cutaneous mastocytosis (CM).
Aim. To analyze the frequency of flushing in children with various clinical forms of cutaneous mastocytosis. To study serum tryptase levels in children with flushing.
Materials and methods. The study included data from 275 children aged from 6 months to 17 years inclusive, who were undergoing outpatient treatment and observation at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology from March 2022 until January 2024. The concentration of tryptase in the blood was determined by immunofluo-

© Касихина ЕИ, Жукова ОВ, Острецова МН, Кочетков МА, Нада АЯ, 2024

rescence on a three-dimensional porous solid phase (ImmunoCAP technology, Pharmacia Diagnostics AB, Sweden). Polarization and immersion dermatoscopy with 20x magnification were performed.
Results. Flushings were observed in 17.5% of patients out of 275 observed children with CM. The level of tryptase more than 15 μg/l was determined in 20.8% of children with flushing, above 11.0 μg/l – in 37.5%. Tryptase levels were higher than 8.0 μg/L in 22 (45.8%) patients. In 25.0% of patients with flushing, tryptase levels did not exceed 5 μg/L. The severity of the vascular pattern in lesions and apparently healthy skin was characteristic of patients with frequent or prolonged flushing and tryptase levels above 8.0 μg/L.
Conclusion. This study was the first in the Russian Federation to demonstrate the prevalence of flushing in children with various clinical forms of cutaneous mastocytosis. The results showed that the assessment of serum tryptase levels should be performed in all children with flushing, regardless of the clinical form of mastocytosis, including those with isolated and multiple skin mastocytomas. Clinical laboratory and dermatoscopic monitoring are important for the development of individual therapeutic tactics and prevention of mediator reactions and anaphylaxis.

Keywords: cutaneous mastocytosis, flushing, tryptase, dermatoscopy

For citation: Kasikhina EI, Zhukova OV, Ostretsova MN, Kochetkov MA, Nada AYa. Flushing reactions in children with cutaneous mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):240–247. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-099.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз – это заболевание, характеризующееся накоплением клональных тучных клеток (ТК) либо только в коже (кожный мастоцитоз, КМ), и/или во внекожных органах, таких как костный мозг (системный мастоцитоз, СМ) [1, 2]. Классификация ВОЗ 2022 г. выделила три формы КМ, каждая из которых может диагностироваться у детей: пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ, также называемый пигментной крапивницей), изолированная мастоцитома и диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) [1, 2]. Вследствие присущей гиперреактивности ТК при мастоцитозе (независимо от его клинической формы) их дегрануляция может приводить к разнообразным как кожным, так и внекожным проявлениям, а также к развитию анафилаксии [3]. Есть мнение, что клиническая гетерогенность и вариабельное течение мастоцитоза у детей и взрослых обусловлены различием в выработке основных медиаторов и цитокинов [4]. Частичным обоснованием этого предположения могут служить уже признанные научным сообществом IgE-зависимая и IgE-независимая активация ТК [5, 6]. Наукой наиболее изучены медиаторы, синтезируемые и хранящиеся в секреторных гранулах ТК (гистамин, гепарин, триптаза, карбоксипептидаза, химаза и лизосомальные ферменты) [5, 7]. ТК также являются источником многочисленных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Образующиеся *de novo* медиаторы включают липиды, такие как простагландин D2 (PGD2), лейкотриен C4 (LTC4), фактор активации тромбоцитов (PAF) и сфингозин-1-фосфат [7]. Точная роль всех медиаторов ТК в патогенезе КМ и СМ еще полностью не определена [5]. В то же время диагностическое значение гистамина и его метаболитов, триптазы и простагландинов продемонстрировано многими учеными [3, 6, 8]. Симптомы, связанные с этими медиаторами тучных клеток, могут существенно влиять на качество жизни пациентов [9, 10]. При любой форме мастоцитоза оценке подлежат кожные и желудочно-кишечные проявления, анафилаксия, скелетно-мышечная боль, усталость и остеопороз [10, 11]. Формирование единичных волдырей, локальная гиперемия, феномен Дарье, симптоматический дермографизм (urticaria factitia) и зуд кожи связаны с высвобождением гистамина из ТК [11]. У части пациентов гиперемия, зуд и гипотония могут быть связаны только с избыточным высвобождением PGD2 [11]. После активации дермальных ТК кожные поражения становятся эритематозными, отечными и зудящими с последующим появлением везикул, а также серозных или геморрагических пузырей, особенно в течение первых 12–24 мес. от начала заболевания [11, 12]. Уровни триптазы в жидкости пузырей могут превышать 80 000 мкг/л в тяжелых случаях, что отражает степень базовой активации ТК и процесса дегрануляции, особенно у детей с ДКМ [12]. В соответствии с этим обширное образование пузырей рассматривается как индикатор массивной активации ТК, потенциально приводящей к тяжелым осложнениям при мастоцитозе у детей [12].

Приливы крови (флашинги, флашинг-реакции) – это субъективное ощущение тепла, которое сопровождается покраснением кожи на любом участке тела, но преимущественно на лице, шее и верхней половине туловища. Физиологически приливы объясняются увеличением относительного объема видимой поверхностной кожной сосудистой сети, а также качественными различиями в сосудистой реакции кожи и сосудистой регуляции по сравнению с другими областями тела. Приливы классифицируют на эпизодические и постоянные. Эпизодические приливы опосредованы высвобождением эндогенных вазоактивных медиаторов или лекарственных средств. Постоянные приливы приводят к фиксированной эритеме лица с телеангиэктазиями и цианотичным оттенком из-за крупных кожных кровеносных сосудов, содержащих медленно текущую дезоксигенированную кровь [13].

Приливы крови при КМ обычно проявляются внезапным покраснением лица и верхней половины туловища, что обусловлено усилением кровотока через кожу в результате расширения дермальных капилляров вследствие действия вазоактивных веществ. Несмотря на тот факт, что приливы по своей природе считаются кожными проявлениями, их развитие является следствием системной сосудистой реакции на дегрануляцию ТК, которая может

в некоторых случаях приводить к развитию гипотензивного коллапса [14]. Поскольку не у всех пациентов наблюдаются данные проявления, причина этой неоднородности остается неясной. Более того, у части больных могут наблюдаться изолированные симптомы, тогда как у других развивается совокупность признаков и симптомов, неотличимых от симптомов анафилаксии [15–17]. В самом начале прилива пациенты внезапно чувствуют сильное тепло, далее – появление сердцебиения и головокружения вследствие снижения артериального давления, неблагоприятный исход – развитие обморока [18]. Описаны сочетания флашингов и желудочно-кишечных проявлений. Наиболее частыми симптомами являются вздутие живота и диарея, реже – боли в животе и тошнота [10].

Продолжительность флашинг-реакций может значительно варьировать. T. Gülen et al. сообщали о продолжительном наблюдении одного пациента, у которого рецидивирующие приливы варьировали по продолжительности от 10 до 30 мин [18]. В другом исследовании T. Gülen сообщил, что продолжительность симптомов может коррелировать с длительностью повышенного уровня сывороточной триптазы, который может сохраняться до 5 ч и дольше [14]. Пациенты часто испытывают сильную усталость, продолжающуюся около 24 ч после приступов [10].

Независимо от продолжительности флашинг-реакций, их наличие у ребенка с мастоцитозом следует расценивать как настораживающий признак нарушения активации тучных клеток (*табл. 1*), указывающий на необходимость срочного назначения антимедиаторной терапии и тщательного наблюдения за больным. Согласно данным единичных европейских исследований, эпизодические приливы с другими симптомами, связанными с медиаторами ТК или без них, наблюдаются у 30–50% детей с ППКМ, особенно при обширном поражении кожи, и практически у всех пациентов с ДКМ [11, 12].

К сожалению, в настоящее время российские исследования, посвященные изучению частоты развития симптомов и реакций, обусловленных медиаторами ТК у детей с мастоцитозом, отсутствуют.

Цель исследования – провести анализ частоты встречаемости флашинг-реакций у детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза. Изучить уровни сывороточной триптазы у детей с флашинг-реакциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения:

- дети в возрасте от 6 мес. до 17 лет
- клинические формы кожного мастоцитоза.

Критерии невключения: отказ родителей от исследования.

Классификация различных типов кожного мастоцитоза была проведена в соответствии с классификацией ВОЗ [1, 2].

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включали данные детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в период с марта 2022 г. по январь 2024 г.

Описание медицинского вмешательства и методов измерения целевых показателей

Клиническое обследование включало сбор анамнеза и физикальное обследование. В сомнительных случаях проводилось гистологическое исследование биоптата кожи в области высыпаний. Лабораторные методы исследования выполнялись в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии». Взятие венозной крови проводилось в течение дня, не ранее чем через 3 ч после приема пищи или утром натощак. Концентрация

● ***Таблица 1.*** Диагностические критерии нарушения активации тучных клеток (для подтверждения необходимы все три критерия) [10]

● ***Table 1.*** Criteria for the diagnosis of mast cell activation disorder (all three criteria are required to confirm the disorder) [10]

Критерии	Признаки
Клинические признаки и симптомы, затрагивающие ≥ 2 органов или систем, связанные с рецидивирующей или хронической системной активацией тучных клеток	Кожные: приливы (флашинги), дермографизм, зуд, пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, ангионевротический отек
	Респираторные: хрипы, боль в горле, стридор
	Сердечно-сосудистые: боль в груди, гипотония, тахикардия
	Гастроэнтерологические: боль в животе, диарея, вздутие живота, тошнота, рвота, нарушение всасывания, эзофагит
	Неврологические: головная боль, проблемы с памятью и концентрацией внимания, парестезии, периферическая нейропатия
	Опорно-двигательные нарушения: боли в костях и мышцах, дегенеративные заболевания дисков, остеопения или остеопороз
Повышенный уровень триптазы в сыворотке (предпочтительно) или повышенные 24-часовые уровни N-метилгистамина или PGD/11β-PGF2α	Уровень триптазы > 20 нг/мл во время ≥ 2 симптоматических эпизодов или постоянный исходный уровень выше 15 нг/мл
Снижение частоты, тяжести или разрешения симптомов в ответ на антимедиаторную терапию	Антагонист гистамина первого и второго поколения (антагонист H1) с антагонистом гистамина H2 (антагонист H2) или без него, антагонистом лейкотриена или ингибитором 5-липоксигеназы или стабилизатором тучных клеток (кромолин натрия)

триптазы в крови определялась методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, Pharmacia Diagnostics AB, Швеция).

Основной исход исследования

Среди пациентов с кожным мастоцитозом определяли долю детей с флашинг-реакциями. Клинические проявления реакций были сопоставлены с данными клинико-лабораторного исследования. Определялись показатели концентрации сывороточной триптазы у пациентов с флашинг-реакциями. Результаты исследования необходимы для разработки алгоритма ведения детей с мастоцитозом.

Дополнительные исходы исследования

Проведен анализ дерматоскопической картины у пациентов с флашинг-реакциями. Исследование высыпаний проводилось при помощи «Устройства для динамического клинико-инструментального наблюдения за пациентами с поражениями кожи» (патент на полезную модель №177110 от 17.04.2017 г.). Дерматоскопическое исследование проводилось с использованием поляризационной и иммерсионной дерматоскопии с 20-кратным увеличением. Во избежание коллапса капилляров давление на высыпание минимизировалось.

Этическая экспертиза

Проведение исследования согласовано с локальным комитетом по этике при ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» №58 от 31 марта 2022 г.

Статистический анализ

Необходимый размер выборки на этапе планирования исследования не рассчитывали ввиду редкости патологии. Анализ данных был выполнен с использованием пакета статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала количество и процент пациентов в соответствующих группах детей с КМ (с наличием и отсутствием флашинг-реакций), а также распределение пациентов по диапазонам значений сывороточной триптазы. Результаты исследования представлены в виде Me [P25%; P75%]. Анализ корреляционных связей был проведен с использованием коэффициента Спирмена. Оценка достоверности результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводилась с расчетом границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены данные 275 детей (171 (62,2%) мальчик и 104 (37,8%) девочки) с разными клиническими формами кожного мастоцитоза в возрасте от 6 мес. до 17 лет включительно (*табл. 2*).

Наблюдение за детьми позволило определить частоту развития приливов при различных клинических формах заболевания. Исходя из данных *табл. 3*, приливы регистрировались у 48 (17,5%) пациентов из 275 наблюдаемых нами детей с КМ.

У всех детей с флашингами был определен уровень сывороточной триптазы (маркер нагрузки тучных клеток) вне эпизода прилива. Результаты оценивались исходя из значений, установленных в результате исследований уровней триптазы у детей и взрослых (*табл. 4*). Диапазон от 0 до 5,0 мкг/л соответствует нормальному значению триптазы в общей популяции [19]. Уровень триптазы до 11,0 мкг/л принят как нормальное лабораторное значение в Российской Федерации [20]. Уровень триптазы, превышающий значение 20 мкг/л, согласно критериям ВОЗ, расценивается как вторичный признак системного мастоцитоза [1, 2].

В группе детей с ДКМ срединное значение триптазы составило 8,11 [5,0; 13,9] мкг/л, минимальное значение – 5,0 мкг/л, максимальное – 39,9 мкг/л. В группе

Таблица 2. Структура клинических форм кожного мастоцитоза у детей (абсолютные цифры, %)
Table 2. The clinical form pattern of cutaneous mastocytosis in children (absolute numbers, %)

Клиническая форма кожного мастоцитоза	Абс.	%
ПолиППКМ	127	46,2
МоноППКМ	54	19,6
МК	89	32,4
ДКМ	5	1,8
Итого	275	100

Примечание: поли/моноППКМ – полиморфный/мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза; МК – мастоцитома кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз.

Таблица 3. Частота развития флашинг-реакций у детей с кожным мастоцитозом (абсолютные цифры, %)
Table 3. Incidence of flushing reactions in children with cutaneous mastocytosis (absolute numbers, %)

Клиническая форма кожного мастоцитоза	Частота флашинг-реакций	
	Абс.	%
ПолиППКМ, n = 127	22	17,3
МоноППКМ, n = 54	15	27,8
МК, n = 89	6	6,7
ДКМ, n = 5	5	100

Примечание: поли/моноППКМ – полиморфный/мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза; МК – мастоцитома кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз.

Таблица 4. Распределение значений сывороточной триптазы у детей с флашинг-реакциями (абсолютные цифры)
Table 4. Distribution of serum tryptase levels in children with flushing reactions (absolute numbers)

Клиническая форма кожного мастоцитоза	Диапазоны значений триптазы, мкг/л			
	<5,0	5,0–11,0	11,0–20,0	>20,0
ПолиППКМ, n = 22	9	8	3	2
МоноППКМ, n = 15	3	5	5	2
МК, n = 6		3	2	1
ДКМ, n = 5	-	2	2	1
Итого: n = 48	12	18	12	6

Примечание: поли/моноППКМ – полиморфный/мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза; МК – мастоцитома кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз.

детей с мастоцитомами кожи срединное значение триптазы составило 11,45 [5,1; 16,8] мкг/л, амплитуда ряда составила 5,1–20,5 мкг/л. У детей с мономорфным типом ППКМ срединное значение триптазы составило 9,4 [5,6; 14,2], минимальное значение – 2,84 мкг/л, максимальное – 56,7 мкг/л. Флашинги наиболее часто регистрировались у пациентов с полиморфным типом ППКМ – в 22 (45,8%) случаях. Срединное значение триптазы составило 6,2 [4,92; 10,1] мкг/л, амплитуда ряда составила 3,2–27,6 мкг/л. Результаты исследования продемонстрировали значительную вариабельность содержания триптазы в сыворотке крови.

Уровень триптазы более 15 мкг/л определялся у 10 (20,8%) детей с приливами, выше 11,0 мкг/л – у 18 (37,5%). Уровень триптазы выше 8,0 мкг/л регистрировался у 22 (45,8%) пациентов.

Продолжительность приливов у пациентов составляла от 10 мин до нескольких часов. Кратковременные (около 10 мин) спонтанные эпизодические приливы были отмечены у 4 (8,3%) пациентов. У большинства пациентов (62,5%) продолжительность приливов составляла 30–40 мин. В этих случаях причинами являлись физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, воздействие температурного фактора (как высокой, так и низкой температуры окружающей среды). У детей с ДКМ и полиППКМ с тенденцией к развитию пузырей продолжительность флашинг-реакций варьировала от 30 мин до нескольких часов с развитием последующей астении (сонливости, мышечной слабости, вялости, апатии, гипотензии), продолжающейся до суток. Продолжительность приливов от 2 до 6 ч отмечали родители 7 (14,6%) пациентов. У пациентов с мастоцитомами в половине случаев фиксировались спонтанные приливы. Также родители пациентов с мастоцитомой указывали на возможность развития флашинга после случайного раздражения мастоцитомы, повышения температуры тела более 38,0 °С после укусов двукрылых насекомых.

Сочетание приливов с желудочно-кишечными медиаторными симптомами (диарея, схваткообразные боли в животе, рвота) было зафиксировано у 12 (25,0%) пациентов. Флашинг-реакции с развитием обмороков диагностированы у 4 (8,3%) пациентов с повышенным уровнем триптазы выше 11,0 мкг/л. Таким образом, между уровнем триптазы и тяжестью приливов существует прямая корреляционная связь (коэффициент Спирмена, $\rho = 0{,}425$, $p < 0{,}05$, положительная связь).

В процессе наблюдения за пациентами были проанализированы дерматоскопические особенности очагов КМ у пациентов с приливами. Выраженность сосудистого паттерна в очагах и видимо здоровой коже была характерна для пациентов с частыми и/или продолжительными флашингами и уровнем триптазы в диапазоне от 8,0 мкг/л и выше. На *рис. 1* продемонстрированы клиническая и дерматоскопическая картины очагов у ребенка с ДКМ (значение триптазы 39,9 мкг/л).

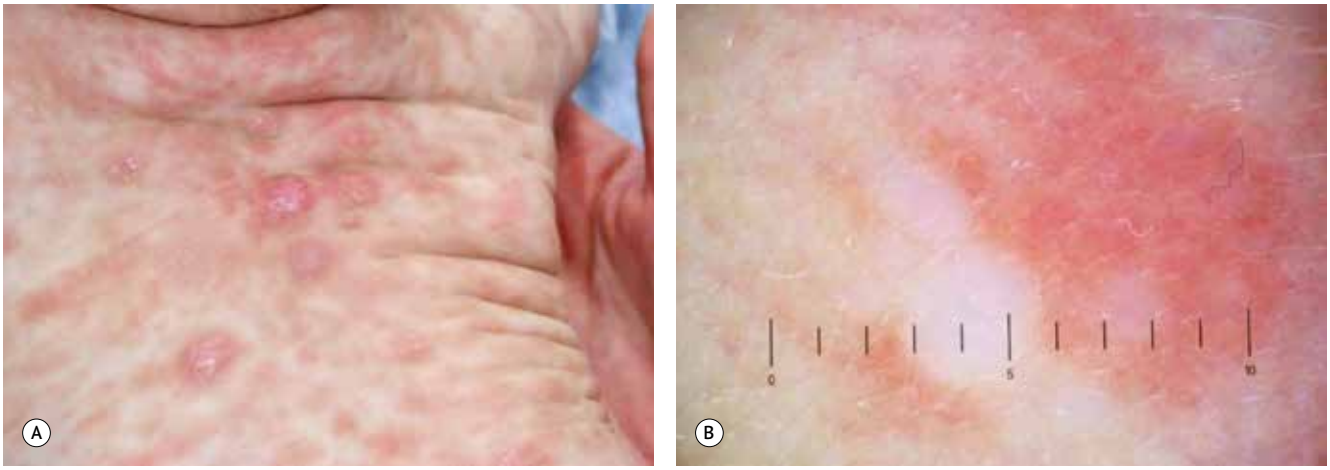
У детей с полиППКМ независимо от возраста и с уровнем сывороточной триптазы выше 8 мкг/л для дерматоскопической картины были характерны выраженное расширение капилляров и преобладание сосудистого паттерна над желтоватым окрашиванием в очагах и по их периферии. На *рис. 2* продемонстрированы очаг КМ на коже волосистой части головы и его дерматоскопическая картина вне прилива (уровень сывороточной триптазы 14,0 мкг/л).

Дерматоскопическая картина очагов у пациентов без приливов в анамнезе продемонстрирована на *рис. 3*.

ОБСУЖДЕНИЕ

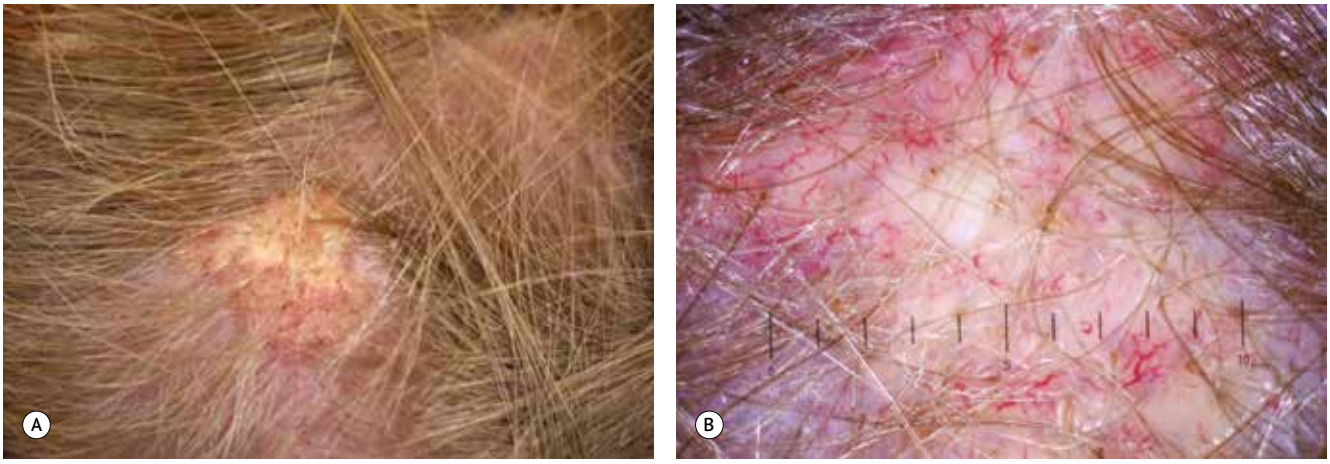
Распространенность флашинг-реакций среди детей с КМ, определенная в нашем исследовании (17,5%), заметно ниже результатов, приведенных в аналогичных зарубежных исследованиях (30–50%) [11, 12]. Мы связываем данный результат с включением в исследование детей со всеми формами КМ и с любой тяжестью течения. Как правило, большинство зарубежных исследований, посвященных изучению особенностей клинического течения КМ, проводятся среди пациентов с пятнисто-папулезным и диффузным КМ тяжелого течения (буллезные формы).

Рисунок 1. Диффузный кожный мастоцитоз у ребенка
Figure 1. Diffuse cutaneous mastocytosis in a child



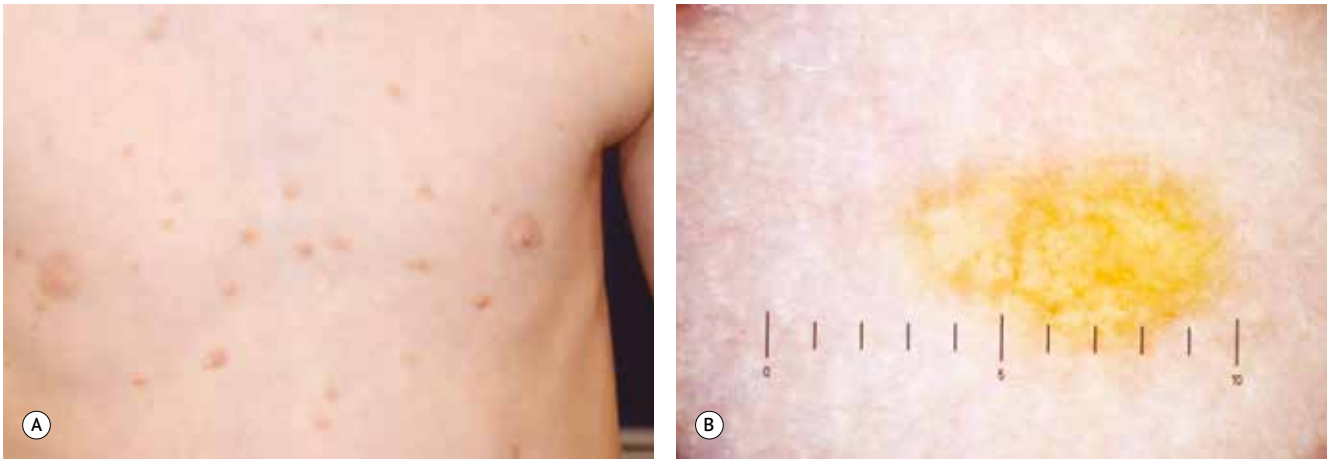
А – клиническая картина; В – дерматоскопическая картина: выраженная гиперемия и формирующийся фиброз в виде беловатых очагов.

● ***Рисунок 2.*** Полиморфный пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз у ребенка
● ***Figure 2.*** Polymorphic maculopapular cutaneous mastocytosis in a child



A – бляшка на коже волосистой части головы; B – дерматоскопическая картина с выраженным сосудистым рисунком в очаге и вне очага

● ***Рисунок 3.*** Полиморфный кожный мастоцитоз у ребенка
● ***Figure 3.*** Polymorphic cutaneous mastocytosis in a child



A – клиническая картина; B – дерматоскопическая картина очага: преобладает желтое окрашивание с формированием псевдосети

У всех 5 (100,0%) пациентов с ДКМ, находившихся под нашим наблюдением, наблюдались приливы с разной частотой и продолжительностью.

В доступной нам научной литературе мы не встретили сведений о частоте встречаемости флашингов у пациентов с мастоцитомами кожи (МК). Результаты нашего исследования продемонстрировали распространенность наличие приливов у 6,7% пациентов с МК. Уровень триптазы у всех пациентов был выше популяционного значения (5,0 мкг/л), у половины детей превышал 11,0 мкг/л. В рамках динамического наблюдения пациентов с МК следует тщательно собирать анамнез, проводить клинико-лабораторное наблюдение и своевременно назначать антимедиаторную терапию. Базальный уровень сывороточной триптазы необходимо измерять исключительно в бессимптомный период, когда не наблюдается признаков или симптомов анафилаксии, что особенно важно у пациентов с мастоцитозом или синдромами активации тучных клеток (MCAS). Повышенные уровни базальной сывороточной триптазы обнаруживаются у пациентов с системным мастоцитозом (СМ) и у пациентов с другими миелоидными новообразованиями.

Первоначальная оценка триптазы как диагностического маркера в гематологии была сосредоточена на заболеваниях тучных клеток. Существует ошибочное мнение, что уровни триптазы почти всегда повышены у пациентов с СМ, но в большинстве случаев нормальны при кожном мастоцитозе (КМ) [19]. По этой причине ВОЗ ввела заметно повышенный уровень триптазы (>20 нг/мл) в качестве второстепенного диагностического критерия СМ [1, 2].

Мы наблюдали значения сывороточной триптазы выше 20 мкг/л у 12,5% детей с приливами. Учитывая, что контингент с высокими уровнями триптазы – дети с ППКМ, следует оценивать флашинг-реакции в сочетании с другими медиаторными симптомами как фактор риска развития анафилаксии, а у пациентов с моноППКМ («взрослый» тип) как фактор риска развития СМ.

В то же время у четверти (25,0%) пациентов с приливами уровень триптазы не превышал уровня 5 мкг/л, что может свидетельствовать о роли в патогенезе флашинг-реакций других медиаторов ТК (гистамин, простагландины). Следовательно, назначение антигистаминных препаратов в этой ситуации обоснованно. Нами отмечены снижение частоты и продолжительности флашинг-реакций

на фоне применения дезлоратадина через неделю от начала приема. Детям с флашингами и уровнями сывороточной триптазы выше 5 мкг/л рекомендованы курсы стабилизаторов мембран тучных клеток длительностью не менее 3 мес. Для контроля эффективности антимедиаторной терапии рекомендуется использовать дерматоскопическое исследование, которое является не только объективным, но и неинвазивным методом, удобным для применения в детской практике.

Ограничения исследования

Кожный мастоцитоз является редким заболеванием. Формирование выборки для проведения исследования требует большего количества времени. Существует вероятность ненадежного предоставления матерями информации о продолжительности и характере течения флашинг-реакций, что может повлиять на оценку анамнестических данных.

ВЫВОДЫ

В Российской Федерации данное исследование впервые продемонстрировало распространенность флашинг-реакций в популяции детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза (17,5% случаев). Результаты исследования показали, что исследование уровня сывороточной триптазы необходимо проводить всем детям с флашинг-реакциями независимо от клинической формы мастоцитоза, в т. ч. и с изолированными и множественными мастоцитомами кожи. Клинико-лабораторный и дерматоскопический мониторинг необходим для разработки индивидуальной терапевтической тактики и профилактики развития медиаторных реакций и анафилаксии.

Поступила / Received 29.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.03.2024
Принята в печать / Accepted 16.03.2024

Список литературы / References

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. . International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–1228. https://doi.org/10.1182/blood.2022015850.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(6):813–821. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x.
4. Lange M, Hartmann K, Carter MC, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2586. https://doi.org/10.3390/ijms22052586.
5. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O et al. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics*. 2020;10(23):10743–10768. https://doi.org/10.7150/thno.46719.
6. Renke J, Kędzierska-Mieszkowska S, Lange M, Nedoszytko B, Wasilewska E, Liberek A et al. Mast cells in mastocytosis and allergy – Important player in metabolic and immunological homeostasis. *Adv Med Sci*. 2019;64(1):124–130. https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.08.013.
7. Komi DEA, Rambasek T, Wöhrl S. Mastocytosis: from a Molecular Point of View. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):397–411. https://doi.org/10.1007/s12016-017-8619-2.
8. Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res*. 2001;25(7):553–562. https://doi.org/10.1016/s0145-2126(01)00020-0.
9. Pulfer S, Ziehfreund S, Gebhard J, Hindelang B, Biedermann T, Brockow K et al. Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis-A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3166–3175. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.059.
10. Rastogi V, Singh D, Mazza JJ, Parajuli D, Yale SH. Flushing Disorders Associated with Gastrointestinal Symptoms: Part 1, Neuroendocrine Tumors, Mast Cell Disorders and Hyperbasophila. *Clin Med Res*. 2018;16(1-2):16–28. https://doi.org/10.3121/cmr.2017.1379a.
11. Brockow K, Bent RK, Schneider S, Spies S, Kranen K, Hindelang B et al. Challenges in the Diagnosis of Cutaneous Mastocytosis. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):161. https://doi.org/10.3390/diagnostics14020161.
12. Brockow K, Ring J, Alvarez-Twose I, Orfao A, Escribano L. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(10):1323–1324. https://doi.org/10.1111/all.12013.
13. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Koch CA. Flushing in (neuro)endocrinology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):373–380. https://doi.org/10.1007/s11154-016-9394-8.
14. Gulen T. Using the Right Criteria for MCAS. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2024;24(2):39–51. https://doi.org/10.1007/s11882-024-01126-0.
15. Brockow K, Jofer C, Behrendt H. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226–232. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x.
16. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis – a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):121–129. https://doi.org/10.1111/cea.12225.
17. Gülen T. A Puzzling Mast Cell Trilogy: Anaphylaxis, MCAS, and Mastocytosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(21):3307. https://doi.org/10.3390/diagnostics13213307.
18. Gülen T, Hägglund H, Dahlén SE, Sander B, Dahlén B, Nilsson G. Flushing, fatigue, and recurrent anaphylaxis: a delayed diagnosis of mastocytosis. *Lancet*. 2014;383(9928):1608. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60585-7.
19. Valent P, Sperr WR, Sotlar K, Reiter A, Akin C, Gotlib J et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(5):683–690. https://doi.org/10.1586/17474086.2014.955008.
20. Мачарадзе ДШ. Триптаза у детей в практике аллерголога. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021;64(1):4–14. https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-4-14.
Macharadze DSh. Tryptase in children in the practice of an allergist. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021;64(1):4–14. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-4-14.

Вклад авторов:

Написание текста – **Е.И. Касихина, А.Я. Нада**
Сбор и обработка материала – **Е.И. Касихина, О.В. Жукова**
Обзор литературы – **Е.И. Касихина**
Редактирование – **Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, М.А. Кочетков, А.Я. Нада**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, М.А. Кочетков, А.Я. Нада**

Contribution of authors:

Text development – **Elena I. Kasikhina, Nada Ahmed Yasser**
Collection and processing of material – **Elena I. Kasikhina, Olga V. Zhukova**
Literature review – **Elena I. Kasikhina,**
Editing – **Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mikhail A. Kochetkov, Nada Ahmed Yasser**
Approval of the final version of the article – **Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mikhail A. Kochetkov, Nada Ahmed Yasser**

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; kasprof@bk.ru
Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; klinderma@inbox.ru
Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru
Кочетков Михаил Анатольевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; 1012246@mail.ru
Нада Ахмед Яссер, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ahmed_nada391@yahoo.com

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; kasprof@bk.ru
Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor, Head of the Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; klinderma@inbox.ru
Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru
Mikhail A. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; 1012246@mail.ru
Ahmed Yasser Nada, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ahmed_nada391@yahoo.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-496

Клинический случай / Clinical case

Изолированный глазной саркоидоз

Т.Н. Сафонова, https://orcid.org/0000-0002-4601-0904, safotat@mail.ru
Г.В. Зайцева✉**,** https://orcid.org/0000-0001-8575-3076, privezentseva.galya@mail.ru
Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б

Резюме
Представлено редкое клиническое наблюдение пациентки с изолированным саркоидозом глаз. Саркоидоз – полиэтиологическое заболевание, морфологической особенностью которого является образование эпителиоидно-клеточных гранулем в различных органах и тканях, что сопровождается нарушением их структуры и функции. В патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы, с поражением лимфоузлов, легких, кожи, органа зрения и т. д. Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играют воздействия факторов окружающей среды и генетическая предрасположенность. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует полиморфность клинической картины изолированного глазного саркоидоза. Помимо стандартных офтальмологических методов обследования также был использован генетический метод обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР, англ. qRT-PCR) для определения профиля экспрессии сигнатурных микроРНК как потенциальных диагностических маркеров саркоидоза органа зрения. Повышение уровня экспрессии hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663, hsa- miR- 6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p, hsa-miR-5000-5p, hsa-miR150-5p может рассматриваться в качестве потенциального диагностического биомаркера саркоидного поражения структур глаза. При саркоидозе возможно вовлечение слезной железы. В представленном клиническом наблюдении на это указывали результаты функционального обследования, сонографические признаки: выявленные множественные линейные трубчатые гиперэхогенные структуры и снижение скорости кровотока в глазной и слезной артериях, а также увеличение экспрессионной активности hsa-miR150-5p ($p < 0,05$). С целью профилактики возможного поражения глазной поверхности из-за развития дисфункции слезной железы целесообразно назначение местной слезозамещающей терапии препаратами гиалуроновой кислоты. К числу таких эффективных препаратов можно отнести слезозаменители линейки Оптинол®: Оптинол® Экспресс увлажнение и Оптинол® Глубокое увлажнение.

Ключевые слова: саркоидная гранулема, слезная железа, биомаркер, микроРНК, ОТ-ПЦР, препараты искусственной слезы, Оптинол

Для цитирования: Сафонова ТН, Зайцева ГВ. Изолированный глазной саркоидоз. *Медицинский совет.* 2024;18(5):248–253. https://doi.org/10.21518/ms2023-496.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Isolated ocular sarcoidosis

Tatiana N. Safonova, https://orcid.org/0000-0002-4601-0904, safotat@mail.ru
Galina V. Zaitseva, https://orcid.org/0000-0001-8575-3076, privezentseva.galya@mail.ru
Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11 A,B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract
A rare clinical case of a patient with isolated sarcoidosis of the eyes is presented. Sarcoidosis is a polyethological disease, the morphological feature of which is the formation of epithelioid cell granulomas in various organs and tissues, which is accompanied by a violation of their structure and function. Both congenital and adaptive immune systems are involved in the pathogenesis of sarcoidosis, with damage to lymph nodes, lungs, skin, organ of vision, etc. Risk factors for the development of sarcoidosis have not been definitively established. Environmental factors and genetic predisposition play a crucial role in the development of the disease. The above clinical observation demonstrates the polymorphism of the clinical picture of isolated ocular sarcoidosis. In addition to standard ophthalmic examination methods, the genetic method of reverse transcription and quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR, English qRT-PCR) was also used to determine the expression profile of signature microRNAs as potential diagnostic markers of sarcoidosis of the organ of vision.An increase in the expression level of hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663, hsa- miR- 6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p, hsa-miR-5000-5p, hsa-miR150-5p can be considered as potential diagnostic biomarkers of sarcoid lesion of eye structures. With sarcoidosis, the involvement of the lacrimal gland is possible. In the presented clinical observation, this was indicated by the results of a functional examination, sonographic signs: revealed multiple linear tubular hyperechoic structures and a decrease in blood flow velocity in the ocular and lacrimal arteries, as well as an increase in the expression activity of hsa-miR150-5p ($p < 0.05$). In order to prevent possible damage to the ocular surface due to the development of lacrimal gland dysfunction, it is advisable to prescribe local tear replacement therapy with hyaluronic acid preparations. Such effective drugs include tear substitutes of the Optinol® line: “Optinol® Express Moisture” and “Optinol® Deep Moisture”.

Keywords: sarcoid granuloma, lacrimal gland, biomarker, microRNA, qRT-PCR, artificial tear preparations, Optinol

For citation: Safonova TN, Zaitseva GV. Isolated ocular sarcoidosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(5):248–253. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-496.

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

© Сафонова ТН, Зайцева ГВ., 2024

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз, или болезнь Бенье – Бека – Шаумана, – хроническое идиопатическое мультисистемное заболевание неизвестной этиологии с поражением ретикулоэндотелиальной системы и образованием эпителиоидноклеточных гранулем без казеозных изменений и перифокального воспаления. Характеризуется активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1]. Клинические проявления заболевания разнообразны фенотипическими признаками и могут быть как генерализованными, так и сфокусированными в одном органе. При генерализованном поражении возможны общие симптомы, проявляющиеся лихорадкой, быстрой утомляемостью, снижением массы тела. Как правило, в патологический процесс вовлекаются лимфоузлы, легкие, кожа, орган зрения. Дифференциальную диагностику проводят с туберкулезным процессом [2].

По данным литературы, поражения различных структур глаза и/или его придаточного аппарата, проявляющиеся воспалительной реакцией, варьируют в широком диапазоне – от 15 до 80% [3, 4]. Так, частота поражения конъюнктивы при саркоидозе составляет 6–40%, слезной железы – 15–31% [5]. Более высокий процент поражения слезной железы (СЖ) (63%) отмечен в случаях саркоидоза орбиты и придаточного аппарата глаза, а по данным отечественных исследователей, поражение СЖ при системном поражении достигает 100% [6, 7]. При этом у пациентов с системным саркоидозом, сочетающимся с поражением СЖ, зафиксирован более высокий риск развития внелегочных поражений [8, 9]. Исходя из этого, поражение СЖ возможно рассматривать в качестве предиктора развития системного саркоидоза. Диагностика саркоидоза является сложной задачей и требует интеграции клинических, рентгенологических и морфологических данных. Обязательным условием верификации диагноза «саркоидоз» является биопсия тканей. Для подтверждения саркоидного дакриоаденита необходима биопсия СЖ. Вопрос о проведении биопсии рассматривается как необходимый в двух случаях: железа хорошо пальпируется в виде плотного образования и при осуществлении сцинтиграфии, имеется поглощение тканью железы Ga 67 [10]. Образование гранулемы при саркоидозе – это ответ на воспалительный процесс, в котором принимают участие макрофагальная система и клетки воспаления. Вследствие антигенстимуляции активируются Т-клетки, макрофаги, эпителиоидные и гигантские клетки, что приводит к формированию гранулемы. Существуют трудности и в определении стадии формирования гранулемы, поскольку в первой фазе, продолжающейся 4–6 нед., гранулема еще не сформирована и морфологический диагноз затруднен. Кроме того, на конечной стадии развития гранулемы характерные морфологические изменения, с одной стороны, могут подвергаться спонтанной регрессии, а с другой – замещаться фиброзным рубцом. Отсутствие морфологического подтверждения патологического процесса ведет к отсроченному назначению терапии и повышает риск развития лимфом [11]. В этом аспекте представляют интерес генетические и эпигенетические исследования, которые позволяют подтвердить диагноз аутоиммунного заболевания даже в случае отрицательных результатов морфологического исследования [12, 13].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Е., 81 год, обратилась в НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова в октябре 2022 г. с жалобами на покраснение век, конъюнктивы, дискомфорт, слизистое отделяемое из левого глаза. Считает себя больной в течение года, когда возник дискомфорт в глазах. В анамнезе у пациентки артериальная гипертония 2-й степени, II стадии, риск 3, хронический гастрит ремиссия, поллиноз. Пациентка длительное время находилась под наблюдением офтальмолога по месту жительства с диагнозом «хронический блефарит, рецидивирующие халазионы». В лечении была использована местная терапия антибактериальными, глюкокортикостероидными, антигистаминными, сосудосуживающими, противовирусными, слезозаместительными препаратами. Была назначена системная антибактериальная терапия. Неоднократно проводили инъекции глюкокортикостероидов в область халазиона на нижнем веке левого глаза. Терапия не имела выраженного эффекта.

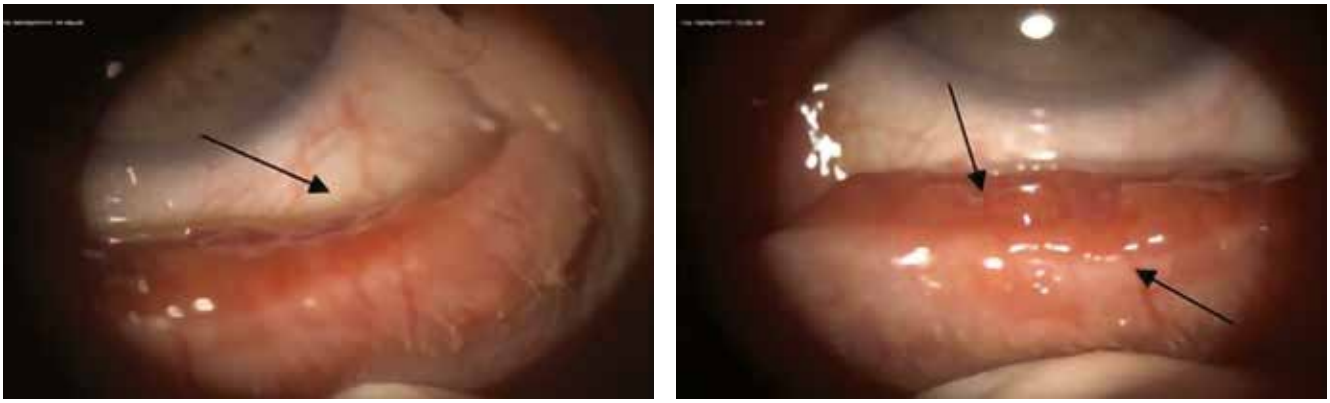
Пациентка обратилась за консультацией для решения вопроса о дальнейшем лечении. При биомикроскопии: OD – без особенностей, OS – умеренная инъекция бульбарной конъюнктивы, выраженный отек нижнего конъюнктивального свода с гигантскими папиломатозными образованиями, в виде золотистых по цвету узелков, подобных халазиону, изъязвление края нижнего века (*рис. 1*).

Пальпебральная доля СЖ была увеличена в размерах, умеренной плотности при пальпации, отечна, имела бугристую поверхность, дилатированные сосуды.

При функциональном обследовании выявлена существенная разница общего объема слезопродукции по данным теста Ширмера I: правый глаз 25 мм, левый глаз 1 мм, при этом рефлекторный компонент обоих глаз был равен нулю, проба Норна оба глаза менее 5 с, эпителий роговицы интактен.

При ультразвуковом исследовании орбит и придаточного аппарата глаза установлено, что структура СЖ справа была гетерогенна, а слева – гетерогенна с гиперэхогенными изменениями, границы органа четкие, капсулу не визуализировали. Продольный и поперечный размеры СЖ находились в пределах нормальных значений. Значение поперечного размера продольного ультразвукового (УЗ) среза прямых глазодвигательных мышц не превышало справа границу нормальных значений. Слева отмечено уменьшение значения поперечного размера продольного УЗ-среза латеральной прямой мышцы. Выявлено расширение продольного УЗ-среза ретробульбарного участка зрительного нерва слева. Структура УЗ-среза жировой клетчатки правого глаза имела гетерогенную

● ***Рисунок 1.*** Биомикроскопическая картина век и конъюнктивы
● ***Figure 1.*** Biomicroscopic view of the eyelids and conjunctiva



Примечание. Стрелками обозначены папилломатозные образования конъюнктивы нижнего века, деформация края нижнего века, новообразованные сосуды.

зернистую структуру. На левом глазу в ретробульбарном пространстве по ходу глазной артерии выявлено наличие множественных линейных трубчатых гиперэхогенных структур, что свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс сосудистых структур по типу ангиита. Единичные аналогичные структуры отмечены и в левой СЖ (*рис. 2*).

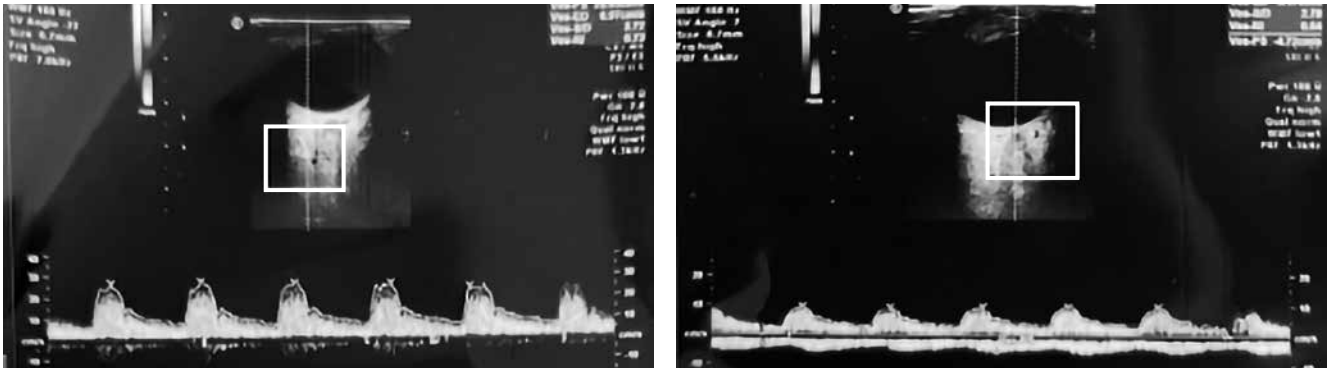
При дуплексном сканировании сосудов глазного яблока и орбиты зафиксировано снижение скорости кровотока в левом глазу по сравнению с правым в центральной артерии сетчатки – 8,24 и 8,81 см/с, глазной артерии – 26,7 и 25,93 см/с, в задних коротких цилиарных артериях – 8,76 и 7,69 см/с соответственно. Гемодинамические параметры слезной артерии левого глаза снижены.

С целью исключения онкологического (в первую очередь аденокарциномы мейбомиевых желез) и/или возможного гранулематозного процесса была проведена биопсия конъюнктивы. В макропрепарате выявлены признаки хронического воспаления с образованием эпителиоидно-клеточных гранулем без признаков некроза и гигантскими клетками Пирогова – Лангханса (патогномоничны для гранулематозных заболеваний), что подтверждало наличие саркоидного процесса в конъюнктиве (*рис. 3*).

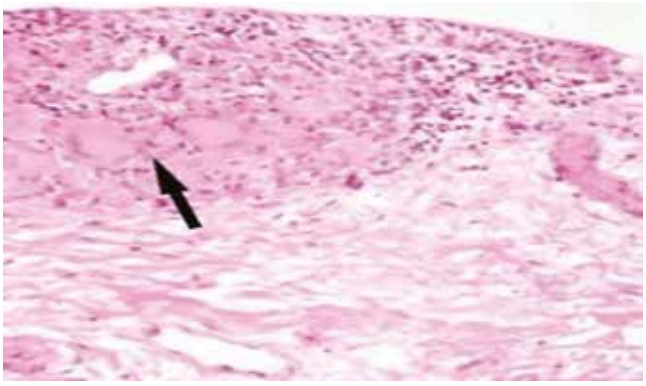
При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки: выявлены признаки пневмофиброза в легких. Очаговых, инфильтративных изменений, признаков лимфоаденопатии не выявлено. КТ-признаков саркоидоза органов грудной клетки не обнаружено. Консультация фтизиатра: на основании отрицательного диаскинтеста и анализа мокроты на туберкулез, взятой трижды, данных, свидетельствующих об активном туберкулезе, не получено. После консультации больной ревматологом для подтверждения саркоидоза назначено дополнительное обследование: определение уровня кальция в суточной моче, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови, иммунологическое исследование. В результате обследования выявлены гиперкальциурия – 10,2 ммоль/сут (норма не более 6,2 ммоль/сут), повышение уровня АПФ в сыворотке крови – 117 ACE unit (норма от 18 до 67 ACE unit). Антинуклеарный фактор на Hep-2 клетках IgG 1/320. Ядерный гранулярный тип свечения. Уровень иммуноглобулинов A, E, G, M находился в пределах нормальных значений. Результаты общего анализа крови: эозинофилия, базофилия, лимфопения, ускоренное СОЭ. На основании проведенного обследования был исключен системный саркоидный процесс, пациентка направлена к офтальмологу для дальнейшей диагностики и динамического наблюдения.

Учитывая полученные данные клинического, функционального, инструментального, гистологического обследования, было выдвинуто предположение

● ***Рисунок 2.*** Эхограммы плоскостного стандартного УЗ-среза и части орбитальных тканей, демонстрирующие вовлечение сосудистых структур по типу ангиита (выделено квадратом)
● ***Figure 2.*** Echograms of the planar standard US-section and part of the orbital tissues, showing the involvement of vascular structures similar to angiitis (highlighted by a square)



● ***Рисунок 3.*** Морфологическая картина конъюнктивы
● ***Figure 3.*** Morphological view of the conjunctiva



Примечание. Стрелкой отмечена гигантская многоядерная клетка Пирогова – Лангханса, окруженная эпителиоидными клетками. Окраска – гематоксилин-эозин, ув. ×100.

о вовлечении СЖ в патологический процесс и развитии поражения глазной поверхности. Для подтверждения саркоидного процесса был установлен профиль экспрессии сигнатурных микроРНК (microRNA, miRNA, miR) с помощью метода обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР, англ. qRT-PCR). По данным литературы были отобраны ассоциации микроРНК: hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663, hsa-miR-6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p, hsa-miR-5000-5p, ответственные за развитие изолированного саркоидоза глаз с вовлечением конъюнктивы, СЖ и увеального тракта [14–17], которые могут являться потенциальными маркерами саркоидного процесса. У данной пациентки установлена активация экспрессии микроРНК (повышение): hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663, hsa-miR-6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p ($p < 0,05$), подтверждающие диагноз саркоидоза глаз и придаточного аппарата. Как упоминалось ранее, при саркоидозе возможно вовлечение СЖ с последующим развитием синдрома сухого глаза (ССГ) [5, 18–20]. В представленном клиническом наблюдении на это указывали результаты функционального обследования, сонографические признаки: выявленные множественные линейные трубчатые гиперэхогенные структуры и снижение скорости кровотока в глазной и слезной артериях, а также увеличение экспрессионной активности hsa-miR150-5p ($p < 0,05$).

В данном случае анализ microRNA позволил избежать проведения биопсии СЖ и доказать вовлечение органа в патологический процесс.

С целью профилактики поражения глазной поверхности из-за развития дисфункции СЖ пациентке была назначена местная слезозаместительная терапия препаратами гиалуроновой кислоты, лечение и наблюдение профильного специалиста. Учитывая наличие в анамнезе у пациентки поллиноза, были рекомендованы бесконсервантные препараты. Использование слезозаменителей, содержащих гиалуроновую кислоту, способствует снижению выраженности клинических симптомов, таких как сухость, жжение, раздражение [21]. Выбор этого полимера обусловлен высокими гигроскопическими, мукомиметическими, метаболическими и противовоспалительными свойствами гиалуроновой кислоты, доказанными в многочисленных исследованиях [22–24]. При этом особого внимания заслуживают вязкоэластические свойства (тиксотропность) гиалуроновой кислоты: на открытом глазу и при отсутствии так называемых сдвиговых сил высокомолекулярная гиалуроновая кислота имеет высокую вязкость, обеспечивая хорошую смачиваемость глазной поверхности, стабилизируя слезную пленку. Вместе с тем, при возрастании скорости сдвига, благодаря тиксотропности, вязкость гиалуроновой кислоты резко снижается. Это происходит на фоне мигательных движений, когда скорость сдвига составляет около 20000/с. При этом пациенты не наблюдают затуманивания зрения, характерного для перемещения по роговице вязких растворов [25–30]. В числе таких бесконсервантных препаратов, появившихся в распоряжении офтальмологов в последние годы и хорошо себя зарекомендовавших, следует отметить слезозаменители линейки Оптинол® (производство «Ядран Галенски Лабораторий», Хорватия): Оптинол® Экспресс увлажнение и Оптинол® Глубокое увлажнение, содержащие натриевую соль гиалуроновой кислоты в 0,21 и 0,4% концентрации соответственно. Получены убедительные данные об эффективности этих препаратов при лечении ССГ не только у взрослых, но и детей, что было подтверждено при динамическом наблюдении пациентки [22, 31]. Уже через 1 мес. было достигнуто снижение амплитуды субъективных ощущений, улучшение функциональных показателей: возрастание показателей пробы Норна до 8 с, что свидетельствовало о стабилизации прекорнеальной слезной пленки и незначительном (до 3 мм) увеличении слезопродукции по данным теста Ширмера I.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные особенности клинического течения изолированного саркоидоза органа зрения свидетельствуют о потенциальной полиморфности клинической картины с возможностью поражения различных структур глаза и придаточного аппарата. Офтальмологические проявления при саркоидозе могут быть первым и единственным признаком патологического процесса. Предположить и подтвердить диагноз саркоидоза органа зрения в данном случае позволили данные анамнеза (длительная медикаментозная терапия с отсутствием адекватного ответа на лечение), биомикроскопии (нетипичные гигантские папилломатозные образования конъюнктивы), УЗ-исследование (наличие множественных линейных трубчатых гиперэхогенных структур, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс сосудов III порядка по типу ангиита), результаты биопсии конъюнктивы (эпителиоидно-клеточные гранулемы без признаков некроза с наличием гигантских клеток Пирогова – Лангханса).

Особенность данного клинического наблюдения заключается в изолированной форме саркоидоза, подтвердить который позволил анализ уровня экспрессии microRNA: hsa-miR-455-3p, hsa-miR-4663,

hsa-miR-6806-3p, hsa-miR-450b-5p, hsa-miR-6716-3p. Повышенный уровень экспрессии hsa-miR150-5p позволил подтвердить возможность развития дакриоаденита еще до начала клинических проявлений и исключить проведение биопсии СЖ. Полученные данные диктуют необходимость проведения дальнейших исследований в области эпигенетики, которые позволят использовать microRNA в качестве неинвазивных диагностических маркеров. Учитывая клинико-функциональные результаты обследования при подборе наиболее адекватной топической терапии, руководствовались данными анамнеза и особенностями симптоматических проявлений у конкретного пациента. Отсутствие консерванта, хорошая переносимость и высокая эффективность применения обосновывают целесообразность применения слезозаменителей линейки Оптинол®. Использование слезозаменителей на основе гиалуроновой кислоты целесообразно для купирования субъективных симптомов и снижения риска прогрессирования поражения глазной поверхности.

Поступила / Received 13.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.12.2023
Принята в печать / Accepted 28.12.2023

Список литературы / References

1. Madiq B, Taouti H, Ghazza A, Belghmaidi S, Hajji I, Moutaouakil A. Conjunctival lesions. *Rev Med Interne.* 2021;42(2):140–141. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.08.020.
2. Zina S, Khairallah M, Ben Amor H, Ksiaa I, Hadhri R, Attia S et al. Conjunctival granulomas leading to the diagnosis of systemic sarcoidosis. *J Fr Ophtalmol.* 2022;45(2):e67–e69. https://doi.org/10.1016/j.jfo.2021.06.008.
3. Nagata K, Maruyama K, Sugita S, Fukuchi U, Terada Y, Ishizuka A et al. Age differences in sarcoidosis patients with posterior ocular lesions. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(4):257–262. https://doi.org/10.3109/09273948.2013.855796.
4. Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(3):160–169. https://doi.org/10.1080/09273940902818861.
5. Sève P, Jamilloux Y, Tilikete C, Gerfaud-Valentin M, Kodjikian L, El Jammal T. Ocular Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(5):673–688. https://doi.org/10.1055/s-0040-1710536.
6. Эксаренко ОВ, Харлап СИ, Сафонова ТН, Вашкулатова ЭА. Изменение слезной железы при саркоидозе по результатам пространственного ультразвукового цифрового исследования. *Вестник офтальмологии.* 2013;129(1):10–15. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2013/1/030042-465X201312.
   Eksarenko OV, Kharlap SI, Safonova TN, Vashkulatova EA. Lacrimal gland changes in sarcoidosis according to the results of spatial digital ultrasonography. *Vestnik Oftalmologii.* 2013;129(1):10–15. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2013/1/030042-465X201312.
7. Бровкина АФ. *Болезни орбиты.* М.: Медицина; 1993. 238 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/010003_000061_b4de67f500a296c62649b2dd6decaf9f/.
8. Singh S, Selva D. Non-infectious Dacryoadenitis. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(2):353–368. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.05.011.
9. Philip AM, Fernandez-Santos CC, Ramezani K, Dolinko AH, Manhapra A, Look-Why S et al. Ocular Mucus Membrane Pemphigoid: A Primary Versus Secondary Entity. *Cornea.* 2023;42(3):280–283. https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003056.
10. Седышев СХ, Васильев ВИ. Саркоидоз в практике ревматолога. *РМЖ.* 2009;(3):156. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sarkoidoz_v_praktike_revmatologa/.
    Sedyshev SH, Vasil'ev V. Sarcoidosis in the practice of a rheumatologist. *RMJ.* 2009;(3):156. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sarkoidoz_v_praktike_revmatologa/.
11. Dal Lago L, Sarrand J, Woff E, Awada A, Vouche M. Sarcoidosis Versus Lymphoma? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(3):002250. https://doi.org/10.12890/2021_002250.
12. Сафонова ТН, Зайцева ГВ, Логинов ВИ, Бурденный АМ, Лукина СС. Взаимосвязь полиморфизмов гена TRIM21 с тяжестью сухого кератоконъюнктивита при ревматоидном артрите и болезни Шегрена. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5):192–198. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2019/20010/10042465X2019052192.
    Safonova TN, Zaitseva GV, Loginov VI, Burdennyy AM, Lukina SS. Association of polymorphisms of the TRIM21 gene with the severity of dry keratoconjunctivitis in rheumatoid arthritis and Sjogren's disease. *Vestnik Oftalmologii.* 2019;135(5):192–198. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-oftalmologii/2019/20010/10042465X2019052192.
13. Сафонова ТН, Сурнина ЗВ, Зайцева ГВ, Бурденный АМ, Логинов ВИ. Изучение роли полиморфных маркеров *rs1478604, rs2292305, rs2228262* гена *THBS1* в развитии сухого кератоконъюнктивита при синдроме Шегрена. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020;169(5):640–643. Режим доступа: https://iramn.ru/journals/bbm/2020/5/5045/.
    Safonova TN, Surnina ZV, Zaitseva GV, Burdenny AM, Loginov VI. Studying the role of polymorphic markers *rs1478604, rs2292305, rs2228262* in *THBS1* gene in damaging corneal nerve fibers in autoimmune dry eye syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2020;169(5):640–643. (In Russ.) Available at: https://iramn.ru/journals/bbm/2020/5/5045/.
14. Arger NK, O'Connor B, Koth LL. Molecular profiling in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(5):562–567. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000716.
15. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(10):1418–1422. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313356.
16. Ascoli C, Huang Y, Schott C, Turturice BA, Metwally A, Perkins DL, Finn PW. A Circulating MicroRNA Signature Serves as a Diagnostic and Prognostic Indicator in Sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(1):40–54. https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0207OC.
17. Saito S, Keino H, Takasaki I, Abe S, Kohno H, Ichihara K et al. Comparative Analysis of Serum microRNA in Diagnosed Ocular Sarcoidosis versus Idiopathic Uveitis with Ocular Manifestations of Sarcoidosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10749. https://doi.org/10.3390/ijms231810749.
18. Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N et al. Comprehensive miRNA Analysis Using Serum from Patients with Noninfectious Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(11):4. https://doi.org/10.1167/iovs.61.11.4.
19. Liu B, Zhao L, Wei Y, Chen S, Bian L, Guo D et al. MicroRNA expression profile of Lacrimal Glands in rabbit autoimmune dacryoadenitis model. *Int J Med Sci.* 2020;17(17):2879–2887. https://doi.org/10.7150/ijms.50248.
20. Сафонова ТН, Харлап СИ, Эксаренко ОВ. Ультразвуковые предикторы формирования синдрома сухого глаза при саркоидозе. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2019;100(4):186–191. https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-4-186-191.
    Safonova TN, Kharlap SI, Eksarenko OV. Ultrasonic Predictors of Dry Eye Syndrome in Sarcoidosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2019;100(4):186–191. (In Russ.) https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-4-186-191.
21. Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(3):325–334. https://doi.org/10.1517/14656566.2010.518612.
22. Бржеский ВВ, Голубев СЮ, Бржеская ИВ, Попов ВЮ. Новые возможности слезозамещающей терапии у больных с синдромом сухого глаза различного генеза. *Офтальмология.* 2019;16(2):244–251. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-244-251.
    Brzheskiy VV, Golubev SYu, Brzheskaja IV, Popov VYu. New Possibilities of Tear Replacement Therapy in Patients with Dry Eye Syndrome of Various Origins. *Oftalmologiya.* 2019;16(2):244–251. (In Russ.) https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-244-251.
23. Бржеский ВВ, Егорова ГБ, Егоров ЕА. *Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. Режим доступа: https://www.geotar.ru/lots/NF0000344.html.
24. Bischoff G. *Drug Report.* 2010;4(2):1–12. Available at: https://elojoseco.com/wp-content/uploads/2015/01/Thieme-Drug-Report-2010_A4_en_LR.pdf.
25. Lievens C, Berdy G, Douglass D, Montaquila S, Lin H, Simmons P et al. Evaluation of an enhanced viscosity artificial tear for moderate to severe dry eye disease: A multicenter, double-masked, randomized 30-day study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019;42(4):443–449. https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.12.003.
26. Chiambaretta F, Doan S, Labetoulle M, Rocher N, El Fekih L, Messaoud R et al. A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(1):1–9. https://doi.org/10.5301/ejo.5000836.
27. Gomesa JAP, Santo RM. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: A review. *Ocul Surf.* 2019;17(1):9–19. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.11.003.

28. Essaa L, Laughtonb D, Wolffsohn JS. Can the optimum artificial tear treatment for dry eye disease be predicted from presenting signs and symptoms? *Cont Lens Anterior Eye*. 2018;41(1):60–68. https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.07.007.
29. Бржеский ВВ. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. *Клиническая офтальмология*. 2018;(1):13–19. https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-1-13-19.
Brzheskiy VV. Algorithm of selecting the tear replacement therapy in ambulatory practice. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2018;(1):13–19. (In Russ.) https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-1-13-19.
30. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22(7):640–650. https://doi.org/10.1097/00003226-200310000-00008.
31. Бржеский ВВ, Горбачевская ИН, Голубев СЮ. Новые препараты гиалуроновой кислоты в лечении детей с синдромом сухого глаза. *Офтальмология*. 2021;18(1):129–135. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-129-135.
Brzheskiy VV, Gorbachevskaya IN, Golubev SY. New Hyaluronic Acid Preparations in the Treatment of Children with Dry Eye Syndrome. *Oftalmologiya*. 2021;18(1):129–135. (In Russ.) https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-129-135.

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:

Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б; safotat@mail.ru
Зайцева Галина Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б; privezentseva.galya@mail.ru

Information about the authors

Tatiana N. Safonova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; safotat@mail.ru
Galina V. Zaytseva, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; privezentseva.galya@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-078

Оригинальная статья / Original article

Обоснование фармакологической коррекции состояния глазной поверхности при постковидном синдроме

Н.П. Кинтюхина, https://orcid.org/0000-0002-2740-2793, natakint@yandex.ru
Т.Н. Сафонова, https://orcid.org/0000-0002-4601-0904, safotat@mail.ru
Г.В. Зайцева✉**,** https://orcid.org/0000-0001-8575-3076, privezentseva.galya@mail.ru
Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А,Б

Резюме
Введение. Оксидативный стресс является фактором патогенеза постковидных микроциркуляторных нарушений конъюнктивы. Препараты антиоксидантной защиты представлены витаминно-минеральными комплексами и глазными каплями, защищающими клетки от свободно-радикального окисления. К ним относится таурин.
Цель. Оценить эффективность влияния таурина на состояние микроциркуляторного русла конъюнктивы, а также репаративные свойства таурина при постковидном синдроме.
Материал и методы. В исследование включен 41 пациент (82 глаза) в постковидном периоде (более 12 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции), разделенных на 2 группы. Обследование состояло из клинического осмотра, функциональных тестов (тест Ширмера, проба Норна, тесты с витальными красителями), лазерной допплеровской флоуметрии. Лечение: инстилляции 0,1%-й гиалуроновой кислоты, декспантенола. Пациенты 1-й группы дополнительно получали 4%-й таурин 3 раза в день.
Результаты и обсуждение. Эффективность терапии оценивали через 1, 3 и 6 мес. Контроль за состоянием роговицы проводили еженедельно в течение месяца. Результаты: улучшение клинико-функциональных (снижение индекса OSDI, уменьшение гиперемии конъюнктивы, восстановление эпителия роговицы) и инструментальных показателей (возрастание скорости кровотока в сосудах бульбарной конъюнктивы) у пациентов 1-й группы установлено через 1 нед. и 1 мес., с сохранением результатов к 6-му мес.; у пациентов 2-й группы (с менее выраженной динамикой) – через 2 нед. и 3 мес. и умеренным угнетением напряженности функционирования регуляторных систем микроциркуляции к 6-му мес. наблюдения.
Выводы. Благодаря цитопротективному и репаративному действию на глазную поверхность, улучшению основных показателей микроциркуляции, препарат может быть рекомендован к применению у пациентов с нарушением микроциркуляции конъюнктивы и наличием эпителиопатии роговицы при постковидном синдроме.

Ключевые слова: таурин, лазерная допплеровская флоуметрия, оксидативный стресс, нарушения микроциркуляции конъюнктивы, эпителиопатия роговицы

Для цитирования: Кинтюхина НП, Сафонова ТН, Зайцева ГВ. Обоснование фармакологической коррекции состояния глазной поверхности при постковидном синдроме. *Медицинский совет*. 2024;18(5):254–259. https://doi.org/10.21518/ms2024-078.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Substantiation of pharmacological correction of the condition of the ocular surface in postcovid syndrome

Natalia P. Kintyukhina, https://orcid.org/0000-0002-2740-2793, natakint@yandex.ru
Tatiana N. Safonova, https://orcid.org/0000-0002-4601-0904, safotat@mail.ru
Galina V. Zaitseva✉**,** https://orcid.org/0000-0001-8575-3076, privezentseva.galya@mail.ru
Krasnov Research Institute of Eye Disease, 11 A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russia

Abstract
Introduction. Oxidative stress is a factor in the pathogenesis of postcovid microcirculatory conjunctival disorders. Antioxidant protection preparations are represented by vitamin and mineral complexes and drops that protect cells from free radical oxidation. These include taurine, the active ingredient of which is taurine.
Aim. To evaluate the effectiveness of the effect on the state of the microcirculatory bed of the conjunctiva and the reparative properties of the drug taurine in postcovid syndrome.
Material and methods. The study included 41 patients (82 eyes), in the postcovid period (more than 12 months after the coronavirus infection), divided into 2 groups. The examination consisted of: clinical examination, functional tests (Schirmer test, Norn test, vital dye tests), laser Doppler flowmetry. Treatment: instillation of 0.1% hyaluronic acid, dexpanthenol. Group 1 patients additionally received 4% taurine 3 times a day.
Results and discussion. The effectiveness of therapy was evaluated after 1, 3 and 6 months. The condition of the cornea was monitored weekly for a month. Results: improvement of clinical and functional (decrease in OSDI index, reduction of conjunctival hyperemia, restoration of corneal epithelium) and instrumental indicators (increase in blood flow velocity in vessels of bulbar conjunctiva)

© Кинтюхина НП, Сафонова ТН, Зайцева ГВ, 2024

in group 1 patients was established after 1 week and 1 month, with preservation of results by 6 months; in patients of group 2 (with less pronounced dynamics) – after 2 weeks and 3 months and moderate suppression of the intensity of the functioning of the regulatory systems of microcirculation by the 6th month of follow-up. Conclusions: due to the cytoprotective and reparative effect on the ocular surface, improvement of the main indicators of microcirculation, the drug can be recommended for use in patients with impaired microcirculation of the conjunctiva and the presence of corneal epitheliopathy in postcovid syndrome.

Keywords: taurine, laser Doppler flowmetry, oxidative stress, conjunctival microcirculation disorders, corneal epitheliopathy

For citation: Kintyukhina NP, Safonova TN, Zaitseva GV. Substantiation of pharmacological correction of the condition of the ocular surface in postcovid syndrome. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(5):254–259. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-078.

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

ВВЕДЕНИЕ

Результаты исследований последних двух десятилетий позволяют рассматривать процессы свободнорадикального окисления как важные и необходимые звенья метаболизма, нарушение регуляции которого является ранним универсальным механизмом повреждения, лежащим в основе развития различных заболеваний. В процессе свободнорадикального окисления, который является естественным физиологическим процессом, постоянно протекающим в организме, происходит образование активных форм кислорода (АФК). АФК – это сигнальная система, участвующая в ключевых регуляторных механизмах живой клетки. Являясь многокомпонентной системой, она обеспечивает передачу внешнего сигнала к клеточному ядру с последующей активацией трансляции и синтезом белков. Однако повышенные количества АФК представляют собой повреждающий фактор для клеточных структур [1].

Свободнорадикальный механизм повреждения плазматических, митохондриальных и ядерных мембран, ядерного и митохондриального генома, липопротеинов крови приводит к повреждению сосудов и гистогематических барьеров, что играет важную роль в патогенезе наиболее распространенных заболеваний воспалительной, токсической и аутоиммунной природы. К настоящему времени патогенетическая роль АФК выявлена для более чем сотни заболеваний человека [2].

Патогенез развития некоторых офтальмологических заболеваний связан с образованием свободных радикалов, вызывающих активацию оксидативного стресса. Коррекция антиоксидантных систем имеет важное клиническое значение. Фармакологические препараты, которые применяют на практике в качестве антиоксидантной защиты, представлены различными витаминно-минеральными комплексами и лекарственными формами в виде глазных капель, способных защищать клетки от свободнорадикального окисления. Механизмы действия антиоксидантов многообразны и направлены на различные звенья свободнорадикального процесса. АФК и продукты перекисного окисления липидов способствуют избыточной выработке и высвобождению ряда провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей, интерлейкина-1, интерлейкина-6) и медиаторов воспаления (гистамина, брадикинина, серотонина), производных арахидоновой кислоты (лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов). Избыточное образование свободных радикалов кислорода является одним из ведущих механизмов в патогенезе вирусных заболеваний, в частности COVID-19 [3].

Генерирование АФК определяет мутагенез и протеолитическую активность вируса, цитолитический эффект вирусной инфекции, деструкцию капиллярной сети и стенок капилляров, развитие отека в органах-мишенях [4, 5].

В предыдущих исследованиях нами была показана повреждающая роль коронавирусной инфекции микроциркуляторного русла конъюнктивы, которая может проявляться спустя несколько месяцев после перенесенного заболевания в виде периодического покраснения глаза, ощущения жжения, сухости и дискомфорта [6].

В 2020 г. в Великобритании была предложена классификация постковидных состояний:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 нед.);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 нед.);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 нед., не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

В дополнение к вышеуказанным клиническим определениям было также предложено ввести термин «долгий COVID, включающий период симптоматики от 4 нед. и выше» [7].

Лечение пациентов при постковидном синдроме, у которых диагностированы микроциркуляторные нарушения, должно быть продолжительным и регулярным в зависимости от достижения клинического эффекта, а фармакологическая реабилитация включать применение антиоксидантных препаратов как на системном, так и на локальном уровнях.

К группе антиоксидантных средств местного действия относится препарат таурин – ß-аминокислота, которая находится в клетках организма и обладает цитопротективным свойством [8]. Механизм антиоксидантного действия таурина складывается из связывания цитотоксических метаболитов (H2 O2, OH-, O-, Cl-), мембраностабилизации (предотвращение окислительного повреждения мембранных фосфолипидов), осморегуляции (поддержание оптимального тургора клеточных мембран), регуляции роста и дифференцировки клеток за счет стимулирующего процесса биосинтеза белков [9, 10].

Помимо вышеперечисленных свойств, фармакологическое действие таурина направлено на улучшение энергетических процессов, ускорение процессов

репарации при заболеваниях дистрофического характера и сопровождающихся значительным нарушением метаболизма тканей глаза. За счет нормализации функции клеточных мембран, сохранения электролитного состава цитоплазмы и накопления калия и кальция происходит улучшение проведения нервного импульса.

Цель – оценить эффективность влияния таурина на состояние микроциркуляторного русла конъюнктивы, а также репаративные свойства таурина при постковидном синдроме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288).

В исследование был включен 41 пациент (82 глаза), 24 женщины (48 глаз) и 17 мужчин (34 глаза), средний возраст – 65,7 ± 4,1 года с постковидным синдромом, которые были произвольно, последовательно разделены на 2 группы в зависимости от применяемой терапии. Гендерный и возрастной состав групп был идентичен. В 1-ю группу вошел 21 пациент (42 глаза), во 2-ю группу – 20 пациентов (40 глаз).

Критерии включения пациентов в исследование: жалобы на периодическое покраснение, дискомфорт и сухость глаз за последние 6 мес. при отсутствии местной и системной терапии в течение последнего месяца. Критерии исключения: наличие острых воспалительных заболеваний переднего отдела глаза. Всем пациентам проведено стандартное и дополнительное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза. Дополнительное обследование заключалось в проведении анкетирования «OSDI» (Ocular Surface Disease Index), оценке гиперемии конъюнктивы с помощью щелевой лампы Mediworks Dixion S350 (Китай), теста Ширмера I, пробы Норна, определении степени окрашивания роговицы и конъюнктивы флуоресцеином и лиссаминовым зеленым по Оксфордской шкале и объективной оценке микроциркуляторного русла сосудов бульбарной конъюнктивы методом лазерной допплеровской флуометрии (ЛДФ) по стандартной методике (анализатор периферического кровотока и лимфотока «ЛАЗМА МЦ-1», комплекс лазерный диагностический «ЛАЗМА МЦ», Россия) [11–16].

Лечение пациентов 1-й группы состояло из инстилляций 4%-го таурина 3 раза в день и слезозаменителя с 0,1% гиалуроновой кислотой и декспантенолом 3 раза в день. Пациенты 2-й группы применяли слезозаменитель с 0,1%-й гиалуроновой кислотой и декспантенолом 3 раза в день.

Мониторинг эффективности терапии осуществляли через 1, 3 и 6 мес. Контроль за состоянием роговицы осуществляли еженедельно в течение месяца.

Статистическую обработку данных проводили с применением программы «GraphPad Software» (Boston, USA). Статистически достоверными считали различия при вероятности ошибки равной или менее 5% ($p \leqslant 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе обследования среди пациентов 1-й группы у 26% (11 глаз), а у пациентов 2-й группы в 20% (8 глаз) случаев было установлено наличие эпителиопатии роговицы 1-й степени, которое оценивали по Оксфордской шкале в 1 балл.

Результаты анкетирования и клинико-функционального обследования пациентов на всех этапах мониторинга представлены в *таблице*.

Через месяц в обеих группах у пациентов был отмечен статистически значимый рост времени разрыва слезной пленки и снижение числа баллов при анкетировании «OSDI». Кроме того, у пациентов 1-й группы было зафиксировано уменьшение гиперемии бульбарной конъюнктивы.

Степень окрашивания роговицы и конъюнктивы в 1-й и 2-й группах пациентов составила 1 (0; 4) балл (*рис. 1*).

На фоне проводимой терапии у всех пациентов 1-й группы уже к концу 1-й нед. было отмечено восстановление эпителия роговицы, тогда как у 3 пациентов (37%) 2-й группы было зафиксировано лишь уменьшение площади поражения эпителия. Мониторинг состояния эпителия роговицы показал постепенное восстановление эпителия роговицы у пациентов 2-й группы, которое завершилось в 100% случаев ко 2-й нед. наблюдения. Как показывают исследования ряда авторов, высокий репаративный

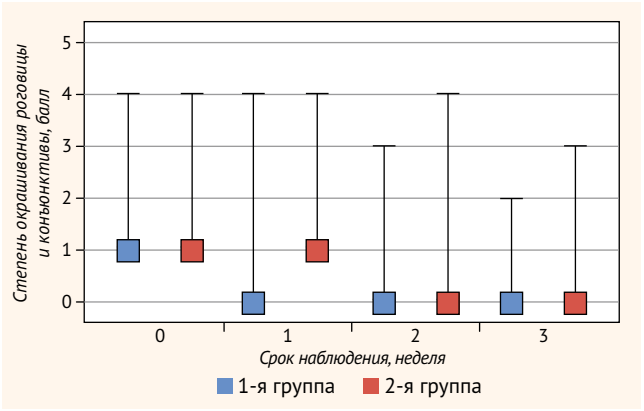
● ***Таблица.*** Данные анкетирования и клинико-функционального обследования пациентов в динамике
● ***Table.*** Survey data and clinical and functional examination of patients in dynamics

Параметр	Этапы мониторинга, мес.							
	До лечения		1		3		6	
	1-я группа, n = 42	2-я группа, n = 40	1-я группа, n = 42	2-я группа, n = 40	1-я группа, n = 42	2-я группа, n = 40	1-я группа, n = 42	2-я группа, n = 40
Гиперемия конъюнктивы, M ± SD, %	21,3 ± 5,5	22,6 ± 4,7	11,1 ± 3,9	17,5 ± 4,2	9,9 ± 2,3	14,2 ± 5,4	7,2 ± 1,1	10,3 ± 2,8
Тест Ширмера I, M ± SD, мм	7,8 ± 3,2	8,1 ± 2,5	14,3 ± 5,3	10,8 ± 3,7	15,2 ± 6,2	12,4 ± 4,1	14,8 ± 5,3	10,9 ± 3,8
Проба Норна, M ± SD, с	5,2 ± 1,3	6,6 ± 1,1	12,9 ± 4,8	9,3 ± 3,2	13,8 ± 4,6	11,6 ± 2,4	12,1 ± 2,2	10,7 ± 3,6
OSDI, Me (25%;75%), баллы	28 (15; 36)	26 (12; 34)	15 (10; 26)	22 (10; 30)	10 (6; 20)	18 (8; 24)	8 (4;16)	14 (6; 26)

Примечание. M ± SD – среднее и стандартное отклонение, Me (25%;75%) – медиана и межквартильный интервал (25–75-й процентиль).

● ***Рисунок 1.*** Степень изменения окрашивания эпителия роговицы в динамике за первый месяц наблюдения у пациентов обеих групп (p ⩽ 0,05)

● ***Figure 1.*** The degree of change in corneal epithelial staining in dynamics during the first month of follow-up in patients of both groups (p ⩽ 0.05)



потенциал таурина связан с его способностью ингибировать активность ферментов, продуцирующих АФК, включая ксантиноксидазу и НАДФ-оксидазу [17–23]. В том числе, взаимодействуя с факторами транскрипции (Nrf2 и NF-κB) и индуцируя ферменты антиоксидантной защиты, таурин может поддерживать оптимальный окислительно-восстановительный статус клеток [24–27].

При инструментальном исследовании микроциркуляции кровотока бульбарной конъюнктивы методом ЛДФ у всех пациентов до лечения определили показатели средней перфузии М (перфузионная единица, п. е.), ее среднего колебания σ (п. е.) и коэффициента вариации K_v (%) (*рис. 2*).

При этом в 1-й группе пациентов было выявлено типовое нарушение периферического кровообращения – венозный застой – с угнетением напряженности функционирования регуляторных систем умеренной степени выраженности (повышение М на 20,04%, понижение σ и K_v на 22,12 и 23,91% соответственно).

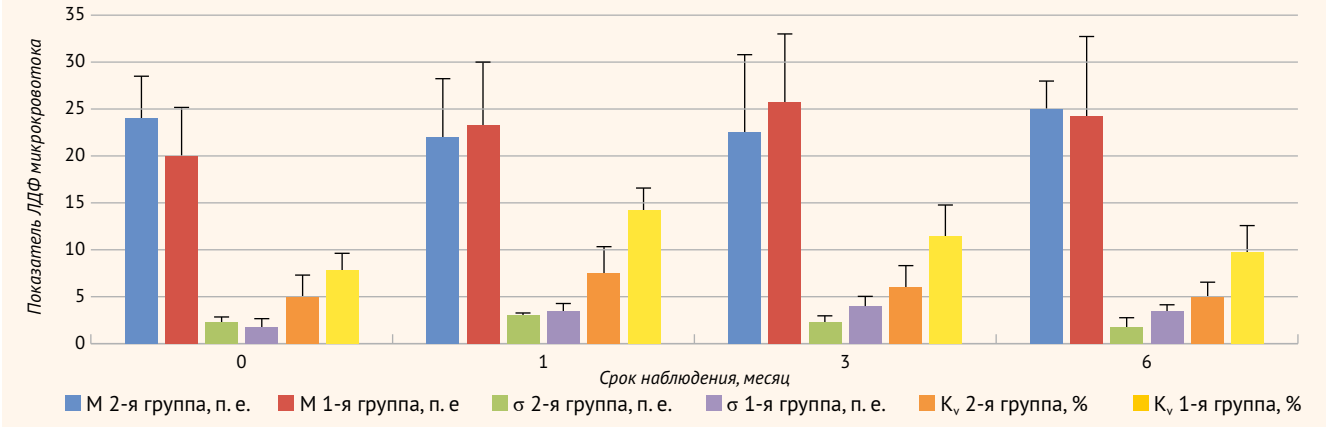
Положительная динамика клинико-функциональных показателей соответствовала оптимизации состояния микроциркуляторного русла у пациентов 1-й группы. Она характеризовалась выраженной активацией напряженности функционирования регуляторных систем (σ и K_v возросли на 22,92 и 43,45% соответственно). Полученные результаты подтверждают свойства таурина, описанные О.Н. Басалай, как регулятора метаболизма [28].

У пациентов 2-й группы также увеличились показатели σ (на 21,43%) и K_v (на 21,95%). На этапе мониторинга 3 мес. от начала лечения по данным ЛДФ у пациентов 1-й группы выявили увеличение значений σ на 47,73% и K_v – на 48,31%.

У пациентов 2-й группы установлено понижение σ на 45,24%, K_v – на 25,61%.

● ***Рисунок 2.*** Динамика показателей микроциркуляции бульбарной конъюнктивы в 1-й и 2-й группах пациентов

● ***Figure 2.*** Dynamics of microcirculation of the bulbar conjunctiva in groups 1 and 2 of patients



● ***Рисунок 3.*** Динамика биомикроскопической картины бульбарной конъюнктивы пациента 1-й группы. Сроки наблюдения 6 месяцев

● ***Figure 3.*** Dynamics of biomicroscopic picture of bulbar conjunctiva of group 1 patient. The observation period is 6 months



● ***Рисунок 4.*** Динамика биомикроскопической картины бульбарной конъюнктивы пациента 2-й группы. Сроки наблюдения 6 месяцев

● ***Figure 4.*** Dynamics of the biomicroscopic picture of the bulbar conjunctiva of the patient of group 2. The observation period is 6 months





Через 6 мес. от начала терапии при биомикроскопии переднего отрезка глаза у пациентов 1-й группы выявлено уменьшение гиперемии бульбарной конъюнктивы (*рис. 3*).

У пациентов 2-й группы значимых изменений через 6 мес. зафиксировано не было (*рис. 4*).

Таким образом, комплексная медикаментозная терапия, включавшая 4%-й таурин, сопровождается достоверным улучшением микроциркуляции, регрессией застойных явлений в микроциркуляторном русле, а также ускорением процессов восстановления эпителия глазной поверхности [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение глазных капель таурин у пациентов, имеющих микроциркуляторные нарушения, приводит к балансу окислительно-восстановительных процессов и оказывает цитопротективное и репаративное действие на глазную поверхность, что позволяет рекомендовать препарат к использованию при постковидном синдроме.

Поступила / Received 29.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2024
Принята в печать / Accepted 28.02.2024

Список литературы / References

1. Улащик ВС. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2013;90(1):60–69. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoj-kultury/2013/1/030042-87872013111?clear_cache=Y.
Ulashchik VS. Active oxygen species, antioxidants, and the action of therapeutic physical factors. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury.* 2013;90(1):60–69. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoj-kultury/2013/1/030042-87872013111?clear_cache=Y.
2. Шанин ЮН, Шанин ВЮ, Зиновьев ЕВ. *Антиоксидантная терапия в клинической практике.* СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003. 128 с. Режим доступа: https://www.mmbook.ru/catalog/arhiw/100937-detail.
3. Safonova TN, Zaitseva GV. Pathogenetic mechanisms of dry eye syndrome in a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(3):e0306. https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0306.
4. Донцов ВИ, Крутько ВН, Мрикаев БМ, Уханов СВ. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. В: Крутько ВН. (ред.) *Информатика здоровья и долголетия: Сборник трудов ИСА РАН.* М.: УРСС; 2006. С. 85–96. Режим доступа: https://studylib.ru/doc/2193956/aktivnye-formy-kisloroda-kak-sistema--znachenie-v.
5. Дубинина ЕЕ. *Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение): физиологические и клинико-биохимические аспекты.* СПб.: Медицинская пресса; 2006. 397 с. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=qkpvrf.
6. Сафонова ТН, Зайцева ГВ, Кинтюхина НП. Влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на микроциркуляцию в конъюнктиве. *Медицинский совет.* 2022;16(14):206–211. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-206-211.
Safonova TN, Zaitseva GV, Kintyukhina NP. The effect of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus on microcirculation in the conjunctiva. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):206–211. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-206-211.
7. Greenhalgh T, Sivan M, Delaney B, Evans R, Milne R. Long COVID-an update for primary care. *BMJ.* 2022;378:e072117. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072117.
8. Rosa FT, Freitas EC, Deminice R, Jordao AA, Marchini JS. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Nutr.* 2014;53(3):823–830. https://doi.org/10.1007/s00394-013-0586-7.
9. Schaffer SW, Shimada-Takaura K, Jong CJ, Ito T, Takahashi K. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart. *Amino Acids.* 2016;48(2):549–558. https://doi.org/10.1007/s00726-015-2110-2.
10. Hultman K, Alexanderson C, Mannerås L, Sandberg M, Holmäng A, Jansson T. Maternal taurine supplementation in the late pregnant rat stimulates postnatal growth and induces obesity and insulin resistance in adult offspring. *J Physiol.* 2007;579(Pt 3):823–833. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.124610.
11. Сафонова ТН, Зайцева ГВ, Кинтюхина НП, Медведева ЕС. *Способ коррекции микроциркуляторных нарушений при постковидном синдроме.* Патент RU 2791660 C1, 13.03.2023. Режим доступа: https://findpatent.ru/patent/279/2791660.html.
12. Сафонова ТН, Атькова ЕЛ, Кинтюхина НП, Резникова ЛВ. Современные методы исследования морфофункционального состояния век при дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5):276–281. https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051276.
Safonova TN, At'kova EL, Kintyukhina NP, Reznikova LV. Modern methods of evaluating the morphological and functional state of the eyelids in chronic blepharitis. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;134(5):276–281. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051276.
13. Luck JC, Kunselman AR, Herr MD, Blaha CA, Sinoway LI, Cui J. Multiple Laser Doppler Flowmetry Probes Increase the Reproducibility of Skin Blood Flow Measurements. *Front Physiol.* 2022;(13):876633. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.876633.
14. Mauritzon S, Ginstman F, Hillman J, Wårdell K. Analysis of laser Doppler flowmetry long-term recordings for investigation of cerebral microcirculation during neurointensive care. *Front Neurosci.* 2022;(16):1030805. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1030805.
15. Guven G, Dijkstra A, Kuijper TM, Trommel N, van Baar ME, Topeli A et al. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler perfusion imaging for tissue perfusion measurement. *Microcirculation.* 2023;30(1):e12795. https://doi.org/10.1111/micc.12795.
16. Deegan AJ, Wang RK. Microvascular imaging of the skin. *Phys Med Biol.* 2019;64(7):07TR01. https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab03f1.

17. Surai PF, Earle-Payne K, Kidd MT. Taurine as a Natural Antioxidant: From Direct Antioxidant Effects to Protective Action in Various Toxicological Models. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(12):1876. https://doi.org/10.3390/antiox10121876.
18. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(2):532–553. https://doi.org/10.1159/000485089.
19. Schaffer SW, Ito T, Azuma J. Clinical significance of taurine. *Amino Acids.* 2014;46(1):1–5. https://doi.org/10.1007/s00726-013-1632-8.
20. Park SH, Lee H, Park K, Kim HW, Lee DH, Park T. Taurine-induced changes in transcription profiling of metabolism-related genes in human hepatoma cells HepG2. *Adv Exp Med Biol.* 2006;(583):119–128. https://doi.org/10.1007/978-0-387-33504-9_12.
21. Ramila KC, Jong CJ, Pastukh V, Ito T, Azuma J, Schaffer SW. Role of protein phosphorylation in excitation-contraction coupling in taurine deficient hearts. *Am J Physiol.* 2015;308(3):H232-H239. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00497.2014.
22. Ito T, Miyazaki N, Schaffer S, Azuma J. Potential anti-aging role of taurine via proper protein folding: a study from taurine transporter knockout mouse. *Adv Exp Med Biol.* 2015;(803):481–487. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15126-7_38.
23. Jong CJ, Ito T, Schaffer SW. The ubiquitin-proteasome system and autophagy are defective in the taurine-deficient heart. *Amino Acids.* 2015;47(12):2609–2622. https://doi.org/10.1007/s00726-015-2053-7.
24. Trachtman H, Futterweit S, Maesaka J, Valderrama E, Fuchs A, Tarectecan AA et al. Taurine ameliorates chronic streptozocin-in duced diabetic nephropathy in rats. *Am J Physiol.* 1995;269(3 Pt 2):F429–F438. https://doi.org/10.1152/ajprenal.1995.269.3.F429.
25. Ikubo N, Saito M, Tsounapi P, Dimitriadis F, Ohmasa F, Inoue S et al. Protective effect of taurine on diabetic rat endothelial dysfunction. *Biomed Res.* 2011;32(3):187–193. https://doi.org/10.2220/biomedres.32.187.
26. Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *MolNutr Food Res.* 2015;59(7):1353–1363. https://doi.org/10.1002/mnfr.201500067.
27. Schaffer SW, Azuma J, Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87(2):91–99. https://doi.org/10.1139/Y08-110.
28. Басалай ОН, Радковец АЮ, Бушма МИ. Таурин: регулятор метаболизма и лекарственное средство. *Медицинские новости.* 2017;(5):3–7. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/taurin-regulyator-metabolizma-i-lekarstvennoe-sredstvo.
Basalaj ON, Radkovets AU, Bushma MI. Taurine: a regulator of metabolism and a drug. *Meditsinskie Novosti.* 2017;(5):3–7. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/taurin-regulyator-metabolizma-i-lekarstvennoe-sredstvo.
29. Safonova TN, Kintyukhina NP. Analyzing the efficacy of conservative versus surgical treatment of chronic mixed blepharitis via laser Doppler flowmetry and interferometry. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(2):e0212. https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0212.
30. Сафонова ТН, Кинтюхина НП, Сидоров ВВ, Гладкова ОВ. *Способ оценки эффективности лечения хронического блефарита методом лазерной допплеровской флоуметрии.* Патент RU 2644699 C1, 13.02.2018. Режим доступа: https://patents.google.com/patent/RU2644699C1/ru.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.Н. Сафонова**
Написание текста – **Н.П. Кинтюхина**
Обзор литературы – **Г.В. Зайцева, Т.Н. Сафонова**
Редактирование – **Т.Н. Сафонова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Т.Н. Сафонова, Н.П. Кинтюхина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatiana N. Safonova**
Text development – **Natalia P. Kintyukhina**
Literature review – **Galina V. Zaitseva, Tatiana N. Safonova**
Editing – **Tatiana N. Safonova**
Approval of the final version of the article – **Tatiana N. Safonova, Natalia P. Kintyukhina**

Информация об авторах:

Кинтюхина Наталия Павловна, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А,Б; natakint@yandex.ru
Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А,Б; safotat@mail.ru
Зайцева Галина Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А,Б; privezentseva.galya@mail.ru

Information about the authors:

Natalia P. Kintyukhina, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; natakint@yandex.ru
Tatiana N. Safonova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; safotat@mail.ru
Galina V. Zaitseva, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Pathology of the Lacrimal Apparatus, Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; privezentseva.galya@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-131

Обзорная статья / Review article

Офтальмология

Перспективы применения аминобензойной кислоты в офтальмологической практике

А.В. Корнеева[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-4435-8114, a.korneeva@skolkovomed.com

И.А. Лоскутов[3], https://orcid.org/0000-0003-0057-3338, loskoutigor@mail.ru

[1] ООО «Московская офтальмологическая клиника»; 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, д. 48

[2] Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория ИЦ «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1

[3] Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Аминобензойная кислота – широко распространенное в природе биологически активное вещество, которое имеет обширный спектр терапевтического применения в качестве противовирусного, антибактериального, антиоксидантного, антимутагенного, антикоагулянтного, фибринолитического, иммуномодулирующего, радиопротекторного агента. В качестве индуктора интерферонов она в течение многих лет используется при моно- и комплексной терапии вирусных поражений глаза: конъюнктивитов, кератоконъюнктивитов, кератоувеитов, в т. ч. вызываемых вирусом герпеса (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*), аденовирусами; кератопатий инфекционного, посттравматического и послеоперационного генеза. С учетом имеющихся сведений зарегистрирован и внедрен в клиническую практику новый препарат, действующим веществом которого является 0,007%-ная аминобензойная кислота – Эксинта®. Однако в ходе ряда исследований показана также эффективность аминобензойной кислоты в лечении нейродегенеративных заболеваний глаз за счет снижения интенсивности окислительного повреждения продуктами перекисного окисления липидов, а также повышения активности транспортных аденозинтрифосфатаз в тканях глаза. На основании полученных результатов рекомендовано применение 0,007%-ного раствора аминобензойной кислоты не только для лечения вирусных заболеваний глаза в качестве индуктора интерферона, но и при лечении увеитов, ожогов и травм глаз, при дистрофиях сетчатки, ретинопатиях, после офтальмологических операций, при воспалительных и дистрофических заболеваниях роговицы, при кератопатиях различного генеза, при нарушениях аккомодации и др. В приведенном клиническом примере 0,007%-ная аминобензойная кислота показала свою эффективность при затяжном течении хронического конъюнктивита на фоне низкой эффективности других препаратов, при котором с помощью монотерапии 0,007%-ной аминобензойной кислотой удалось достичь клинического выздоровления.

Ключевые слова: парааминобензойная кислота, иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант, герпетический, аденовирусный кератит, конъюнктивит, заболевания сетчатки, Эксинта®

Для цитирования: Корнеева АВ, Лоскутов ИА. Перспективы применения аминобензойной кислоты в офтальмологической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(5):260–271. https://doi.org/10.21518/ms2024-131.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aminobenzoic acid and prospects of its use in ophthalmology practice

Alina V. Korneeva[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-4435-8114, a.korneeva@skolkovomed.com

Igor A. Loskutov[3], https://orcid.org/0000-0003-0057-3338, loskoutigor@mail.ru

[1] LLC “Moscow Ophthalmology Clinic”; 48, Novoslobodskaya St, Moscow, 127055, Russia

[2] Branch Office of “Hadassah Medical Ltd”; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Territory of the Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia

[3] Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Aminobenzoic acid is a biologically active substance widespread in nature, which has a wide range of therapeutic applications as an antiviral, antibacterial, antioxidant, antimutagenic, anticoagulant, fibrinolytic, immunomodulatory, radioprotective agent. As an interferon inducer it has been used for many years in mono- and complex therapy of viral eye lesions: conjunctivitis, keratoconjunctivitis, keratouveitis, including those caused by the herpes virus (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*), adenoviruses; keratopathies of infectious, post-traumatic and postoperative origin. Taking into account the available information, a new drug has been registered and introduced into clinical practice, the main active ingredient of which is 0.007% aminobenzoic acid – Exinta. However, a number of studies have also shown the effectiveness of aminobenzoic acid in the treatment of neurodegenerative eye diseases by reducing the intensity of oxidative damage by lipid peroxidation products, as well as increasing the activity of transport adenosine triphosphatases in eye tissues. Based on the results obtained, it is recommended to use a 0.007% aminobenzoic acid solution not only for the treatment of viral eye diseases as an interferon

© Корнеева АВ, Лоскутов ИА, 2024

inducer, but also in the treatment of uveitis, burns and eye injuries, retinal dystrophies, retinopathy, after ophthalmological operations, inflammatory and dystrophic diseases of the cornea, for keratopathies of various origins, for accommodation disorders, etc. In the given clinical example, 0.007% aminobenzoic acid showed its effectiveness in the lingering course of chronic conjunctivitis in the background of the low effectiveness of other drugs, where with the help of monotherapy it was possible to achieve clinical recovery.

Keywords: para-aminobenzoic acid, immunomodulator, interferon inducer,. antioxidant, herpetic, adenoviral keratitis, conjunctivitis, retinal diseases, Exinta

For citation: Korneeva AV, Loskutov IA. Aminobenzoic acid and prospects of its use in ophthalmology practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):260–271. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-131.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аминобензойная кислота (парааминобензойная кислота, 4-аминобензойная кислота, n-аминобензойная кислота, 4-аминобензолкарбоновая кислота (ПАБК, PABA) является широко распространенной в природе непротеиногенной аминокислотой, имеющей высокую биологическую значимость. По химическому строению ПАБК – производное бензойной кислоты, содержащее аминогруппу заместитель в параположении (*рис. 1*). ПАБК получила широкое применение в биохимии, медицинской химии, фармацевтике и во многих сферах промышленности. ПАБК относят к группе витаминов В (B_{10}) как известный предшественник фолиевой кислоты и кофермента Q, что открывает широкие возможности для ее применения в медицине [1]. ПАБК и ее производные привлекают внимание ученых вот уже на протяжении столетия и до настоящего времени в связи с их широким спектром биологического действия и низкой токсичностью.

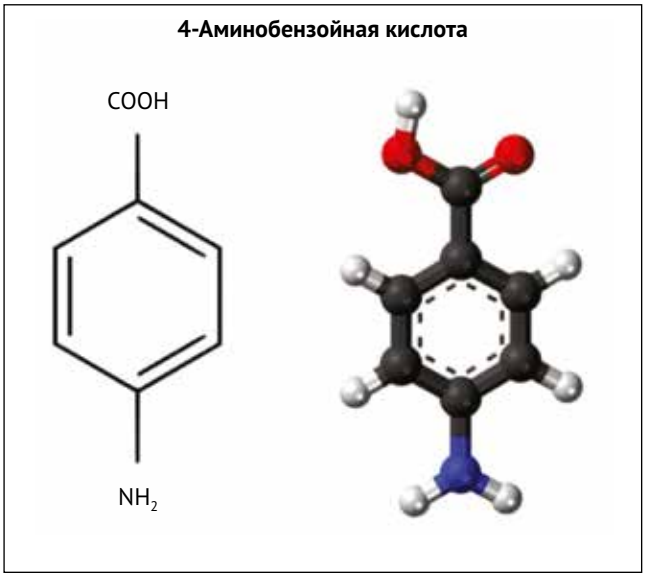
Следует отметить, что у истоков разработки препаратов на основе ПАБК стоял выдающийся советский ученый-генетик, Герой Советского Союза И.А. Рапопорт (1912–1990 гг.), которому была номинирована Нобелевская премия за открытие химического мутагенеза. На основании проведенных в 1939 г. экспериментах на дрозофиле им было установлено, что низкие концентрации ПАБК могут играть роль полимодификационного фактора, способного на фенотипическом уровне активировать широкий диапазон полезных для организмов биологических процессов. Этот уникальный эффект позволяет парааминобензойной кислоте принимать активное участие в улучшении функционирования живых организмов [2].

Позднее, по мере развития науки и прогрессивных технологий ПАБК находила все более широкое применение в области медицины. В исследованиях на млекопитающих, используя способность ПАБК стимулировать отдельные процессы индивидуального развития и усиливать активность ферментов, сниженную в результате воздействия различных повреждающих факторов, ПАБК была выведена на фармацевтический уровень лекарственного препарата.

И.А. Рапопорт был инициатором исследований и разработки нового лекарственного препарата в офтальмологии для терапии пигментного ретинита. С использованием тех же самых концентраций ПАБК в дальнейшем было обосновано значительно более широкое применение ПАБК в офтальмологической практике. В частности, О.Г. Строевой и С.И. Акберовой были проведены исследования, подтверждающие ее антигерпетическую активность [3, 4]. Они были основаны на сопоставлении открытой И.А. Рапопортом способности ПАБК восстанавливать активность фермента ДНКаза, и свойстве этого фермента разрушать ДНК- и РНК-содержащие вирусы, такие как герпес и аденовирусы. В последующих работах было показано, что ПАБК обладает вирулицидным действием и является индуктором интерферона, на чем и основана ее антивирусная активность [2]. Созданный авторами на основании работ И.А. Рапопорта лекарственный препарат получил разрешение Минздрава на медицинское применение. Активность ПАБК в качестве регулятора ключевых защитных и адаптивных систем организма у животных и людей была подтверждена путем проведения комплексных биологических, лабораторных и клинических исследований. Путем регулирования ферментативной активности ПАБК способствует повышению устойчивости организма к неблагоприятным факторам окружающей среды. В качестве индуктора интерферонов она усиливает выработку эндогенных интерферонов, стимулирует

● ***Рисунок 1.*** Химическая формула парааминобензойной кислоты[1]

● ***Figure 1.*** Chemical formula of para-aminobenzoic acid[1]



[1] 4-Аминобензойная кислота. Википедия. Свободная энциклопедия. Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/4-Аминобензойная кислота.

клеточный и гуморальный иммунитет, повышает продукцию цитокинов и титр сывороточных антител, а также выполняет роль регулятора в поддержании гомеостаза нуклеиновых веществ в организме и принимает участие в реализации различных функций, таких как противовирусная, антимикробная, иммуномодулирующая, радиопротекторная и др. [3–6]. ПАБК является биооксидантом, регулятором деления клеток, активатором фибринолиза, обладает антитромботическим действием [6]. Несмотря на то что механизм действия ПАБК до конца не ясен, согласно проведенным клиническим исследованиям было обнаружено, что она способствует ускорению процесса заживления ран на коже и роговице, включая ожоги. Кроме того, этот препарат обладает анальгезирующим эффектом и проявляет противовоспалительное действие [6]. Научное наследие И.А. Рапопорта, безусловно, стимулировало развитие целого направления в лечении заболеваний глаза и открыло перспективы для дальнейших исследований и применения ПАБК в медицинской практике.

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРААМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ КЕРАТИТА И КОНЪЮНКТИВИТА

В последующие годы в ходе ряда исследований были доказаны противовирусные свойства ПАБК, ее интерфероиндуцирующая активность и вирулицидное действие. На основе этих свойств разработаны лекарственные средства, содержащие 0,007%-ный раствор ПАБК, которые внедрены для применения в офтальмологии при лечении вирусных заболеваний глаз. Клиническими исследованиями установлено, что препарат оказывает системное и локальное иммуномодулирующее действие при его местном применении[2] [3]. В исследовании Н.Г. Зумбулидзе и соавт. анализировалась эффективность применения парааминобензойной кислоты в ходе лечения 34 пациентов с конъюнктивитами и кератитами герпес-вирусной этиологии [6]. Использование препарата способствовало купированию клинических симптомов воспаления и сокращению срока терапии у 89% больных, при этом средний срок лечения составил 10,7 ± 0,3 сут. Терапевтический эффект в группе, в которой в базисную терапию была включена ПАБК, оказался статистически выше, чем в группе контроля. На основании результатов офтальмологического обследования, данных лабораторных исследований и оценки субъективного восприятия пациентов авторы пришли к выводу о терапевтической эффективности и успешном контроле проявлений герпетической инфекции органа зрения при применении препарата на основе ПАБК. По результатам лечения ПАБК оказывала также антиоксидантное действие и ускоряла регенерацию роговицы у пациентов с кератопатиями и кератитами герпетической этиологии. Кроме того, комбинация ПАБК с противовирусными (ацикловир) и препаратами дезинфицирующего действия (пиклоксидин), антибиотиками (тобрамицин) усиливала их терапевтическое действие. Изучение практики применения 0,007%-ной ПАБК в комплексной схеме лечения в дополнение к базовой терапии показало ее способность уменьшать клинические проявления конъюнктивитов и кератитов герпес-вирусной этиологии и способствовать более быстрому выздоровлению в стационарных и амбулаторных условиях. Таким образом, исследование показало безопасность и эффективность ПАБК при герпесвирусном конъюнктивите с хорошей переносимостью без проявления побочных реакций и возможностью более быстрого купирования инфекционного процесса [6].

В исследовании С.И. Акберовой и соавт. проводился ретроспективный анализ эффективности применения 0,007%-ного раствора ПАБК в лечении заболеваний роговицы у 7 449 пациентов за десятилетний период с 1999 по 2009 г. [7]. По нозологии пациенты были сгруппированы следующим образом: герпетические и аденовирусные кератиты, травматические, «чистые» иммунные язвы и эрозии роговицы, эпителио- и кератопатии различного генеза и дистрофии роговицы. В зависимости от формы, тяжести и течения заболевания 0,007%-ной ПАБК применяли в виде глазных капель, субконъюнктивальных, парабульбарных и перивазальных инъекций. Препарат применяли как в комплексном лечении, так и в виде монотерапии. В результате сравнительного анализа результатов лечения 0,007%-ной ПАБК показано значительное сокращение сроков лечения, высокий функциональный результат во всех группах наблюдения. Эффективность препарата отмечалась также при осложненных формах заболевания роговицы, где с помощью монотерапии удалось достичь клинического выздоровления или значительного улучшения. За длительный период лечения 0,007%-ной ПАБК были отмечены хорошая переносимость и отсутствие побочных явлений. Клинический опыт применения ПАБК показал, что препарат является эффективным средством для лечения различных патологий роговицы, хорошо переносится больными и не вызывает побочных явлений [7].

Таким образом, 0,007%-ный раствор ПАБК используется как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии вирусных поражений глаза: конъюнктивитов, кератоконъюнктивитов, кератоувеитов, вызываемых вирусом герпеса (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*), аденовирусами; кератопатий инфекционного, посттравматического и послеоперационного генеза [6]. Кроме того, рекомендуется комбинированное применение с антибиотиками для профилактики и лечения бактериальных инфекций роговицы[3].

Согласно более раннему исследованию С.И. Акберовой и соавт., ПАБК в низких концентрациях оказывала противогерпетическое действие с хорошим терапевтическим результатом у кроликов с экспериментальным кератоконъюнктивитом, вызванным вирусом простого герпеса (ВПГ) (опытная группа) [8]. Во 2-й группе (контроль) в качестве плацебо использовали 0,9%-ный раствор NaCl. Животных заражали путем инстилляции ВПГ-1 на предварительно рассеченную бифуркационной иглой роговицу. Тяжесть кератита оценивали в баллах по А.А. Каспарову. ПАБК и плацебо вводили начиная с 3-го дня после

[2] Гальбинур АП. *Обоснование применения парааминобензойной кислоты при заболеваниях глаза, связанных с нарушением активности транспортных аденозинотрифосфатаз и перекисного окисления липидов (экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук*. М.; 2003. 25 с. Режим доступа: https://vivaldi.nlr.ru/bd000168471/details?ysclid=lu9noyt61d57785495.

[3] Там же.

заражения в виде субконъюнктивальных инъекций, а затем инстилляций. В опытной группе (5 кроликов, 10 глаз) степень кератита снизилась с 3,0 ± 0,2 до 1,7 ± 0,1 балла в течение первых 4 дней. Полная эпителизация заканчивалась к 4,4 ± 0,4 сут., клиническое излечение достигалось к 12–13-м сут. В контрольной группе (6 кроликов, 12 глаз) эрозия роговицы и выраженность кератита увеличивались с 2,9 ± 0,07 до 3,8 ± 0,2 балла к 4-му дню после прививки и начала приема плацебо, после чего снижались; эпителизация завершилась к 8,2 ± 0,3 сут., клиническое излечение наступило к 13–14-м сут. Титр инфекционности в роговице определяли в культуре клеток VERO по степени цитопатогенного действия вируса и выражали в lgTCE50. На 13-е сут. этот показатель был достоверно выше в контрольной группе по сравнению с опытной (3,2 против 1,8), что подтверждало вирулицидное действие ПАБК [8].

В экспериментах П.И. Мусаева-Галбинура и соавт. на животных также была продемонстрирована высокая интерфероиндуцирующая активность инстилляций 0,007% парааминобензойной кислоты в глаз [9]. В данном исследовании клинически изучалось влияние ПАБК на продукцию интерферона в тканях глаза. Содержание интерферона (ИФ) измеряли в смывах с конъюнктивы у 20 пациентов с герпетическим кератитом, получавших ПАБК. Группу сравнения составили 7 пациентов с герпетическим кератитом на фоне местного лечения ацикловиром. Титр ИФ представлял собой последнее разведение образца, обеспечивающее 50%-ную защиту клеток, по сравнению с полным разрушением клеток в вирусном контроле. Образцы собирали до, в 1, 2, 3, 7-е дни лечения и после клинического излечения. Динамика концентрации ИФ у всех пациентов имела волнообразный характер. Пик содержания ИФ превышал исходный уровень в 2–4 раза у всех больных (26,13 ± 5,9 против 58,9 ± 4,4 Ед/мл, $p < 0,01$), что, по-видимому, связано с индукцией ПАБК продукции ИФ в поверхностных структурах глазного яблока. В группе сравнения содержание ИФ в процессе лечения не увеличивалось по сравнению с контролем. Таким образом, было показано, что ПАБК индуцирует продукцию ИФ в поверхностных структурах глазного яблока у больных различными формами герпетического кератита [9].

В другом исследовании С.И. Акберовой и соавт. анализировалась активность ПАБК в качестве раннего индуктора ИФ [10]. Проводилась оценка интерфероиндуцирующей активности ПАБК (0,007%-ный и 0,06%-ный растворы) и полудана, введенных кроликам субконъюнктивально. В данном исследовании титр ИФ в смывах конъюнктивы и влаге передней камеры оценивали через 4–48 ч после введения индукторов ИФ. После первого введения 0,007%-ной ПАБК титр ИФ в конъюнктивальных смывах постоянно увеличивался и достигал максимума через 48 ч (64–128 ЕД/мл). Повторное введение ПАБК через 5 дней еще больше стимулировало продукцию ИФ с пиком через 24 ч (128 Ед/мл); через 48 ч титр ИФ все еще оставался высоким. Если титры, индуцированные 0,007%-ной ПАБК и полуданом, были совместимы после обеих инъекций в конъюнктиву, во влаге передней камеры титры ПАБК были выше. При использовании полудана максимальный титр ИФ (16 Ед/мл) наблюдался через 6 ч после инъекции, после чего он уже не выявлялся, тогда как после ПАБК максимальный титр ИФ (64 Ед/мл) наблюдался в течение 4 и 12 ч после инъекции и затем снизился, оставаясь довольно высоким через 24 ч. После инъекции 0,06% ПАБК титры во всех экспериментах были в 2–4 раза ниже, чем после введения 0,007% ПАБК. Обнаруженная интерфероиндуцирующая активность ПАБК подтвердила ее терапевтическую эффективность при заболеваниях глаз, сопровождающихся нарушением продукции ИФ [10].

В результате исследования А.А. Сологуб и соавт. 1994 г., выполненном с применением радиоавтографии с меченым тритием тимидином, было показано, что 0,005%-ный раствор ПАБК, нанесенный трижды в день на проникающие раны центральной части роговицы взрослых крыс, избирательно стимулирует пролиферативную активность кератобластов стромы роговицы. У контрольных крыс кривая изменения индекса меченых ядер в строме роговицы имела два пика – на второй и шестой день после травмы (около 5 и 3% соответственно), тогда как у животных, получавших лечение ПАБК, она имела один пик на второй день (около 12%). На 7–14-е сут. показатели меченых ядер в строме роговицы как подопытных, так и контрольных крыс становятся одинаково низкими. По показателям меченых ядер в эпителии роговицы различий между подопытными и контрольными животными не выявлено: в обеих группах соответствующие кривые имели два пика (около 9%) в первый и пятый дни, а пролиферация продолжалась еще две недели после травмы [11].

Кроме того, было показано, что ПАБК обеспечивает защиту от ультрафиолетовых лучей, индуцирует синтез не только эндогенного интерферона, но и интерлейкина-6 [3, 8]. В исследовании О.Г. Строевой и соавт. защитное и лечебное действие ПАБК в регуляции митотической активности роговицы крыс изучалось в экспериментах с рентгеновским излучением. Было выявлено, что ПАБК в дозе 10 мг/кг сохраняла пострадиационную митотическую активность на уровне облученного контроля, а в дозах 1,4 и 100 мг/кг повышала митотическую активность выше уровня контроля. Во всех экспериментах ПАБК во всех трех дозах снижала частоту патологических митозов в равной пропорции к общему числу митозов [12].

В проведенном А.А. Булатовой и соавт. в 2012 г. исследовании под наблюдением находились 95 пациентов с герпетическим кератоувеитом, которым было проведено клиническое и иммуномикробиологическое обследование [13]. Пациенты были пролечены с применением ПАБК (первая группа), сочетания ПАБК с полиоксидонием (вторая группа) или наружной локальной экспресс-аутоцитокинотерапии (третья группа). При сравнительном анализе показателей первой группы больных, получавших в комплексной терапии 0,007%-ный раствор ПАБК, и контрольной группы получавшей традиционную противовирусную терапию было выявлено в 2 раза более быстрое купирование болевого синдрома в основной группе (13,3 ± 1,4 дня) по сравнению с контрольной

(25,7 ± 1,9 дня). В 33,3% случаев в первой группе было отмечено отсутствие этого синдрома уже к 12-му дню. Резорбция инфильтратов роговицы была достигнута в среднем в течение 17,5 ± 1,3 дня (в контрольной группе – 25,3 ± 2,1 дня). Острота зрения после лечения достоверно повысилась и составила 0,5 ± 0,01 (в контрольной группе – 0,2 ± 0,04). У четверти больных отмечено значительное улучшение зрения на 0,4 и выше – до 1,0. В контрольной группе таких больных не было. Эпителизация дефектов роговицы начиналась уже в течение первых трех дней у 79% больных первой группы и лишь у половины в контроле и завершалась в течение 12 дней у 37,5% больных. Сроки лечения в стационаре составили 17,8 ± 1,2 дня (в контрольной группе – 23,9 ± 1,4).

Во второй группе после курса терапии с применением ПАБК и полиоксидония болевой синдром купировался в течение 10 ± 1,2 дня. За первые 12 дней лечения боль исчезла у 77,8% больных (в контроле – 12,5%). Сроки купирования роговичного синдрома составили в среднем 13,9 ± 1,4 дня. Резорбция инфильтратов роговицы менее чем за 20 дней отмечалась у 63% больных. Острота зрения достоверно увеличилась и составила 0,57 ± 0,1 ($p < 0,05$). Значительное повышение остроты зрения на 0,4–0,9 отмечено в 40,7% случаев. Полная эпителизация язв проходила в течение 12 дней – у 66,7% больных (в среднем 14,4 ± 2,1 дня). Средние сроки стационарного лечения составили 15,9 ± 1,1 дня.

У пациентов третьей группы, где применялась наружная локальная экспресс-аутоцитокинотерапия, сроки купирования боли составили 9 ± 1,3 дня, причем к 12-му дню лечения боль отсутствовала у 84% больных. Проявления роговичного синдрома уменьшились в первые дни после начала лечения. Его полное купирование отмечено в 68% к 12-му дню. Средние сроки резорбции инфильтратов роговицы составили 14,9 ± 1,5 дня, в сроки до 20 дней резорбция инфильтрации успешно завершилась у 80% больных. Острота зрения после лечения достоверно повысилась до 0,6 ± 0,08 ($p < 0,05$). Высокая острота зрения (больше 0,8) была достигнута в 36%. Дефекты начинали эпителизироваться в течение первых трех дней у всех пациентов, причем уже на 4–6-й день площадь дефекта вдвое уменьшалась и завершалась в среднем за 14,1 ± 1,6 дня. Пребывание в стационаре составило 15 ± 0,9 дня.

Полученные в ходе данного исследования клинические и лабораторные данные показали, что на фоне лечения достоверные и наиболее выраженные изменения происходили во 2-й и 3-й группах, где применялось сочетание полиоксидония с раствором 0,007%-ной ПАБК или наружная локальная экспресс-аутоцитокинотерапия [13].

ПРИМЕНЕНИЕ ПАБК В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ

На протяжении длительного времени в ходе целого ряда исследований изучалось терапевтическое воздействие ПАБК не только как индуктора интерферона, но и как эффективного лекарственного средства при заболеваниях сетчатки. И.Г. Пановой и соавт. изучалась фармакокинетика ПАБК после введения в глаз кролика методом фонофореза (1,8 мл 3Н-ПАБК на глаз в расчете на 10 мкКи в 1 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия). Обнаружение метки проводилось методом жидкостной сцинтилляции во всех исследованных тканях глаза, включая сетчатку. В течение 1 ч содержание метки в тканях было выше, чем через 3 ч после введения изотопа. Так, помимо подкожного введения, был использован другой метод введения ПАБК в глаз с целью дальнейшего изучения ее активности как лекарственного средства при лечении дегенеративных процессов в сетчатке [14].

Также были изучены механизмы антикоагулянтной активности ПАБК [15, 16]. Исследование антитромботической активности ПАБК на крысах с моделью венозного застоя показало, что внутривенное введение ПАБК в дозе 1,5 мг/кг предотвращает развитие экспериментального тромбоза через 1,5 ч после инъекции. Активность проявляла пик через 3 ч после инъекции препарата и прекращалась к 5-му часу. Одинаковую антитромботическую активность в плазме крови крыс наблюдали для фраксипарина в дозе 40 аХа МЕ/кг и ПАБК в дозе 25 аХа МЕ/кг (1,5 мг/кг) [15]. Представляет интерес исследование О.Г. Строевой и соавт. 1999 г., в ходе которого впервые показано, что ПАБК, помимо описанной ранее фибринолитической активности, проявляет свойства прямого антикоагулянта как *in vitro*, так и *in vivo*. ПАБК не только проявляет антитромбиновую активность, но также ингибирует активированный фактор X и при внутривенном введении крысам и кроликам оказывает антитромботическое действие. Наиболее выраженный антитромботический эффект наблюдался при дозе 1,5 мг/кг, не вызывающий побочных эффектов [16].

Кроме вышеперечисленных эффектов, также активно исследовались антиоксидантные свойства ПАБК за счет снижения уровня гидропероксида и малонового диальдегида, нормализации активности каталазы в роговице и хрусталике глаза [17], снижения интенсивности перекисного окисления липидов в сетчатке после индуцированной гипоксии [18]. О.Г. Строева и соавт. показали, что ПАБК стимулирует морфогенез дисков наружных сегментов фоторецепторов у мышей с наследственной абиотрофией сетчатки типа пигментного ретинита [19]. Кроме того, О.Г. Строевой и соавт. оценивалась эффективность ПАБК в уменьшении окислительного повреждения и скорости дегенерации сетчатки у мышей rd10. Начиная с 3-го дня постнатального периода 28 мышам rd10 вводили ПАБК (50 мг/кг) внутрибрюшинно 6 раз в неделю. Двадцати четырем однопометным контрольным мышам аналогичным образом вводили физиологический раствор. В возрасте 3, 4,5 и 6 нед. электрофизиологические (электроретинограмма полного поля-ЭРГ), количественные, гистологические и иммуногистохимические методы использовались для оценки течения и степени дегенерации сетчатки. Степень перекисного окисления липидов определяли путем измерения реактивных форм тиобарбитуровой кислоты (TBARS), а содержание карбонила в сетчатке определяли количественно с использованием

метода 2,4-динитрофенилгидразина. В результате проведенного исследования было выявлено, что адаптированные к темноте ответы комбинированной палочко-колбочковой ЭРГ в возрасте 3 нед. были выше в группе получавшей ПАБК по сравнению с контролем с физиологическим раствором ($p < 0,05$). К 4,5 нед. этот защитный эффект в значительной степени исчез, а к 6 нед. ЭРГ стала нерегистрируемой в обеих группах. Однако как в возрасте 3, так и в 4,5 нед. светоадаптированные амплитуды ЭРГ колбочек лучше сохранялись у животных, получавших ПАБК. Через 4,5 нед. толщина наружного ядерного слоя была на 28,6% выше в периферической сетчатке мышей, получавших ПАБК, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Количественная иммуногистохимия выявила в 2,4 раза более высокое содержание опсина красных/зеленых колбочек в сетчатке мышей, получавших ПАБК ($p < 0,005$). Как через 3, так и через 4,5 нед. уровни TBARS и карбонилов белка были на 49–69% ниже в сетчатке, обработанной ПАБК ($P < 0,05–0,0005$), что указывает на меньшее окислительное повреждение. Авторы пришли к выводу, что терапия ПАБК позволяет ослабить течение дегенерации сетчатки у мышей rd10, т. к. биохимические параметры указывали на более низкую степень окислительного повреждения сетчатки, обработанной ПАБК. Таким образом, ПАБК потенциально может служить дополнением к антиоксидантному лечению дегенерации сетчатки и желтого пятна [19].

В сравнительном экспериментальном исследовании Т.П. Гальбинур и соавт. 2012 г. проводилась гистологическая оценка влияния ПАБК на течение пигментной ретинальной дегенерации и состояние наружного ядерного слоя сетчатки у мышей линии rd10. Было выявлено, что системное введение ПАБК оказывает стабилизирующее влияние на процессы дегенерации, развивающиеся в наружном ядерном слое сетчатки мышей линии rd10. По мнению исследователей, ПАБК с ее хорошим профилем безопасности может служить эффективным дополнением к антиоксидантной терапии пигментного ретинита. Оценка морфологических параметров наружного ядерного слоя показала, что системное введение ПАБК оказывает стабилизирующее влияние на развитие дегенеративных процессов в сетчатке мышей линии rd10 – экспериментальной модели пигментного ретинита. В этой линии животных мутация гена β-субъединицы фосфодиэстеразы палочек приводит к прогрессивной массовой гибели фоторецепторов в первые месяцы жизни. ПАБК обеспечивает частичную защиту фоторецепторов от гибели. Морфологические различия между группами контроля и лечения были отмечены на сроке 3 и 4,5 нед., статистически значимые различия получены на 4,5 нед. Авторы пришли к выводу, что протективное действие ПАБК связано с ее антиоксидантными свойствами посредством снижения интенсивности перекисного окисления липидов, предотвращения повреждения фоторецепторов и повышения способности к их выживанию. Был показан хороший профиль безопасности ПАБК и то, что ее применение не ограничивается воспалительными заболеваниями роговицы и конъюнктивы. Таким образом, по мнению авторов, ПАБК с ее хорошим профилем безопасности может служить эффективным дополнением к антиоксидантной терапии пигментного ретинита [20].

В ходе проведенного А.П. Гальбинур и соавт. экспериментального исследования в 2003 г. на 572 животных изучалась эффективность применения ПАБК при заболеваниях глаз, связанных с нарушением активности транспортных аденозинотрифосфатаз (АТФ) и активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ). Было установлено, что ПАБК повышает активность транспортных АТФаз – Na^+, K^+, Mg^{2+} и Ca^{2+}-АТФаз в тканях глаза (роговице, хрусталике, цилиарном теле, хориодее, сетчатке, глазодвигательных мышцах) при снижении активности этих ферментов вследствие гипоксии. Показаны антиоксидантные свойства низких доз ПАБК в роговице, хрусталике и хориодее. Обосновано применение 0,007%-ного раствора ПАБК в качестве антиоксиданта и регулятора активности транспортных АТФаз. Выявлено, что в тканях глаза интактных животных ПАБК не влияет на активность транспортных АТФаз и не оказывает влияния на процессы ПОЛ. Были определены оптимальные дозы, сроки и пути введения ПАБК в качестве регулятора активности транспортных АТФаз и антиоксиданта. Показано, что это действие проявляется как при локальном, так и при системном парентеральном введении ПАБК. Максимальное действие ПАБК проявляется при ее локальном введении 0,007%-ного раствора и в дозе 1,5 мг/кг при внутривенном введении, при этом все ткани глаза практически одинаково чувствительны независимо от пути введения. Оптимальной дозой ПАБК для повышения активности этих ферментов является 0,007%-ный раствор ПАБК, а оптимальным антиоксидантным действием для роговицы и хрусталика при парабульбарном введении обладает 0,02%-ный раствор ПАБК. В результате проведенного исследования были обоснованы и разработаны подходы применения 0,007%-ного раствора ПАБК в комплексном лечении таких заболеваний, как глаукома, дистрофии сетчатки и роговицы, диабетическая ретинопатия, увеиты, патология хрусталика, ожоги и инфекционные заболевания роговицы, кератопатии различного генеза[4].

В рамках этого же исследования антиоксидантную активность 0,02%-ного раствора ПАБК сравнивали с 1%-ным раствором метилэтилпиридинола и антиоксидантным препаратом пентагидроксиэтилнафтохинон при аналогичных условиях опыта. В опыте с введением 1%-ного метилэтилпиридинола были получены результаты, сравнимые с применением 0,02%-ного раствора ПАБК. В сравнительном исследовании с препаратом пентагидроксиэтилнафтохинон было выявлено, что в аналогичных условиях опыта 0,02%-ный раствор нормализует содержание продуктов ПОЛ, а в случае с пентагидроксиэтилнафтохиноном содержание ПОЛ остается повышенным. Таким образом, сравнительные исследования показали, что 0,02%-ный раствор ПАБК обладает сравнимой

[4] Гальбинур АП. *Обоснование применения парааминобензойной кислоты при заболеваниях глаза, связанных с нарушением активности транспортных аденозинотрифосфатаз и перекисного окисления липидов (экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2003. 25 с. Режим доступа:https://vivaldi.nlr.ru/bd000168471/details?ysclid=lu9noyt61d57785495.

антиоксидантной активностью в случае с метилэтилпиридинолом и более выраженной, чем препарат пентагидроксиэтилнафтохинон[5].

На основании полученных результатов рекомендовано применение 0,007%-ного раствора ПАБК не только для лечения вирусных заболеваний глаза в качестве индуктора интерферона, но и при лечении увеитов, ожогов и травм глаз, при дистрофиях сетчатки, ретинопатиях, после офтальмологических операций, при воспалительных и дистрофических заболеваниях роговицы, при кератопатиях различного генеза, при нарушениях аккомодации и др.[6]

Антиоксидантная активность ПАБК и метилэтилпиридинола также сравнивалась в исследовании С.И. Акберовой и соавт. [18]. В данном эксперименте изучалось влияние ПАБК на перекисное окисление липидов в сетчатке глаза крыс и морских свинок, подвергшихся гипоксической гипоксии. ПАБК вводили внутрибрюшинно и парабульбарно до и после гипоксического воздействия. Внутрибрюшинное введение ПАБК в дозе 10 мг/кг за 24 ч до гипоксии практически полностью предотвращало накопление перекисей липидов и сохраняло активность каталазы в сетчатке. Парабульбарное введение 0,01%-ного раствора ПАБК за 1 ч до гипоксии предотвращало усиление ПОЛ, стабилизировало активность каталазы при гипоксии и защищало сетчатку, начиная с момента непосредственно после гипоксического воздействия. Эффективность 0,01%-ной ПАБК оказалась сравнимой с эффективностью 1%-ного метилэтилпиридинола, а 0,01%-ный раствор метилэтилпиридинола был менее эффективен, чем ПАБК в той же концентрации. ПАБК, по мнению авторов, оказывает антиоксидантное действие при гипоксии за счет снижения аномально высокого уровня перекисей липидов и снижения активности каталазы в сетчатке после парабульбарного введения препарата. Все изученные концентрации препарата (от 0,007 до 0,08%) показали свою активность, но оптимальная доза для сетчатки составляла 0,04%. По своей эффективности эта концентрация была эквивалентной 1%-ному раствору метилэтилпиридинола [18]. В более позднем исследовании этой же группы авторов исследовался антиоксидантный эффект ПАБК в роговице и хрусталике крыс после ее парабульбарного введения. Антиоксидантную активность ПАБК сравнивали с активностью метилэтилпиридинола. Через час после гипоксической гипоксии животным парабульбарно вводили растворы ПАБК (0,007–0,08%) и 1%-ный метилэтилпиридинол. Контролем служили глаза интактных животных и крыс, подвергавшихся только гипоксии. Уровни продуктов ПОЛ (гидроперекиси, малонового диальдегида) и активности каталазы в роговице и хрусталике измеряли через 1, 3, 6 и 11 ч после инъекций. ПАБК во всех изученных концентрациях существенно снижала повышенный уровень гидропероксидов и малонового диальдегида и нормализовывала активность каталазы. Уровень продуктов перекисного окисления липидов и активность каталазы нормализовались через 24–28 ч после гипоксии, а после применения ПАБК – через 2–11 ч. Антиоксидантная активность метилэтилпиридинола в хрусталике и роговице была такой же, как и у оптимальных антиоксидантных концентраций ПАБК (0,02% – для роговицы и 0,06% – для хрусталика). Таким образом, ПАБК в широком диапазоне концентраций (0,007–0,06%) продемонстрировала достаточно высокую антиоксидантную активность в тканях переднего отрезка глаза (роговице и хрусталике) при местном введении [17].

В исследовании С.Ф. Имановой изучалась эффективность применения 0,007%-ной ПАБК в комплексном лечении возрастной макулярной дегенерации (ВМД), в результате чего применение 0,007%-ной ПАБК было внедрено в клиническую практику в терапии ВМД[7]. Основываясь на проведенные ранее экспериментальные исследования, подтверждающие антиоксидантное, антигипоксическое, фибринолитическое действие ПАБК, ее способность повышать сниженную активность транспортных АТФаз в глазных тканях, в т. ч. и в сетчатке, иммунологическое действие и нейрогенную активность, автор обосновывает применение 0,007%-ной ПАБК в лечении дистрофических заболеваний сетчатки. С.Ф. Иманова изучала эффективность применения лекарственного препарата на основе ПАБК в лечении неэкссудативной формы ВМД. Предложено ее назначение как в виде монотерапии, так и сочетанное ее применение с традиционными методами лечения, причем эффективность монотерапии 0,007%-ной ПАБК и ее сочетанное применение с традиционными методами лечения была сравнимой. Впервые на большом клиническом материале (116 пациентов, 230 глаз) было показано, что 0,007%-ная ПАБК эффективна в лечении неэкссудативной формы ВМД за счет улучшения функциональной активности фоторецепторов, особенно центральных нейронов II порядка и гемодинамики глаза. 0,007%-ный раствор ПАБК применяли в виде перивазальных инъекций в области виска по 1 мл ежедневно. При монотерапии ПАБК у пациентов наблюдалось достоверное улучшение остроты зрения ($p < 0,05$), показателей компьютерной периметрии ($p < 0,001$). Положительная динамика этих показателей была достоверно выше, чем в группе больных, получавших традиционную терапию ($p < 0,01\%$). Улучшение электрогенеза сетчатки у обследованных пациентов было доказано электрофизиологичекими исследованиями, что свидетельствовало об эффективности 0,007%-ной ПАБК как при монотерапии, так и при ее сочетании с традиционными методами лечения.

Положительная динамика показателей скорости кровотока в глазной артерии, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях при применении 0,007%-ной ПАБК в виде монотерапии у больных неэкссудативной формой ВМД свидетельствовала об улучшении кровоснабжения оболочек глаза, что являлось благоприятным признаком для прогноза заболевания. Авторами даны клинические рекомендации по применению

[5] Гальбинур АП. *Обоснование применения парааминобензойной кислоты при заболеваниях глаза, связанных с нарушением активности транспортных аденозинотрифосфатаз и перекисного окисления липидов (экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2003. 25 с. Режим доступа: https://vivaldi.nlr.ru/bd000168471/details?ysclid=lu9noyt61d57785495.

[6] Там же.

[7] Иманова СФ. *Применение Актипола в комплексном лечении возрастной макулярной дегенерации: автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2007. 24 с. Режим доступа: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004305246.pdf?ysclid=lt4suhysf3233947443.

0,007%-ной ПАБК в качестве монотерапии в лечении ВМД по 1 мл ежедневно перивазально или подкожно курсом лечения из 10 инъекций. Препарат можно ввести, прибавляя 0,3–0,5 мл 2%-ного прокаина при отсутствии на него аллергических реакций. Далее рекомендуется продолжение лечения 0,007%-ной ПАБК в виде инстилляций по 1–2 капли 3–4 раза в день в течение 1 мес. Повторный курс лечения рекомендуется повторить через 6 мес[8].

Таким образом, на протяжении последних десятилетий отмечается большой научно-клинический интерес к применению 0,007%-ной ПАБК при широком спектре патологии структур глазного яблока в нашей стране, где она получила статус лекарственного препарата и нашла широкое применение в клинической практике. В зарубежной литературе встречаются публикации относительно применения ПАБК в качестве защитного препарата от УФ-излучения и в диагностических тестах состояния желудочно-кишечного тракта[9].

В этой связи интерес представляет опубликованная в этом году научная работа группы китайских ученых, исследовавших влияние ПАБК на регенерацию сетчатки рыбок данио в ответ на травму. Ученые отмечают, что сетчатка рыбок данио может полностью регенерировать после травмы, в связи с чем ими выполнено объективное секвенирование метаболома в сетчатке рыбок данио, поврежденной N-метил-D-аспарагиновой кислотой, чтобы продемонстрировать метаболомный механизм регенерации сетчатки. Среди метаболитов с дифференциальной экспрессией они обнаружили значительное снижение содержания ПАБК в сетчатке рыбок данио, поврежденной N-метил-D-аспарагиновой кислотой. Затем они исследовали роль ПАБК в регенерации сетчатки у взрослых рыбок данио. Важно отметить, что ПАБК активировала экспрессию гена *Ascl1a* (*Achaetescute*), тем самым способствуя перепрограммированию и делению клеток мюллеровской глии, а также пролиферации клеток – предшественниц мюллеровской глии. Эти клетки-предшественницы мигрируют в различные слои сетчатки и в дальнейшем дифференцируются во все типы клеток сетчатки, тем самым происходит восстановление зрения (*рис. 2*). Было обнаружено, что клетки – предшественницы глиальных клеток Мюллера (ГКМ) через 21 день мигрировали в свои конечные позиции и располагались в определенных ядерных слоях как дифференцированные клетки. Перепрограммирование мюллеровской глии включает в себя множество молекулярных механизмов и требует сложной и точной регуляторной сети у рыбок данио. Дедифференцировка и пролиферация мюллеровой глии регулируются осью типа Achaetescute 1a (Ascl1a)/LIN28/Let-7, сигнальным путем Notch, сигнальным путем Wnt/β-катенин, сигнальным путем JAK/STAT и сигнальным путем трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), а также плюрипотентными транскрипционными факторами, такими как PAX6, MYC, SOX2 и OCT4. Эпигенетические модификации, включая метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, также играют важную роль в регенерации сетчатки.

В отличие от рыбок данио, способных к полной замене поврежденных нейронов сетчатки после травмы, взрослые млекопитающие не способны к регенерации сетчатки и, следовательно, не могут восстанавливать повреждения, вызванные дегенеративными заболеваниями сетчатки, такими как глаукома и пигментный ретинит. Это связано с тем, что глия Мюллера млекопитающих не может повторно войти в клеточный цикл и регенерировать после повреждения сетчатки. Однако понимание механизма регенерации сетчатки у рыбок данио позволяет получить представление о потенциальных подходах к лечению нейродегенеративных заболеваний сетчатки и мозга человека и может помочь разработать методы лечения на основе метаболитов, способствующие регенерации сетчатки человека в будущем [21]. В проведенном H. Kim et al. исследовании было показано, что производное ПАБК – гидразид ПАБК увеличивает пролиферацию клеток и улучшает нейрогенез после ишемического инсульта за счет ингибирования активности миелопероксидазы [22].

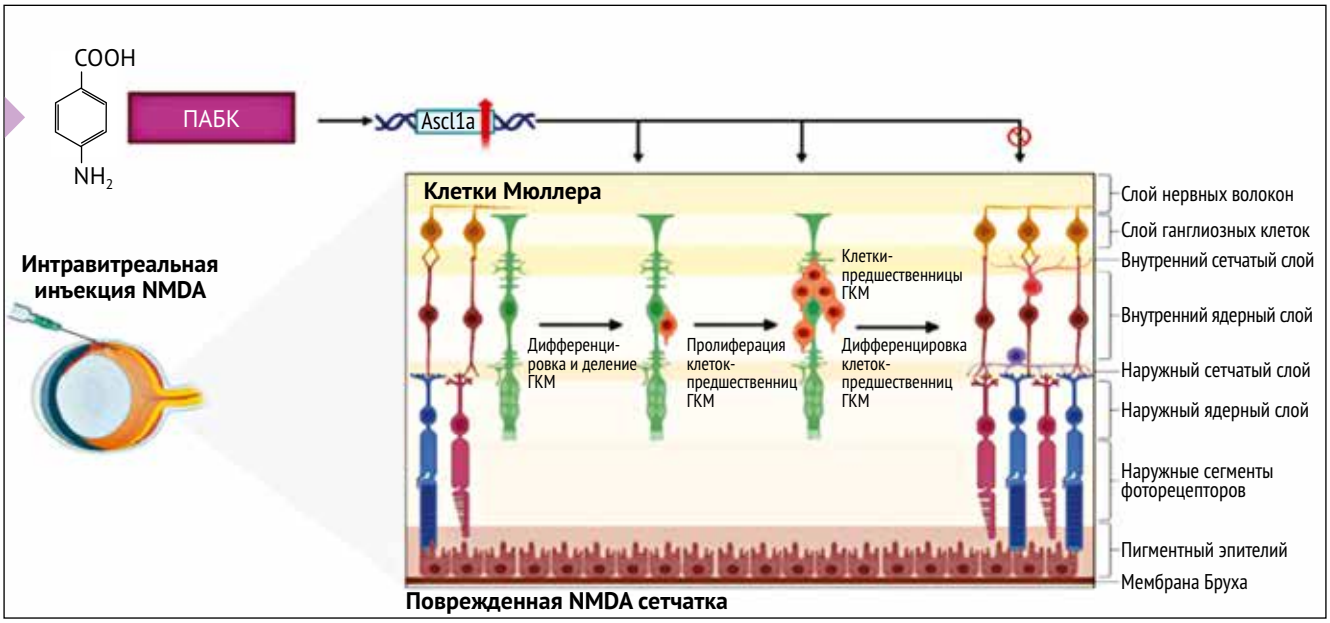
В 2022 г. в Государственном реестре лекарственных средств было зарегистрировано новое противовирусное средство для местного применения Эксинта® (Solopharm, Россия), которое обладает иммуномодулирующим, антиоксидантным, радиопротекторным действием, ускоряет процесс регенерации роговицы (согласно ИМП препарата Эксинта® РУ ЛП – № (001539)-(РГ-RU), содержащее в качестве действующего вещества 0,007%-ный раствор парааминобензойной кислоты (aminobenzoic acid)[10]. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксида раствор 1 М до pH 3,5–5,0 и вода для инъекций. Препарат не содержит консервантов и не требует специальных условий хранения. Обладает иммуномодулирующим действием, усиливает действие противовирусных препаратов и антибиотиков, ускоряет регенерацию роговицы, характеризуется широким спектром применения при моно- и комплексной терапии вирусных поражений глаз. Клинико-фармакологическая группа: противовирусный и иммуномодулирующий препарат для местного применения в офтальмологии, индуктор синтеза интерферона. Показаниями к применению являются монотерапия или комплексная терапия вирусных поражений глаза: конъюнктивитов, кератоконъюнктивитов, кератоувеитов, вызываемых вирусами герпеса (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*), аденовирусами; кератопатий инфекционного, посттравматического и послеоперационного генеза. Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок по 1–2 разовые дозы 6–8 раз в день. После клинического выздоровления следует продолжать инстилляции по 2 разовые дозы 3 раза в день в течение 7 дней. В комбинации с аналогами

[8] Иманова СФ. *Применение Актипола в комплексном лечении возрастной макулярной дегенерации: автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2007. 24 с. Режим доступа: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004305246.pdf?ysclid=lt4suhysf3233947443.

[9] Гальбинур АП. *Обоснование применения парааминобензойной кислоты при заболеваниях глаза, связанных с нарушением активности транспортных аденозинотрифосфатаз и перекисного окисления липидов (экспериментальное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2003. 25 с. Режим доступа: https://vivaldi.nlr.ru/bd000168471/details?ysclid=lu9noyt61d57785495.

[10] Инструкция по медицинскому применению препарата Эксинта® РУ ЛП – № (001539)- (РГ-RU). Режим доступа: https://solopharm.com/storage/files/products/pwunD4EQ3saHEOVFhE00cidFdaCFNguTSwACh4jm.pdf.

● ***Рисунок 2.*** ПАБК-индуцированная регенерация сетчатки у взрослых рыбок данио
● ***Figure 2.*** PABA-induced retinal regeneration in adult zebrafish



нуклеозидов (в т. ч. ацикловир, ганцикловир), противомикробными средствами (фторхинолоны) и антибиотиками (полимиксин B) усиливается терапевтическое действие этих препаратов[11].

Не рекомендуется одновременное применение ПАБК с сульфаниламидными препаратами, т. к. последние являются структурными аналогами ПАБК и конкурентно связываются с ферментами метаболизма ПАБК [2, 23].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н. в возрасте 80 лет обратилась с жалобами на появление ощущения инородного тела, боли и покраснения глаз в течение одного месяца. Обращалась к офтальмологу по месту жительства при появлении симптомов, получала местную терапию интерфероном альфа-2b с дифенгидрамином по 1 капле 6 раз в день в течение 10 дней, затем по окончании курса был назначен комбинированный препарат тобрамицин с дексаметазоном по 1 капле 3 раза в день в течение недели. На фоне проводимой терапии пациентка улучшения не отмечала и самостоятельно начала капать олопатадин по 1 капле 2 раза в день в оба глаза на протяжении 2 нед. Кроме того, в течение всего периода лечения пациентка применяла слезозаместительную терапию 0,15%-ным раствором гиалуроновой кислоты по 1 капле 3 раза в день в оба глаза. Обратилась через месяц после появления симптомов в связи с сохранением жалоб на дискомфорт, слезотечение, ощущение инородного тела и покраснение глаз. Пациентка страдает гипертонической болезнью, получает базисную гипотензивную терапию по рекомендации кардиолога. Аллергологический и эпидемиологический анамнез без особенностей.

При объективном осмотре острота зрения:
- Visus OD: 0,2sph + 1,50 = 0,8н/к
- OS: 0,5sph + 0,50cyl-1,0Ax80 = 0,8н/к
- Внутриглазное давление (P_0) OD = 14,0, OS = 16 mmHg

При биомикроскопии переднего отрезка отмечался выраженный хемоз конъюнктивы у нижнего свода скопления лимфоидных элементов, реактивный отек слизистой, увеличение слезного мясца (*рис. 3*). Изменения были более выраженными на правом глазу. Роговица прозрачная, в хрусталике отмечались начальные помутнения в кортикальных слоях. Глубжележащие отделы без особенностей. Лимфаденопатия не обнаруживалась.

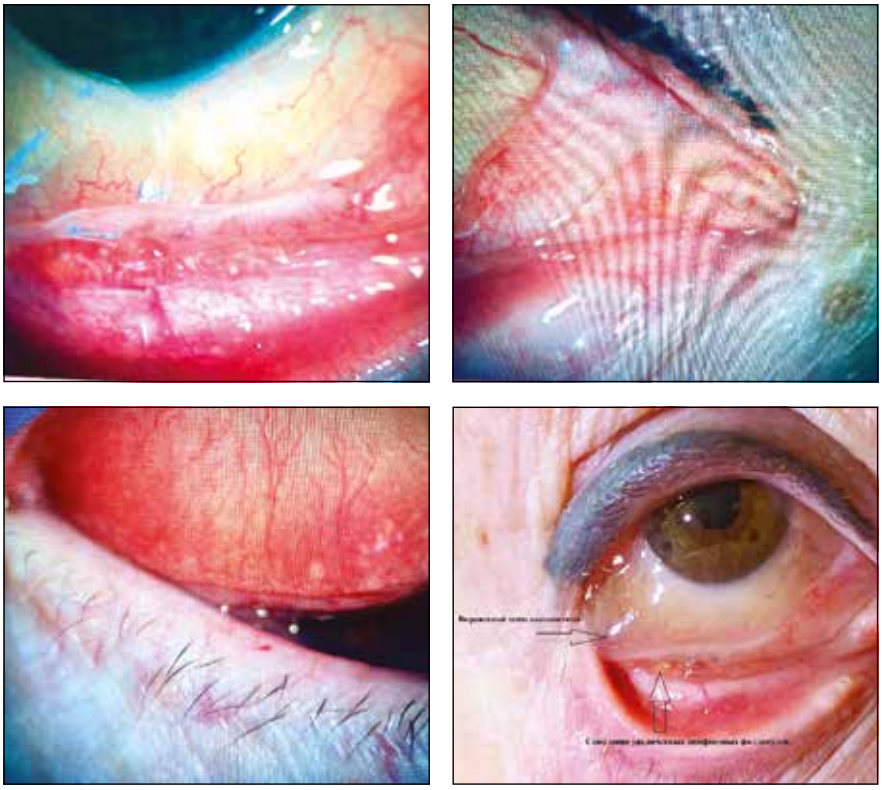
Пациентка была направлена на консультацию к офтальмоонкологу для исключения MALT-лимфомы конъюнктивы, однако в результате проведенного офтальмоонкологом обследования диагноз не подтвердился.

Пациентке была назначена монотерапия 0,007%-ным раствором ПАБК (Эксинта®) в оба глаза по 1 капле 6 раз в день в течение 7 дней с последующим контрольным осмотром для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. При повторном осмотре наблюдалась значительная положительная динамика в виде отсутствия признаков воспалительного процесса, хемоза конъюнктивы и гиперемии слизистой. Субъективно пациентка отмечала полное устранение дискомфорта на пятые сутки применения ПАБК. Пациентке было рекомендовано продолжить лечение препаратом Эксинта® в режиме по 1 капле 3 раза в день в течение 7 дней согласно инструкции к медицинскому препарату. Таким образом, данный клинический пример показывает, что 0,007%-ный раствор ПАБК проявляет хорошую терапевтическую эффективность при затяжных формах воспалительного процесса, когда традиционные методы лечения могут не демонстрировать ожидаемого клинического эффекта (*рис. 4*).

ПАБК – широко распространенное в природе биологически активное вещество, которое имеет широкий спектр

[11] Инструкция по медицинскому применению препарата Эксинта® РУ ЛП – № (001539)- (РГ-RU). Режим доступа: https://solopharm.com/storage/files/products/pwunD4EQ3saHEOVFhE00cidFdaCFNguTSwACh4jm.pdf.

● ***Рисунок 3.*** Выраженный хемоз конъюнктивы, скопления лимфоидных элементов конъюнктивы нижнего свода, реактивный отек слизистой, увеличение слезного мясца у пациентки Н.
● ***Figure 3.*** Severe conjunctival chemosis, accumulations of lymphoid elements of the conjunctival lower fornix, reactive edema of the mucous, enlargement of the lacrimal caruncle in patient N.



● ***Рисунок 4.*** Положительная динамика биомикроскопической картины конъюнктивы пациентки Н. на фоне лечения в виде отсутствия признаков воспалительного процесса
● ***Figure 4.*** Positive dynamics of the biomicroscopic picture of the conjunctiva of patient N. during treatment in the form of absence of signs of the inflammatory process



терапевтического применения в качестве противовирусного, антибактериального, антиоксидантного, антимутагенного, антикоагулянтного, фибринолитического, иммуномодулирующего, радиопротекторного агента. Кроме того, комбинация 0,007%-ной ПАБК с аналогами нуклеозидов (в т. ч. ацикловиром, ганцикловиром), противомикробными средствами и антибиотиками (фторхинолонами, полимиксином В) усиливает терапевтическое действие этих препаратов, что очень важно в случаях осложнения вирусных процессов сопутствующей бактериальной микст-инфекцией. В результате ряда исследований 0,007%-ная ПАБК показала терапевтическую эффективность и успешный контроль проявлений герпетической инфекции органа зрения, способность уменьшать клинические проявления конъюнктивитов и кератитов герпес-вирусной этиологии и способствовать более быстрому выздоровлению. Изучение практики применения 0,007%-ной ПАБК как при монотерапии, так и в комплексной схеме лечения в дополнение к базовой терапии показало благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость препаратов с возможностью более быстрого купирования воспалительного процесса. Еще одно свойство этого лекарственного препарата – кератопротекция и ускорение регенерации роговицы, что особенно актуально для пациентов с герпетическими кератопатиями и кератитами. В ходе проведенных исследований было выявлено, что применение ПАБК эффективно в лечении нейродегенеративных заболеваний глаз за счет снижения интенсивности окислительного повреждения продуктами перекисного окисления липидов, а также повышения активности транспортных АТФаз в тканях глаза. На основании полученных результатов рекомендовано применение 0,007%-ного раствора аминобензойной кислоты при широком спектре нейродегенеративных заболеваний, включая лечение пигментного ретинита и неэкссудативной формы ВМД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В приведенном клиническом примере новый препарат Эксинта® с действующим веществом 0,007%-ной ПАБК показал свою эффективность при затяжном течении хронического конъюнктивита на фоне низкой эффективности других препаратов, при котором с помощью монотерапии 0,007%-ной ПАБК удалось достичь купирования воспалительного процесса. Это согласуется с данными проведенных ранее исследований о том, что эффективность 0,007%-ной ПАБК отмечается при осложненных формах заболеваний конъюнктивы и роговицы, где с помощью монотерапии удалось достичь клинического выздоровления или значительного улучшения.

Таким образом, имеется богатый, накопленный предшествующими поколениями ученых научный и клинический опыт, служащий опорой для дальнейшего изучения разнообразных фармацевтических эффектов 0,007%-ной параминобензойной кислоты и ее широкого внедрения в клиническую практику для профилактики и лечения широкого спектра офтальмопатологии.

Поступила / Received 28.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024
Принята в печать / Accepted 14.03.2024

Список литературы / References

1. Crisan ME, Bourosh P, Maffei ME, Forni A, Pieraccini S, Sironi M, Chumakov YM. Synthesis, crystal structure and biological activity of 2-hydroxyethylammonium salt of p-aminobenzoic acid. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101892. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101892.
2. Митрофанов ВГ, Строева ОГ (ред.). *Иосиф Абрамович Рапопорт – ученый, воин, гражданин*. М.: Наука; 2001. 335 с. Режим доступа: http://ihst.ru/projects/sohist/books/rapoport.pdf?ysclid=lu9mry0xoi693314613.
3. Акберова СИ, Ершов ФИ, Мусаев Галбинур ПИ, Тазулахова ЭБ, Мамедова ВМ. Динамика интерферонового статуса у больных с герпетическими кератитами при лечении нового индуктора интерферона актиполом. *Вестник офтальмологии*. 2001;117(1):33–36.Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339038.
   Akberova SI, Ershov FI, Musaev Galbinur PI, Tazulakhova EB, Mamedova VM. Time course of interferon status of patients with herpetic keratitis during treatment with actipol, a new inteferon inducer. *Vestnik Oftalmologii*. 2001;117(1):33–36. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339038.
4. Строева ОГ. Биологические свойства парааминобензойной кислоты. *Онтогенез*. 2000;31(4):259–260.
   Stroeva OG. Biological properties of para-aminobenzoic acid. *Ontogenez*. 2000;31(4):259–260. (In Russ.)
5. Нероев ВВ, Вахова ЕС. Заболевания конъюнктивы. В: Аветисов СЭ, Егоров ЕА, Мошетова ЛК, Нероев ВВ, Тахчиди ХП (ред.). *Офтальмология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 904 с.
6. Зумбулидзе НГ, Хокканен ВМ, Литвин ИБ. Опыт применения и оценка терапевтической эффективности лекарственного препарата на основе парааминобензойной кислоты в терапии герпесвирусных конъюнктивитов и кератитов. *Офтальмология*. 2022;19(4):864–874. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-864-874.
   Zumbulidze NG, Khokkanen VM, Litvin IB. Experience in the Use and Evaluation of the Therapeutic Efficacy of a Drug Based on Para-Aminobenzoic Acid in the Complex Therapy of Herpesvirus Conjunctivitis and Keratitis. *Oftalmologiya*. 2022;19(4):864–874. (In Russ.) https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-864-874.
7. Акберова СИ, Ченцова ОБ, Мусаев-Гальбинур ПИ, Рябцева АА, Пирцхалава МА, Чернакова ГМ. Десятилетний клинический опыт применения актипола® в лечении заболеваний роговицы. В: *IX съезд офтальмологов России: сборник тезисов научно-практической конференции, Москва, 16–18 июня 2010 г.* М.; 2010. Режим доступа: https://eyepress.ru/material/desyatiletniy-klinicheskiy-opyt-primeneniya-aktipola-reg-v-lechenii-zabolevaniy-rogovitsy.
8. Акберова СИ, Леонтьева НА, Строева ОГ, Галегов ГА. Парааминобензойная кислота в лечении экспериментального кератита, вызванного вирусом простого герпеса у кроликов: терапевтический эффект и снижение инфекционного титра. *Вестник офтальмологии*. 1996;112(4):23–26. Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9019907.
   Akberova SI, Leont'eva NA, Stroeva OG, Galegov GA. Para-aminobenzoic acid in therapy of experimental keratitis caused by herpes simplex virus in rabbits: the therapeutic effect and decrease of infectious titer. *Vestnik Oftalmologii*. 1996;112(4):23–26. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9019907.
9. Мусаев-Галбинур ПИ, Акберова СИ, Гусева ТС, Паршина ОВ, Тазулахова ЕВ, Мамедова ВМ. Влияние актипола на уровень интерферона в слезной жидкости (клинико лабораторные исследования). *Вестник офтальмологии*. 2001;117(6):33–35.Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11845692.
   Musaev Galbinur PI, Akverova SI, Guseva TS, Parshina OV, Tazulakhova EB, Mamedova VM. Effect of actipol on interferon level in tears (clinico-laboratory study). *Vestnik Oftalmologii*. 2001;117(6):33–35. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11845692.
10. Акберова СИ, Тазулахова ЕВ, Мусаев-Галбинур ПИ, Леонтьева НА, Stroeva OG. Изучение интерфероиндуцирующей активности парааминобензойной кислоты в глазах кроликов при субконъюктивальном введении. *Вестник офтальмологии*. 1999;115(1):24–26.Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10207316.
    Akberova SI, Tazulakhova EB, Musaev Galbinur PI, Leont'eva NA, Stroeva OG. Study of interferon-inducing activity of para-aminobenzoic acid injected subconjunctivally in rabbits. *Vestnik Oftalmologii*. 1999;115(1):24–26. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10207316.
11. Сологуб АА, Панова ИГ, Строева ОГ. Влияние парааминобензойной кислоты на уровень пролиферативной активности в регенерирующей роговице взрослых крыс. *Онтогенез*. 1994;25(6):54–59.Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7777257.
    Sologub AA, Panova IG, Stroeva OG. The effect of para-aminobenzoic acid on the level of proliferative activity in the regenerating cornea of adult rats (a radioautographic study). *Ontogenez*. 1994;25(6):54–59. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7777257.
12. Строева ОГ, Панова ИГ. Регуляция митотической активности в роговице крыс при защитном и лечебном действии парааминобензойной кислоты в опытах с рентгеновским облучением. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 1999;(5):613–616.Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10581873.
    Stroeva OG, Panova IG. Regulation of the mitotic activity in the rat cornea in response to protective and therapeutic effects of para-aminobenzoic acid in experiments with roentgen radiation. *Biology Bulletin*. 1999;(5):613–616. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10581873.
13. Булатова АА, Рябцева АА, Русанова ЕВ. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения тяжелых форм офтальмогерпеса. *Альманах клинической медицины*. 2012;(26):53–57. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornaya-otsenka-effektivnosti-lecheniya-tyazhelyh-form-oftalmogerpesa/viewer.
    Bulatova AA, Ryabseva AA, Rusanova EV. Clinical and laboratory evaluation of the efficacy of treatment of the severe ocular herpes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2012;(26):53–57. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornaya-otsenka-effektivnosti-lecheniya-tyazhelyh-form-oftalmogerpesa/viewer.
14. Панова ИГ, Фатеева ВИ, Петрищева ТС, Фридман ЕЕ. Исследование фармакокинетики парааминобензойной кислоты при введении в глаз кролика методом фонофореза. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 1995;(4):487–489.Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496317.
    Panova IG, Fateeva VI, Petrishcheva TS, Fridman FE. A pharmacokinetic study of para-aminobenzoic acid administered into the rabbit eye by phonophoresis. *Biology Bulletin*. 1995;(4):487–489. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7496317.
15. Дрозд НН, Макаров ВА, Мифтахова НТ, Калугин СА, Строева ОГ, Акберова СИ. Антитромботическая активность парааминобензойной кислоты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2000;63(3):40–44. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/mpghnl. Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10934595.
    Drozd NN, Makarov VA, Miftakhova NT, Kalugin SA, Stroeva OG, Akberova SI. Antithrombotic activity of para-aminobenzoic acid. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2000;63(3):40–44. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10934595.
16. Строева ОГ, Акберова СИ, Дрозд НН, Макаров ВА, Мифтахова НТ, Калугин СС. Антитромботическая активность парааминобензойной кислоты при экспериментальном тромбозе. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 1999;26(3):329–336.Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10441911.
    Stroeva OG, Akberova SI, Drozd NN, Makarov VA, Miftakhova NT, Kalugin SS. The antithrombotic activity of para-aminobenzoic acid in experimental thrombosis. *Biology Bulletin*. 1999;26(3):329–336. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10441911.
17. Акберова СИ, Мусаев Гальбинур ПИ, Строева ОГ, Магомедов НМ, Бабаев НФ, Гальбинур АП. Сравнительная оценка антиоксидантной активности парааминобензойной кислоты и эмоксипина в роговице и хрусталике (экспериментальные исследования). *Вестник офтальмологии*. 2001;117(4):25–29. Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11569176.
    Akberova SI, Musaev Galbinur PI, Stroeva OG, Magomedov NM, Babaev NF, Galbinur AP. Comparative evaluation of the antioxidant activity of para-aminobenzoic acid and emoxipin in the cornea and crystalline lens (an experimental study). *Vestnik Oftalmologii*. 2001;117(4):25–29. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11569176.
18. Акберова СИ, Мусаев Гальбинур ПИ, Магомедов НМ, Бабабев НФ, Гахраманов ХМ, Строева ОГ. Сравнительная оценка антиоксидантной активности парааминобензойной кислоты и эмоксипина в сетчатке. *Вестник офтальмологии*. 1998;114(6):39–44.Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9951387.
    Akberova SI, Musaev Galbinur PI, Magomedov NM, Babaev KhF, Gakhramanov KhM, Stroeva OG. Comparative assessment of antioxidant activity of para-aminobenzoic acid and emoxipin in retina. *Vestnik Oftalmologii*. 1998;114(6):39–44. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9951387.
19. Строева О.Г., Поплинская В.А., Хорошилова-Маслова И.П., Рапопорт И.А. Стимуляция образования мембранных дисков наружных сегментов фоторецепторных клеток у крыс с помощью пара-аминобензольной кислоты. *Доклады Академии наук*. 1990;314(2):483–487. Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265586.
    Stroeva OG, Poplinskaia VA, Khoroshilova-Maslova IP, Rapoport IA. The stimulation of membrane disk formation on the outer segments of rat photoreceptor cells by using para-aminobenzoic acid. *Doklady Akademii nauk*. 1990;314(2):483–487. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265586.
20. Гальбинур ТП, Новикова ЕА. Оценка влияния парааминобензойной кислоты на морфологическое состояние сетчатки мышей линии rd10 – модели пигментного ретинита. *Офтальмология*. 2012;9(3):57–60. Режим доступа: https://www.ophthalmojournal.com/opht/article/view/156.

Galbinur TP, Novikova EA. Effect of para-aminobenzoic acid on morphologic changes of the retina in the rd10 mouse model of retinitis pigmentosa. *Oftalmologiya*. 2012;9(3):57–60. (In Russ.) Available at: https://www.ophthalmojournal.com/opht/article/view/156.
21. He M, Xia M, Yang Q, Chen X, Li H, Xia X. P-aminobenzoic acid promotes retinal regeneration through activation of Ascl1a in zebrafish. *Neural Regen Res*. 2024;19(8):1849–1856. https://doi.org/10.4103/1673-5374.389646.
22. Kim H, Wei Y, Lee JY, Wu Y, Zheng Y, Moskowitz MA, Chen JW. Myeloperoxidase Inhibition Increases Neurogenesis after Ischemic Stroke. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(2):262–272. https://doi.org/10.1124/jpet.116.235127.
23. Dimond NS. P-aminobenzoic acid prevents the growth-inhibitory action of sulfanilamide. *Science*. 1941;94(2444):420–421. https://doi.org/10.1126/science.94.2444.420.

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, ООО «Московская офтальмологическая клиника»; 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, д. 48; врач-офтальмолог, Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория ИЦ «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1; a.korneeva@skolkovomed.com

Лоскутов Игорь Анатольевич, д.м.н., главный внештатный специалист-офтальмолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; loskoutigor@mail.ru

Information about the authors:

Alina V. Korneeva, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, LLC "Moscow Ophthalmology Clinic"; 48, Novoslobodskaya St., Moscow, 127055, Russia; Ophthalmologist, Branch Office of "Hadassah Medical Ltd"; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Territory of the Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia; a.korneeva@skolkovomed.com

Igor A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist Ophthalmologist of the Ministry of Health of the Moscow Region Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; loskoutigor@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-160

Обзорная статья / Review article

Умный прибор для умного самоконтроля гликемии у больных сахарным диабетом

О.В. Занозина[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-1830-3600, zwx2@mail.ru
Ю.А. Сорокина[1], https://orcid.org/0000-0001-8430-237X, zwx@inbox.ru
Н.Ю. Тарадайко[2], 127natalya127@gmail.com
С.А. Суханов[1], https://orcid.org/0000-0002-7080-8713, sukhanov.aleck@yandex.ru
Т.С. Аксенова[1], akstani@yandex.ru

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

[2] Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

В настоящее время доказано, что системные сосудистые осложнения сахарного диабета: нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей – приводят в ранней инвалидизации и преждевременной смертности больных. Ежегодные экономические затраты на СД2 и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения составляют не менее 1% ВВП. Согласно принципам терапевтического управления сахарным диабетом, обучение пациентов является интегрирующим компонентом лечебного процесса. Оно должно обеспечивать больных знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей (самоуправление заболеванием). Обучение самоконтролю – приоритетная задача в терапии пациентов с сахарным диабетом. Именно самоконтроль гликемии является наиболее важным критерием для подбора терапии по сравнению с исследованием гликемии в условиях поликлиники или стационара. Современные глюкометры предоставляют возможность дистанционного наблюдения за гликемией и проведения своевременного консультирования с помощью мобильного приложения. Так, глюкометр Контур Плюс Уан с русскоязычным приложением Контур Диабитис фиксирует измеренные показания уровней глюкозы в крови. В случае выявления низких или высоких показателей гликемии приложение выведет на экран уведомление и предложит пациенту варианты действий. Быстрое распознавание результатов за пределами диапазона мотивирует пациентов и помогает им понять, почему изменения терапии необходимы. Немедленные уведомления, выводимые на экран смартфона, повышают мотивацию к действию и реагирование на ситуацию. Система «глюкометр с мобильным приложением» позволяет оперативно управлять гликемией, повышать приверженность пациентов активному управлению заболеванием, достигать цели лечения с использованием инновационных технологий, а значит, активно управлять течением сахарного диабета.

Ключевые слова: сосудистые осложнения, самоуправление заболеванием, дистанционные технологии, мобильное приложение, приверженность лечению

Для цитирования: Занозина ОВ, Сорокина ЮА, Тарадайко НЮ, Суханов СА, Аксенова ТС. Умный прибор для умного самоконтроля гликемии у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2024;18(5):272–278. https://doi.org/10.21518/ms2024-160.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A smart device for smart self-monitoring of glycemia in patients with diabetes

Olga V. Zanozina[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-1830-3600, zwx2@mail.ru
Yulia A. Sorokina[1], https://orcid.org/0000-0001-8430-237X, zwx@inbox.ru
Natalia Yu. Taradayko[2], 127natalya127@gmail.com
Sergey A. Sukhanov[1], https://orcid.org/0000-0002-7080-8713, sukhanov.aleck@yandex.ru
Tatyana S. Aksenova[1], akstani@yandex.ru

[1] Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

[2] Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

Systemic vascular complications of diabetes mellitus (nephropathy, retinopathy, injuries to the great vessels of the heart, brain, arteries of the lower extremities) have been proven to lead to early disability and premature death of patients. The annual economic costs of T2DM and associated cardiovascular complications account for at least 1% of GDP. According to the principles of therapeutic management of diabetes mellitus, patient education is viewed as an integrated component of the treatment process. It should provide patients with knowledge and skills that contribute to achieving specific therapeutic goals (disease

© Занозина ОВ, Сорокина ЮА, Тарадайко НЮ, Суханов СА, Аксенова ТС, 2024

self-management). Self-monitoring of blood glucose training is a priority objective in the treatment of patients with diabetes. It is self-monitoring of glycemia that is the most important criterion for selecting therapy, compared with the glycemia testing in an outpatient clinic or hospital settings. Modern glucometers provide an option for remote monitoring of glycemia and timely delivering of consultations using a mobile application. Thus, Contour Plus One glucometer with the Russian-language application Contour Diabitis records the blood glucose readings following each test. If low or high glycaemic levels are detected, the application will show a notification and offer the patient options for actions. Quick recognizing out-of-range lab results motivates patients and helps them understand why changes in therapy are required. Immediate notifications shown on the smartphone screen improve motivation to act and respond to the situation. The glucometer system with a mobile application allows to promptly manage glycemia, increase patient's commitment to active disease management, achieve treatment goals using innovative technologies, and therefore actively manage the course of diabetes mellitus.

Keywords: glucometer, diabetes mellitus, self-monitoring of blood glucose levels, mobile application, adherence

For citation: Zanozina OV, Sorokina YuA, Taradayko NYu, Sukhanov SA, Aksenova TS. A smart device for smart self-monitoring of glycemia in patients with diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):272–278. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-160.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) признан глобальной социально значимой неинфекционной эпидемией, находящейся под контролем Организации Объединенных Наций (ООН) и национальных систем здравоохранения во всем мире [1]. Международная федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) опубликовала следующие данные: в мире количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет и достигло 537 млн (IDF Atlas 2021 г.), а к 2045 г. ожидается практически двукратное увеличение до 783 млн человек (на 46%)[1].

В настоящее время доказано, что системные сосудистые осложнения сахарного диабета (нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей) приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смертности больных [1]. Велики экономические последствия, обусловленные осложнениями СД. Ежегодные экономические затраты на СД2 и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения составляют не менее 1% ВВП [2].

Всемирная организация здравоохранения озвучила глобальные цели по контролю за сахарным диабетом, которые должны быть достигнуты к 2030 г.:

- 80% людей с диагностированным диабетом имеют хороший контроль над гликемией,
- 80% людей с диагностированным диабетом имеют хороший контроль артериального давления,
- 60% людей с сахарным диабетом старше 40 лет получают статины,
- 100% людей, живущих с диабетом 1-го типа, имеют доступ к лечению инсулином и самоконтролю.

Достичь этих целей невозможно без обучения пациентов.

Согласно принципам терапевтического управления сахарным диабетом, обучение пациентов является интегрирующим компонентом лечебного процесса. Оно должно обеспечивать больных знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей (самоуправление заболеванием). Обучение самоконтролю – приоритетная задача в терапии больных сахарным диабетом [3].

Именно самоконтроль гликемии является наиболее важным критерием для подбора терапии по сравнению с исследованием гликемии в условиях поликлиники или стационара.

Умный самоконтроль – это не только регулярный самоконтроль в соответствии с рекомендациями [3], но и возможность дистанционного наблюдения за гликемией и проведения своевременного консультирования с помощью мобильного приложения.

В публикациях двух последних лет особо подчеркивается необходимость и возможность дистанционного контроля гликемии с применением глюкометров для эффективного управления сахарным диабетом [4], в т. ч. и гестационным диабетом, а также успешное применение при новой коронавирусной инфекции и постCOVID-синдроме [5].

Речь идет, например, о глюкометре Контур Плюс Уан (Contour Plus One) с русскоязычным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes), которое соединяется с глюкометром через технологию Bluetooth® и фиксирует измеренные показания уровней глюкозы в крови. В случае выявления низких или высоких показателей гликемии приложение выведет на экран уведомление и предложит пациенту варианты действий [5]. Показания уровня глюкозы в крови передаются через технологию Bluetooth, когда глюкометр Контур Плюс Уан и приложение Контур Диабитис находятся на расстоянии не более 6 м друг от друга.

Глюкометр Контур Плюс Уан с приложением Контур Диабитис был использован в программе «НОРМА» – первом российском проекте комплексного ведения пациентов с СД, включающем обучение, мониторинг уровня глюкозы крови, наблюдение эндокринолога и административную поддержку. Программа была разработана фармацевтической компанией «Санофи» в сотрудничестве с экспертами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и ОООИ «Российская диабетическая ассоциация». Контур Плюс Уан автоматически передавал результаты измерения в мобильное приложение Контур

[1] https://idf.org/media/uploads/2023/06/IDF-Strategic-Plan-2023-26-pdf.

Диабитис. Сохраненные в мобильном приложении данные об уровне гликемии передавались впоследствии врачу в виде электронного отчета, заменяющего бумажный дневник самоконтроля. Было показано, что внедрение интегрированного подхода к ведению пациентов с СД, включающего обучение, использование средств самоконтроля, медицинскую и административную поддержку, было ассоциировано с улучшением показателей гликемического контроля без значимого увеличения дозы инсулина. Индивидуальные целевые показатели HbA1c были достигнуты у 36,4% пациентов с СД1 через 3 мес. и у 35,2% – через 6 мес., тогда как исходно никто не имел целевого уровня HbA1c. У больных СД2 индивидуальные целевые показатели HbA1c были достигнуты в 37,7% случаев через 3 мес. и у 28,3% – через 6 мес., тогда как исходно также никто не имел целевого уровня. Изменение суммарной среднесуточной дозы инсулина через 3 и 6 мес. было статистически незначимо: на 1,05 ± 5,3 и 0,16 ± 1,4 Ед соответственно. У 69,8% пациентов не требовались консультации для изменения дозы инсулина, у 24,3% было 1–2 консультации, у 5,9% пациентов – 3–4 консультации [4].

ПОЧЕМУ ПРИБОР УМНЫЙ?

Во-первых, он точный. Точностью измерений Контур Плюс Уан превосходит требования международного стандарта ISO 15197:2013, что было продемонстрировано как в лабораторных условиях, так и в клиническом исследовании. Стандарт ISO 15197:2013 требует, чтобы при концентрации глюкозы <5,55 95% и более результатов измерения глюкозы крови, выполненных с помощью глюкометра, были в пределах ±0,83 ммоль/л от результатов лабораторного анализатора, а при концентрации ⩾ 5,55 ммоль/л – в диапазоне ±15% от результатов лабораторного анализатора. При этом 99% результатов измерений глюкозы крови должно находиться в зонах A и B согласительной решетки ошибок [6].

Для оценки точности глюкометра Контур Плюс Уан всего было получено 600 результатов измерений путем двухкратного тестирования 100 образцов капиллярной крови из кончиков пальцев с использованием 3 партий тест-полосок. Диапазон концентраций глюкозы в плазме крови составлял от 37 мг/дл (2,1 ммоль/л) до 526 мг/дл (29,2 ммоль/л). Диапазон гематокрита составлял от 34,5 до 56,0%, что соответствовало утвержденному диапазону гематокрита для данного прибора.

Глюкометр Контур Плюс Уан показал высокую точность, даже превосходящую требования стандарта: при гликемии менее 5,55 ммоль/л 95,6% результатов находилось в пределах ±0,52 ммоль/л, при гликемии ⩾ 5,55 ммоль/л в пределах ±9,4% находились 96,7% исследований (в сравнении с результатами YSI-анализатора – Yellow Springs Instrument). 99,7% результатов глюкометра Контур Плюс Уан попадали в зону A согласительной решетки ошибок (*рис. 1*).

Точность глюкометра обеспечивается многократной оценкой одного образца крови (мультиимпульсная технология), а также минимизацией влияния различных экзо- и эндогенных факторов.

● ***Рисунок 1.*** Точность глюкометра Контур Плюс Уан в лабораторном исследовании (ISO 15197:2013)
● ***Figure 1.*** Accuracy of the Contour Plus One glucometer in a laboratory testing (ISO 15197:2013)

Глюкоза крови < 5,6 ммоль/л (количество измерений 204)

	В пределах ±0,6 ммоль/л	В пределах ±0,8 ммоль/л
Количество результатов (%)	**(195 из 204) 95,6%**	**(199 из 204) 97,5%**

Глюкоза крови ⩾ 5,6 ммоль/л (количество измерений 396)

	В пределах ±10%	В пределах ±15%
Количество результатов (%)	**(383 из 396) 96,7%**	**(395 из 396) 99,7%**

Глюкометр Контур Плюс Уан показал высокую точность и в клиническом исследовании [6].

Всего в клиническом исследовании приняли участие 134 субъекта. Средний возраст (диапазон) составил 54 (18–77) года. У 47% участников исследования был диабет 1-го типа, у 52% – диабет 2-го типа и у 1% – диабет неизвестного типа. Соотношение женщин и мужчин было сбалансированным (52% женщин, 48% мужчин). Большинство субъектов (75%) сообщили, что они самостоятельно измеряют уровень глюкозы в крови ⩾ 2 раз в день.

Концентрация глюкозы в образцах крови субъектов, измеренная с помощью YSI-анализатора, варьировалась от 44,3 мг/дл (2,5 ммоль/л) до 474,5 мг/дл (26,3 ммоль/л) для капиллярной крови и от 42,9 мг/дл (2,4 ммоль/л) до 463,0 мг/дл (25,7 ммоль/л) для венозной крови. Измерения гематокрита проводились дважды для каждого субъекта; значения гематокрита колебались от 33 до 56% (в среднем 43%).

Оценка результатов, полученных субъектом при измерении глюкозы в капиллярной крови, взятой из кончика пальца, показала, что 99,2% (133/134) результатов соответствовали критериям точности раздела 8 стандарта ISO 15197:2013 (*табл.*). Кроме того, 95,5% (128 (27 + 101) из 134) результатов, полученных субъектами при определении глюкозы крови, взятой из пальца, находились в пределах более жесткого диапазона: ±10 мг/дл (±0,6 ммоль/л) или ±10% от эталонных результатов YSI. Что касается других конечных точек, 99,2% (133 (28 + 105) / 134) результатов, полученных исследовательским персоналом при измерении глюкозы в капиллярной крови из пальца, 99,2% (125/126) результатов при тестировании крови, взятой из ладони, и 100% (132/132) результатов, полученных при тестировании венозной крови, соответствовали критериям точности раздела 8 стандарта ISO 15197:2013 (*табл.*).

Во-вторых, прибор технологичный. Глюкометр сочетает в себе ряд технологий, которые позволяют свести

● ***Таблица.*** Точность глюкометра Контур Плюс Уан в клиническом исследовании [6] (ISO 15197:2013)
● ***Table.*** Accuracy of the Contour Plus One glucometer in a clinical study [6] (ISO 15197:2013)

Образец крови	Концентрация глюкозы	Количество измерений	Количество результатов (%) в пределах ± 0,6 ммоль/л ± 10%	Количество результатов (%) в пределах ± 0,83 ммоль/л ± 15%
Капиллярная – из пальца (тестирование пациентом)	<5,6 ммоль/л	29	27 (93,1%)	28 (96,6%)
	≥5,6 ммоль/л	105	101 (96,2%)	105 (100%)
Капиллярная – из пальца (тестирование мед. работником)	<5,6 ммоль/л	29	28 (96,6%)	28 (96,6%)
	≥5,6 ммоль/л	134	131 (97,8%)	133 (99,2%)

к минимуму возможные пользовательские ошибки (технология «Без кодирования») и повышают удобство использования прибора, позволяя добавить кровь из той же капли, не делая дополнительного прокола, если первого образца крови оказалось недостаточно (технология «Второй шанс»). Время повторного нанесения крови 60 с.

В-третьих, он удобный. Есть опция «Умная подсветка» порта для установки тест-полосок: индикатор подсвечивается тремя цветами (принцип светофора) (*рис. 2*).

Одновременно в мобильном приложении Контур Диабитис отображается результат с аналогичным цветом и подсказки к действию (*рис. 3*).

Для измерения достаточно маленькой капли крови (0,6 мкл), а время, необходимое для исследования, всего 5 с.

В-четвертых, он информативный. К результатам измерений в глюкометре можно добавлять метки «до еды» и «после еды», а после автоматической передачи показателей в приложение оставлять примечания о дозе инсулина, съеденной пище, хлебных единицах, прикреплять фото, строить графики с динамикой изменения сахара в крови, рассчитывать среднее значение за разные временные интервалы (*рис. 4*).

В-пятых, это прибор обеспечивает приверженность к лечению.

Быстрое распознавание результатов за пределами диапазона мотивирует пациентов и помогает им понять, почему изменения терапии необходимы.

Немедленные уведомления повышают мотивацию к действию и реагирование на ситуацию. Пациент получает информацию до консультации у врача и может оптимизировать управление диабетом самостоятельно с гидом/помощником в своем кармане [7]. Все это способствует повышению приверженности к терапии, что обеспечивает улучшение гликемического контроля.

Согласно данным исследования результатов терапии 11 272 пациентов с СД2, длившегося 5,4 года, увеличение на 10% показателя приверженности лечению сопровождалось уменьшением уровня гликированного гемоглобина на 0,24%. Ретроспективное исследование показало, что у приверженных пациентов снижение гликированного гемоглобина происходило на 1,17%, у неприверженных – на 0,73% [8].

В-шестых, прибор надежный. Благодаря специальному ферменту ФАД-ГДГ обеспечивается стабильность тест-полосок при разнообразных температурных условиях, а также минимизируются ошибки измерений, обусловленные интерферирующими субстанциями (парацетамол, аскорбиновая кислота, мочевая кислота, билирубин, холестерин,

● ***Рисунок 2.*** Цветовые индикаторы гликемии
● ***Figure 2.*** Glycemia coloured indicators



● ***Рисунок 3.*** Подсказки к действию в мобильном приложении
● ***Figure 3.*** Visual cues to actions in the mobile application



● ***Рисунок 4.*** Возможности предоставления информации на дисплее
● ***Figure 4.*** Options for providing information on the display



● ***Рисунок 5.*** Тенденции гликемии в приложении Контур Диабитис
● ***Figure 5.*** Glycaemic trends in the Contour Diabitis app



триглицериды, мальтоза, галактоза). Данный глюкометр может работать в широком диапазоне температур, давления и влажности без ущерба для точности измерений [9].

В-седьмых, он выполняет роль «красной кнопки».

Глюкометр Контур Плюс Уан для самоконтроля уровня глюкозы успешно используется не только у взрослых пациентов, но также у маленьких и пожилых пациентов, т. к. наличие функции удаленного контроля дает возможности родителям детей с СД или родственникам пациента с СД просматривать результаты в приложении, установленном у себя на телефоне (при предоставлении доступа) [5].

Эти и другие преимущества данного прибора и приложения отмечают и другие исследователи [10–12].

В-восьмых, подходит для использования в критических ситуациях.

В рамках исследования беспроводные системы Контур Плюс Уан и Контур Плюс[2], подключаемые к интеллектуальному мобильному устройству, использовали для проведения мониторинга уровня глюкозы в крови у пациентов в критическом состоянии в стационарных условиях, а именно в медицинском центре в центральном Тайване. В исследование были включены 106 госпитализированных взрослых (средний возраст 68,2 года). Значения глюкозы венозной крови, полученные с помощью каждого глюкометра, имели хорошую точность, и все результаты соответствовали эталонным критериям результатов внутри партии [13].

И наконец, прибор обладает возможностью индивидуальной настройки: и для тех, кто не очень силен в отношениях с гаджетами (прибор нужен, чтобы просто померить сахар крови), и для опытных пользователей, способных использовать дополнительные функции прибора и приложения на смартфоне. Опция «Мои тенденции» позволяет определить тренды в изменениях уровня глюкозы в крови и уведомляет о возможных причинах дисгликемии, благодаря чему пациенты лучше понимают свое состояние. Приложение распознает 14 разных тенденций гликемии, помогая пациентам принимать осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни (*рис. 5*) [14–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что глюкометр Контур Плюс Уан с первым в России мобильным приложением для глюкометра Контур Диабитис вышел на рынок только в 2018 г., он по праву снискал большую популярность у пациентов с сахарным диабетом благодаря своим характеристикам, перечисленным выше [8, 17, 18].

Эффективность использования мобильных приложений была доказана в 2021 г. в опубликованном метаанализе 27 исследований с участием 2 887 пациентов, где было продемонстрировано статистически значимое снижение HbA1c как при СД1, так и при СД2 [19].

Таким образом, система Контур Плюс Уан с мобильным приложением Контур Диабитис позволяет оперативно контролировать гликемию и повышать приверженность пациентов активному управлению заболеванием. Использование инновационных технологий определяет новые возможности в ведении пациентов с сахарным диабетом [20, 21].

Поступила / Received 11.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2024
Принята в печать / Accepted 18.03.2024

[2] Контур Плюс в РФ не имеет функции беспроводной передачи.

Список литературы / References

1. 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.
2. Дедов ИИ, Концевая АВ, Шестакова МВ, Белоусов ЮБ, Баланова ЮА, Худяков МБ, Карпов ОИ. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):518–527. https://doi.org/10.14341/DM8153.
Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV, Belousov YuB, Balanova YuA, Khudyakov MB, Karpov OI. Economic costs of type 2 diabetes mellitus and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):518–527. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM8153.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(Прил. 2):1–157. https://doi.org/10.14341/DM13042.
Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepkina O et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM13042.
4. Галстян ГР, Майоров АЮ, Мельникова ОГ, Холмская НИ, Хамражанов ЗА, Милютин ВИ, Шестакова МВ. Клиническая оценка внедрения первой пилотной Российской интегрированной программы комплексного подхода к управлению сахарным диабетом «НОРМА». *Сахарный диабет*. 2023;26(1):30–38. https://doi.org/10.14341/DM13008.
Galstyan GR, Mayorov AY, Melnikova OG, Holmskaya NI, Hamradjanov ZA, Milyutin VI, Shestakova MV. Clinical evaluation of the implementation

of the first pilot Russian integrated program for an integrated approach to the management of diabetes mellitus "NORMA". *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):30–38. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM13008.
5. Трухан ДИ, Давыдов ЕЛ, Шевченко ГЮ. Контроль гликемии у коморбидных пациентов – важный компонент в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(16):60–67. https://doi.org/10.21518/ms2023-307.
Trukhan DI, Davidov EL, Shevchenko GYu. Glycaemic control in comorbid patients: an important element of CVD progression prevention. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):60–67. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-307.
6. 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.
7. Бирюкова ЕВ. Современные возможности самоконтроля гликемии в лечении сахарного диабета. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):117–121. https://doi.org/10.26442/20751753.2019.10.190496.
Biryukova EV. Current possibilities of glycemic self-control in the treatment of diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):117–121. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2019.10.190496.
8. Демидова ТЮ, Ларина ВН. Роль глюкометрии в амбулаторной практике: ведение пациентов с нарушением углеводного обмена. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;(5):16–20. https://doi.org/10.47407/kr2021.2.5.00065.
Demidova TYu, Larina VN. Role of glucometry in outpatient care, and managing patients with impaired carbohydrate metabolism. *Clinical Review for General Practice*. 2021;(5):16–20. (In Russ.) https://doi.org/10.47407/kr2021.2.5.00065.
9. 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.
10. Доскина ЕВ, Танхилевич БМ. Предотвращение развития гипогликемии: современные возможности. *CardioСоматика*. 2019;10(3):65–70. https://doi.org/110.26442/22217185.2019.3.190501.
Doskina EV, Tankhilevich BM. Hypoglycemia Prevention: Current Opportunities. *Cardiosomatics*. 2019;10(3):65–70. (In Russ.) https://doi.org/110.26442/22217185.2019.3.190501.
11. Витебская АВ, Красновидова АЕ, Римская АМ. Факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2022;16(12):64–70. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70.
Vitebskaya AV, Krasnovidova AE, Rimskaya AM. Factors Affecting the Choice and Usage of Glucometers in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):64–70. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70.
12. Кононова ЮА, Бреговский ВБ, Бабенко АЮ. Проблемы самоконтроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):140–148. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-140-148.
Kononova YuA, Bregovskiy VB, Babenko AYu. Problems of blood glucose self-monitoring in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-1):140–148. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-140-148.
13. Sheen YJ, Wang JM, Tsai PF, Lee WJ, Hsu YC, Wang CY, Sheu WH. Accuracy of Point-of-Care Blood Glucometers in Neonates and Critically Ill Adults. *Clin Ther*. 2023;45(7):643–648. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.05.005.
14. Демидова ТЮ, Титова ВВ. Роль самоконтроля гликемии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и достижении целевого уровня показателей углеводного обмена. *Терапия*. 2023;(5):85–93. https://doi.org/10.18565/therapy.2023.5.85-93.
Demidova TYu, Titova VV. The role of glycemic self-control in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and achieving the target level of carbohydrate metabolism. *Therapy*. 2023;(5):85–93. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2023.5.85-93.
15. Parsons SN, Luzio SD, Harvey JN, Bain SC, Cheung WY, Watkins A, Owens DR. Effect of structured self-monitoring of blood glucose, with and without additional TeleCare support, on overall glycaemic control in non-insulin treated Type 2 diabetes: the SMBG Study, a 12-month randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2019;36(5):578–590. https://doi.org/10.1111/dme.13899.
16. Shaw RJ, Yang Q, Barnes A, Hatch D, Crowley MJ, Vorderstrasse A et al. Self-monitoring diabetes with multiple mobile health devices. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(5):667–676. https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa007.
17. Katz LB, Stewart L, Guthrie B, Cameron H. Patient satisfaction with a new, high accuracy blood glucose meter that provides personalized guidance, insight, and encouragement. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(2):318–323. https://doi.org/10.1177/1932296819867396.
18. Витебская АВ. Применение глюкометра с мобильным приложением в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(10):120–125. https://doi.org/10.21518/2079-701X.
Vitebskaya AV. Use of a glucometer with a mobile application in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):120–125. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-120-125.
19. Eberle C, Löhnert M, Stichling S. Effectiveness of Disease-Specific mHealth Apps in Patients With Diabetes Mellitus: Scoping Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(2):e23477. https://doi.org/10.2196/23477.
20. Котешкова ОМ, Духарева ОВ, Демидов НА, Анциферов МБ, Голубева ЮВ. Глюкометр с мобильным приложением как система для дистанционного управления сахарным диабетом. *Фарматека*. 2023;(3):70–77. https://doi.org/10.18565/Pharmateca.2023.3.70-76.
Koteshkova OM, Dukhareva OV, Demidov NA, Antsiferov MB, Golubeva YuV. Glucometer with a mobile application as a system for remote control of diabetes. *Farmateka*. 2023;(3):70–77. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/Pharmateca.2023.3.70-76.
21. Витебская АВ. Мобильное приложение для глюкометра: дополнительная мотивация и дистанционный контроль. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(2):46–52. Режим доступа; https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2019/ped2019_2/mobilnoe-prilozhenie-dlya-glyukometra-dopolnitelnaya-motivatsiya-i-distantsionnyy-kontrol.
Vitebskaya AV. Mobile application for glucometer: additional motivation and remote control. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(2):46–52. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2019/ped2019_2/mobilnoe-prilozhenie-dlya-glyukometra-dopolnitelnaya-motivatsiya-i-distantsionnyy-kontrol.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.В. Занозина**
Концепция и дизайн исследования – **О.В. Занозина, Н.Ю. Тарадайко, Ю.А. Сорокина**
Написание текста – **О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, С.А. Суханов**
Сбор и обработка материала – **О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, Н.Ю. Тарадайко, С.А. Суханов, Т.С. Аксенова**
Обзор литературы – **О.В. Занозина**
Анализ материала – **О.В. Занозина, Н.Ю. Тарадайко, С.А. Суханов, Ю.А. Сорокина**
Редактирование – **О.В. Занозина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Занозина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga V. Zanozina**
Study concept and design – **Olga V. Zanozina, Natalia Yu. Taradayko, Yulia A. Sorokina**
Text development – **Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina, Sergey A. Sukhanov**
Collection and processing of material – **Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina, Natalia Yu. Taradayko, Sergey A. Sukhanov, Tatyana S. Aksenova**
Literature review – **Olga V. Zanozina**
Material analysis – **Olga V. Zanozina, Natalia Yu. Taradayko, Sergey A. Sukhanov, Yulia A. Sorokina**
Editing – **Olga V. Zanozina**
Approval of the final version of the article – **Olga V. Zanozina**

Информация об авторах:

Занозина Ольга Владимировна, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; заведующая отделением эндокринологии, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; zwx2@mail.ru

Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; zwx@inbox.ru

Тарадайко Наталия Юрьевна, врач-эндокринолог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; 127natalya127@gmail.com

Суханов Сергей Александрович, ординатор, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; sukhanov.aleck@yandex.ru

Аксенова Татьяна Сергеевна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; akstani@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Zanozina, Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Head of the Department of Endocrinology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; zwx2@mail.ru

Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; zwx@inbox.ru

Natalia Yu. Taradayko, Endocrinologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; 127natalya127@gmail.com

Sergey A. Sukhanov, Resident, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; sukhanov.aleck@yandex.ru

Tatyana S. Aksenova, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; akstani@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-063

Обзорная статья / Review article

Неинвазивная диагностика ларингофарингеального рефлюкса как внепищеводного проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: обзор литературы

С.В. Старостина✉, https://orcid.org/0000-0002-7165-1308, starostina_sv@inbox.ru
К.А. Назаров, https://orcid.org/0009-0008-6253-4338, konstantinn.work@gmail.com
П.А. Лоскутова, https://orcid.org/0009-0007-8532-7203, polinaloskytova@mail.ru
О.В. Тащян, https://orcid.org/0000-0001-6759-6820, Olgatash1@rambler.ru
М.Г. Мнацаканян, https://orcid.org/0000-0001-9337-7453, mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) рассматривается как состояние, включающее различные подгруппы: эрозивный эзофагит, неэрозивную рефлюксную болезнь, пищевод Барретта, гиперчувствительный пищевод и функциональную изжогу. Распространенным внепищеводным проявлением ГЭРБ является ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР), при котором, помимо диспептической симптоматики, пациенты отмечают охриплость, кашель, першение и ощущение инородного тела в горле. При возникновении ЛФР прямое воздействие гастродуоденального рефлюктата на слизистую оболочку гортани и глотки ведет к морфологическим изменениям, развитию пахидермии и гранулемы гортани; непрямая же активация рефлекторных механизмов вызывает проявление эзофагобронхиального рефлюкса. Диагностика ЛФР включает анализ анамнеза жизни пациента, регистрацию жалоб с помощью опросников (индекс симптомов рефлюкса), оценку клинико-функционального состояния гортани при помощи визуально-аналоговой шкалы рефлюксных признаков и видеоларингостробоскопии, применение инструментальных методов и лабораторных тестов. Выявляемые ларингоскопические признаки не всегда являются патогномоничными для ГЭРБ-ассоциированного ЛФР: внепищеводные проявления болезни могут наблюдаться и при отсутствии наиболее типичных пищеводных симптомов, что представляет серьезную диагностическую проблему. Ввиду того что не все инструментальные методы диагностики являются информативными в различных случаях рефлюкс-ассоциированных заболеваний, более удобными на амбулаторном этапе обследования пациента являются неинвазивные способы – анкетирование пациентов при помощи специальных шкал и опросников. В статье представлены имеющиеся в доступной литературе наиболее информативные и рациональные методы неинвазивного скрининга ГЭРБ-ассоциированных заболеваний, направленные на выявление степени выраженности проявлений рефлюкса, уровня удовлетворенности пациентов своим состоянием и эффективности проводимой терапии. Для улучшения процесса скрининг-диагностики ЛФР необходима разработка и внедрение надежного и чувствительного опросника с междисциплинарным подходом.

Ключевые слова: эзофагит, ларингит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, охриплость, пахидермия, гранулема гортани, опросники, шкалы, скрининг

Для цитирования: Старостина СВ, Назаров КА, Лоскутова ПА, Тащян ОВ, Мнацаканян МГ. Неинвазивная диагностика ларингофарингеального рефлюкса как внепищеводного проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2024;18(5):280–287. https://doi.org/10.21518/ms2024-063.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Noninvasive diagnosis of laryngopharyngeal reflux as an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease: A literature review

Svetlana V. Starostina✉, https://orcid.org/0000-0002-7165-1308, starostina_sv@inbox.ru
Konstantin A. Nazarov, https://orcid.org/0009-0008-6253-4338, konstantinn.work@gmail.com
Polina A. Loskutova, https://orcid.org/0009-0007-8532-7203, polinaloskytova@mail.ru
Olga V. Tashchyan, https://orcid.org/0000-0001-6759-6820, Olgatash1@rambler.ru
Marina G. Mnatsakanyan, https://orcid.org/0000-0001-9337-7453, mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

© Старостина СВ, Назаров КА, Лоскутова ПА, Тащян ОВ, Мнацаканян МГ, 2024

To date, gastroesophageal reflux disease (GERD) is considered as a condition that includes various subgroups: erosive esophagitis, non-erosive reflux disease, Barrett's esophagus, hypersensitive esophagus and functional heartburn. A common extraesophageal manifestation of GERD is laryngopharyngeal reflux (LFR), in which, in addition to dyspeptic symptoms, patients note hoarseness, cough, tickling and a feeling of a foreign body in the throat. When LFR occurs, the direct effect of gastroduodenal reflux on the mucous membrane of the larynx and pharynx leads to morphological changes, the development of pachyderma and laryngeal granuloma; indirect activation of reflex mechanisms causes the manifestation of esophagobronchial reflux. The diagnosis of LFR includes an analysis of the patient's life history, registration of complaints using questionnaires (Index of reflux symptoms), assessment of the clinical and functional state of the larynx using a visually analog scale of reflux signs and videolaryngostroboscopy, the use of instrumental methods and laboratory tests. The detected laryngoscopic signs are not always pathognomonic for GERD-associated LFR: extraesophageal manifestations of the disease can also be observed in the absence of the most typical esophageal symptoms, which is a serious diagnostic problem. Due to the fact that not all instrumental diagnostic methods are informative in various cases of reflux-associated diseases, non-invasive methods are more convenient at the outpatient stage of patient examination - questioning patients using special scales and questionnaires. The article presents the most informative and rational methods of noninvasive screening of GERD-associated diseases available in the available literature, aimed at identifying the severity of reflux manifestations, the level of patient satisfaction with their condition and the effectiveness of therapy. In order to improve the screening diagnostic process of LFR, it is necessary to develop and implement a reliable and sensitive questionnaire with an interdisciplinary approach.

Keywords: esophagitis, laryngitis, gastroesophageal reflux disease, non-erosive reflux disease, hoarseness, pachyderma, laryngeal granuloma, questionnaires, scales, screening

For citation: Starostina SV, Nazarov KA, Loskutova PA, Tashchyan OV, Mnatsakanyan MG. Noninvasive diagnosis of laryngopharyngeal reflux as an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease: A literature review. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):280–287. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-063.

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, которое характеризуется регулярным и повторяющимся рефлюксом в пищевод содержимого желудка, приводит к развитию повреждений слизистой оболочки дистального отдела пищевода [1]. Факторами риска развития рефлюкса являются эндогенные (пепсин желудочного сока, кислотная среда содержимого желудка, желчь и ферменты поджелудочной железы при дуоденальном рефлюксе) или экзогенные воздействия (лекарственные средства, алкоголь, курение, повышенный индекс массы тела) [2].

На сегодняшний день ГЭРБ рассматривается как состояние, включающее различные подгруппы (фенотипы): эрозивный эзофагит, неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), пищевод Барретта, возникающий при хроническом повреждении слизистой пищевода в результате контакта с рефлюктатом [3], гиперчувствительный пищевод (ГП) и функциональную изжогу (ФИ). Перечисленные состояния имеют схожую клиническую картину, однако механизмы развития симптомов и, как следствие, подходы к диагностике и лечению различны. Так, в результате исследований было выявлено, что антисекреторная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом более успешна, чем у пациентов с НЭРБ в связи с различием патофизиологических механизмов [4–6].

К наиболее типичным пищеводным проявлениям ГЭРБ относят тошноту и изжогу [7, 8]. Помимо перечисленных симптомов, встречаются и внепищеводные проявления, которые делятся на те, связь которых с ГЭРБ клинически доказана, и те, которые связаны с ГЭРБ предположительно [9]. Экстраэзофагеальные симптомы являются результатом заброса рефлюкса через нижний пищеводный сфинктер и могут приводить к развитию бронхиальной астмы, аспирационных пневмоний, хронического ларингита, хронического кашля, эрозий десен, кариеса зубов, формированию гранулем гортани [1, 8, 10–12]. Внепищеводные проявления болезни могут наблюдаться и при отсутствии наиболее типичных пищеводных симптомов, что, в свою очередь, значительно затрудняет диагностику и верную постановку диагноза ГЭРБ [13–16].

Распространенным внепищеводным проявлением ГЭРБ является ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР), при котором, помимо диспептической симптоматики, пациенты отмечают охриплость, кашель, першение и ощущение кома – инородного тела в горле [17–21]. Диагностика ЛФР включает анализ анамнеза жизни пациента, регистрацию жалоб с помощью опросников (индекс симптомов рефлюкса по J. Koufman), оценку клинико-функционального состояния гортани при помощи визуально-аналоговой шкалы рефлюксных признаков по P.C. Belafsky et al. и видеоларингостробоскопии, применение инструментальных методов и лабораторных тестов.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) имеет низкую чувствительность при функциональном характере нарушений. Суточное импеданс-pH-мониторирование пищевода – наиболее информативный инвазивный инструментальный метод, однако он может провоцировать усиление симптомов фаринголарингеального рефлюкса (ФЛР) при выполнении исследования в разгар заболевания [22].

Цель – определение наиболее информативных и рациональных методов неинвазивного скрининга ГЭРБ-ассоциированных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен обзор доступной современной зарубежной и отечественной литературы с приведением данных о диагностике ГЭРБ и ЛФР с использованием поисковых баз данных PubMed, Elibrary, CyberLeninka.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из инструментальных методов диагностики наиболее часто для выявления ГЭРБ проводится суточная внутрипищеводная pH-метрия с целью определения характера рефлюкса, его взаимосвязи с приемом пищи, приемом лекарственных препаратов, положением тела и связи с клиническими симптомами [6, 10, 22]. Однако в настоящее время установлено, что корреляция между воздействием кислоты на слизистую оболочку пищевода и проявлением симптомов у пациента достаточно слабая, что не позволяет изолированно применять данный диагностический метод. Вторым инструментом является ЭГДС для обнаружения повреждений слизистой оболочки пищевода [11, 23], имеющая ограниченные диагностические возможности при обследовании пациентов с атипичными симптомами [11, 24, 25]. При наличии у пациента проявлений ЛФР для подтверждения повреждения слизистой оболочки гортаноглотки, а также выявления наличия межчерпаловидной пахидермии и гранулемы гортани целесообразно проведение ларингоскопии [17, 18, 23]. В то же время выявляемые ларингоскопические признаки не являются патогномоничными для ГЭРБ-ассоциированного ЛФР и нередко могут выявляться при других заболеваниях лор-органов, что представляет серьезную диагностическую проблему [18].

В ряде научных исследований предлагается определение уровня пепсина в слюне как потенциального диагностического биомаркера ГЭРБ [11, 26, 27]. Также при ЛФР в эпителии гортани снижается экспрессия E-кадгерина, что можно выявить с помощью иммуногистохимических исследований; при иммунологическом исследовании слизистой гортани у таких пациентов обнаруживается высокое содержание поверхностных маркеров цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) [17].

Ввиду того что не все инструментальные методы диагностики являются информативными в различных случаях рефлюкс-ассоциированных заболеваний [24, 25, 28], более удобными для применения на практике для врача и пациентов являются неинвазивные способы – анкетирование пациентов при помощи специальных шкал и опросников. В связи с неспецифической клинической картиной ЛФР у исследователей возник вопрос об оптимальном подходе к диагностике данной патологии [18]. Мнения по поводу наиболее эффективного метода диагностики ЛФР значительно различаются; в настоящее время не существует теста, который одновременно был бы прост в использовании и достаточно точен для диагностики этого состояния [11, 25].

Так, например, шкала индекса симптомов рефлюкса (ИСР, Reflux Symptom Index) по J. Koufman предполагает оценку 9 симптомов рефлюкса от 0 до 5 баллов. Положительным результатом считается сумма баллов, равная 13 и более, что также коррелирует с данными суточной pH-метрии. С помощью шкалы ИСР оценивается эффективность проводимой терапии ингибиторов протонной помпы (ИПП) как предварительная диагностика ЛФР [13, 17, 25, 29, 30].

Для дополнения субъективных данных, полученных с помощью шкалы J. Koufman, а также для оценки клинико-функционального состояния гортани используется шкала рефлюксных признаков (ШРП, Reflux Finding Score), предложенная P.C. Belafsky et al. В исследовании участвовали 40 пациентов с ЛФР, подтвержденным двухзондовым мониторингом pH: с помощью видеоларингостробоскопии оценивалось наличие изменений в гортани, возникших в результате рефлюкса, – до лечения и через 2, 4 и 6 мес. после него. В результате после 6-месячной терапии отмечалось улучшение клинических проявлений, а среднее значение ШРП у пациентов с подтвержденным ЛФР улучшилось с 11,6 до 6,1. Авторы доказали, что при сумме баллов более 7 по ШРП у пациента с 95%-й вероятностью будет выявлен ЛФР. Таким образом, был создан способ оценки клинического улучшения состояния пациента на фоне проводимой терапии [31].

В 2009 г. L. Papakonstantinou et al. в ходе исследования предложили объединить две использовавшиеся на тот момент анкеты для диагностики ГЭРБ и ЛФР – это опросник из 25-пунктовой шкалы симптомов ГЭРБ (GERD Symptom Assessment Scale – GSAS) [32] и ИСР, состоящего из 9 пунктов. В опросе приняли участие 62 пациента отоларингологической клиники. Корреляционный анализ показал статистически значимую положительную связь ($r = 0,65$, $p < 0,001$) между симптомами ЛФР и ГЭРБ. Кластерный же анализ данных не позволил обнаружить достоверных паттернов ($r = 0,12–0,72$) или скоплений и в дальнейшем не проводился. Обсуждая ограничения исследования, стоит отметить, что оно имело проспективный дизайн, но малый размер выборки. Также были использованы самоотчеты пациентов, что может сопровождаться субъективностью и психологическими факторами. Таким образом, выводы исследования указывают на то, что самый распространенный опросник по гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР) и опросник по ЛФР не покрывают все возможные симптомы рефлюкса, которые часто встречаются у пациентов отоларингологического профиля. Это указывает на ограниченную эффективность данных опросников при оценке пациентов с рефлюксом и необходимость разработки более достоверного инструмента [33].

Исследования ряда ученых свидетельствуют о том, что не во всех случаях инструментальная диагностика ЛФР является достаточной и информативной. Для выявления предикторов исходов рефлюксного ларингита R. Williams et al. провели исследование, включавшее группу из 20 пациентов с ларингоскопически доказанным ларингитом, симптомы которого продолжались не менее 3 мес. Входная оценка включала ЭГДС, назоларингоскопию, оценку симптомов с помощью анкеты,

манометрию пищевода, двойной мониторинг pH, компьютерный анализ голоса. После инструментальной диагностики проводилось исследование эффективности приема омепразола (20 мг) в течение 3 мес.: показано уменьшение ларингеальных проявлений через 6 нед. у 47%, а через 12 нед. – у 63% пациентов. Авторы отметили, что более чем у половины пациентов с рефлюксным ларингитом симптомы ГЭРБ отсутствуют, а у большинства пациентов ЭГДС не информативна. У 68% обследуемых на входе общее время воздействия кислоты в пищеводе было нормальным, поэтому pH-мониторирование в данном случае не говорит в пользу отсутствия у пациента ларингита. Также не было обнаружено связи между реакцией гортани на ИПП и кислотностью пищевода. При оценке результатов компьютерного анализа голоса не было выявлено существенных изменений на фоне проводимой терапии как у пациентов, ответивших на терапию ИПП, так и у не ответивших на нее. Таким образом, авторы пришли к выводу о возможном эмпирическом назначении ИПП в течение не менее 12 нед. в качестве начального диагностического этапа при подозрении на рефлюксный ларингит [34].

В своей работе М.А. Рябова и др. предложили опросник «Индекс ФЛР» как неинвазивный способ выявления фарингеального рефлюкса на амбулаторном этапе. Группу исследования составили 48 пациентов с ФЛР, доказанным по результатам суточной импеданс-pH-метрии. На основании анализа жалоб пациентов из группы исследования был сформирован опросник, состоящий из 9 вопросов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от частоты возникновения перечисленных симптомов, где 0 – отсутствие симптомов, 1 – наличие проявления ГЭРБ 1 раз в неделю, 2 – наличие симптомов 2–3 раза в неделю, 3 – появление симптомов 4 и более дней в неделю. В результате оценки опросника путем ROC-анализа определен порог, равный 5,5 балла и разделяющий пациентов на больных и здоровых. Превышение результата в 5,5 балла включало 93,2% больных и 90,5% здоровых пациентов. При анализе данных, полученных путем анкетирования, средний балл в группе пациентов с доказанным ФЛР составил 10,5 (5,0), в контрольной группе – 2,5 (1,6). Таким образом, авторами разработан двухэтапный способ диагностики ФЛР, включающий как результаты заполнения разработанного опросника, так и ларингоскопические признаки – гиперемию, отечность и мацерацию/складчатость межчерпаловидной складки [19, 35].

Для оценки улучшения симптомов при медикаментозном и хирургическом лечении ГЭРБ, а также для определения удовлетворенности пациента своим состоянием в 2007 г. был создан опросник GERD-HRQL (GastroEsophageal Reflux Disease Health Related Quality of Life scale), состоящий из 11 вопросов: ответы на 10 первых, касающихся симптомов/проблем ГЭРБ, оцениваются по 5-балльной шкале. Отдельный вопрос об удовлетворенности пациентов своим состоянием имеет три варианта ответа: удовлетворен/удовлетворена; и да, и нет; не удовлетворен / не удовлетворена.

Пациентам предложили сравнить анкеты GERD-HRQL и опросник качества жизни SF-36 (Short Form Health Survey) путем ответа на 4 вопроса об удобстве, доступности и информативности этих двух опросников. При этом 85% пациентов сочли, что GERD-HRQL лучше отражает их проблемы с рефлюксом, чем SF-36; 68% пациентов предпочли бы заполнить GERD-HRQL. Одновременная валидность отражает корреляцию между суммой баллов по опроснику и степенью эзофагита, данными 24-часовой pH-метрии пищевода. Надежность данного инструмента оценивалась методом test-retest. При проведении повторного тестирования пациентов с тем же уровнем тяжести проявлений симптомов, о котором они сообщали изначально, средняя разница в баллах составляла менее 7. При этом опросник GERD-HRQL оказался чувствителен к изменениям на фоне проводимой антирефлюксной терапии: общий балл уменьшался как при медикаментозном, так и при хирургическом лечении. При прохождении теста незаполненными остаются 1–2% данных, что соответствует хорошему уровню практичности инструмента [36].

В многоступенчатом исследовании Т.И. Ионова и др. проводили разработку, адаптацию, апробацию и валидацию русской версии опросника GERD-HRQL с целью ее дальнейшего использования в клинической практике. Изначально была сформирована тест-версия GERD-HRQL на русском языке, эквивалентная оригиналу, средний показатель ее внешней валидности составил 0,96 балла. На следующем этапе исследования рассматривалась валидация инструмента, подразумевающая оценку его психометрических свойств: специфичность, надежность и чувствительность. Исследование проводилось с участием 57 пациентов с подтвержденным диагнозом ГЭРБ, которым предлагалось заполнить русскую версию опросника GERD-HRQL. При апробации данного инструмента среднее время заполнения составило всего 2 мин, а доля пропущенных данных – 1,5%. Русская версия опросника оказалась чувствительна к изменениям в состоянии пациента, вызванном приемом антирефлюксной терапии: выявлено уменьшение суммарного балла практически в 3 раза спустя 4 нед. от начала терапии, что говорит о высоких психометрических свойствах разработанной русской версии опросника GERD-HRQL [37, 38].

R. Jones et al. провели исследование по разработке опросника, ориентированного на пациента, для оценки симптомов и проявлений ГЭРБ. GerdQ – новый международный стандартизированный опросник, состоящий из 6 вопросов. Его эффективность была подтверждена в международном исследовании DIAMOND, включавшем 308 пациентов. В ходе данного исследования чувствительность применения GerdQ составила 65%, специфичность – 71%, что оказалось сопоставимо с данными, полученными при диагностике ГЭРБ гастроэнтерологами, – 67 и 70% соответственно. В анкету GerdQ включены 6 вопросов, разделенные на 3 группы по 2 вопроса в каждой. Каждый из 6 пунктов шкалы оценивается от 0 до 3 баллов. Диагноз ГЭРБ ставится при 8 баллах и более. Используя данный опросник, можно не только диагностировать ГЭРБ, но

и оценить вероятность эрозивного поражения слизистой пищевода (при сумме баллов от 8 до 10 вероятность обнаружения эрозий составляет 48,5%, от 11 до 18 баллов – 60,7%). Также доказана возможность оценки эффективности проводимой терапии на основании анкеты [39].

В.О. Кайбышева и др. провели наблюдательное исследование по применению международного опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ в российской практике. В данном исследовании приняли участие 145 пациентов, которым предлагалось заполнить приведенную анкету, после чего все пациенты проходили осмотр гастроэнтеролога. На следующем этапе проводили обследование с использованием инструментальных методов диагностики – ЭГДС и суточной pH-импедансометрии. Авторы выявили зависимость между общим баллом опросника и результатами инструментального обследования. Так, при увеличении общего балла GerdQ повышалась доля больных ГЭРБ по данным ЭГДС: при сумме баллов 3–7 по результатам опросника доля выявления ГЭРБ составляла 72,2%; при сумме 8–10 и 11–18 баллов – 92,9 и 96,9% соответственно. Аналогичная корреляция наблюдалась и при выявлении доли осложнений ГЭРБ по данным ЭГДС. При сумме 3–7 баллов это значение равнялось 20,4%, при 8–10 и 11–18 баллах – 37,5 и 56,3% соответственно. Что касается связи суммарного балла GerdQ и данных pH-импедансометрии, то установлена корреляция повышения доли больных ГЭРБ при увеличении суммы до отметки в 11 баллов: у пациентов, набравших в опроснике 3–7 баллов, регистрировалась ГЭРБ в 61,1% случаев, при сумме 8–10 баллов доля больных составляла 88,9%, а при 11 баллах и более доля заболевших снизилась и составила 75%. По результатам работы чувствительность опросника GerdQ, определенная как доля выявления ГЭРБ по результатам 8 баллов и более у пациентов с инструментально подтвержденным диагнозом ГЭРБ, составила 65,4%. Специфичность данной анкеты, определенная как доля отсутствия ГЭРБ по данным опросника (сумма баллов менее 8) у пациентов с исключенным диагнозом по результатам инструментального обследования, составляет 91,7%. Однако невозможно полноценно оценить симптомы ФЛР [40].

Помимо всех описанных ранее диагностических инструментов для подтверждения ГЭРБ, также не стоит забывать о таких состояниях, как ФИ и ГП. Для верификации последних используют диагностические критерии согласно Римскому консенсусу IV пересмотра – это длительность и частота возникновения ощущения загрудинного жжения или боли, отсутствие клинического улучшения на фоне приема антисекреторной терапии, данные эндоскопии, связь симптоматики с результатами pH-метрии, исключение ГЭРБ, эозинофильного эзофагита и серьезных моторных нарушений пищевода. В обзоре И.В. Маева и др. проанализировано множество отечественных и международных исследований и показано, что ФИ и ГП встречаются у 21–39% пациентов с симптомами ГЭРБ – overlap-синдром [41]. А поскольку важнейшим и самым главным симптомом ФИ и ГП являются изжога и боль за грудиной, необходимо дифференцировать данные состояния с различными формами ГЭРБ. Эрозивный эзофагит и НЭРБ провоцируются воздействием кислоты, а причиной ФИ и ГП является висцеральная гиперчувствительность слизистой оболочки пищевода. Пациентам с ФИ и ГП требуется дополнительное тестирование по опроснику Римского консенсуса IV пересмотра, включающему 17 вопросов первого блока, связанных с эзофагеальными симптомами. Однако применение диагностических критериев Римского консенсуса IV пересмотра не позволяет определить каждого пациента в конкретную подгруппу ГЭРБ с проведением дифференциальной диагностики причин изжоги, из-за чего статистические результаты распределения фенотипов ГЭРБ оказываются недостоверными [4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор нами для обзора неинвазивных методов диагностики ГЭРБ-ассоциированных заболеваний объясняется высоким уровнем актуальности изучения данного вопроса. В связи с многообразием проявлений рефлюксных состояний использование инструментальной диагностики в ряде случаев является недостаточно информативным [34]. К примеру, ЭГДС является ненадежным методом выявления ЛФР [11]. Проведение суточной pH-импедансометрии, являющейся золотым стандартом диагностики ЛФР, в период высокой активности заболевания может спровоцировать усиление симптомов рефлюкса [35].

В исследовании J.Y. Wang et al. для диагностики ЛФР у пациентов университетской больницы Пекинского университета использовали опросник ИСР и суточное импеданс-pH-мониторирование. Статистика каппы Коэна показала низкую согласованность данных методов диагностики – 0,013 (P = 0,007). Авторы также указали на низкую чувствительность шкалы ИСР в 48,6% и заявили, что последняя не может использоваться как альтернатива pH-импедансометрии. Однако специфичность данного метода составила 82,5%, что подтверждает возможность его использования для диагностики ЛФР, но не самостоятельно [42].

В исследовании И.Б. Анготоевой и др. указано, что, помимо типичных симптомов ЛФР, пациенты предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания, чихание, неприятный запах изо рта, ощущение горечи и жжения во рту, а также возникновение жалоб со стороны ушей, что подчеркивает клиническое разнообразие проявлений ЛФР и целесообразность применения в первую очередь неинвазивного скрининга рефлюксных патологий. Авторы сообщили также, что 23% пациента с ЛФР страдали канцерофобией [14]. Показательным было бы уже на основании неинвазивного метода указать на риски и прогноз течения данного состояния, особенно это необходимо пациентам, посещающим врачей-оториноларингологов амбулаторного звена. Для улучшения процесса скрининг-диагностики ЛФР необходима разработка и внедрение надежного и чувствительного опросника-анкеты с учетом коморбидности патологий [14, 29, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ современных литературных источников демонстрирует разнообразие клинических проявлений ГЭРБ и сложность диагностики рефлюкс-ассоциированных заболеваний. Предложенные методы диагностики направлены на выявление степени выраженности проявлений рефлюкса, уровня удовлетворенности пациентов своим состоянием и эффективности проводимой терапии, однако на данный момент отсутствует точный неинвазивный способ выявления ЛФР на амбулаторном этапе. Таким образом, для точной и корректной диагностики требуется междисциплинарный подход, позволяющий разработать расширенные диагностические алгоритмы рефлюкс-ассоциированных состояний.

Поступила / Received 26.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2024
Принята в печать / Accepted 19.02.2024

Список литературы / References

1. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Сторонова ОА, Зайратьянц ОВ И др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70–97. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):70–97. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
2. Циммерман ЯС, Вологжанина ЛГ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы. *Клиническая медицина.* 2016;94(7):485–496. Режим доступа: https://elibrary.ru/wjkyjf.
Tsimmerman YaS, Vologzhanina LG. Gastroesophageal reflux disease: current views and prospects. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2016;94(7):485–496. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/wjkyjf.
3. Цуканов ВВ, Васютин АВ, Буторин НН, Тонкин ЮЛ, Перетятько ОВ, Пуликов АС. Распространенность и современные аспекты лечения пациентов с пищеводом Барретта. *Медицинский совет.* 2018;(14):24–27. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-24-27.
Tsukanov VV, Vasyutin AV, Butorin NN, Tonkikh YuL, Peretyatko OV, Pulikov AS. Prevalence and modern aspects of the treatment of patients with Barrett's esophagus. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(14):24–27. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-24-27.
4. Маев ИВ, Баркалова ЕВ, Овсепян МА, Андреев ДН. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: классификация, механизмы развития и критерии диагностики. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):277–285. https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201703.
Maev IV, Barkalova EV, Ovsepian MA, Andreev DN. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: classification, pathogenesis and diagnostic criteria: A review. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):277–285. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201703.
5. Морозов СВ, Кучерявый ЮА. Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему. *Лечащий врач.* 2013;(7):32–41. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2013/07/15435750.
Morozov SV, Kucheryavyy YuA. Treatment of patients with the non-erosive form of gastro ezofageal reflux disease. Contemporary view on the problem. *Lechaschi Vrach.* 2013;(7):32–41. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2013/07/15435750.
6. Баркалова ЕВ, Кучерявый ЮА, Овсепян МА, Маев ИВ, Андреев ДН. Изжога у больных без эзофагита: дифференциальная диагностика. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(10):74–79. Режим доступа: https://www.nogr.org/jour/article/view/1065.
Barkalova EV, Kucheryavyy YuA, Ovsepian MA, Maev IV, Andreev DN. Heartburn in patients without esophagitis. Differential diagnosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(10):74–79. (In Russ.) Available at: https://www.nogr.org/jour/article/view/1065.
7. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев НГ. Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? *Фарматека.* 2011;(10):18–25. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8150.
Maev IV, Samsonov AA, Andreev NG. Symptom of heartburn: habitual discomfort or a serious problem? *Farmateka.* 2011;(10):18–25. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8150.
8. Абубакирова КЕ. Атипичные варианты течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вестник КазНМУ.* 2013;(3-2):74–76. Режим доступа: https://kaznmu.edu.kz/press/wp-content/uploads/2013/05/АТИПИЧНЫЕ-ВАРИАНТЫ-ТЕЧЕНИЯ-ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ-РЕФЛЮКСНОЙ-БОЛЕЗНИ.pdf.
Abubakirova KE. Atypical options of the current gastroesophageal reflux disease. *Vestnik KazNMU.* 2013;(3-2):74–76. (In Russ.) Available at: https://kaznmu.edu.kz/press/wp-content/uploads/2013/05/АТИПИЧНЫЕ-ВАРИАНТЫ-ТЕЧЕНИЯ-ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ-РЕФЛЮКСНОЙ-БОЛЕЗНИ.pdf.
9. Трухан ДИ, Чусова НА, Дрокина ОВ. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: в фокусе ларингофарингеальный рефлюкс. *Consilium Medicum.* 2020;22(12):44–51. https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200559.
Trukhan DI, Chusova NA, Drokina OV. Extraoesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease: laryngopharyngeal reflux in focus. *Consilium Medicum.* 2020;22(12):44–51. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200559.
10. Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека.* 2007;(2):49–52. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6764.
Maev IV, Kucheryavyy YuA. Advances in the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Farmateka.* 2007;(2):49–52. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6764.
11. Анготоева ИБ, Айларов АК, Косяков СЯ, Лоранская ИД, Румянцева ЕЕ. Диагностика ларингофарингеального рефлюкса: обзор. *Медицинский совет.* 2021;(15):48–57. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-48-57.
Angotoeva IB, Aylarov AK, Kosyakov SYa, Loranskaya ID, Rumyantseva EE. Laryngopharyngeal reflux diagnostics: review article. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(15):48–57. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-48-57.
12. Рябова МА, Улупов МЮ, Малкова МЕ. Факторы риска развития и рецидива неспецифической гранулемы гортани. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(9-2):60–61. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Faktory_riska_razvitiya_i_recidiva_nespecificheskoy_granulemy_gortani/.
Ryabova MA, Ulupov MYu, Malkova ME. Risk factors for the development and recurrence of nonspecific laryngeal granuloma. *RMJ. Medical Review.* 2019;3(9-2):60–61. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Faktory_riska_razvitiya_i_recidiva_nespecificheskoy_granulemy_gortani/.
13. Анготоева ИБ, Магомедова ММ. Результаты исследования консервативного лечения ларингеальных проявлений ларингофарингеального рефлюкса. *Медицинский совет.* 2021;(18):28–33. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-28-33.
Angotoeva IB, Magomedova MM. Results of the study of conservative treatment of laryngeal manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(18):28–33. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-28-33.
14. Анготоева ИБ, Щепкина ЕВ, Магомедова ММ. Клинические аспекты ларингофарингеального рефлюкса. *Российская оториноларингология.* 2022;21(1):19–26. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-19-26.
Angotoeva IB, Shchepkina EV, Magomedova MM. Clinical aspects of laryngopharyngeal reflux. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2022;21(1):19–26. (In Russ.) https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-19-26.
15. Плотникова ЕЮ. «Маски» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ларингофарингеальный рефлюкс. *IDoctor.* 2014;(6):28–31. Режим доступа: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7632.
Plotnikova EYu. "Masks" of gastroesophageal reflux disease. Laryngopharyngeal reflux. *IDoctor.* 2014;(6):28–31. (In Russ.) Available at: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7632.
16. Плотникова ЕЮ, Краснова МВ, Краснов КА, Баранова ЕН. Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике. *Лечащий врач.* 2014;(2):61–65. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2014/02/15435897.
Plotnikova EYu, Krasnova MV, Krasnov KA, Baranova EN. Laryngopharyngeal reflux in gastroenterological practice. *Lechaschi Vrach.* 2014;(2):61–65. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2014/02/15435897.
17. Боенко СК, Юренко ЕА, Платонов АС. Особенности клиники и диагностики ларингофарингеального рефлюкса. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2020;5(3):14–22. Режим доступа: https://elibrary.ru/goaikq.

Boyenko SK, Yurenko EA, Platonov AS. Characteristics of the clinic and diagnostics of laryngopharyngeal reflux. *Bulletin of Urgent and Recovery Surgery.* 2020;5(3):14–22. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/goaikq.
18. Маев ИВ, Сельская ЮВ, Андреев ДН, Дичева ДТ, Боголепова ЗН, Кузнецова ЕИ. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 2019;(3):8–16. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16.
Maev IV, Selskaya YuV, Andreev DN, Dicheva DT, Bogolepova ZN, Kuznetsova EI. Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(3):8–16. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16.
19. Георгиева ЛВ, Карпищенко СА, Шумилова НА, Рябова МА, Тишков АВ, Страх ЛВ. *Способ выявления и лечения фарингеального рефлюкса.* Патент RU 2716486 C1, 11.03.2020.
20. Chandra KM, Harding SM. Therapy Insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(11):604–613. https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0955.
21. Анготоева ИБ, Денисенко НП, Сычев ДА, Щепкина ЕВ, Магомедова ММ. Эффективность лечения ларингофарингеального рефлюкса ингибиторами протонной помпы в зависимости от полиморфизма CYP2C19. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):35–43. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-35-43.
Angotoeva IB, Denisenko NP, Sychev DA, Schepkina EV, Magomedova MM. Efficiency of treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors depending on the CYP2C19 polymorphism. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(21-2):35–43. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-35-43.
22. Рябова МА, Василевский ДИ, Филиппов ДИ, Георгиева ЛВ, Фаизова АР. Влияние различных видов фаринголарингеального рефлюкса на состояние гортани. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2020;26(3):70–80. https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2020-26-3-70-80.
Ryabova MA, Vasilevskiy DI, Filippov DI, Georgieva LV, Faizova AR. The effect of various forms of pharyngolaryngeal reflux on the larynx. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2020;26(3):70–80. (In Russ.) https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2020-26-3-70-80.
23. Кляритская ИЛ, Кривой ВВ, Работягова ЮС. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Крымский терапевтический журнал.* 2019;(4):14–22. Режим доступа: http://crimtj.ru/Journal.files/2019-4/CrimeanTherJournal-4_2019.pdf.
Kliaritskaia IL, Krivy VV, Rabotyagova YuS. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2019;(4):14–22. (In Russ.) Available at: http://crimtj.ru/Journal.files/2019-4/CrimeanTherJournal-4_2019.pdf.
24. Ribolsi M, Giordano A, Guarino MPL, Tullio A, Cicala M. New classifications of gastroesophageal reflux disease: an improvement for patient management? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(8):761–769. https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1645596.
25. Старостина СВ, Махов ВМ, Большаков АВ. Роль функционально-анатомических нарушений пищевода и желудка в развитии патологии гортани: обзорная статья. *Consilium Medicum.* 2019;21(11):9–14. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96769.
Starostina SV, Makhov VM, Bolshakov AV. The role of functional and anatomical disorders of the esophagus and stomach in the development of laryngeal pathology: review article. *Consilium Medicum.* 2019;21(11):9–14. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96769.
26. Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG et al. Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope.* 2012;122(6):1312–1316. https://doi.org/10.1002/lary.23252.
27. Du X, Wang F, Hu Z, Wu J, Wang Z, Yan C et al. The diagnostic value of pepsin detection in saliva for gastro-esophageal reflux disease: a preliminary study from China. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):107. https://doi.org/10.1186/s12876-017-0667-9.
28. Анготоева ИБ, Мулдашева АА. Повышение эффективности ранней диагностики ларингофарингеального рефлюкса. *Вестник оториноларингологии.* 2015;80(1):60–62. https://doi.org/10.17116/otorino201580160-62.
Angotoeva IB, Muldasheva AA. The enhancement of the efficacy of early diagnostics of laryngopharyngeal reflux. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2015;80(1):60–62. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino201580160-62.
29. Старостина СВ, Махов ВМ, Сторонова ОА, Большаков АВ, Куприна ИВ, Трухманов АС, Ивашкин ВТ. Возможности 24-часовой pH-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ-ассоциированных заболеваний гортани. *Медицинский совет.* 2020;(16):62–72. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-62-72.
Starostina SV, Makhov VM, Storonova OA, Bolshakov AV, Kuprina IV, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Capability of 24-hour esophageal pH-impedance monitoring in the diagnosis of GERD-associated laryngeal diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(16):62–72. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-62-72.
30. Косяков СЯ, Лоранская ИД, Анготоева ИБ, Мулдашева АА. Ларингофарингеальный рефлюкс: вчера, сегодня, завтра. *Медицинский совет.* 2016;(6):78–80. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-78-80.
Kosyakov SYa, Loranskaya ID, Angotoeva IB, Muldasheva AA. Laryngopharyngeal reflux: yesterday, today and tomorrow. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(6):78–80. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-78-80.
31. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313–1317. https://doi.org/10.1097/00005537-200108000-00001.
32. Rothman M, Farup C, Stewart W, Helbers L, Zeldis J. Symptoms associated with gastroesophageal reflux disease: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Dig Dis Sci.* 2001;46(7):1540–1549. https://doi.org/10.1023/a:1010660425522.
33. Papakonstantinou L, Leslie P, Gray J, Chadwick T, Hudson M, Wilson JA. Laryngopharyngeal reflux: a prospective analysis of a 34 item symptom questionnaire. *Clin Otolaryngol.* 2009;34(5):455–459. https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01998.x.
34. Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, Brake HM, Cole IE, Cook IJ. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):777–785. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04151.x.
35. Рябова МА, Шумилова НА, Георгиева ЛВ, Тишков АВ. Скрининговый способ диагностики фаринголарингеального рефлюкса. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):236–239. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95447.
Ryabova MA, Shumilova NA, Georgieva LV, Tishkov AV. Screening method for diagnosis of pharyngolaryngeal reflux. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):236–239. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95447.
36. Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Dis Esophagus.* 2007;20(2):130–134. https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2007.00658.x.
37. Ионова ТИ, Зинковская АВ, Маевская ЕА, Никитина ТП, Порфирьева НМ, Черемушкина НВ и др. Апробация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью GERD-HRQL. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):59–66. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200434.
Ionova TI, Zinkovskaya AV, Mayevskaya EA, Nikitina TP, Porfirieva NM, Cheremushkina NV et al. Testing and validation of the Russian version of quality of life questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;92(12):59–66. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200434.
38. Ионова ТИ, Никитина ТП, Маевская ЕА, Черемушкина НВ, Шабуров РИ, Кучерявый ЮА, Маев ИВ. Разработка русской версии опросника для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – GERD-HRQL. *Терапевтический архив.* 2020;92(8):12–17. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000658.
Ionova TI, Nikitina TP, Mayevskaya EA, Cheremushkina NV, Shaburov RI, Kucheryavyy YuA, Maev IV. Development of the Russian version of quality of life questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;92(8):12–17. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000658.
39. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(10):1030–1038. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.
40. Кайбышева ВО, Кучерявый ЮА, Трухманов АС, Сторонова ОЛ, Коньков МЮ, Маев ИВ, Ивашкин ВТ. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;23(5):15–24. Режим доступа: https://elibrary.ru/rflzyr.
Kaibysheva VA, Kucheryavyy SA, Trukhmanov AS, Storonova OA, Konkov MA, Maev IV, Ivashkin VT. Results of a multicenter observational study on the application of the GerdQ international questionnaire for diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(5):15–24. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/rflzyr.
41. Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2286–2293. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.034.
42. Wang JY, Peng T, Zhao LL, Feng GJ, Liu YL. Poor consistency between reflux symptom index and laryngopharyngeal pH monitoring in laryngopharyngeal reflux diagnosis in Chinese population. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):25. https://doi.org/10.21037/atm-20-4783.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.В. Старостина**
Концепция и дизайн исследования – **С.В. Старостина, О.В. Тащян, М.Г. Мнацаканян**
Написание текста – **С.В. Старостина, К.А. Назаров, П.А. Лоскутова**
Обзор литературы – **С.В. Старостина, К.А. Назаров, П.А. Лоскутова**
Редактирование – **С.В. Старостина, О.В. Тащян, М.Г. Мнацаканян**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.В. Старостина, О.В. Тащян, М.Г. Мнацаканян**

Contribution of authors:

The concept of the article – **Svetlana V. Starostina**
The concept and design of the study – **Svetlana V. Starostina, Olga V. Tashchyan, Marina G. Mnatsakanyan**
Writing the text – **Svetlana V. Starostina, Konstantin A. Nazarov, Polina A. Loskutova**
Literature review – **Svetlana V. Starostina, Konstantin A. Nazarov, Polina A. Loskutova**
Editing – **Svetlana V. Starostina, Olga V. Tashchyan, Marina G. Mnatsakanyan**
Approval of the final version of the article – **Svetlana V. Starostina, Olga V. Tashchyan, Marina G. Mnatsakanyan**

Информация об авторах:

Старостина Светлана Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры болезней уха, горла и носа 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; starostina_sv@inbox.ru
Назаров Константин Андреевич, клинический ординатор кафедры болезней уха, горла и носа 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; konstantinn.work@gmail.com
Лоскутова Полина Анатольевна, студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; polinaloskytova@mail.ru
Тащян Ольга Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №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; Olgatash1@rambler.ru
Мнацаканян Марина Генриковна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №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; mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Starostina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; starostina_sv@inbox.ru
Konstantin A. Nazarov, Resident of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; konstantinn.work@gmail.com
Polina A. Loskutova, Student of the Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; polinaloskytova@mail.ru
Olga V. Tashchyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Olgatash1@rambler.ru
Marina G. Mnatsakanyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-079

Обзорная статья / Review article

Коморбидность ревматоидного артрита и заболеваний пародонта

Д.И. Трухан✉, https://orcid.org/0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru
А.Ф. Сулимов, afsulimov@yandex.ru
Л.Ю. Трухан, https://orcid.org/0000-0002-4721-6605, larissa_trukhan@mail.ru
Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме
Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что патология пародонта, сопровождающаяся воспалением полости рта и патологическими изменениями в микробиоме полости рта, индуцирует изменение микробиома кишечника (ось «рот – кишечник»), участвует в патогенезе системных заболеваний. Настоящий обзор сосредоточен на опубликованной литературе, с акцентом на последнее десятилетие, в которой оценивается, являются ли болезни пародонта, прежде всего пародонтит, и пародонтопатические бактерии, факторами риска развития ревматоидного артрита. В рамках обзора рассмотрены двусторонние связи между ревматоидныи артритом и патологией пародонта, выделены основные звенья этой связи. *Porphyromonas gingivalis* и другие пародонтопатические бактерии могут способствовать развитию воспалительных заболеваний путем ремоделирования обычно доброкачественной кишечной микробиоты в дисбиотическую. *P. gingivalis* экспрессирует эндогенные цитруллинированные белки и собственный уникальный бактериальный фермент пептидил-аргининдеминазу, что приводит к образованию аутоантител к циклическому цитруллинированному пептиду и нарушению иммунотолерантности у восприимчивых пациентов к ревматоидному артриту. Результаты клинических исследований показывают, что люди с пародонтитом и инфекцией *P. gingivalis* подвергаются риску развития ревматоидного артрита, что подтверждает результаты экспериментальных исследований. Нехирургическое пародонтологическое лечение, вероятно, эффективно в борьбе с ревматоидным артритом за счет снижения активности заболевания (в первую очередь DAS28 и СОЭ). Эти наблюдения свидетельствуют о важности здоровья пародонта и необходимости профилактики и раннего лечения пародонтита у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: пародонтит, пародонтопатические бактерии, *Porphyromonas gingivalis*, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, микробиоценоз кишечника, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, ось «рот – кишечник», нехирургическое лечение пародонтита

Для цитирования: Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность ревматоидного артрита и заболеваний пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(5):288–297. https://doi.org/10.21518/ms2024-079.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidity of rheumatoid arthritis and periodontal diseases

Dmitry I. Trukhan✉, https://orcid.org/0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru
Anatoliy F. Sulimov, afsulimov@yandex.ru
Larissa Yu. Trukhan, https://orcid.org/0000-0002-4721-6605, larissa_trukhan@mail.ru
Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract
A growing body of evidence suggests that periodontal pathology, accompanied by oral inflammation and pathological changes in the oral microbiome, induces changes in the gut microbiome (oral-gut axis) and is involved in the pathogenesis of systemic diseases. This review focuses on the published literature, with an emphasis on the last decade, assessing whether periodontal disease, primarily periodontitis, and periodontopathic bacteria are risk factors for the development of rheumatoid arthritis. The review examines the bilateral connections between rheumatoid arthritis and periodontal pathology, and highlights the main links in this connection. *Porphyromonas gingivalis* and other periodontopathic bacteria may contribute to the development of inflammatory diseases by remodeling the normally benign gut microbiota into a dysbiotic one. *Porphyromonas gingivalis* expresses endogenous citrullinated proteins and its own unique bacterial enzyme, peptidyl arginine deminase, leading to the formation of cyclic citrullinated peptide autoantibodies and impaired immunotolerance in susceptible patients. to rheumatoid arthritis. Results from clinical studies suggest that people with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* infection are at risk of developing rheumatoid arthritis, supporting findings from experimental studies. Non-surgical periodontal treatment is likely effective in controlling rheumatoid arthritis by reducing disease activity (primarily DAS28 and ESR). These observations highlight the importance of periodontal health and the need for prevention and early treatment of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: periodontitis, comorbidity, periodontopathic bacteria, *Porphyromonas gingivalis*, antibodies to cyclic citrullinated peptide, intestinal microbiome, hyperepithelial permeability syndrome, mouth-gut axis, non-surgical treatment of periodontitis

© Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ, 2024

For citation: Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of rheumatoid arthritis and periodontal diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):288–297. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-079.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивно-деструктивным артритом периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов [1].

В Федеральных клинических рекомендациях 2021 г. дано следующее определение: РА – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [2]. Гетерогенность патогенетических механизмов РА находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания, что позволяет рассматривать его не как «одну болезнь», а как клинико-иммунологический синдром.

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 [3] до 2% [4].

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [5]. Пародонтит является шестым по распространенности заболеванием в мире и первой причиной потери зубов у взрослых [6].

Признаки хронического воспаления десен (гингивит, пародонтит) отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно у 50% населения США [7]. Американская академия пародонтологии рассматривает пародонтит как воспалительное заболевание бактериального происхождения [8].

Пародонтит нередко ошибочно трактуется исключительно как стоматологическое заболевание; является хроническим заболеванием, связанным с хроническим системным воспалением низкой (слабой) степени и эндотелиальной дисфункцией [9–11]. Фактором риска развития системного воспаления при пародонтите является попадание в кровь воспалительных/провоспалительных цитокинов и пародонтопатических бактерий, что, соответственно, может влиять на другие органы и системы организма [12–14].

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма [15]. Существует две гипотезы относительно возможности хронической инфекции пародонта способствовать развитию системного воспаления. Первая заключается в том, что изменение микробиоценоза полости рта и воспаление пародонта приводят к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, вызывая циркуляцию медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [16]. Вторая гипотеза (ось «рот – кишечник») также затрагивает изменение микробиоценоза полости рта, что может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов [17].

Взаимосвязь между ревматоидным артритом и пародонтитом исследуется уже более двух десятилетий [18–20]. В информационной базе PubMed по запросу «periodontitis + rheumatoid arthritis» от 31.01.2024 г. найдено 1 445 источников (за последние 10 лет – 919), из них 61 метаанализ и систематический обзор, 438 обзоров, 33 клинических исследования, в т. ч. 23 рандомизированных.

В настоящее время общепризнано, что имеется достаточно доказательств, чтобы заключить, что существует значительная и клинически значимая связь между РА и патологией пародонта [20–22]. РА и заболевания пародонта представляют собой хронические воспалительные заболевания, которые имеют сходную остеоклазию, аллельные гены человеческого лейкоцитарного антигена DR4 и иммунологический профиль, а также характерные цитокины [23]. Предполагается, что конститутивное перепроизводство провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерлейкин-6 (IL-6), играет патологическую роль в этих двух воспалительных заболеваниях [24]. Рассмотрим основные звенья этой связи.

ПАРОДОНТОПАТИЧЕСКИЕ БАКТЕРИИ

Porphyromonas gingivalis – грамотрицательный оральный анаэроб, участвующий в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина, используя факторы вирулентности (коллагеназа, трипсиноподобные ферменты гингипаинов, липополисахариды (ЛПС) и фимбрии), вызывающие дерегуляцию врожденных иммунных и воспалительных реакций [25], стимулировать секрецию воспалительных цитокинов, вызывая хроническое системное воспаление [26]. Факторы вирулентности способствуют коагрегации *P. gingivalis* с другими бактериями и образованию зубной биопленки [27].

Гипотеза краеугольного патогена предполагает, что *P. gingivalis* и некоторые другие микробные патогены с низкой распространенностью могут способствовать развитию воспалительных заболеваний путем ремоделирования обычно доброкачественной микробиоты в дисбиотическую [28].

P. gingivalis может проникать в ткани хозяина и выживать в них путем разрушения эпителиального барьера десны, интернализации в эпителиальные клетки

и усиления аутофагии в эпителиальных клетках. Дерегуляция системы комплемента, деградация антибактериальных пептидов и разрушение функций фагоцитов способствуют уклонению *P. gingivalis*. Также *P. gingivalis* может подавлять адаптивный иммунитет, что позволяет *P. gingivalis* существовать в тканях хозяина и вызывать персистентную воспалительную реакцию [29]. Его присутствие в тканях пародонта увеличивает секрецию многочисленных провоспалительных медиаторов, таких как TNF-α, IL-8 и IL-1β, что приводит к разрушению мягких тканей и связок десен [30].

Индуцированный ЛПС *P. gingivalis* пародонтит усиливал экспрессию воспалительных цитокинов (интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, активатор рецепторов лиганда NF-kappaB и колониестимулирующий фактор макрофагов), образование остеокластов и потерю альвеолярной костной массы [31]. Лигатурно-индуцированный пародонтит с инфекцией *P. gingivalis* у крыс вызывал системное воспаление и резорбцию альвеолярной кости [32]. В экспериментальном исследовании [33] пероральное введение *P. gingivalis* приводило к значимой резорбции зубной альвеолярной кости ($P < 0,01$). Патогенные факторы пародонтальных бактерий и механический стресс активируют остеокласты и разрушают альвеолярную кость при пародонтите [34].

Разрушение костей опосредовано иммунной и воспалительной реакцией хозяина на микробное воздействие. Местный иммунный ответ против пародонтопатических бактерий нарушает гомеостатический баланс костеобразования и резорбции в пользу потери костной массы. Патогенные процессы деструктивных воспалительных заболеваний пародонта провоцируются микрофлорой поддесневого налета и такими факторами, как ЛПС, происходящие от специфических возбудителей [35]. Кроме этого, пародонтальный дисбиоз может способствовать или поддерживать резорбцию кости в отдаленных воспаленных суставах [36].

P. gingivalis имеет прямой доступ к системному кровообращению и эндотелию у пациентов с пародонтитом в результате транзиторной бактериемии [37]. *P. gingivalis* следует рассматривать как модифицируемый фактор ряда заболеваний [38].

P. gingivalis экспрессирует эндогенные цитруллинированные белки и собственный уникальный бактериальный фермент пептидил-аргининдеиминазу (PAD) [39, 40], что приводит к образованию аутоантител к циклическому цитруллинированному пептиду (АСРА) и нарушению иммунотолерантности у восприимчивых пациентов к ревматоидному артриту [41]. PAD обладает способностью превращать остатки аргинина в белках в цитруллин. Цитруллинирование белка изменяет структуру и функцию белка, следовательно, PAD может участвовать в дерегуляции сигнальной сети хозяина и уклонении от иммунитета [42]. Аутоиммунные антитела против цитруллинированных белков высокоспецифичны для РА и рассматриваются как симптом и потенциальная причина заболевания [22, 43]. Титры антител к *P. gingivalis* значительно повышены у пациентов с РА и значимо коррелируют с изотипами аутоантител против АСРА [44]. *P. gingivalis*, колонизирующий полость рта, непрерывно продуцирует фермент PAD, что приводит к цитруллинированию аутоантигена РА, такого как фибрин, в синовиальном суставе. Эти антигены, генерируемые PAD, презентируемые в сочетании с молекулами главного комплекса гистосовместимости (MHC) антигенпрезентирующими клетками, в конечном итоге приводят к выработке антител против циклического цитруллинированного пептида. АСРА образуют иммунные комплексы с цитруллинированными белками, которые могут связываться с воспалительными клетками через их Fc-рецепторы. Роль этих иммунных комплексов и воспалительных клеток опосредована сложным каскадом, включающим активацию комплемента. Эти механизмы приводят к высвобождению медиаторов воспаления и разрушению суставов, что в конечном итоге приводит к развитию РА [44].

Инфекция *P. gingivalis* также ответственна за значительно повышенные уровни аутоантител к коллагену типа II [45]. ДНК *P. gingivalis* обнаруживается также в сыворотке, синовиальной жидкости и тканях [46, 47].

Установлено, что *P. gingivalis* может участвовать в развитии РА посредством и других ключевых механизмов, включая индукцию НЕТоза, остеокластогенеза и провоспалительной реакции Th17 [48], приводящей к повреждению костей, нарушению адаптивного иммунитета, опосредованого Т-клетками, и системному воспалению [49, 50].

Помимо *P. gingivalis,* в развитие РА могут быть вовлечены и другие пародонтопатические бактерии, прежде всего *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia* [41, 51, 52].

В британском исследовании отмечено, что АСРА могут быть индуцированы посредством реакции антител на новый цитруллинированный пептид цитокератина-13 (CK-13), идентифицированный в десневой борозде (GCF), и другие цитруллинированные пептиды у пациентов с РА. В ходе исследования обнаружено, что анти-cCK13-1 и анти-cTNC5 были связаны с антителами к пародонтальному возбудителю *P. intermedia* ($P = 0,05$ и $P = 0,001$ соответственно) [53].

Гиперцитруллинизация, индуцированная *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, связывает пародонтальную инфекцию с аутоиммунитетом при РА [54]. *A. actinocycetemcomitans* продуцирует лейкотоксин А (LtxA), являющийся основным фактором вирулентности [55]. Лейкотоксин А образует поры в мембранах нейтрофилов и приводит к цитруллинированию и высвобождению цитруллинированных аутоантигенов в деснах, вызывает разрушение клеток и воспаление в полости рта, что может ускорить развитие РА [56]. LtxA связан с повышенным уровнем АСРА у пациентов с РА [57], а в контексте генетического риска РА системная подострая инфекция лейкотоксическим штаммом *A. actinocycetemcomitans* может стимулировать выработку АСРА и развитие клинического фенотипа, сходного с РА [58].

В китайском исследовании [59] процент положительности *A. actinomycetemcomitans* был значительно выше в группе «РА + пародонтит» по сравнению с группой только РА ($P = 0,007$). Лабораторные показатели, связанные

с РА (показатель активности заболевания DAS28, ревматоидный фактор, АССРА), положительно коррелировали с процентом положительности *A. actinomycetemcomitans*. В американско-шведском исследовании [60] уровни анти-LtxA IgM были связаны с РА на ранних стадиях заболевания (ОШ 1,012, 95% ДИ 1,007–1,017).

Таким образом, отмечается выраженная положительная связь между пародонтопатической бактериальной инфекцией и клиническими и биохимическими показателями РА у пациентов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Подводя итог предыдущего раздела, отметим, что *P. gingivalis*, ряд других пародонтопатических бактерий и ткань десен, пораженная пародонтитом, вызывают цитруллин-специфический аутоиммунный ответ, характеризующийся выработкой антител к цитруллинированным пептидам (АССРА). Эти цитруллинированные белки и родственные им антитела были обнаружены в крови и суставах пациентов с РА, а также в воспаленной десне пациентов с пародонтитом, что отмечено и в других исследованиях и обзорах последнего десятилетия [61–68].

Подробно это звено патогенеза описано в недавно опубликованном обзоре [69]. В синовиальных участках пациентов с РА цитруллинированные антигены, связанные с РА, такие как коллагены типа II, фибрин (оген), виментин и α-енолаза, могут быть нацелены на АССРА. Поскольку продукция АССРА может быть инициирована задолго до появления признаков РА, первичная аутоиммунизация против этих цитруллинированных белков может происходить из внесуставных участков. Существует значительная связь между пародонтитом, вызванным *P. gingivalis*, антителами против *P. gingivalis* и РА. Гингипаины *P. gingivalis* (Rgp, Kgp) могут расщеплять белки, такие как фибрин и α-енолаза, на некоторые пептиды в форме Arg на С-конце, который превращается в цитруллин под действием PAD. Кроме того, PAD может цитруллинировать коллаген II типа и виментины (антиген SA). *P. gingivalis* индуцирует воспаление и хемоаттрактацию иммунных клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги, за счет увеличения C5a (активность, подобная конвертазе C5 гингипаина) и секреции SCFA. Кроме того, этот микроорганизм стимулирует аноикис – особый тип апоптоза и НЕТОЗ – антимикробную форму гибели нейтрофилов, приводящую к высвобождению PAD 1-4, α-енолазы и виментина из апоптотических клеток в участок пародонта. Кроме того, гингипаины могут разрушать макрофаги CD14 и снижать их способность удалять апоптотические клетки. Гингипаины также могут расщеплять IgG в области Fc и превращать их в антигены ревматоидного фактора (РФ) [69].

В другом недавнем обзоре [70] наличие сильной эпидемиологической связи между патологией пародонта и РА рассматривается с позиции измененного микробиоценоза полости рта. По мнению французских ученых, нарушения оральной микробиоты участвуют в инициировании РА посредством трех механизмов: 1) распространение пародонтальных патогенов вызывает системное воспаление; 2) пародонтальные патогены могут индуцировать образование цитруллинированных неоэпитопов, что приводит к образованию аутоантител к цитруллинированным пептидам [71]; 3) внутриклеточные молекулярные структуры ускоряют местное и системное воспаление.

Следует отметить, что микробиом полости рта может функционировать как эндогенный резервуар для кишечных микробных штаммов, который поставляет новые бактерии в микробиом кишечника [72]. Взаимодействие двух микробиомов может способствовать патологическим процессам многих заболеваний, включая РА [73–75]. Японские ученые отмечают, что двунаправленная взаимосвязь между заболеваниями полости рта и системными заболеваниями основана на связи полости рта и кишечника [76], и предлагают рассматривать ось «рот – кишечник» как новый биологический механизм, связывающий заболевания пародонта и системные заболевания [17].

Микробиота кишечника играет важную роль в регулировании баланса между иммуногенными и толерогенными иммунными реакциями. Кишечный барьер – это участок тела, где происходит большая часть взаимодействия хозяина и микробиоты [77]. Изменение микробиоты кишечника усиливает проницаемость кишечника, нарушая межклеточные соединения в слизистой оболочке кишечника (синдром повышенной эпителиальной проницаемости) [78, 79], что приводит к увеличению транслокации кишечных бактерий и их метаболитов в кровь. Французские ученые [80] объясняют выявление ДНК из микробиоты полости рта и кишечника в синовиальной оболочке РА [46, 47, 81] возможностью транслокации микробиоты через кровь от слизистых оболочек к суставам, либо непосредственно из полости рта, либо из кишечника в результате увеличения проницаемости кишечника, измененного в результате миграции внутри кишечника бактерий полости рта, таких как *P. gingivalis* [80].

Нарушение эпителиального барьера увеличивает проницаемость кишечника [82] и может способствовать проникновению патогенов, тем самым вызывая инфекцию и/или хроническое воспаление [83]. Пероральный прием *P. gingivalis* может вызывать нарушение проницаемости кишечника [84, 85]. В экспериментальном исследовании уровни экспрессии белков плотных контактов (ZO-1, окклюдин и клаудин-1) были значительно снижены у крыс с пародонтитом [86]. В клиническом исследовании у пациентов с тяжелым пародонтитом в толстой кишке отмечена значительно уменьшенная глубина крипт и экспрессия zonula occludens-1 [87].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патогенетическая связь патологии пародонта и РА подтверждается данными эпидемиологических и клинических исследований**.** В южнокорейском общенациональном когортном исследовании [88] с 2 239 586 участниками за период наблюдения в среднем в течение 16,7 лет

РА возник у 27 029 (1,2%) человек. Риск развития РА был выше, когда у участников был пародонтит (ОР 1,2, 95% ДИ 1,08–1,24) и увеличенное количество отсутствующих зубов (ОР 1,5, 95% ДИ, 1,38–1,69).

В более раннем южнокорейском когортном исследовании [89] одномерный анализ показал, что в группе с пародонтитом вероятность развития РА была выше, чем в контрольной группе (отношение рисков 1,10), а многомерный анализ также выявил более высокий риск заболеваемости РА (скорректированный коэффициент риска 1,09) в группе с пародонтитом.

В тайваньском исследовании «случай – контроль» [90] была обнаружена связь между впервые выявленным РА и пародонтитом в анамнезе (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,13–1,21). Сила этой связи оставалась статистически значимой после поправки на потенциальные искажающие факторы (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,12–1,20). В другом исследовании с использованием тайваньской национальной базы данных исследований медицинского страхования [91] риск РА был выше у больных с патологией пародонта (ОР 1,89; 95% ДИ 1,56–2,29) по сравнению с пациентами без пародонтита.

В китайском исследовании [92] в группе «РА + пародонтит» наблюдались значительно более высокие уровни ревматологических лабораторных параметров, таких как С-реактивный белок (СРБ), антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АСРА), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и показатель активности заболевания 28 (DAS28), чем в группе РА без пародонтита.

В иранском исследовании «случай – контроль» [93] у больных РА были обнаружены прямые и значимые корреляции между серологическими данными, тяжестью заболевания и количеством болезненных и воспаленных суставов с пародонтальными факторами.

В шведском исследовании [94] изучали связь РА и пародонтита с наличием антитела против *P. gingivalis* в сыворотке и слюне. Исследователи установили, что уровень антител IgA в слюне к специфичному для *P. gingivalis* Arg-специфическому гингипаину B (RgpB) был значительно выше среди пациентов с РА, чем среди здоровых людей (P = 0,022). Авторы предполагают, что антитела IgA против RgpB в слюне могут быть связаны с активностью заболевания РА. В японском перекрестном исследовании «случай – контроль» [95] отмечено, что пародонтальные патогенные бактерии, особенно *P. gingivalis*, связаны с повышенным уровнем АСРА. Пациенты с РА, которые имели высокие титры антител, имели плохой ответ на терапию.

В бразильском исследовании «случай – контроль» [96] среди пациентов с РА наблюдалась более высокая частота (P < 0,001), тяжесть (P = 0,006) и распространенность (P = 0,018) пародонтита по сравнению с контролем. Авторы подчеркивают, что повышенный риск РА (ОШ 2,53; 95%ДИ 1,24–3,86; P < 0,001) сохранялся в модели пародонтита, а высокий риск пародонтита (ОШ 3,12; 95% ДИ 1,47–4,26; P < 0,001) сохранялся в модели для РА.

Повышенный риск пародонтита у пациентов с РА был продемонстрирован в норвежском общенациональном исследовании [97] по сравнению с контрольной группой (ОР 1,48, 95% ДИ 1,39–1,59); кроме того, у пациентов с предполагаемым новым случаем РА наблюдалась еще более высокая оценка риска (ОР 1,82, 95% ДИ: 1,53–2,17).

В южнокорейском исследовании [98] распространенность умеренного или тяжелого пародонтита была повышена у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой. Воспаление пародонта коррелировало с продолжительностью заболевания РА, СОЭ и антителами к цитруллинированному белку. В финском проспективном исследовании [99] умеренный пародонтит наблюдался у 67,3% пациентов с ювенильным РА, у 64,3% пациентов с РА и у 39,5% участников контрольной группы (p = 0,001).

В испанском исследовании «случай – контроль» [100] была продемонстрирована значительная связь между пародонтитом и РА со скорректированным ОШ 20,57 (95% ДИ 6,02–70,27, P < 0,001). По сравнению с контролем все параметры, связанные со статусом пародонта (индекс зубного налета, кровотечения при зондировании, глубина кармана зонда и уровень клинического прикрепления), были значительно хуже у пациентов с РА (P < 0,001). Тяжесть пародонтита была значимо связана с активностью заболевания РА (p < 0,001), демонстрируя в модели порядковой логистической регрессии связь между тяжестью пародонта и активностью заболевания со скорректированным ОШ 2,66 (95% ДИ 1,24–5,74, P = 0,012).

В немецком исследовании [101] у пациентов с ранним РА выявлена повышенная потеря пародонтального прикрепления и альвеолярной кости. Британские ученые [102] отмечают, что наблюдается расхождение в частоте распространенности и тяжести патологии пародонта между АСРА-положительными и АСРА-негативными больными РА.

Прямой двунаправленный менделевский рандомизационный анализ [103] выявил, что серопозитивный РА (ОШ 1,26; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,07– 1,44; P = 0,0018), но не серонегативный РА (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,95–1,06; P = 0,9098) был связан с повышенным риском патологии пародонта.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ

Патогенетическую связь патологии пародонта и РА подтверждают многочисленные систематические обзоры и метаанализы. В британском метаанализе [104] у пациентов с РА наблюдался значительно повышенный риск пародонтита по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы (ОР 1,13; 95% ДИ 1,04–1,23; P = 0,006; n = 153 277) со значительно увеличенной средней глубиной зондирования, повышенным риском кровотечения при зондировании и повышением абсолютного значения потери клинического прикрепления у пациентов с РА.

В китайском метаанализе [105] (13 исследований, включающих в общей сложности 706 611 пациентов с пародонтитом и 349 983 субъекта контрольной группы) объединенное ОШ риска РА между пародонтитом и контрольной группой составило: ОШ 1,69; 95% ДИ 1,31–2,17; P < 0,0001, что указывает на то, что у пациентов в группе

пародонтита риск развития РА был на 69% выше, чем у людей в контрольной группе. При стратификации по типу заболевания объединенные результаты показали, что пародонтит представляет собой фактор риска развития РА (ОШ 1,70, 95% ДИ 0,75–3,85, P < 0,0001). При стратификации по продолжительности заболевания объединенные результаты показали, что пародонтит представляет собой фактор риска развития РА при продолжительности заболевания > 5 лет (ОШ 2,88, 95% ДИ 0,66–12,62, P = 0,018), при продолжительности заболевания < 5 лет ОШ 2,59, 95% ДИ 0,83–8,11, P < 0,001.

Бразильский метаанализ [106] показал более высокую распространенность РА среди лиц с пародонтитом (*n* = 1177), чем в контрольной группе (*n* = 254) – ОШ 1,97 (95% ДИ 1,68–2,31; P < 0,00001). В малайзийском метаанализе [107] у пациентов с РА и патологией пародонта наблюдались повышенные уровни АСРА и ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови. Патология пародонта была связана с аутоантителами АСРА и серопозитивными пациентами с РА с РФ (для АСРА + ОШ 1,82; 95% ДИ 1,13–2,93) (для РФ + ОШ 1,53; 95% ДИ 1,05–2,24).

В иранском и британском метаанализах [108, 109] риски РА и остеопороза были повышены у людей с пародонтитом по сравнению с людьми без пародонтита для РА (ОР 1,27, 95% ДИ 1,07–1,52) и для остеопороза (ОР 1,40, 95% ДИ: 1,12–1,75). Швейцарский метаанализ [110] выявил статистически значимо более высокий титр антител против *P. gingivalis* у пациентов, страдающих РА, по сравнению с системно и пародонтально здоровыми людьми из контрольной группы (p < 0,01) и системно здоровыми пациентами с БП (p < 0,01).

В недавнем китайском метаанализе [111] объединенное ОШ показало значительное увеличение риска РА у лиц, подвергшихся воздействию *P. gingivalis* (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,43–2,43). Анализ подгрупп показал, что объединенное ОШ среди популяций, расположенных в Европе (ОШ 2,17; 95% ДИ 1,46–3,22) и Северной Америке (ОШ 2,50; 95% ДИ: 1,23–5,08), были значительно выше, чем у населения Азии (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,03–1,20).

ЛЕЧЕНИЕ

Ряд исследований показал, что нехирургическое пародонтологическое лечение, т. е. удаление поддесневого камня и отложений биопленки, сопровождается снижением тяжести РА [112].

В чилийском систематическом обзоре [113] показано, что пациенты с РА имеют достоверно более высокие значения клинических показателей пародонта, чем здоровые люди. Активность артрита значительно выше у пациентов, страдающих хроническим пародонтитом, и снижалась она при консервативном пародонтологическом лечении.

В южнокорейском общенациональном когортном исследовании [88] отмечено, что более высокая частота ежедневной чистки зубов (ОР 0,76, 95% ДИ 0,73–0,79, P < 0,001) и недавнее удаление зубного камня (ОР 0,96, 95% ДИ 0,94– 0,99) были связаны с более низкой частотой возникновения РА.

В австралийском систематическом обзоре и метаанализе показано на основании клинических и биохимических маркеров, что нехирургическое пародонтологическое лечение у лиц с пародонтитом и РА может привести к улучшению маркеров активности заболевания при РА [114]. В немецком исследовании показано, что нехирургическая пародонтальная терапия улучшает состояние пародонта у пациентов с хроническим пародонтитом с РА и без него, у пациентов с РА эрадикация *P. gingivalis* в сочетании с высоким уровнем пероральной гигиены полости рта может временно снизить активность заболевания [115].

В индийском исследовании «случай – контроль» [116] пациенты, получившие нехирургическое пародонтальное лечение, показали статистически значимое улучшение всех параметров пародонта и РА через 3 мес. по сравнению с группой пациентов, не получавших пародонтологического лечения. В испанском систематическом обзоре [117] показано, что консервативное лечение улучшает состояние пародонта у пациентов с пародонтитом и РА, оказывая положительное влияние на клинические и лабораторные параметры тестов (DAS28 и СОЭ)

В итальянском систематическом обзоре [118] показано, что нехирургическое пародонтологическое лечение оказывает позитивное влияние на клинику РА, и, с другой стороны, влияние противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание, благоприятно влияет на состояние пародонта.

В китайском метаанализе [119] изучалось влияние противоревматических средств на состояние пародонта у пациентов с РА и пародонтитом. Было показано, что синтетические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (csDMARD), средства против B-лимфоцитов, средства против IL-6R, средства против TNF-α и ингибиторы янус-киназ (JAK) обладают потенциальным положительным эффектом в улучшении состояния пародонта у пациентов с РА и пародонтитом. В британском систематическом обзоре [120] показано, что пародонтологическое лечение улучшает активность заболевания РА в краткосрочной перспективе согласно измерению DAS-28 и уровня АСРА. В китайском исследовании, [121] консервативное пародонтологическое лечение оказалось эффективным в улучшении ревматологических показателей пациентов в группе «РА + пародонтит».

В иранском исследовании [122] через 6 нед. после пародонтологического лечения наблюдалось значительное улучшение всех показателей, характеризующих состояние пародонта. Показатель РА DAS28 продемонстрировал значительное снижение (P < 0,05). В бразильском исследовании [123] нехирургическое пародонтологическое лечение было связано со значительным снижением DAS28 (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,93–1,43; P < 0,001) у пациентов с РА. В испанском систематическом обзоре [124] также показано, что консервативное лечение улучшает состояние пародонта у пациентов с пародонтитом и РА, оказывая положительное влияние на клинические и лабораторные показатели активности РА (DAS28 и СОЭ).

В бразильском метаанализе [125] нехирургическое пародонтологическое лечение значительно снизило

показатель активности заболевания DAS28 (P = 0,004; I^2 = 92%) и СОЭ (P = 0,01; I^2 = 78%), но без существенного влияния на С-реактивный белок (P = 0,34; I^2 = 92%). В китайском метаанализе [126] отмечено, что нехирургическое пародонтологическое лечение вызвало значительное снижение DAS28 (ОШ 0,61, 95% ДИ 0,37–0,85, P < 0,001), количества болезненных суставов TJC (ОШ 0,65, 95% ДИ 0,37–0,93, P < 0,001), количества опухших суставов SJC (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,18–1,17, P = 0,008), боли в суставах по шкале ВАШ (ОШ 0,48, 95% ДИ 0,08–0,88, P = 0,02) и СРБ (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,07–0,64, P = 0,01) у больных РА с пародонтитом по сравнению с группой без лечения. В японском перекрестном исследовании [127] показано, что степень воспаления пародонта связана с тяжестью РА.

Повышение осведомленности и обсуждение возможных преимуществ пародонтологического лечения для общего системного здоровья важны для того, чтобы изменить представление о том, что заболевания пародонта ограничиваются только полостью рта, и в конечном итоге обеспечить более качественную и комплексную помощь пациентам с РА и другими системными заболеваниями [128].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее количество доказательств из разных областей свидетельствует о том, что патология пародонта, сопровождающаяся воспалением полости рта и патологическими изменениями в микробиоме полости рта, индуцирует изменение микробиома кишечника (ось «рот– кишечник»), участвует в патогенезе системных заболеваний.

Результаты клинических исследований показывают, что люди с пародонтитом и инфекцией *P. gingivalis* подвергаются риску развития РА, что подтверждается экспериментальными исследованиями. Прослеживается двусторонняя патогенетическая связь патологии пародонта и РА. Нехирургическое пародонтологическое лечение, вероятно, эффективно в борьбе с РА за счет снижения активности заболевания (в первую очередь DAS28 и СОЭ). Эти наблюдения свидетельствуют о важности здоровья пародонта и необходимости профилактики и раннего лечения пародонтита у больных РА.

Поступила / Received 01.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2024
Принята в печать / Accepted 20.02.2024

Список литературы / References

1. Трухан ДИ, Филимонов СН, Викторова ИА. *Клиника, диагностика и принципы лечения основных ревматических болезней*. СПб.: СпецЛит; 2023. 239 с. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/mvzgbg.
2. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Амирджанова ВН, Белов БС и др. *Ревматоидный артрит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 112 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2.
3. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41:863–877. https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0.
4. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
5. Янушевич ОО, Кузьмина ЭМ, Максимовский ЮМ, Малый АЮ, Дмитриева ЛА, Ревазова ЭЭ и др. *Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтита*. 2014. Режим доступа: https://e-stomatology.ru/director/protokols.
6. Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2021;100(8):798–809. https://doi.org/10.1177/0022034521995157.
7. Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):15–24. https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24.
Trukhan DI, Trukhan LYu. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;4(11):15–24. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24.
8. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000657. https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000657.
9. O'Dwyer MC, Furgal A, Furst W, Ramakrishnan M, Capizzano N, Sen A, Klinkman M. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. *J Am Board Fam Med*. 2023;36(2):313–324. https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.220207R1.
10. Del Pinto R, Landi L, Grassi G, Marco Sforza N, Cairo F, Citterio F et al. Hypertension and periodontitis: A joint report by the Italian society of hypertension (SIIA) and the Italian society of periodontology and implantology (SIdP). *Oral Dis*. 2023;(2):803–814. https://doi.org/10.1111/odi.14009.
11. Pietropaoli D, Cairo F, Citterio F, D'Aiuto F, Ferri C, Grassi G et al. Practical Guidelines for Patients with Hypertension and Periodontitis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;(1):7–16. https://doi.org/10.1007/s40292-022-00553-2.
12. Leishman SJ, Do HL, Ford PJ. Cardiovascular disease and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol*. 2010;2(1):5781. https://doi.org/10.3402/jom.v2i0.5781.
13. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4):51–69. https://doi.org/10.1902/jop.2013.134006.
14. Badran Z, Struillou X, Verner C, Clee T, Rakic M, Martinez MC et al. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? *Med Hypotheses*. 2015;84(6):555–556. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.02.013.
15. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol 2000*. 2000;23:9–12. https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x.
16. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):547–558. https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.547.
17. Yamazaki K. Oral-gutaxisas a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:273–280. https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.003.
18. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):606–620. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132.
19. Bartold PM, Lopez-Oliva I. Periodontitis and rheumatoid arthritis: An update 2012-2017. *Periodontol 2000*. 2020;83:189–212. https://doi.org/10.1111/prd.12300.
20. Kobayashi T, Bartold PM. Periodontitis and periodontopathic bacteria as risk factors for rheumatoid arthritis: A review of the last 10 years. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:263–272. https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.002.
21. Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(2):189–201. https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.03.001.
22. de Molon RS, Rossa C Jr, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4541. https://doi.org/10.3390/ijms20184541.
23. Li R, Tian C, Postlethwaite A, Jiao Y, Garcia-Godoy F, Pattanaik D et al. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *Int J Rheum Dis*. 2017;20(12):1887–1901. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13240.
24. Kobayashi T, Yoshie H. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *Curr Oral Health Rep*. 2015;2(1):1–8. https://doi.org/10.1007/s40496-014-0039-2.
25. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;333:1–9. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x.
26. Du Q, Ma X. Research progress of correlation between periodontal pathogens and systemic diseases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(5):759–764. https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.05.24.

27. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:45–84. https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
28. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:717–725. https://doi.org/10.1038/nrmicro2873.
29. Zheng S, Yu S, Fan X, Zhang Y, Sun Y, Lin L et al. Porphyromonas gingivalis survival skills: Immune evasion. *J Periodontal Res*. 2021;56(6):1007–1018. https://doi.org/10.1111/jre.12915.
30. Gasmi Benahmed A, Kumar Mujawdiya P, Noor S, Gasmi A. Porphyromonas Gingivalis in the Development of Periodontitis: Impact on Dysbiosis and Inflammation. *Arch Razi Inst*. 2022;77(5):1539–1551. https://doi.org/10.22092/ARI.2021.356596.1875.
31. Li Y, Lu Z, Zhang X, Yu H, Kirkwood KL, Lopes-Virella MF, Huang Y. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res*. 2015;94:362–370. https://doi.org/10.1177/0022034514561658.
32. Kuraji R, Fujita M, Ito H, Hashimoto S, Numabe Y. Effects of experimental periodontitis on the metabolic system in rats with diet-induced obesity (DIO): an analysis of serum biochemical parameters. *Odontology*. 2018;106:162–170. https://doi.org/10.1007/s10266-017-0322-5.
33. Kashiwagi Y, Aburaya S, Sugiyama N, Narukawa Y, Sakamoto Y, Takahashi M et al. Porphyromonas gingivalis induces entero-hepatic metabolic derangements with alteration of gut microbiota in a type 2 diabetes mouse model. *Sci Rep*. 2021;11:18398. https://doi.org/10.1038/s41598-021-97868-2.
34. Usui M, Onizuka S, Sato T, Kokabu S, Ariyoshi W, Nakashima K. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis – Periodontal bacteria and inflammation. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:201–208. https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.09.005.
35. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res*. 2015;2015:615486. https://doi.org/10.1155/2015/615486.
36. Hascoët E, Blanchard F, Blin-Wakkach C, Guicheux J, Lesclous P, Cloitre A. New insights into inflammatory osteoclast precursors as therapeutic targets for rheumatoid arthritis and periodontitis. *Bone Res*. 2023;11(1):26. https://doi.org/10.1038/s41413-023-00257-w.
37. Saito A, Inagaki S, Kimizuka R, Okuda K, Hosaka Y, Nakagawa T, Ishihara K. Fusobacterium nucleatum enhances invasion of human gingival epithelial and aortic endothelial cells by Porphyromonas gingivalis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;54:349–355. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00481.x.
38. Mei F, Xie M, Huang X, Long Y, Lu X, Wang X, Chen L. Porphyromonas gingivalis and Its Systemic Impact: Current Status. *Pathogens*. 2020;9(11):944. https://doi.org/10.3390/pathogens9110944.
39. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, Venables PJ. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233(1):34–54. https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x.
40. Krutyhołowa A, Strzelec K, Dziedzic A, Bereta GP, Łazarz-Bartyzel K, Potempa J. Host and bacterial factors linking periodontitis and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:980805. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.980805.
41. González-Febles J, Sanz M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontol 2000*. 2021;87(1):181–203. https://doi.org/10.1111/prd.12385.
42. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(3):408. https://doi.org/10.1007/s11926-014-0408-9.
43. Gabarrini G, Grasso S, van Winkelhoff AJ, van Dijl JM. Gingimaps: Protein Localization in the Oral Pathogen Porphyromonas gingivalis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84(1):e00032–19. https://doi.org/10.1128/mmbr.00032-19.
44. Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses*. 2009;72(6):732–735. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.12.040.
45. Maresz KJ, Hellvard A, Sroka A, Adamowicz K, Bielecka E, Koziel J et al. Porphyromonas gingivalis facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). *PLoS Pathog*. 2013;9(9):e1003627. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003627.
46. Reichert S, Haffner M, Keyßer G, Schäfer C, Stein JM, Schaller H-G et al. Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. *J Clin Periodontol*. 2013;40:591–598. https://doi.org/10.1111/jcpe.12102.
47. Totaro MC, Cattani P, Ria F, Tolusso B, Gremese E, Fedele AL et al. Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: analysis of various compartments including the synovial tissue. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R66. https://doi.org/10.1186/ar4243.
48. Perricone C, Ceccarelli F, Saccucci M, Di Carlo G, Bogdanos DP, Lucchetti R et al. Porphyromonas gingivalis and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):517–524. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000638.
49. Kini V, Mohanty I, Telang G, Vyas N. Immunopathogenesis and distinct role of Th17 in periodontitis: A review. *J Oral Biosci*. 2022;64(2):193–201. https://doi.org/10.1016/j.job.2022.04.005.
50. Li C, Yu R, Ding Y. Association between Porphyromonas Gingivalis and systemic diseases: Focus on T cells-mediated adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1026457. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1026457.
51. Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis-associated mechanisms of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *J Clin Med*. 2019;8:1309. https://doi.org/10.3390/jcm8091309.
52. Möller B, Kollert F, Sculean A, Villiger PM. Infectious Triggers in Periodontitis and the Gut in Rheumatoid Arthritis (RA): A Complex Story About Association and Causality. *Front Immunol*. 2020;11:1108. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01108.
53. Schwenzer A, Quirke AM, Marzeda AM, Wong A, Montgomery AB, Sayles HR et al. Association of Distinct Fine Specificities of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies With Elevated Immune Responses to Prevotella intermedia in a Subgroup of Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2303–2313. https://doi.org/10.1002/art.40227.
54. Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2016;8(369):369ra176. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj1921.
55. Sakkas LI, Daoussis D, Liossis S-N, Bogdanos DP. The infectious basis of ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Front Microbiol*. 2017;8:1853. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01853.
56. Kulkarni A, Beckler MD, Amini SS, Kesselman MM. Oral Microbiome in Pre-Rheumatoid Arthritis: The Role of Aggregatibacter Actinomycetemcomitans in Bacterial Composition. *Cureus*. 2022;14(12):e32201. https://doi.org/10.7759/cureus.32201.
57. Looh SC, Soo ZMP, Wong JJ, Yam HC, Chow SK, Hwang JS. Aggregatibacter actinomycetemcomitans as the Aetiological Cause of Rheumatoid Arthritis: What Are the Unsolved Puzzles? *Toxins (Basel)*. 2022;14(1):50. https://doi.org/10.3390/toxins14010050.
58. Mukherjee A, Jantsch V, Khan R, Hartung W, Fischer R, Jantsch J et al. Rheumatoid Arthritis-Associated Autoimmunity Due to Aggregatibacter actinomycetemcomitans and Its Resolution With Antibiotic Therapy. *Front Immunol*. 2018;9:2352. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02352.
59. Huang Y, Ni S. Aggregatibacter Actinomycetemcomitans With Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *Int Dent J*. 2024;74(1):58–65. https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.06.011.
60. Gomez-Bañuelos E, Johansson L, Konig MF, Lundquist A, Paz M, Buhlin K et al. Exposure to Aggregatibacter actinomycetemcomitans before Symptom Onset and the Risk of Evolving to Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020;9(6):1906. https://doi.org/10.3390/jcm9061906.
61. Janssen KM, Vissink A, de Smit MJ, Westra J, Brouwer E. Lessons to be learned from periodontitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):241–247. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d833d.
62. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res*. 2013;92:399–408. https://doi.org/10.1177/0022034513483142.
63. Agnihotri R, Gaur S. Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: a review. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14:8–22. https://doi.org/10.1111/ggi.12062.
64. Montgomery AB, Lugli EB, Venables PJ. Is citrullination the missing link between periodontal disease and rheumatoid arthritis? *Curr Oral Health Rep*. 2015;2:30–36. https://doi.org/10.1007/s40496-014-0042-7.
65. Mikuls TR, Payne JB, Deane KD, Thiele GM. Autoimmunity of the lung and oral mucosa in a multisystem inflammatory disease: the spark that lights the fire in rheumatoid arthritis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:28–34. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.024.
66. Bartold PM, Mariotti A. The future of periodontal-systemic associations: raising the standards. *Curr Oral Health Rep*. 2017;4:258–262. https://doi.org/10.1007/s40496-017-0150-2.
67. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:426–440. https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6.
68. Koziel J, Potempa J. Pros and cons of causative association between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Periodontol 2000*. 2022;89:83–98. https://doi.org/10.1111/prd.12432.
69. Ahmadi P, Mahmoudi M, Kheder RK, Faraj TA, Mollazadeh S, Abdulabbas HS, Esmaeili SA. Impacts of Porphyromonas ingivalis periodontitis on rheumatoid arthritis autoimmunity. *Int Immunopharmacol*. 2023;118:109936. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109936.
70. Hascoët E, Blanchard F, Blin-Wakkach C, Guicheux J, Lesclous P, Cloitre A. New insights into inflammatory osteoclast precursors as therapeutic targets for rheumatoid arthritis and periodontitis. *Bone Res*. 2023;11(1):26. https://doi.org/10.1038/s41413-023-00257-w.
71. Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):19–30. https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.001.
72. Schmidt TS, Hayward MR, Coelho LP, Li SS, Costea PI, Voigt AY et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. *Elife*. 2019:8:e42693. https://doi.org/10.7554/eLife.42693.

73. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189. https://doi.org/10.1155/2017/4835189.
74. Krajewska-Włodarczyk M. The role of the human microbiom in the pathogenesis of rheumatoid arthritis – a literature review. *Wiad Lek*. 2017;70(4):798–803. Available at: https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/02/WL-4-2017.pdf.
75. Tan X, Wang Y, Gong T. The interplay between oral microbiota, gut microbiota and systematic diseases. *J Oral Microbiol*. 2023;15(1):2213112. https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2213112.
76. Yamazaki K, Kamada N. Exploring the oral-gut linkage: Interrelationship between oral and systemic diseases. *Mucosal Immunol*. 2024;17(1):147–153. https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2023.11.006.
77. Brandl C, Bucci L, Schett G, Zaiss MM. Crossing the barriers: Revisiting the gut feeling in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2021;51(4):798–810. https://doi.org/10.1002/eji.202048876.
78. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА. Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758.
79. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бакулина НВ и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):6–22. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bakulina NV et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(8):6–22. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523.
80. Berthelot JM, Bandiaky ON, Le Goff B, Amador G, Chaux AG, Soueidan A, Denis F. Another Look at the Contribution of Oral Microbiota to the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2021;10(1):59. https://doi.org/10.3390/microorganisms10010059.
81. Du Q, Ma X. Research progress of correlation between periodontal pathogens and systemic diseases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(5):759–764. https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.05.24.
82. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:673708. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708.
83. Picchianti-Diamanti A, Rosado MM, D'Amelio R. Infectious agents and inflammation: the role of microbiota in autoimmune arthritis. *Front Microbiol*. 2018;8:2696. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02696.
84. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014;4:4828. https://doi.org/10.1038/srep04828.
85. Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A, Nogami A, Yoneda M. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: Gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11689. https://doi.org/10.3390/ijms231911689.
86. Xing T, Liu Y, Cheng H, Bai M, Chen J, Ji H et al. Ligature induced periodontitis in rats causes gut dysbiosis leading to hepatic injury through SCD1/AMPK signalling pathway. *Life Sci*. 2022;288:120162. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120162.
87. Bao J, Li L, Zhang Y, Wang M, Chen F, Ge S et al. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int J Oral Sci*. 2022;14:32. https://doi.org/10.1038/s41368-022-00183-3.
88. Chang Y, Chung MK, Park JH, Song TJ. Association of Oral Health with Risk of Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Cohort Study. *J Pers Med*. 2023;13(2):340. https://doi.org/10.3390/jpm13020340.
89. Choi YY, Lee KH. Periodontitis as a risk factor for rheumatoid arthritis: a matched-cohort study. *Int Dent J*. 2021;71:516–521. https://doi.org/10.1016/j.identj.2021.01.006.
90. Chen H-H, Huang N, Chen Y-M, Chen T-J, Chou P, Lee Y-L et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1206–1211. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201593.
91. Chou Y-Y, Lai K-L, Chen D-Y, Lin D-H, Chen H-H. Rheumatoid arthritis risk associated with periodontitis exposure: a nationalwide, population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0139693. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139693.
92. Zhao X, Liu Z, Shu D, Xiong Y, He M, Xu S et al. Association of Periodontitis with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit*. 2018;24:5802–5810. https://doi.org/10.12659/MSM.909117.
93. Vahabi S, Rostamian A, Baniebrahimi G. Characteristics and relationship of periodontal disease with juvenile idiopathic and rheumatoid arthritis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015;12(6):541–547. Available at: https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC4696356&blobtype=pdf.
94. Svärd A, Kastbom A, Ljungberg KR, Potempa B, Potempa J, Persson GR et al. Antibodies against Porphyromonas gingivalis in serum and saliva and their association with rheumatoid arthritis and periodontitis. Data from two rheumatoid arthritis cohorts in Sweden. *Front Immunol*. 2023;14:1183194. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1183194.
95. Takeuchi-Hatanaka K, Koyama Y, Okamoto K, Sakaida K, Yamamoto T, Takashiba S. Treatment resistance of rheumatoid arthritis relates to infection of periodontal pathogenic bacteria: a case-control cross-sectional study. *Sci Rep*. 2022;12(1):12353. https://doi.org/10.1038/s41598-022-16279-z.
96. Moura MF, Cota LO, Costa AM, Silva TA, Costa FO. Rheumatoid arthritis associated with the occurrence, severity and extension of periodontitis: A case-control study. *J Clin Exp Dent*. 2021;13(4):e389–e396. https://doi.org/10.4317/jced.57540.
97. Bolstad AI, Fevang BS, Lie SA. Increased risk of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide register study in Norway. *J Clin Periodontol*. 2023;50(8):1022–1032. https://doi.org/10.1111/jcpe.13826.
98. Choi IA, Kim J-H, Kim YM, Lee JY, Kim KH, Lee EY et al. Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: a study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea. *Korean J Intern Med*. 2016;31:977–986. https://doi.org/10.3904/kjim.2015.202.
99. Äyräväinen L, Leirisalo-Repo M, Kuuliala A, Ahola K, Koivuniemi R, Meurman JH et al. Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: a prospective follow-up study in Finnish population. *BMJ Open*. 2017;7(1):e011916. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011916.
100. Rodríguez-Lozano B, González-Febles J, Garnier-Rodríguez JL, Dadlani S, Bustabad-Reyes S, Sanz M et al. Association between severity of periodontitis and clinical activity in rheumatoid arthritis patients: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):27. https://doi.org/10.1186/s13075-019-1808-z.
101. Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz H-M et al. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective, case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:526–531. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket362.
102. Nik-Azis NM, Mohd N, Baharin B, Said MSM, Fadzilah FM, Haflah NHM. Periodontal disease in seropositive rheumatoid arthritis: scoping review of the epidemiological evidence. *Germs*. 2021;11(2):266–286. https://doi.org/10.18683/germs.2021.1263.
103. Cheng Z, Gao L, Huang P, Luo D, Bi C, Chen X. Genetic causal association between rheumatoid arthritis and periodontitis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis. *Clin Oral Investig*. 2024;28(1):107. https://doi.org/10.1007/s00784-024-05512-w.
104. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Front Immunol*. 2016;7:80. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00080.
105. Qiao Y, Wang Z, Li Y, Han Y, Zhou Y, Cao X. Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(6):556–564. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.04.024.
106. de Oliveira Ferreira R, de Brito Silva R, Magno MB, Carvalho Almeida APCPS, Fagundes NCF, Maia LC, Lima RR. Does periodontitis represent a risk factor for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19858514. https://doi.org/10.1177/1759720X19858514.
107. Eezammuddeen NN, Vaithilingam RD, Hassan NHM. Influence of periodontitis on levels of autoantibodies in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2023;58(1):29–42. https://doi.org/10.1111/jre.13065.
108. Moradi F, Shamsoddin E. Is periodontitis associated with the risk of immune-mediated systemic conditions? *Evid Based Dent*. 2023;24(2):83–84. https://doi.org/10.1038/s41432-023-00903-6.
109. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Periodontitis and risk of immune-mediated systemic conditions: A systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2023;51(5):705–717. https://doi.org/10.1111/cdoe.12812.
110. Bender P, Bürgin WB, Sculean A, Eick S. Serum antibody levels against Porphyromonas gingivalis in patients with and without rheumatoid arthritis - a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2017;21(1):33–42. https://doi.org/10.1007/s00784-016-1938-5.
111. Li Y, Guo R, Oduro PK, Sun T, Chen H, Yi Y et al. The Relationship Between Porphyromonas Gingivalis and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:956417. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.956417.
112. Janssen KM, Vissink A, de Smit MJ, Westra J, Brouwer E. Lessons to be learned from periodontitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):241–247. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d833d.

113. Wen S, Beltrán V, Chaparro A, Espinoza F, Riedemann JP. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rev Med Chil*. 2019;147(6):762–775. https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000600762.
114. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):113–122. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.04.009.
115. Cosgarea R, Tristiu R, Dumitru RB, Arweiler NB, Rednic S, Sirbu CI et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on periodontal laboratory and clinical data as well as on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(1):141–151. https://doi.org/10.1007/s00784-018-2420-3.
116. Khare N, Vanza B, Sagar D, Saurav K, Chauhan R, Mishra S. Nonsurgical Periodontal Therapy decreases the Severity of Rheumatoid Arthritis: A Case-control Study. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(6):484–488. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1877.
117. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Bagán L, Bagán JV. Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):e349–e354. https://doi.org/10.4317/medoral.20974.
118. Inchingolo F, Inchingolo AM, Avantario P, Settanni V, Fatone MC, Piras F et al. The Effects of Periodontal Treatment on Rheumatoid Arthritis and of Anti-Rheumatic Drugs on Periodontitis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17228. https://doi.org/10.3390/ijms242417228.
119. Zhang J, Xu C, Gao L, Zhang D, Li C, Liu J. Influence of anti-rheumatic agents on the periodontal condition of patients with rheumatoid arthritis and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2021;56(6):1099–1115. https://doi.org/10.1111/jre.12925.
120. Mustufvi Z, Twigg J, Kerry J, Chesterman J, Pavitt S, Tugnait A, Mankia K. Does periodontal treatment improve rheumatoid arthritis disease activity? A systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2022;6(2):rkac061. https://doi.org/10.1093/rap/rkac061.
121. Zhao X, Liu Z, Shu D, Xiong Y, He M, Xu S et al. Association of Periodontitis with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit*. 2018;24:5802–5810. https://doi.org/10.12659/MSM.909117.
122. Atarbashi-Moghadam F, Rashidi Maybodi F, Dehghan A, Haerian Ardakani A. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical signs of rheumatoid arthritis. *J Adv Periodontol Implant Dent*. 2018;10(1):13–17. Available at: https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC9327444&blobtype=pdf.
123. Calderaro DC, Corrêa JD, Ferreira GA, Barbosa IG, Martins CC, Silva TA, Teixeira AL. Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(3):238–244. https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.11.011.
124. Silvestre F-J, Silvestre-Rangil J, Bagán L, Bagán JV. Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21:e349–e354. https://doi.org/10.4317/medoral.20974.
125. Del Rei Daltro Rosa CD, de Luna Gomes JM, Dantas de Moraes SL, Araujo Lemos CA, Minatel L, Justino de Oliveira Limirio JP, Pellizzer EP. Does non-surgical periodontal treatment influence on rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Saudi Dent J*. 2021;33(8):795–804. https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2021.09.007.
126. Sun J, Zheng Y, Bian X, Ge H, Wang J, Zhang Z. Non-surgical periodontal treatment improves rheumatoid arthritis disease activity: a meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(8):4975–4985. https://doi.org/10.1007/s00784-021-03807-w.
127. Hashimoto H, Hashimoto S, Shimazaki Y. Association between the extent of periodontal inflammation and the severity of rheumatoid arthritis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Int Dent J*. 2021;71:429–437. https://doi.org/10.1016/j.identj.2020.12.015.
128. Falcao A, Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontol 2000*. 2019;79(1):117–128. https://doi.org/10.1111/prd.12249.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.И. Трухан**
Написание текста – **Д.И. Трухан**
Обзор литературы – **Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан**
Анализ материала – **Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан**
Редактирование – **Д.И. Трухан, Л.Ю. Трухан**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitry I. Trukhan**
Text development – **Dmitry I. Trukhan**
Literature review – **Dmitry I. Trukhan, Anatoliy F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan**
Material analysis – **Dmitry I. Trukhan, Anatoliy F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan**
Editing – **Dmitry I. Trukhan, Larissa Yu. Trukhan**
Approval of the final version of the article – **Dmitry I. Trukhan, Anatoliy F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan**

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru
Сулимов Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; afsulimov@yandex.ru
Трухан Лариса Юрьевна, к.м.н., врач-стоматолог, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; larissa_trukhan@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru
Anatoliy F. Sulimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; afsulimov@yandex.ru
Larissa Yu. Trukhan, Cand. Sci. (Med.), Dentist, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; larissa_trukhan@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-162

Оригинальная статья / Original article

Инсомнические и когнитивные нарушения как проявление энцефалопатии при химиотерапии

А.А. Баландин✉, https://orcid.org/0000-0002-3152-8380, balandinnauka@mail.ru
Е.А. Овчинникова, https://orcid.org/0009-0004-1292-6019, katerinerowe@gmail.com
И.А. Баландина, https://orcid.org/0000-0002-4856-9066, balandina_ia@mail.ru
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Резюме
Введение. Химиотерапевтический метод лечения пациентов с онкологическими заболеваниями в настоящий момент является основополагающим, однако, несмотря на высокую эффективность, он имеет ряд недостатков. При множестве интересных исследований, посвященных проблемам энцефалопатии, ассоциированной химиотерапией, абсолютно не уделяется внимание инсомническим проблемам, которые также могут являться «красными кнопками» для запуска когнитивных и эмоциональных нарушений.
Цель. Выявить особенности неврологических нарушений в виде диссомнических и когнитивных расстройств у пациентов, получающих химиотерапию.
Материалы и методы. Работа проведена в химиотерапевтическом отделении и основана на результатах обследования 50 женщин, проходивших курсы химиотерапии с диагнозом злокачественного новообразования молочных желез. В выборку исследования вошли женщины, анамнез которых исключал состояния, самостоятельно вызывающие различные расстройства процесса сна и нарушения когнитивной сферы. Возраст женщин варьировал от 37 до 58 лет, они не имели наркотической либо алкогольной зависимости и ЧМТ в анамнезе. Всех пациенток разделили на 3 группы согласно количеству пройденных курсов химиотерапии (I группа – до 10 курсов, II группа – от 10 до 19 курсов, III группа – от 20 курсов и более).
Результаты и обсуждение. Выявлена тенденция к ухудшению показателей инсомнических расстройств по ISI у пациенток второй и третьей групп в сравнении с первой ($p > 0,05$). Анализ значений выраженности когнитивных расстройств по шкале MMSE аналогичным образом не выявил достоверных различий между группами ($p > 0,05$), при этом отмечается тенденция к снижению показателей MMSE с увеличением количества пройденных курсов химиотерапии. При расчете корреляционной взаимосвязи между результатами ISI и MMSE получили обратную высокой силы взаимосвязь ($\rho = -0,8715$). Другими словами, чем более выражена была проблема у пациентки с процессом сна, тем меньше она набирала баллов по шкале MMSE (более выраженные когнитивные нарушения).
Выводы. Результаты данного исследования дополнят имеющиеся в научной литературе сведения о влиянии цитостатических препаратов на ЦНС и провоцировании энцефалопатии с проявлением инсомнических нарушений и когнитивных расстройств. Полученные данные будут полезны врачам-онкологам, неврологам, реабилитологам и специалистам, работающим с пациентами онкологического профиля.

Ключевые слова: химиотерапия, энцефалопатия, индекс тяжести инсомнии, диссомнические расстройства, когнитивные нарушения

Для цитирования: Баландин АА, Овчинникова ЕА, Баландина ИА. Инсомнические и когнитивные нарушения как проявление энцефалопатии при химиотерапии. *Медицинский совет*. 2024;18(5):298–304. https://doi.org/10.21518/ms2024-162.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomniac and cognitive disorders as a manifestation of encephalopathy during chemotherapy

Anatolii A. Balandin✉, https://orcid.org/0000-0002-3152-8380, balandinnauka@mail.ru
Ekaterina A. Ovchinnikova, https://orcid.org/0009-0004-1292-6019, katerinerowe@gmail.com
Irina A. Balandina, https://orcid.org/0000-0002-4856-9066, balandina_ia@mail.ru
Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract
Introduction. Chemotherapy is currently the mainstay of treatment for patients with cancer, but despite its high efficacy, it has a number of drawbacks. With many interesting studies on chemotherapy-associated encephalopathy, absolutely no attention is paid to insomniac problems, which can also be "red buttons" for triggering cognitive and emotional disorders.
Aim. To identify the features of neurological disorders in the form of dyssomnias and cognitive disorders in patients receiving chemotherapy.
Materials and methods. The work was conducted in the chemotherapy department and was based on the results of the examination of 50 women undergoing chemotherapy courses with a diagnosis of malignant breast neoplasm. The study sample

© Баландин АА, Овчинникова ЕА, Баландина ИА, 2024

included women whose history excluded conditions that independently caused various disorders of the sleep process and cognitive impairment. The women ranged in age from 37 to 58 years, had no history of drug or alcohol dependence and no history of traumatic brain injury. All the patients were divided into 3 groups according to the number of chemotherapy courses (group I – up to 10 courses, group II – from 10 to 19 courses, group III – from 20 courses and more).
Results and discussion. A tendency to worsening of insomniac disorders according to ISI was revealed in patients of the second and third groups in comparison with the first group ($p > 0.05$). The analysis of cognitive disorders severity values according to the MMSE scale similarly did not reveal reliable differences between the groups ($p > 0.05$), and there was a tendency for MMSE values to decrease with the increase in the number of chemotherapy courses. When calculating the correlation between the results of ISI and MMSE, we obtained an inverse high strength relationship ($\rho = -0.8715$). In other words, the more pronounced was the patient's problem with the sleep process, the less she scored on the MMSE scale (more pronounced cognitive impairment).
Conclusions. The results of this study will add to the data available in the scientific literature on the effect of cytostatic drugs on the CNS and provocation of encephalopathy with insomniac and cognitive disorders. The data obtained will be useful for oncologists, neurologists, rehabilitologists and specialists working with oncology patients.

Keywords: chemotherapy, encephalopathy, insomnia severity index, dissomniac disorders, cognitive impairment

For citation: Balandin AA, Ovchinnikova EA, Balandina IA. Insomniac and cognitive disorders as a manifestation of encephalopathy during chemotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):298–304. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-162.

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

ВВЕДЕНИЕ

Даже не самый глубокий анализ современных исследований по заболеваемости злокачественными новообразованиями среди населения планеты за последние десятилетия вызывает тревогу, т. к. невозможно не заметить тенденцию к ее стремительному росту. Ученые этот факт связывают с повышением качества раннего выявления заболевания как следствие роста социально-экономического положения в развитых странах [1, 2]. Еще в 2019 г. в 112 странах мира диагноз злокачественного новообразования занимал лидирующее место среди причин смертности людей трудоспособного возраста. В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально зарегистрировала более 19 млн случаев впервые выявленных злокачественных новообразований среди обратившихся за медицинской помощью всех возрастов [3].

Что касается Российской Федерации, то к концу 2021 г., по данным статистики, практически 4 млн человек состояло на учете в учреждениях онкологического профиля, среди которых 580 415 случаев злокачественных новообразований было выявлено впервые [4].

Химиотерапевтический метод лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, наряду с хирургическим, в настоящий момент является основополагающим. Однако этот эффективный метод имеет ряд недостатков. Так, пациенты, проходившие курсы химиотерапии (ХТ), сталкиваются с рядом побочных эффектов лечения, которые вызываются токсическим воздействием цитостатиков на здоровые ткани организма [5]. Как показывают исследования, практически у 20–30% всех больных проявляется негативное влияние химиотерапевтических препаратов на центральную и периферическую нервную систему, диапазон которых крайне широк – от легких когнитивных нарушений до полинейропатии, эпилептиформной активности и энцефалопатии с деменцией. При этом, как тонко подмечают исследователи, лекарственная полинейропатия активно изучается, четко классифицируется, ей уделено пристальное внимание, разрабатываются все более новые эффективные методы ее лечения, а токсическая энцефалопатия, ассоциированная с приемом цитостатиков, продолжает оставаться дискуссионной проблемой [6, 7].

Энцефалопатия, вызванная химиотерапией, представляет собой сложный комплекс морфологических изменений структур центральной нервной системы (ЦНС) и функциональных нарушений. В ранее проведенных наблюдениях с использованием МР-томографии исследователи выявили формирование очагов глиоза в белом веществе головного мозга. Функциональные нарушения проявлялись снижением памяти и скорости мысли, эмоциональной лабильностью, повышенной утомляемостью у пациентов [8]. Несомненно, это снижает качество жизни, но, что самое главное, такой побочный эффект цитостатиков плохо поддается фармкоррекции, а восстановление после длительных курсов химиотерапии может занимать годы [9], негативно сказываясь на трудоспособности таких пациентов и их возвращении к повседневной деятельности.

Отдельно хочется отметить, что при всей россыпи интересных исследований, посвященных проблемам энцефалопатии, ассоциированной с химиотерапией, абсолютно не уделяется внимание инсомническим проблемам, которые также могут являться «красными кнопками» для запуска когнитивных и эмоциональных нарушений. То, что сон – это важный процесс для поддержания гомеостатического баланса не только в нервной ткани, но и в других жизненно важных органах, известно давно [10–13].

Это подтолкнуло нас к изучению проявлений диссомнических и когнитивных расстройств, связанных с приемом цитостатических препаратов, и расчету корреляционной взаимосвязи между ними, что в дальнейшем поможет раннему выявлению этих состояний у пациентов онкологического профиля и разработке эффективных методов их профилактики.

Цель исследования – выявить особенности неврологических нарушений в виде диссомнических и когнитивных расстройств у пациентов, получающих ХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена в химиотерапевтическом отделении краевого онкодиспансера города Перми и основана на результатах обследования 50 женщин, проходивших курсы ХТ с диагнозом «злокачественное новообразование молочных желез» в 2023 г. Для чистоты результата выборку составили женщины, анамнез которых исключал состояния, самостоятельно вызывающие различные расстройства процесса сна и нарушения когнитивной сферы: возраст больных варьировал в диапазоне 37–58 лет (женщин более старшего возраста не исследовали, т. к. у них возможны проявления возрастных нейродегенеративных изменений) [14–17], а также не имеющие наркотической либо алкогольной зависимости и ЧМТ в анамнезе [18–24].

Всех пациенток разделили на три группы согласно количеству пройденных курсов ХТ. В первую группу (до 10 курсов ХТ) вошли 18 женщин, их средний возраст составил 46,06 ± 1,66 лет. Во вторую группу (от 10 до 20 курсов ХТ) включили 15 женщин, их средний возраст равен 45,40 ± 1,04 лет. Третья группа (20 и более курсов ХТ) состоит из 17 женщин, средний возраст которых достигает 44,76 ± 0,96 лет.

Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel 2014. Результаты представили в виде значений средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m), медианы, вариационного коэффициента. Параметрический t-критерий Стьюдента использовали для проверки равенства средних значений в двух выборках. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$. Оценивали корреляционную взаимосвязь методом Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В *табл. 1* отражены показатели инсомнических расстройств по ISI в сравниваемых группах.

Между показателями инсомнических расстройств по ISI у больных, прошедших до 10 курсов ХТ, и больных, прошедших от 10 до 19 курсов ХТ, статистически достоверного различия не выявлено ($t = 1,02$, $p > 0,05$). При сравнении показателей ISI у пациенток, прошедших до 10 курсов ХТ, и пациенток, прошедших 20 и более курсов ХТ, статистически достоверного различия также не установлено ($t = 1,80$, $p > 0,05$) (*рис. 1*).

Следует обратить внимание, что заметна тенденция к ухудшению показателей инсомнических расстройств по ISI у пациенток второй и третьей групп, у которых было проведено от 10 до 19 курсов ХТ, и у тех, что прошли 20 и более курсов ХТ. Среди пациенток из первой группы (которые завершили до 10 курсов ХТ) отмечается наибольшее число больных, не имеющих расстройств сна по ISI (5 женщин – 28%), у 13 женщин (72%) наблюдаются легкие нарушения сна, в этой группе отсутствуют больные с умеренными и выраженными инсомническими расстройствами. Во второй группе преобладает количество больных с легкими нарушениями сна по ISI (9 женщин – 60%), у 3 женщин (20%) отмечаются умеренные расстройства сна. В третьей группе, в отличие от двух предыдущих, были выявлены больные с выраженными инсомническими расстройствами (2 женщины – 12%).

● ***Таблица 1.*** Показатели инсомнических расстройств по ISI в сравниваемых группах (n = 50)
● ***Table 1.*** ISI scores of insomniac disorders in the compared groups (n = 50)

Исследуемые группы	M ± m	Max	Min	σ	Cvar	Me
Первая (n = 18)	10,00 ± 0,96	14,0	1,0	4,05	1,64	12,0
Вторая (n = 15)	11,53 ± 1,15	17,0	1,0	4,46	1,72	14,0
Третья (n = 17)	13,06 ± 1,40	24,0	4,0	5,75	2,54	12,0

● ***Рисунок 1.*** Оценка выраженности инсомнических расстройств по шкале ISI
● ***Figure 1.*** Assessment of the severity of insomnia disorders using the ISI scale

Индекс выраженности бессонницы (ISI)

ФИО —

Пол мен Возраст 49 Число пройденных циклов ХТ 4

В каждом пункте обведите цифру, которая наиболее соответствует Вашему ответу.

Пожалуйста, оцените Ваши *ТЕКУЩИЕ (то есть, за прошедшие 2 недели)* проблемы со сном:

Проблема со сном	Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
1. Проблема с засыпанием	0	1 ✓	2	3	4
2. Проблема прерывистого сна	0	1	2 ✓	3	4
3. Проблема слишком раннего пробуждения	0	1	2 ✓	3	4

4. Насколько Вы *УДОВЛЕТВОРЕНЫ (или неудовлетворены)* процессом своего сна?

Очень удовлетворён	Удовлетворён	Относительно удовлетворён	Не удовлетворён	Очень не удовлетворён
0	1	2 ✓	3	4

5. Насколько, как Вам кажется, *ЗАМЕТНЫ* окружающим Ваши проблемы со сном в плане нарушения качества Вашей жизни?

Совсем не заметны	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно заметны
0	1	2 ✓	3	4

6. В какой степени Вас *БЕСПОКОЯТ* (*заботят*) текущие проблемы со сном?

Совсем не беспокоят	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно беспокоят
0	1	2 ✓	3	4

7. В какой степени, по-Вашему, Ваши проблемы со сном *МЕШАЮТ* Вашему повседневному функционированию (сказываются, например, в виде дневной усталости, на способности выполнять рабочие /ежедневные обязанности, концентрации, памяти, настроении и т.д.) *В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ*?

Совсем не мешают	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно мешают
0	1	2 ✓	3	4

138

Таким образом, у 40 (80%) из 50 женщин трех групп обнаружены инсомнические расстройства. Среди них чаще всего встречались легкие нарушения сна по ISI (у 31 женщины – 62%). Нарушения сна умеренной степени тяжести по ISI выявлены у 7 женщин (14%). У 2 обследуемых (4%) женщин определены выраженные нарушения сна.

Конечно, можно утверждать, что у каждой обследуемой были свои какие-либо причины для формирования инсомнии, такие как стрессовые события на фоне основной болезни или характерологические особенности личности [25]. Однако пациентки утверждали, что не имели проблем со сном до начала лечения цитостатиками. После нескольких циклов химиотерапии больные начали отмечать, что процесс засыпания стал более долгим, сам сон стал поверхностным и прерывистым, появилась дневная сонливость, а также слишком раннее пробуждение по утрам.

В *табл. 2* отражены показатели когнитивных расстройств по шкале MMSE в сравниваемых группах.

При сравнении показателей выраженности когнитивных расстройств по шкале MMSE между первой и второй группами статистически достоверных различий между средними значениями не выявлено ($t = 1,03$, $p > 0,05$). Сравнение показателей по шкале MMSE между первой и третьей группами также не выявило существенной разницы значений ($t = 1,77$, $p > 0,05$), однако отмечается тенденция к снижению показателей MMSE с увеличением количества пройденных курсов ХТ (*рис. 2*).

Стоит отметить, что в каждой из трех групп были выявлены как больные с когнитивными нарушениями умеренной степени тяжести, так и больные, не имеющие когнитивных расстройств. Пациенток с выраженными нарушениями когнитивной сферы обнаружено не было. Наибольшее число больных, имеющих признаки когнитивных нарушений умеренной степени выраженности, отмечается в третьей группе (5 женщин – 29%), наименьшее число – в первой группе (2 женщины – 11%). Также первая группа лидирует среди двух других по количеству пациенток с отсутствием нарушений когнитивных функций (7 женщин – 39% в сравнении с 3 женщинами (20%) во второй группе и 4 (23%) – в третьей группе).

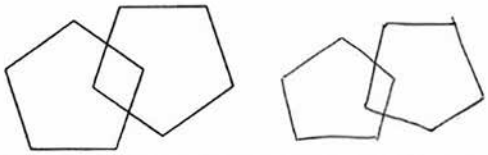
Среди 50 опрошенных больных 36 женщин (72%) имеют признаки когнитивных расстройств. В их числе представлено 10 пациенток (20%) с деменцией умеренной степени выраженности, 10 пациенток (20%) с деменцией легкой степени выраженности, 16 пациенток (32%) с преддементными нарушениями и 14 пациенток (28%) без признаков нарушения когнитивных функций. Интересно то, что некоторые опрошенные пациентки жаловались на проблемы с памятью, даже те, кто по шкале MMSE не имели нарушений когнитивных функций (большинство таких были из третьей группы). Больные утверждали, что после начала лечения ХТ они стали забывать слова при устной речи, имена, номера телефонов. Посреди диалога у них могло возникнуть «замыкание» – они забывали, о чем только что говорили. Также пациентки описывали «провалы», при которых из их памяти выпадал фрагмент из недавних событий, произошедших с ними, и пациентки забывали, как они купили лекарства, сходили на КТ, забрали ребенка из школы и т. д.

● ***Рисунок 2.*** Оценка выраженности когнитивных расстройств по шкале MMSE

● ***Figure 2.*** Assessment of the severity of cognitive impairment using the MMSE scale

49 лет 4 цикла ХТ

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

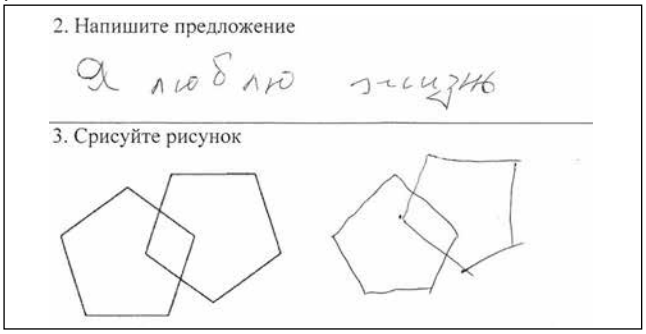
Проба	Оценка	Балл
Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0 - 5	3
Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 - 5	4
Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0 - 3	3
Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0 - 5	2
Память: Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0 - 3	3
Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?" Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но"	0 - 3	2
Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	0 - 3	3
Чтение: "Прочтите и выполните" 1. Закройте глаза 2. Напишите предложение Сегодня, валил снег, на улице очень красиво!	0 - 2	2
3. Срисуйте рисунок 	0 - 1	1
Общий балл:	0-30	23

● ***Таблица 2.*** Выраженность когнитивных расстройств оценивали по шкале MMSE (n = 50)

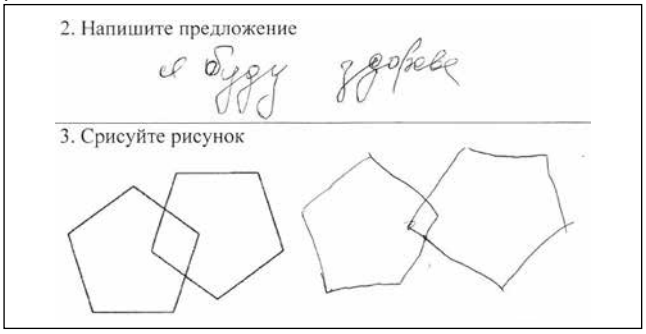
● ***Table 2.*** The severity of cognitive impairment was assessed using the MMSE scale (n = 50)

Исследуемые группы	M ± m	Max	Min	σ	Cvar	Me
Первая (n = 18)	25,28 ± 0,93	30,0	18,0	3,96	0,62	25,0
Вторая (n = 15)	23,87 ± 1,01	29,0	17,0	3,91	0,64	24,0
Третья (n = 17)	22,82 ± 1,03	30,0	17,0	4,25	0,79	23,0

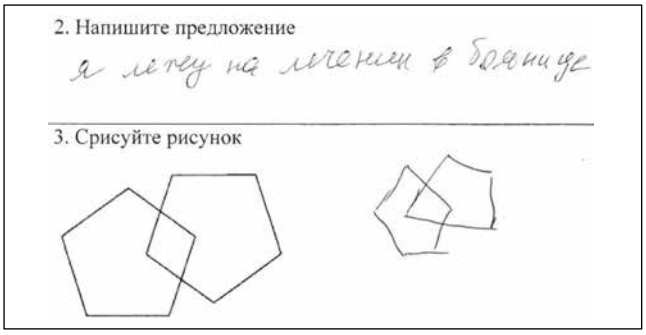
● ***Рисунок 3.*** Пример анкеты MMSE, содержащей позитивные предложения
● ***Figure 3.*** Example of an MMSE questionnaire containing positive sentences



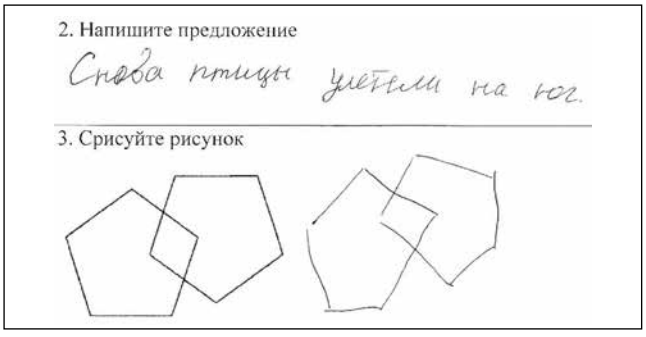
● ***Рисунок 4.*** Пример анкеты MMSE, содержащей позитивные предложения
● ***Figure 4.*** Example of an MMSE questionnaire containing positive sentences



● ***Рисунок 5.*** Пример анкеты MMSE, содержащей нейтральные предложения
● ***Figure 5.*** Example of an MMSE questionnaire containing neutral sentences



● ***Рисунок 6.*** Пример анкеты MMSE, содержащей нейтральные предложения
● ***Figure 6.*** Example of an MMSE questionnaire containing neutral sentences



Полученные результаты можно объяснить тем, что каждая пациентка имеет свой порог чувствительности нервной системы к химиотерапевтическим препаратам, а также проходит ХТ по индивидуальной схеме лечения, так что препараты и дозировки, применяемые при химиотерапии, могут различаться, сказываясь на выраженности побочных эффектов со стороны нервной системы. Среди опрошенных пациенток встречались те, кто прошел всего 1 курс химиотерапии, но уже имели признаки деменции умеренной степени выраженности по шкале MMSE, а были и такие пациентки, у которых даже после 40 курсов ХТ не было выявлено нарушений когнитивных функций (при этом предъявлялись жалобы на снижение памяти).

Стоит заметить, что нейронные сети мозга обладают впечатляющей способностью противостоять различным повреждениям. Такие компенсаторные механизмы реализуются через жесткий баланс возбуждения и торможения внутри нейронной сети, не требуя особой синаптической пластичности, тем самым максимально сохраняя функциональность системы [26, 27].

При расчете корреляционной взаимосвязи между результатами ISI и MMSE получили обратную высокой силы взаимосвязь (ρ = -0,8715). Другими словами, чем более выраженная проблема у пациентки с процессом сна, тем меньше она набирала баллов по шкале MMSE (более выраженные когнитивные нарушения).

При анализе литературы мы обнаружили немало научных работ, которые отмечают важность процесса сна именно для высших когнитивных сфер, в первую очередь это усвоение новой информации, формирование памяти, а также эмоциональная регуляция [28–30].

На эмоциональной регуляции хотелось бы сделать акцент. По ходу проведения исследования обратили внимание, что среди пациенток, не имеющих проблем со сном либо с легкими нарушениями сна по ISI, в задании «Написать предложение» при тестировании по MMSE было гораздо больше предложений позитивного содержания (*рис. 3*, *4*), в то время как у пациенток с умеренными инсомническими нарушениями предложения были либо нейтральные, либо негативно окрашенные (*рис. 5*, *6*).

На наш взгляд, вероятно, тенденция к прогрессированию энцефалопатии с диссомническими расстройствами будет зависеть от количества циклов ХТ лишь у ряда пациенток, изначально индивидуально чувствительных к цитостатикам. К сожалению, вопрос о предикторах нейротоксичности химиотерапевтических препаратов малоизучен и требует проведения персонифицированного исследования с учетом программы лечения пациентов и факторов риска развития постхимиотерапевтической энцефалопатии.

ВЫВОДЫ

Выявлена тенденция к ухудшению показателей инсомнических расстройств по ISI у пациенток, прошедших большее количество ХТ ($p > 0,05$).

Отмечается тенденция к снижению показателей MMSE с увеличением количества пройденных курсов ХТ ($p > 0,05$).

При расчете корреляционной взаимосвязи между результатами ISI и MMSE получили обратную высокой силы взаимосвязь (ρ = -0,8715). Другими словами, чем более выраженная проблема у пациентки с процессом сна, тем меньше она набирала баллов по шкале MMSE (более выраженные когнитивные нарушения).

Результаты данного исследования дополнят имеющиеся в научной литературе сведения о влиянии цитостатических препаратов на ЦНС и провоцировании энцефалопатии с проявлением инсомнических нарушений и когнитивных расстройств. Полученные данные будут полезны врачам-онкологам, неврологам, реабилитологам и специалистам, работающим с пациентами онкологического профиля.

Поступила / Received 17.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2024
Принята в печать / Accepted 25.03.2024

Список литературы / References

1. Lin L, Li Z, Yan L, Liu Y, Yang H, Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990–2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14:197. https://doi.org/10.1186/s13045-021-01213-z.
2. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:409–436. https://doi.org/10.3322/caac.21731.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660.
4. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрав России; 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
5. Фавье Н, Гине А, Нажельсен М, Секкальди Б, Пужад-Лорен Э, ЛеФолл К и др. Побочные эффекты и качество жизни пациентов при химиотерапии: оценка влияния остеопатической коррекции (многоцентровое рандомизированное клиническое исследование). *Российский остеопатический журнал.* 2019;(3-4):174–185. https://doi.org/10.32885/2220-0975-2019-3-4-174-185.
Favier N, Guinet AG, Nageleisen M, Ceccaldi B, Pujade-Lauraine E, LeFoll C et al. Secondary effects and quality of life with chemotherapy: assessing the impact of an osteopathic treatment (multicentric randomized clinical trial). *Russian Osteopathic Journal.* 2019;(3-4):174–185. (In Russ.) https://doi.org/10.32885/2220-0975-2019-3-4-174-185.
6. Иозефи ДЯ, Винидченко МА, Демченко НС. Проблема токсической энцефалопатии, ассоциированной с химиотерапией у онкологических больных, обзор возможностей магнитно-резонансной визуализации и нейроонкологического мониторинга. *Главврач Юга России.* 2017;(3):43–47. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/problema-toksicheskoy-entsefalopatii-assotsiirovannoy-s-himioterapiey-u-onkologicheskih-bolnyh-obzor-vozmozhnostey-magnitno.
Iosefi DYa, Vinidchenko MA, Demchenko NS. The problem of toxic encephalopathy associated with chemotherapy in cancer patients, a review of the capabilities of magnetic resonance imaging and neuro-oncological monitoring. *Glavvrach Yuga Rossii.* 2017;(3):43–47. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/problema-toksicheskoy-entsefalopatii-assotsiirovannoy-s-himioterapiey-u-onkologicheskih-bolnyh-obzor-vozmozhnostey-magnitno.
7. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs.* 2003;63(15):1549–1563. https://doi.org/10.2165/00003495-200363150-00003.
8. Холодова НБ, Сотников ВМ, Добровольская НЮ, Понкратова ЮА. Особенности проявления энцефалопатии, возникшей после химиотерапии онкологических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(12):84–88. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/12/downloads/ru/031997-729820141215.
Kholodova NB, Sotnikov VM, Dobrovolskaya NY, Ponkratova IuA. Aspects of encephalopathy in oncologic patients after chemotherapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(12):84–88. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/12/downloads/ru/031997-729820141215.
9. Billiet T, Emsell L, Vandenbulcke M, Peeters R, Christiaens D, Leemans A et al. Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors? *Brain Imaging and Behavior.* 2018;12:64–77. https://doi.org/10.1007/s11682-016-9665-8.
10. Doherty R, Madigan SM, Nevill A, Warrington G, Ellis JG. The Sleep and Recovery Practices of Athletes. *Nutrients.* 2021;13(4):1330. https://doi.org/10.3390/nu13041330.
11. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013;93(2):681–766. https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012.
12. Swanson CM, Kohrt WM, Buxton OM, Everson CA, Wright KP Jr, Orwoll ES, Shea SA. The importance of the circadian system & sleep for bone health. *Metabolism.* 2018;84:28–43. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.12.002.
13. Conte F, Cellini N, De Rosa O, Rescott ML, Malloggi S, Giganti F, Ficca G. The Effects of Sleep Quality on Dream and Waking Emotions. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):431. https://doi.org/10.3390/ijerph18020431.
14. Баландин АА, Железнов ЛМ, Баландина ИА. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика глиоархитектоники таламуса человека молодого и старческого возраста. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2021;10(4):14–18. https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-4-14-18.
Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA. Comparative Immunohistochemical Characteristics of Thalamic Glioarchitectonics of Young and Senile Persons. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2021;10(4):14–18. (In Russ.) https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-4-14-18.
15. Салмина АБ. Метаболическая пластичность развивающегося и стареющего головного мозга. *Нейрохимия.* 2023;40(3):197–210. Режим доступа: https://sciencejournals.ru/view-article/?j=neiro&y=2023&v=40&n=3&a=Neiro2303015Salmina.
Salmina AB. Metabolic plasticity of the developing and aging brain. *Neirokhimiya.* 2023;40(3):197–210. (In Russ.) Available at: https://sciencejournals.ru/view-article/?j=neiro&y=2023&v=40&n=3&a=Neiro2303015Salmina.
16. Balandina IA, Balandin AA, Balandin VA, Zheleznov LM. Regularities of organometric characteristics of cerebellum in young and old age. *Journal of Global Pharma Technology.* 2017;9(3):49–53. Available at: http://jgpt.co.in/index.php/jgpt/article/view/125l.
17. Blinkouskaya Y, Caçoilo A, Gollamudi T, Jalalian S, Weickenmeier J. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev.* 2021;200:111575. https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111575.
18. Баландин АА, Железнов ЛМ, Баландина ИА, Баландин ВА, Бородулин ДВ. Морфологическая характеристика коры мозжечка в молодом возрасте и изменения ее цитоархитектоники при опиоидной зависимости. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2021;64(2):18–22. https://doi.org/10.17116/sudmed20216402118.
A Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA, Balandin VA, Borodulin DV. Morphological characteristics of the cerebellar cortex at a young age and changes in its cytoarchitectonics in opioid dependence. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa.* 2021;64(2):18–22. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/sudmed20216402118.
19. Зиматкин СМ, Федина ЕМ. Ультраструктурные изменения в гистаминергических нейронах мозга при воздействиях алкоголя. *Морфология.* 2014;146(5):19–23. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=suebin.
Zimatkin SM, Fedina YeM. Ultrastructural changes in brain histaminergic neurons under the influence of alcohol. *Morfologiia.* 2014;146(5):19–23. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=suebin.
20. Arnone D, Barrick TR, Chengappa S, Mackay CE, Clark CA, Abou-Saleh MT. Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. *NeuroImage.* 2008;(41):1067–1074. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.064.
21. McPherson KL, Tomasi DG, Wang G-J, Manza P, Volkow ND. Cannabis affects cerebellar volume and sleep differently in men and women. *Frontiers in Psychiatry.* 2021;12:643193. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.643193.
22. Баландин АА, Баландина ИА, Панкратов МК. Инсомнические расстройства у пациентов с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой. *Человек и его здоровье.* 2021;24(1):47–53. https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-1/06.
Balandin AA, Balandina IA, Pankratov MK. Insomniac disorders in patients with traumatic brain injury complicated with subdural hematoma. *Humans and Their Health.* 2021;24(1):47–53. (In Russ.) https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-1/06.
23. Гаврилов ЮВ, Деревцова КЗ, Корнева ЕА. Функциональные изменения цикла «сон-бодрствование» после черепно-мозговой травмы в эксперимент. *Патогенез.* 2019;17(1):50–55. https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.01.50-55.

Gavrilov YuV, Derevtsova, KZ, Korneva EA. Functional changes of sleep-wake cycle after experimental traumatic brain injury. *Pathogenesis.* 2019;17(1):50–55. (In Russ.) https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.01.50-55.
24. Комольцев ИГ, Волкова АА, Левшина ИП, Новикова МР, Гуляева НВ. Отдаленные последствия черепно-мозговой травмы у крыс: морфологическое, поведенческое и электрофизиологическое исследование. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2020;70(4):500–514. https://doi.org/10.31857/S004446772004005X. Komoltsev IG, Volkova AA, Levshina IP, Novikova MR, Gulyaeva NV. Late consequences of traumatic brain injury in rats: morphological, behavioral and electrophysiological study. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P. Pavlova.* 2020;70(4):500–514. (In Russ.) https://doi.org/10.31857/S004446772004005X.
25. Пчелина ПВ, Полуэктов МГ. Эволюция инсомнии: переход из кратковременной в хроническую. *Медицинский совет.* 2020;(19):70–77. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-70-77. Pchelina PV, Poluektov MG. Evolution of insomnia: transition from acute to chronic disorder. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(19):70–77. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-70-77.
26. Barrett DG, Denève S, Machens CK. Optimal compensation for neuron loss. *Elife.* 2016;5:12454. https://doi.org/10.7554/eLife.12454.
27. Seven YB, Mitchell GS. Mechanisms of compensatory plasticity for respiratory motor neuron death. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;265:32–39. https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.01.001.
28. Donlea JM. Roles for sleep in memory: insights from the fly. *Curr Opin Neurobiol.* 2019;54:120–126. https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.10.006.
29. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013;93(2):681–766. https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012.
30. Wang YQ, Li R, Zhang MQ, Zhang Z, Qu WM, Huang ZL. The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(4):543–553. https://doi.org/10.2174/1570159X13666150310002540.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.А. Баландин, И.А. Баландина**
Концепция и дизайн исследования – **А.А. Баландин, Е.А. Овчинникова**
Написание текста – **А.А. Баландин, Е.А. Овчинникова**
Сбор и обработка материала – **А.А. Баландин, Е.А. Овчинникова**
Обзор литературы – **А.А. Баландин, Е.А. Овчинникова, И.А. Баландина**
Анализ материала – **А.А. Баландин, Е.А. Овчинникова, И.А. Баландина**
Статистическая обработка – **А.А. Баландин, Е.А. Овчинникова**
Редактирование – **И.А. Баландина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.А. Баландина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anatolii A. Balandin, Irina A. Balandina**
Study concept and design – **Anatolii A. Balandin, Ekaterina A. Ovchinnikova**
Text development – **Anatolii A. Balandin, Ekaterina A. Ovchinnikova**
Collection and processing of material – **Anatolii A. Balandin, Ekaterina A. Ovchinnikova**
Literature review – **Anatolii A. Balandin, Ekaterina A. Ovchinnikova, Irina A. Balandina**
Material analysis – **Anatolii A. Balandin, Ekaterina A. Ovchinnikova, Irina A. Balandina**
Statistical processing – **Anatolii A. Balandin, Ekaterina A. Ovchinnikova**
Editing – **Irina A. Balandina**
Approval of the final version of the article – **Irina A. Balandina**

Информация об авторах:

Баландин Анатолий Александрович, к.м.н., доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; balandinnauka@mail.ru
Овчинникова Екатерина Антоновна, методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; katerinerowe@gmail.com
Баландина Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; balandina_ia@mail.ru

Information about authors:

Anatolii A. Balandin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; balandinnauka@mail.ru
Ekaterina A. Ovchinnikova, Methodologist of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; katerinerowe@gmail.com
Irina A. Balandina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; balandina_ia@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-098

Обзорная статья / Review article

Современные подходы к коррекции состояний дефицита и недостаточности витамина D у взрослых

В.Н. Шишкова✉, https://orcid.org/0000-0002-1042-4275, Veronika-1306@mail.ru

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

Резюме

Проблема оптимальной коррекции дефицита и недостаточности витамина D является весьма актуальной. Хорошо изучена роль витамина D в регуляции не только фосфорно-кальциевого обмена, но и связь его дефицитарных состояний с риском развития различных заболеваний, включая аутоиммунные, метаболические, онкологические, сердечно-сосудистые и др. Проведенные исследования показали, что в целом по России дефицит и недостаточность витамина D выявляются у 84,3% обследованных в возрасте от 18 до 50 лет. Согласно полученным данным, уровень потребления населением нашей страны продуктов, содержащих витамин D, не обеспечивает его адекватное поступление, а единственным эффективным способом как коррекции дефицита, так и поддержанием концентрации 25(OH)D на должном уровне может быть дополнительный прием витамина D в форме лекарственных препаратов или добавок к пище. Принимая во внимание важность поддержания адекватного уровня витамина D в организме человека и высокую частоту встречаемости состояний дефицита и недостаточности у лиц разного возраста и пола, проживающих в различных географических регионах нашей страны, в настоящее время отмечается возрастание интереса к возможностям своевременной и адекватной терапии. Отечественными экспертами разработаны различные варианты схем лечения дефицита и недостаточности витамина D. Наиболее оптимальным вариантом с позиции приверженности и удобства для пациента является пероральный прием колекальциферола в дозе 50 000 МЕ однократно в неделю, который показал себя эффективным и безопасным для коррекции дефицита витамина D у взрослых. В настоящее время впервые в России зарегистрирован первый высокодозовый препарат, представляющий собой матричные таблетки, содержащие колекальциферол в дозе 50 000 МЕ. Показаниями к назначению препарата является лечение дефицита и недостаточности витамина D.

Ключевые слова: дефицит, недостаточность, витамин D, фосфорно-кальциевый обмен, факторы риска ССЗ, коррекция, 50 000 МЕ, высокодозовый препарат, колекальциферол

Для цитирования: Шишкова ВН. Современные подходы к коррекции состояний дефицита и недостаточности витамина D у взрослых. *Медицинский совет*. 2024;18(5):305–311. https://doi.org/10.21518/ms2024-098.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Current approaches to the management of vitamin D deficiency and insufficiency in adults

Veronika N. Shishkova✉, https://orcid.org/0000-0002-1042-4275, Veronika-1306@mail.ru

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

Abstract

The issue of optimal management of vitamin D deficiency and insufficiency is very topical. The role of vitamin D in the regulation of not only phosphorus-calcium metabolism, but also the relationship between its deficiency status and the risk of developing various diseases, including autoimmune, metabolic, oncological, cardiovascular, etc., has been well studied. Studies have shown that vitamin D deficiency and insufficiency are detected in 84.3% of examined population aged 18 to 50 years in Russia as a whole. According to the results of studies, the level of consumption of vitamin D foods in our country does not ensure adequate vitamin D intake, and the only effective method for managing its deficiency and maintaining 25(OH)D concentrations at the proper level may be supplemental vitamin D intake in the form of drugs or food additives. Given the importance of maintaining adequate vitamin D levels and high prevalence rates of vitamin D deficiency and insufficiency in people of different ages and genders in various geographical regions of our country, there is a growing interest in options for timely and adequate therapy. Domestic experts have developed various therapeutic options for the management of vitamin D deficiency and insufficiency. A single dose of 300,000 IU of oral cholecalciferol once weekly, which proved to be effective and safe for managing vitamin D deficiency in adults is the best option from the perspective of medication adherence and patient convenience. Presently, the first high-dose drug, a matrix tablet containing 50,000 IU colecalciferol, has been granted a marketing authorization in Russia. The drug is indicated for the treatment of vitamin D deficiency and insufficiency.

© Шишкова ВН, 2024

Keywords: deficiency, insufficiency, vitamin D, phosphorus-calcium metabolism, CVD risk factors, correction, 50,000 IU, high-dose drug, colecalciferol

For citation: Shishkova VN. Current approaches to the management of vitamin D deficiency and insufficiency in adults. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):305–311. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-098.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных активно обсуждаемых в настоящее время медико-социальных проблем является оптимальная коррекция дефицита и недостаточности витамина D в популяции.

Известно, что витамину D принадлежит ключевая роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, поскольку он способствует усвоению кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфатов в крови для обеспечения полноценной минерализации костной ткани, необходим для роста костей и процессов костного ремоделирования, его достаточное поступление предотвращает развитие рахита у детей и остеомаляции у взрослых. В последние десятилетия также возрос интерес к внекостным эффектам витамина D. Так, была показана ассоциация его дефицита и недостаточности с повышенным риском различных заболеваний, включая некоторые виды рака, респираторных инфекций, аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, психических расстройств, а также осложнений беременности [1, 2].

Дефицит и недостаточность витамина D способствуют развитию хронического воспаления, которое может существенно снижать резистентность организма к бактериальным и вирусным заболеваниям. Витамин D_3 обладает иммуномодулирующим эффектом, поэтому может снизить заболеваемость и выраженность симптомов ОРВИ [3].

Низкие уровни витамина D у человека связаны с неблагоприятными факторами риска ССЗ, такими как сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, и ассоциированы с риском СС-катастроф, в т. ч. инсультов [4].

Принимая во внимание важность поддержания оптимального уровня витамина D в организме человека и высокую частоту встречаемости состояний дефицита и недостаточности у лиц разного возраста и пола, проживающих в различных географических регионах, можно отметить возрастание интереса к возможностям своевременной диагностики и адекватной терапии дефицита витамина D.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В РОССИИ

Согласно результатам недавно опубликованного систематического обзора проведенных за последние 10 лет 1 659 исследований, изучавших вопросы актуальной картины обеспеченности населения нашей страны витамином D, были получены и проанализированы данные обследований более 8 000 человек обоего пола. Анализ результатов показал, что на территории РФ широко распространены как дефицит, так и недостаточность витамин D вне зависимости от возраста и географического расположения мест проживания обследованных [5].

Проведенное в 2020 г. крупное многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование статуса витамина D по уровню 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), охватившее население 10 регионов нашей страны, в т. ч. из северных, северо-западных, южных, юго-восточных и центральных районов, выявило высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D [6]. Исследование проводилось методом случайной выборки среди лиц обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет. Критериями определяемых дефицита и недостаточности витамина D являлись снижение в плазме крови 25(OH)D < 20 нг/мл и 20–30 нг/мл, соответственно принятым критериям Российской ассоциации эндокринологов (*табл. 1*) [7].

Так, в целом по России состояния дефицита и недостаточности витамина D были определены у 84,3% обследованных в возрасте от 18 до 50 лет. При этом и дефицит, и недостаточность витамина D выявлялись как весной, так и осенью [6]. Следует отметить, что полученные в отечественных исследованиях данные согласуются с результатами зарубежных коллег, показавшими распространение дефицита витамина D во всем мире [8, 9]. Так, сопоставимые результаты были показаны в крупных исследованиях NHANES [10], LASA [11] и др.

Таблица 1. Интерпретация концентраций 25(OH)D, принимаемая Российской ассоциацией эндокринологов [7]
Table 1. Interpretation of 25(OH)D concentrations adopted by the Russian Association of Endocrinologists [7]

Классификация	Уровни 25(OH)D в крови, нг/мл (нмоль/л)
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	⩾20 и <30 нг/мл (⩾50 и <75 нмоль/л)
Целевые уровни витамина D	30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л)
Адекватные уровни витамина D	30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л)
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>100 нг/мл (>250 нмоль/л)

Необходимо заметить, что в недавнем крупном многоцентровом исследовании были обнаружены существенные различия в уровнях витамина D в зависимости от регионов проживания, однако без четкой взаимосвязи с географическим расположением. Так, расположенный на юге страны г. Ростов-на-Дону продемонстрировал высокую распространенность состояний дефицита и недостаточности витамина D, превышающую суммарно 90%, а в расположенном более севернее г. Тюмени – только 63% [6]. Таким образом, анализ данных исследований свидетельствует о высокой распространенности в нашей стране состояний дефицита и недостаточности витамина D, что говорит о важности данной проблемы и высокой доли нуждающихся в адекватной коррекции и/или профилактике.

ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ И СИНТЕЗА ВИТАМИНА D

Известно, что витамин D поступает в организм человека с пищей и синтезируется при воздействии на кожу солнечного ультрафиолетового излучения спектра B (l = 290–315 нм). Также было показано, что инсоляция в дозе, соответствующей 1 минимальной эритематозной дозе, т. е. вызывающей покраснение кожи через 24 ч после воздействия солнечного света, эквивалентна приему 20 000 МЕ витамина [12]. Однако в силу ряда объективных причин данный источник витамина D имеет малое значение для населения РФ. Так, большая часть территории нашей страны расположена в зоне низкой инсоляции, где угол падения солнечных лучей к горизонту небольшой и дополнительно уменьшается в зимний период. Также количество ультрафиолетового излучения, необходимого для синтеза витамина D в коже, зависит от толщины слоя облаков и загрязненности атмосферы, в результате чего увеличивается и необходимое для синтеза витамина D время инсоляции [13]. Повсеместное и частое применение солнцезащитных средств для кожи также вносит свой вклад в снижение поступления витамина D с помощью солнечной энергии. Посещение солярия может способствовать повышению синтеза витамина D, но к этому методу необходимо подходить индивидуально, соблюдая особую осторожность. Пожилой возраст ассоциируется со значительным снижением способности кожных покровов синтезировать достаточное количество витамина D, а смуглая кожа требует увеличение времени инсоляции для выработки аналогичного количества витамина D в сравнении со светлокожими людьми [12, 14].

Следует отметить, что идея возможности адекватного получения витамина D с обычным ежедневным приемом пищи является весьма сомнительной, учитывая содержание витамина в продуктах питания (*табл. 2*).

Как видно из представленных данных, самое большое количество витамина D содержится в сортах жирной рыбы, особенно в видах, которые сложно приобрести (дикий лосось), а также в масле печени трески и сушеных грибах шиитаке, но его совсем не так много в более доступных пищевых продуктах для большинства населения

Таблица 2. Источники витамина D в пище [7]
Table 2. Food sources of Vitamin D [7]

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D_2 или D_3)
Дикий лосось	600–1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ на 100 г
Сельдь	294–1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300–600 МЕ на 100 г
Консервированная макрель	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10–100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80–100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45–15 МЕ на 100 г

нашей страны – яичных желтках, молоке, сыре и т. д. [15]. Необходимо напомнить, что, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, ежедневно могут позволить себе потреблять рыбу не более 25% населения, а 22% – только несколько раз в месяц[1]. Согласно положительному опыту ряда стран, эффективным способом борьбы с дефицитом витамина D является промышленное обогащение им продуктов питания массового потребления, таких как молоко и хлеб, однако в нашей стране отсутствует подобная законодательно закрепленная практика, поэтому количество продуктов, обогащенных витамином D, составляет минимальный процент [16].

Таким образом, согласно современным данным, уровень потребления населением продуктов, формально содержащих витамин D, не обеспечивает его адекватное поступление, а единственным эффективным способом как коррекции дефицита, так и поддержания концентрации 25(OH)D на должном уровне может быть только дополнительный прием витамина D в форме лекарственных препаратов или добавок к пище.

[1] Круглый стол «Государственная система наблюдения за состоянием питания населения». 8 июля 2014 г. Режим доступа: https://pressria.ru/20140718/949398658.html?ysclid=ltmndw785j148402213.

ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

Следует отметить, что, помимо общегеографических, климатических и социально-экономических условий, негативно влияющих на развитие дефицита и недостаточности витамина D в популяции, существуют наиболее уязвимые к данным состояниям категории пациентов (*табл. 3*), которым необходимо проводить скрининг.

Так, к группе повышенного риска, безусловно, относятся все пожилые люди, что требует к ним внимательного отношения со стороны врачей любой специальности. Опасность дефицита витамина D у пожилых людей заключается в двойном негативном действии данного состояния, с одной стороны, за счет снижения всасывания кальция в кишечнике и развития вторичного гиперпаратиреоза, а с другой – за счет развития мышечной слабости, особенно в проксимальных группах мышц, которая проявляется трудностями при ходьбе и поддержании равновесия, что приводит к частым падениям и значимо повышает риск развития остеопороза и переломов [17]. Печальной тенденцией современного мира является и динамично растущая популяция лиц с избыточной массой тела и ожирением, в т. ч. в нашей стране. Известно, что увеличение количества жира в подкожной жировой клетчатке способствует избыточному депонированию витамина D и, как следствие, его недоступности для центрального кровотока и развития эффектов [7]. Именно поэтому всем лицам с ожирением необходимо оценивать уровень 25(OH)D в сыворотке и подбирать адекватные схемы не только для коррекции дефицита и недостаточности витамина D, но и для поддержания оптимальной концентрации 25(OH)D после достижения компенсации.

Таблица 3. Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг [7]
Table 3. High risk groups for severe vitamin D deficiency who are assigned biochemical screening [7]

Состояния, предрасполагающие к развитию тяжелого дефицита витамина D	Детализация состояния
Заболевания костей	• Рахит • Остеомаляция • Остеопороз
Заболевания околощитовидных желез	• Гиперпаратиреоз
Пожилые лица (>60 лет)	• Падение в анамнезе • Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	• ИМТ 30 кг/м^2 и более
Беременные и кормящие женщины	• Имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D
Темный оттенок кожи	• Африканское, азиатское или латиноамериканское происхождение
Хроническая болезнь почек	• СКФ < 60 мл/мин
Печеночная недостаточность	• Стадии II–IV
Синдром мальабсорбции	• Воспалительные заболевания кишечника (болезнь • Крона, язвенный колит) • Целиакия • Муковисцидоз • Пациенты после бариатрических операций • Радиационный энтерит
Гранулематозные заболевания	• Саркоидоз • Туберкулез • Гистоплазмоз • Бериллиоз • Кокцидиомикоз
Лимфопролиферативные заболевания	• Лимфомы
Прием лекарственных препаратов	• Глюкокортикоиды • Антиретровирусные препараты • Противогрибковые препараты • Противоэпилептические препараты • Холестирамин • Орлистат

Проведенные в течение последних 10 лет клинические исследования менделевского типа, а также метаанализы позволяют рассматривать дефицит витамина D как один из возможных факторов риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно важным такой эффект может быть у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Следует особо отметить, что доказано безопасное влияние терапии витамином D на риск развития больших кардиоваскулярных событий (MACE) [18].

Другими причинами повышенного риска развития дефицита витамина D является нарушение его усваивания с пищей при различных синдромах мальабсорбции, в т. ч. у пациентов с ожирением, получающих препараты, блокирующие всасывание питательных веществ (орлистат, адсорбенты), а также прошедших хирургическое лечение (бариатрические операции). Также, учитывая важную модулирующую роль витамина D в процессах иммунологической защиты организма, можно ожидать пользу от его применения в группах часто болеющих лиц.

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВАРИАНТ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

Итак, оптимальным содержанием 25(OH)D в сыворотке крови считаются уровни не менее 30 нг/мл, что может достигаться различными способами. [7, 15, 19]. Следует подчеркнуть, что для лечения дефицита и недостаточности витамина D, а также для поддержания его оптимального уровня в организме человека предпочтение отдается колекальциферолу – форме витамина D, которая обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови. Современные варианты схем лечения дефицита и недостаточности витамина D, предложенные Ассоциацией эндокринологов России, представлены на *рисунке*.

Исходя из предлагаемых вариантов, можно подобрать оптимальный и наиболее подходящий индивидуально для каждого пациента в зависимости от его

● ***Рисунок.*** Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D
● ***Figure.*** Treatment regimens for vitamin D deficiency and insufficiency

Коррекция дефицита витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл)

- 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 нед. внутрь
- 200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 мес. внутрь
- 150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 мес. внутрь
- 6000–8000 МЕ в день – 8 нед. внутрь

Коррекция недостатка витамина D (уровень 25(OH)D 20–29 нг/мл)

- 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 нед. внутрь
- 200 000 МЕ однократно внутрь
- 150 000 МЕ однократно внутрь
- 6000–8000 МЕ в день – 4 нед. внутрь

Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл

- 1000–2000 МЕ ежедневно внутрь
- 6 000–14 000 МЕ однократно в неделю внутрь

пожеланий и предпочтений. Необходимо помнить, что взрослым рекомендуется начинать лечение дефицита витамина D с назначения суммарной насыщающей дозы колекальциферола 400 000 МЕ в течение 8 нед., используя любую из предложенных схем, а в дальнейшем переходить на поддерживающие дозы. Например, коррекция дефицита витамина D может достигаться как ежедневным приемом 6000–8000 МЕ в течение 8 нед., или еженедельным приемом по 50 000 МЕ (т. е. 8 раз за 8 нед.), или двукратным ежемесячным приемом по 200 000 МЕ (т. е. 2 раза за 2 мес.).

Важно подчеркнуть, что выбор кратности приема витамина D – ежедневный, еженедельный или ежемесячный не влияет на эффективность достижения целевого уровня 25(OH)D, но определяется индивидуально с учетом ожидаемой приверженности пациента данному лечению [20, 21]. Лечение недостаточности витамина D проводится с применением половины от суммарной насыщающей дозы колекальциферола, т. е. дозой 200 000 МЕ, причем также можно использовать любую схему приема (*табл. 3*) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы.

Однако следует помнить, что пациентам с такими состояниями, как ожирение, синдром мальабсорбции, или принимающим препараты, нарушающие метаболизм витамина D, рекомендуется прием более высоких насыщающих доз колекальциферола для лечения дефицита по 800 000–1 200 000 МЕ, а недостаточности – по 400 000–600 000 МЕ в месяц с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу, составляющую не менее 3 000–6 000 МЕ в сутки [22, 23]. Таким образом, можно применять в данной группе пациентов препараты витамина D, содержащие дозы 50 000 МЕ в одной таблетке, чтобы подобрать оптимальную насыщающую схему терапии, и препараты витамина D, содержащие 5 000 МЕ, для оптимального длительного поддерживающего режима после достижения коррекции статуса 25(OH)D.

Необходимо подчеркнуть, что все предлагаемые схемы коррекции дефицита и недостаточности витамина D были изучены в клинической практике. Так, например, наиболее оптимальный с позиции приверженности и удобства для пациента пероральный прием колекальциферола в дозе 50 000 МЕ однократно в неделю показал себя эффективным и безопасным для коррекции дефицита витамина D у взрослых в исследованиях иностранных авторов [8, 15]. Частый выбор именно такой дозировки обусловлен доступностью рецептурной формы препарата, содержащей 50 000 МЕ витамина, в большинстве стран мира. Эта же дозировка, но с использованием большого количества масляного раствора колекальциферола также показала себя высокоэффективной для коррекции уровня 25(OH)D в отечественном исследовании и вошла в клинические рекомендации [7]. Следует отметить, что недавно в нашей стране также было проведено многоцентровое рандомизированное исследование, изучавшее эффективность и безопасность высокодозных препаратов колекальциферола [24]. Также было показано, что прием колекальциферола в дозе 50 000 МЕ раз в 2 нед. (что соответствовало приему 3500 МЕ в сутки) приводил к эффективному поддержанию уровня 25(OH)D в целевом диапазоне выше 30 нг/мл и характеризовался отсутствием каких-либо значимых побочных эффектов при наблюдении длительностью до 6 лет [25, 26]. Таким образом, с целью предупреждения рецидива дефицита витамина D зарубежными авторами также предлагается прием витамина D в дозе 50 000 МЕ каждые 2 нед., что позволяет поддерживать уровень 25(OH)D в оптимальном диапазоне – выше 30 нг/мл длительное время.

Следует отметить, что до недавнего времени у нас в стране отсутствовали препараты колекальциферола, содержащие дозы 5 000 МЕ и 50 000 МЕ, которые широко применяются за рубежом. Тем оптимистичнее звучит новость о том, что в конце 2023 г. в России в аптеках появился первый лекарственный препарат Девилам для лечения дефицита и недостаточности витамина D 50 000 МЕ и 5 000 МЕ для профилактики данных состояний.

Таблетка Девилам содержит микронизированный колекальциферол, покрытый липидными комплексами, для лучшего усвоения, который помещен в уникальную матричную форму, что позволяет защитить колекальциферол от окисления и обеспечивает необходимые параметры высвобождения вещества в организме. Сверху таблетка покрыта пленочной оболочкой, дополнительно защищающей колекальферол от воздействия света, кислорода, влаги, солнечных лучей и других неблагоприятных условий окружающей среды. Все это обеспечивает уверенность в быстром и эффективном достижении цели терапии, а также удобство и безопасность приема для пациента.

Препарат Девилам зарегистрирован в РФ для лечения дефицита и недостаточности витамина D. С целью коррекции дефицита препарат Девилам 50 000 МЕ назначается по 1 таблетке, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в неделю в течение 8 нед., а для коррекции недостаточности – 1 раз в неделю в течение 4 нед.

Важно подчеркнуть, что лекарственный препарат Девилам сочетает в себе наличие, с одной стороны, хорошо изученной активной фармакологической субстанции – колекальциферола в оптимальной дозе 50 000 МЕ для лечения дефицита и недостаточности витамина D и, с другой строны, современные технологии – уникальную форму выпуска в форме матричной таблетки. Использование современных технологий при изготовлении матричных таблеток Девилам позволило достичь прогресса, а именно оптимизировать фармакокинетические свойства колекальциферола, что привело к созданию препарата с высокой прогнозируемой эффективностью и безопасностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит и недостаточность витамина D имеют серьезные медицинские, социальные и экономические последствия для здоровья человека и требуют проведения своевременной диагностики и адекватной коррекции. Недостаточная обеспеченность витамином D населения России обусловлена множеством причин, основными из которых являются низкий уровень его эндогенного синтеза и недостаточное поступлением с пищей, поскольку в рационе населения ограничены как основные естественные источники, так и обогащенные витамином D продукты. Полученные в исследованиях данные подтверждают широкую распространенность состояний дефицита и недостаточности витамина D в России. Все перечисленные факторы диктуют необходимость назначения препаратов витамина D у значительной части населения. Первый в нашей стране лекарственный препарат Девилам, содержащий 50 000 МЕ колекальциферола, может стать оптимальным вариантом для лечения и длительного поддержания адекватного уровня витамина D у большинства пациентов.

Поступила / Received 09.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2024
Принята в печать / Accepted 07.03.2024

Список литературы / References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 736 с. https://doi.org/10.30826/94588-189-1.
2. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720–755. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Фролова ДЕ, Лапочкина НП, Лиманова ОА. О противовирусных эффектах витамина D. *Медицинский совет*. 2020;(3):152–158. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
   Gromova OA, Torshin IYu, Frolova DE, Lapochkina NP, Limanova OA. About antiviral effects of vitamin D. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):152–158. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
4. William B. Grant Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4673. https://doi.org/10.1136/bmj.l4673.
5. Коробицына РД, Сорокина ТЮ. Статус витамина D населения России репродуктивного возраста за последние 10 лет: систематический обзор. *Российская Арктика*. 2022;18(3):44–55. https://doi.org/10.24412/2658-4255-2022-3-44-55.
   Korobitsyna RD, Sorokina TYu. Vitamin D status of the Russian reproductive population over the past 10 years: a systematic review. *The Russian Arctic*. 2022;18(3):44–55. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2658-4255-2022-3-44-55.
6. Суплотова ЛА, Авдеева ВА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Каронова ТЛ, Трошина ЕА. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1209–1216. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071.
   Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LA, Karonova TL, Troshina EA. The first Russian multicenter non-interventional register study on the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in the Russian Federation in adults. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(10):1209–1216. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071.
7. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. https://doi.org/10.14341/probl201662460-84.
   Pigarova EA, Rozhinskaya LA, Belaya JE, Dzeranova LC, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl201662460-84.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–281. https://doi.org/10.1056/NEJMra070553.
9. Heaney RP. Vitamin D in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1535–1541. https://doi.org/10.2215/CJN.01160308.
10. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1519–1527. https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26182.
11. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a populationbased study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4119–4123. https://doi.org/10.1210/jc.2005-0216.
12. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2014;5(1):51–108. https://doi.org/10.4161/derm.24494.
13. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily Duration of Vitamin D Synthesis in Human Skin with Relation to Latitude, Total Ozone, Altitude, Ground Cover, Aerosols and Cloud Thickness. *Photochem Photobiol*. 2005;81(6):1287. https://doi.org/10.1562/2004-11-19-rn-375.
14. Шишкова ВН. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(2):42–47. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329?ysclid=ltpu96bnmw652162835.
   Shishkova VN. Aging problems and hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(2):42–47. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/2/031726-6122201329?ysclid=ltpu96bnmw652162835.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385.
16. Коденцова ВМ, Мендель ОИ, Хотимченко СА, Батурин АК, Никитюк ДБ, Тутельян ВА. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;86(2):47–62. https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00033.
   Kodentsova VM, Mendel OI, Khotimchenko SA, Baturin AK, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Physiological needs and eff ective doses of vitamin D for defi ciency correction. Current state of the problem. *Voprosy Pitaniia*. 2017;86(2):47–62. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00033.
17. Шишкова ВН, Косматова ОВ, Скрипникова ИА, Мягкова МА, Колчина МА. Актуальные вопросы диагностики и терапии остеопороза в практике терапевта. *Лечебное дело*. 2021;(1):52–61. https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12284.
   Shishkova VN, Kosmatova OV, Skripnikova IA, Myagkova MA, Kolchina MA. Topical issues of diagnosis and therapy of osteoporosis in the practice of a therapist. *Lechebnoe Delo*. 2021;(1):52–61. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12284.
18. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More

Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):765–776. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870.
19. Пигарова ЕА, Петрушкина АА. Терапевтические возможности коррекции дефицита витамина D у взрослых. *Consilium Medicum*. 2018;20(4):68–71. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/0bc/0bc0bd3a1f33d6d4a657ebb1af2ab326.pdf.
Pigarova EA, Petrushkina AA. Treatment options of vitamin D deficiency in adults. *Consilium Medicum*. 2018;20(4):68–71. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/0bc/0bc0bd3a1f33d6d4a657ebb1af2ab326.pdf.
20. Fassio A, Adami G, Rossini M, Giollo A, Caimmi C, Bixio R et al. Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin D deficiency: A randomized open-label study. *Nutrients*. 2020;12(6):1–12. https://doi.org/10.3390/nu12061553.
21. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, Jandrain B, Souberbielle JC, Cavalier El. A randomized study to compare a monthly to a daily administration of vitamin D3 supplementation. *Nutrients*. 2018;10(6):1–9. https://doi.org/10.3390/nu10060659.
22. de Oliveira LF, de Azevedo LG, da Mota Santana J, de Sales LPS, Pereira-Santos M. Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):67–76. https://doi.org/10.1007/s11154-019-09527-7.
23. Sayadi Shahraki M, Khalili N, Yousefvand Sh, Sheikhbahaei E, Shahmiri Sh. Severe obesity and vitamin D deficiency treatment options before bariatric surgery: a randomized clinical trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(9):1604–1611. https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.05.033.
24. Рожинская ЛЯ, Пигарова ЕА, Багрецова АА, Вербовой АФ, Кондратьева НГ, Василевская ОА. Применение высокодозных препаратов колекальциферола для лечения дефицита витамина D: результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(3):4–16. https://doi.org/10.14341/osteo12697.
Rozhinskaya LA, Pigarova EA, Bagretsova AA, Verbovoy AF, Kondratieva NG, Vasilevskaya OA. High-doses of cholecalciferol for vitamin d deficiency treatment: results of an open-label, multicenter, comparative, randomized trial. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(3):4–16. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo12697.
25. AlAteeq MA, AlShail A, AlZahrani A, AlNafisah O, Masuadi E, Alshahrani A. Effect of Monthly and Bi-Monthly 50,000 International Units (IU) Maintenance Therapy With Vitamin D3 on Serum Level of 25-Hydroxyvitamin D in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Cureus*. 2021;25(3):e13929. https://doi.org/10.7759/cureus.13929.
26. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 Treatment for Vitamin D Deficiency and Insufficiency for Up to 6 Years. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1806–1808. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.361.

Информация об авторе:

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 переулок, д. 10, стр. 3; veronika-1306@mail.ru

Information about the author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, 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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-072

Обзорная статья / Review article

Практика

Перспективы использования телемедицинских технологий на основе искусственного интеллекта при проведении медицинского осмотра

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

Телемедицинские технологии на основе искусственного интеллекта, безусловно, являются актуальными и перспективными направлениями развития медицины в России и мире. Благодаря их активному внедрению в практическое здравоохранение медицина перешла на новый уровень качества предоставления электронных медицинских услуг. Одной из актуальных проблем современного здравоохранения во всем мире является рост числа хронических неинфекционных заболеваний. На сегодняшний день связанные с их распространением экономические и социальные потери достигли значительных показателей в большинстве стран мира. В связи с чем возникает острая потребность в разработке мероприятий, направленных на раннее выявление факторов риска, способствующих развитию хронических неинфекционных заболеваний, и своевременную их коррекцию. В ряде стран уже сегодня использование современных технологий, в том числе на основе искусственного интеллекта, гарантирует выявление факторов риска и осложнений течения хронических неинфекционных заболеваний на ранней стадии, что в свою очередь позволяет повысить эффективность лечения и в конечном итоге улучшить качество оказания медицинской помощи. Применяя системы, способные обрабатывать огромные объемы медицинских данных и в течение нескольких секунд предоставлять врачу всестороннюю оценку имеющейся информации, можно существенно повысить эффективность работы доктора, при этом не удлиняя время приема и даже сократив нагрузку. Создаваемые телемедицинские системы на основе интеллектуальных технологий для практического применения должны пройти клинические испытания и проверку диагностической точности. Разработанная нами система, способная определять факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и степень их выраженности, а также формировать рекомендации по ведению здорового образа жизни, успешно прошла испытания и уже сегодня используется при проведении профилактических медицинских осмотров.

Ключевые слова: телемедицина, скрининг, факторы риска, цифровизация, профосмотр

Благодарности. Исследование частично финансируется Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках программы исследовательского центра мирового уровня «Передовые цифровые технологии» (контракт № 075-15-2022-311 от 20.04.2022).

Для цитирования: Селивёрстов ПВ. Перспективы использования телемедицинских технологий на основе искусственного интеллекта при проведении медицинского осмотра. *Медицинский совет*. 2024;18(5):312–319. https://doi.org/10.21518/ms2024-072.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the use of telemedicine technologies based on artificial intelligence during medical examination

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

Telemedicine technologies based on artificial intelligence are certainly relevant and promising areas of medical development in Russia and the world. Thanks to their active implementation in practical healthcare, medicine has moved to a new level of quality in the provision of electronic medical services. One of the urgent problems of modern healthcare worldwide is the growing number of chronic non-communicable diseases. To date, the economic and social losses associated with their spread have reached significant levels in most countries of the world. In this connection, there is an urgent need to develop measures aimed at early identification of risk factors contributing to the development of chronic non-communicable diseases and their timely correction. In a number of countries, today the use of modern technologies, including those based on artificial intelligence, which guarantee the identification of risk factors and complications of chronic noncommunicable diseases at an early stage, which, in turn, allows to increase the effectiveness of treatment, and ultimately improve the quality of medical care. By using systems capable of processing huge amounts of medical data and providing the doctor with a comprehensive assessment of the available information within a few seconds, it is possible to significantly increase the efficiency of the doctor's work, while not lengthening the appointment time and even reducing the workload. Telemedicine systems based on intelligent technologies that are being created for practical use must undergo clinical trials and verification of diagnostic accuracy. Systems for determining risk factors for chronic noncommunicable diseases that have been successfully tested are already being used today for preventive medical examinations.

© Селивёрстов ПВ, 2024

Keywords: telemedicine, screening, risk factors, digitalization, occupational examination

Acknowledgments. The study is funded in part by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Advanced Digital Technologies Program of the World-Class Research Center (Contract No. 075-15-2022-311 dated 20.04.2022).

For citation: Seliverstov PV. Prospects for the use of telemedicine technologies based on artificial intelligence during medical examination. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):312–319. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-072.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения во всем мире является рост числа хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). На сегодняшний день связанные с их распространением экономические и социальные издержки достигли значительных показателей в большинстве стран мира. В связи с чем вопросы своевременной профилактики возникновения и течения ХНИЗ стали занимать лидирующие позиции. По данным ВОЗ, заболевания сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, дыхательной систем и злокачественные новообразования являются наиболее частыми причинами преждевременной смертности населения. Известно, что в большинстве своем ХНИЗ можно предотвратить, своевременно используя надлежащие меры профилактики[1] [1].

Для разработки и реализации профилактических мероприятий, направленных на предотвращение ХНИЗ, требуется подробная информация об основных факторах риска (ФР) и степени их выраженности, которая в дальнейшем может быть использована для борьбы с их влиянием на здоровье населения. В подавляющем большинстве современных клинических рекомендаций указана последовательность действий врача при обращении к нему за помощью пациента, включая обязанность, помимо оценки объективных данных, выявлять ФР у конкретного человека с целью последующего снижения их влияния на здоровье. В связи с чем использование современных средств для их мониторинга приобретает все большую ценность. На сегодняшний день, анализируя ФР, можно прогнозировать состояние здоровья конкретного человека, а также определять возможность распространения основных неинфекционных заболеваний в популяции.

В свою очередь ВОЗ была разработана стратегия в области профилактики ХНИЗ, направленная на повсеместное сокращение преждевременной смертности к 2030 г. на треть [2–5].

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Так, в ряде стран уже сегодня использование современных технологий на основе искусственного интеллекта (ИИ) гарантирует выявление ФР и осложнений течения ХНИЗ на ранней стадии, что позволяет повысить эффективность лечения и в конечном итоге улучшить качество оказания медицинской помощи. Применяя системы, способные обрабатывать огромные объемы медицинских данных и в течение нескольких секунд предоставлять врачу всестороннюю оценку имеющейся информации, можно существенно повысить эффективность работы врача, при этом не удлиняя время приема и даже сократив нагрузку [6–8].

Чрезмерная нагрузка на врача на обычном приеме, с одной стороны, не позволяет в полном объеме оценить все ФР ХНИЗ у пациента для разработки профилактических мер по их устранению. До 80% времени приема занимает бумажная работа. Так, согласно результатам всероссийского исследования Академии труда и социальных отношений, почти 70% врачей отмечают увеличение нагрузки, а 50% жалуются на увеличение объема работы, не связанной с лечением пациентов. С другой стороны, сказывается низкая приверженность пациентов к профилактике и упущенные возможности своевременно предотвратить заболевание. Как итог – отсутствие массового полноценного выявления ФР и общей оценки степени их выраженности. Призывы к врачебной ответственности или нормативное закрепление этих требований на практике существенно не изменят сложившуюся ситуацию, поскольку до 50% врачей ошибаются в оценках рисков здоровью пациента. Так, по данным Университета С. Кеттеринга, врачи используют не более 20% доступной информации о пациенте. В связи с чем необходим автоматический сервис, который сам будет анализировать медицинские данные и информировать врача и/или пациента о необходимости обращения за квалифицированной помощью [8–10].

На сегодняшний день мировое здравоохранение претерпевает поистине революционные преобразования. Наряду с изменением подходов к организации здравоохранения меняются не только методики и стандарты лечения, но и используемые технологии[2].

ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ РОССИЙСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РФ не стала исключением. Цифровая трансформация здравоохранения в нашей стране является одной из ключевых задач и реализуется в рамках Национального проекта «Здравоохранение». Так, Указом Президента № 490 утверждена «Национальная стратегия развития

[1] WHO. Noncommunicable Diseases: Mortality (2019). Available at: https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/.

[2] ИИ совершает революцию в здравоохранении: 8 современных решений в 2024 году. Режим доступа: https://evercare.ru/news/ii-sovershaet-revolyuciyu-v-zdravookhranenii-8-sovremennykh-resheniy-v-2024-godu?ysclid=lshg65qkft484270343.

искусственного интеллекта на период до 2030 года», которая определяет здравоохранение как приоритетную отрасль для исследований, разработок и внедрения технологий ИИ, что должно способствовать реализации стратегических целей и задач[3] [11].

Уже сегодня применение медицинских технологий на основе ИИ способствует сокращению заболеваемости и смертности, росту ожидаемой продолжительности жизни, повышению качества жизни населения и уровня медицинской помощи, включая профилактические обследования, диагностику, прогнозирование возникновения и развития ХНИЗ, подбор оптимальных дозировок лекарственных препаратов, сокращение угроз пандемий, автоматизацию и повышение точности хирургических вмешательств и т. д. [12, 13].

Безусловно, отказ от использования технологий на основе ИИ повлечет за собой ряд серьезных проблем, поскольку на современном этапе всеобщей цифровизации без их применения невозможно обработать имеющийся объем медицинских данных. Это означает, что мы находимся в ситуации с неиспользованной перспективной возможностью по решению самых актуальных и сложных задач современного здравоохранения [14].

ПОТЕНЦИАЛ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Нет сомнения, что телемедицинские технологии на основе ИИ обладают значительным потенциалом для облегчения нагрузки на чрезмерно перегруженные системы здравоохранения. Для того чтобы эти системы внесли значимый вклад в здравоохранение во всем мире, им должны доверять и пациенты, и медицинские работники, а также они должны быть доступны широкой массе населения и удовлетворять их потребностям в различных регионах. Создаваемые телемедицинские системы на основе интеллектуальных технологий для практического применения должны пройти клинические испытания и проверку диагностической точности. Для оценки систем ИИ применяются общепринятые характеристики – чувствительность и специфичность [15–19].

Системы по определению ФР ХНИЗ, прошедшие испытания, существуют уже сегодня. Они способны выявлять заболевания на ранних стадиях и смело могут брать на себя часть профилактической работы, при этом выполняя ее полностью в автоматическом режиме. Причем этот процесс может проходить без участия врача и без визита пациента в медицинское учреждение, а это экономит и время, и затраты. Медицинским работникам не придется самостоятельно в ручном режиме обрабатывать весь массив информации о пациенте, за них это сделает программа значительно быстрее и точнее. ИИ позволяет ускорить процесс обработки и анализа результата исследования в 5–10 раз. Нет сомнения, что подобный подход снизит число врачебных ошибок. Очевидна экономическая выгода за счет снижения затрат на оказание медицинской помощи, которые значительно выше, чем расходы на профилактику. По мере внедрения подобных программ в повседневную практику медицинские работники будут использовать этот мощный инструмент для оказания пациентам более точной, своевременной профилактической помощи, что приведет к снижению заболеваемости и смертности, а это одна из важнейших задач и функций государства[2] [4, 7, 8, 12, 19–21].

ВЗГЛЯД ОБЩЕСТВА НА НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Широкое использование ИИ на протяжении последних лет открыло большие перспективы для его применения в здравоохранении, что по-прежнему вызывает горячую дискуссию в профессиональном сообществе. Помимо прочего, нарастает озабоченность по вопросам, связанным с доверием к предлагаемым ИИ решениям при их внедрении в медицинскую практику. В одном из опросов вопросы о доверии к ИИ были заданы 62 руководителям здравоохранения: 63% опрошенных считают себя осведомленными об ИИ, 89% видят ценность применения технологий ИИ в здравоохранении, при этом 73% считают, что в будущем ИИ всегда будет применяться для поддержки принятия медицинских решений. Наиболее перспективными областями медицины для внедрения ИИ они считают оптимизацию управленческих решений – 66%, автоматизацию постановки диагноза – 57%, развитие оказания медицинской помощи в отдаленных районах – 53% и исследования в сфере биофармацевтики – 52%. Таким образом, руководители здравоохранения являются потенциальными сторонниками и заказчиками продуктов ИИ для внедрения в вверенные им организации[4] [22, 23].

Также важно понимать, как общество воспринимает такие инновации и какие ожидания и опасения связывает с их использованием. Опросы россиян показывают, что большая часть пациентов, 49%, будет чувствовать дискомфорт, если врач будет полагаться на ИИ для диагностики заболеваний и при составлении рекомендаций по лечению. Однако 40% опрошенных спокойно отнеслись бы к использованию ИИ врачом. Большую лояльность проявляют мужчины – 46%, против 54% женщин, которые говорят о возможном дискомфорте в случае обращения врача к ИИ. Полученные данные свидетельствуют о продолжающемся формировании мнения общественности по внедрению технологий ИИ в различных отраслях, включая здравоохранение [24].

Современный мир с его непрерывным движением, развитием электронных технологий и техники, социальным прогрессом и доступной информацией требует от человека постоянного самосовершенствования и самообразования, быстрой адаптации, мобильности, полной отдачи в учебе, на работе и в семье. В связи с чем значительная часть людей страдает от перенасыщения общением, предпочитая онлайн-формат. Гаджеты используют для набора текста или отправки символов, по возможности избегая живого общения, даже если речь идет

[3] Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Режим доступа: https://www.kremlin.ru/acts/bank/43027.

[4] Этика и «цифра»: этические проблемы цифровых технологий. Режим доступа: https://ethics.cdto.center/2020.

о телефонном звонке. Звонить – значит коммуницировать [5]. В проведенном нами опросе среди лиц молодого возраста 51,5% предпочитают формат онлайн-общения при записи на прием к врачу, заказе продуктов питания или одежды, 33,9% опрошенных нуждаются в прямой коммуникации, а 14,6% допускают любой вариант общения в зависимости от ситуации. Однако 44,6% опрошенных доверили бы оценку состояния своего здоровья непосредственно врачу, 23,1% – ИИ, а 32,3% не возражали бы против использования врачом технологий на основе ИИ на всех этапах наблюдения.

Таким образом, телемедицинские технологии на сегодняшний день стали флагманом развития медицинских услуг, ориентированных на повышение эффективности работы системы здравоохранения без потери качества и удовлетворенности не только медицинского персонала, но и пациентов.

Учитывая опыт отечественных и иностранных коллег, нами была разработана и апробирована методология дистанционного анкетного скрининга ХНИЗ по 5 профилям патологии, направленного на раннее выявление факторов риска ХНИЗ.

РЕАЛИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ

В основу работы системы положен «холистический», т. е. комплексный, подход к оценке состояния здоровья обследуемого, включающий не только физические симптомы заболевания, но и психологические, социальные причины и условия его возникновения. В качестве оценки ФР была применена не нозологическая единица, т. е. определенное заболевание, а профиль патологии, в котором набор аналитических признаков, данные объективного обследования и жалобы были сортированы по группам. Под термином «Профиль патологии» мы подразумеваем набор аналитических признаков, характеристик объективного обследования, жалоб, сортированных по группам нозологических форм. Все объективно констатируемые признаки каждого профиля оценивались по степени их выраженности или достоверности наличия. Минимальные отклонения принимались за раннее выявление патологии или низкий риск, в тех случаях, когда оно сочетается с какими-либо жалобами или особенностями развития, отмеченными в анкете. Программой предусмотрено, что один и тот же симптом или признак может быть отнесен к патологии нескольких систем, поскольку они могут проявляться при поражении различных органов. В связи с чем было выделено 3 группы симптомов:

1) специфические – свойственные одной патологии,

2) полуспецифические – для 2–3 патологий,

3) неспецифические, которые встречаются в 3 и более системах организма.

Также было определено, что каждый профиль имеет определенное количество признаков, а каждый признак в процессе обследования имеет свой определенный итоговый балл, который «набирается» с учетом его специфичности и принадлежности. Таким образом, степень риска определялась по принципу: количественная оценка профиля равна сумме признаков данного профиля. В свою очередь, система была настроена на границу между группой риска и патологией, оцененной в 50 баллов, а диапазон группы риска сосредоточен в промежутке от 20 до 50 баллов.

Как следует из представленного обзора, сбор и интерпретация большого объема полученных медицинских данных, при использовании подобного рода экспертных систем, невозможно осуществить без автоматизированной их обработки. В связи с чем, для определения ФР и расчета степени их выраженности была применена технология ИИ – система «Решающих правил» в количестве 1098, а в качестве средства описания использована теория нечетких множеств. Разработка вычислительного ядра системы была реализована на базе языка C++ с закрытым исходным кодом, который необходим для кооперации с другими информационными платформами, а также во избежание утечки исходных кодов и нарушения патентного законодательства [2].

Для проведения многопрофильного дистанционного анкетного скрининга здоровья была разработана анкета, в которой сформулированы 198 информационных запросов, в том числе 6 вопросов, касающихся оценки физических данных обследуемого, 4 – для оценки приверженности к здоровому образу жизни и 9 вопросов по самооценке эмоционально-личностной сферы. Вопросы носят характер закрытых: имеется возможность ответа «да», «нет». Ряд вопросов включает цепную реакцию уточняющих запросов, или ветвление. В основе такого параметрического подхода лежит принцип оцифровки каждого признака, который участвует в оценке риска по всем 5 профилям со своим определенным весом. В результате суммирования веса угрозы происходит расчет риска, исходя из которого формируется степень его выраженности: низкая, средняя и высокая. Построение вопросов соответствует методике врачебного осмотра – по системам организма, включая данные анамнеза, состояния сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, эндокринной систем, а также онкологическую настороженность. Вопросы анкеты соответствуют требованиям ВОЗ, российским актуальным нормативным и правовым приказам и рекомендациям. Уровни рисков согласуются с действующими приказами об определении групп здоровья (Пр. МЗ РФ №404н 27.04.2021) «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» [7].

В ходе тестирования методом ROC-кривых были определены чувствительность и специфичность телемедицинской системы (ROC > 0,8), результат расценен как высокий. Выполнение подобного тестирования необходимо для подтверждения эффективности работы телемедицинской системы на основе ИИ [2, 19].

РЕЗУЛЬТАТ РАЗРАБОТКИ

Результатом разработанной методики стал вариант дистанционного анкетного скрининга, позволяющий определять ФР ХНИЗ по 5 ведущим профилям патологии:

кардиология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология, онкология, с возможностью формирования итогового заключения и персонифицированных рекомендаций по дальнейшему обследованию, мерах профилактики возникновения и прогрессирования заболеваний, а также здоровому образу жизни.

Предложенная разработка позволяет дистанционно, из любой локации в удобное время, с использованием доступных гаджетов каждому обследуемому самостоятельно пройти анкетный онлайн-скрининг, заполнив опросник.

На сегодняшний день наша телемедицинская технология дистанционного анкетного скрининга ХНИЗ прошла апробацию на базе СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №76» для проведения первого этапа медицинского осмотра студенческой молодежи. Так, в обследовании приняли участие 3155 студентов, 1480 мужчин и 1675 женщин. Средний возраст составил 19,6 ± 1,5 года.

Возможность самостоятельно проверить свое здоровье, исключив на этом этапе прямую коммуникацию с медицинским персоналом, с использованием нового веб-сервиса вызвала большой интерес среди студентов, который подтверждается динамикой вовлеченности в онлайн-анкетирование (*рис. 1*).

По итогам прохождения дистанционного анкетирования и оценки полученных результатов степень удовлетворенности пользователей телемедицинской системы среди обследуемых составила 96,6%, а среди медицинских работников – 91,7%.

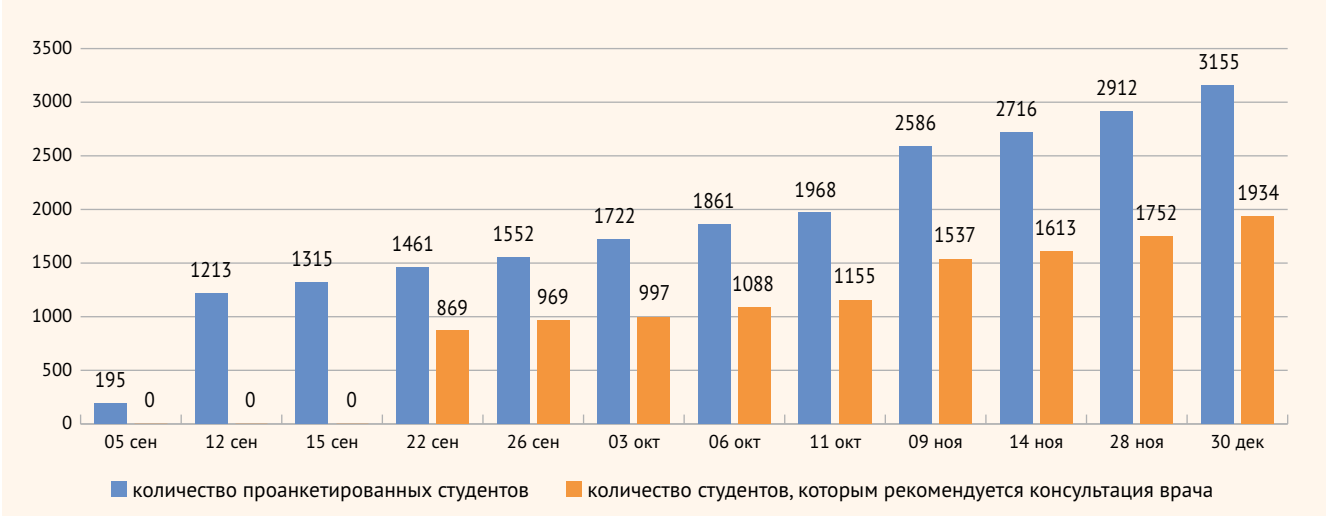
По результатам анализа данных высокая степень риска была выявлена у 11,7% обследуемых, средняя степень риска – у 30,9% и низкая степень риска – у 57,4%. Наличие рисков по 1 профилю патологии было определено у 24,3% обследованных, по 2 – у 16,3%, по 3 – у 16,8%, по 4 – у 21,7% и по 5 – у 20,9% соответственно. Большая часть обследуемых, 75,7%, имеет ФР по 2 и более профилям патологии, что указывает на сосуществование у одного пациента 2 или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом. В зависимости от выявленных ФР было установлено, что с наибольшей частотой обследуемых беспокоят жалобы со стороны эндокринной (28,9%), пищеварительной (21,8%), дыхательной (21,1%), сердечно-сосудистой систем (20,1%) и онкологическая настороженность (8,1%). В целом представленные результаты согласуются с общемировыми статистическими данными по наиболее часто встречающимся ХНИЗ, входящим в выбранные нами профили патологии [7].

Обращают на себя внимание результаты по самооценке эмоционально-личностной сферы обследуемых. Так, раздражительность встречается в 12,6% случаев, эмоциональная лабильность у 10,5%, плаксивость у 6,2%, потеря интереса к окружающему миру у 5,9%, эгоистичность у 3,1%, конфликтность у 3%, снижение самокритичности у 1,2% обследуемых. На наличие пребывания в стрессовой ситуации пожаловались 21,6%. Нарушение режима сна и бодрствования отмечают 15,9%, а малоподвижный образ жизни – 8,9% обследуемых. 14,2% опрошенных жалуются на сонливость.

Известно, что состояние психологического и соматического здоровья оказывает влияние на поведение человека. Многие заболевания лежат в основе возникновения поведенческих отклонений, а те, в свою очередь, затрудняют взаимосвязь человека с окружающей средой. Особенно ярко это проявляется в молодом возрасте, когда молодые люди вступают в самостоятельную жизнь и их социальная позиция резко меняется. Особую актуальность наше исследование приобретает в связи с тем, что на сегодняшний день проблема сохранения здоровья студенческой молодежи остро стоит перед обществом. Эта категория граждан относится к наименее социально защищенному слою населения. Поступив в вуз, молодой человек попадает в новые условия, адаптация к которым является сложным многоуровневым социально-психологическим процессом, сопровождающимся напряжением компенсаторно-приспособительных систем организма [5, 8]. Все это, несомненно, обуславливает

Рисунок 1. Вовлеченность студенческой молодежи в онлайн-анкетирование при проведении пилотного проекта (сентябрь–декабрь 2022 г.)

Figure 1. Involvement of college population in online surveys within the framework of the pilot project (September–December 2022)



необходимость детального исследования проблем мотивации здоровья студентов.

Изучение эффективности телемедицинской системы проводилось при помощи сравнения с результатами диагностики врачей амбулаторного звена с использованием нескольких статистических методов. Прежде всего была проверена статистическая значимость согласованности оценок риска заболевания, сделанных телемедицинской системой и врачами при помощи критерия Хи-квадрат или критерия Фишера (для малых данных) для таблиц сопряженности. Отсутствие таковой означало бы случайность сопоставления оценки телемедицинской системы и врачей, т. е. отсутствие согласованности в принятии решения о рисках заболевания по изучаемому профилю. Практически для всех профилей статистическая значимость согласия была найдена, что показывают p-значения, меньшие 0,001. Исключение составил профиль «Онкология», по которому врачи не нашли ни одного пациента с риском, в то время как телемедицинская система нашла таковой у 4 пациентов, что требует дальнейшего дообследования. В первую очередь этот профиль предполагает настороженность для врача.

Одной из общепринятых мер согласия является каппа Коэна, результаты вычислений каппы для различных профилей изображены на *рис. 2*.

Интерпретация каппы для получившихся данных следующая: менее 0,4 – слабое согласие, (0,4; 0,6) – умеренное согласие, (0,6; 0,8) – существенное согласие, (0,8; 1) – практически идеальное согласие. В нашем случае оценки по профилям кардиология и пульмонология, а также оценка болен/здоров независимо от профиля показали существенное согласие, оценки по профилям гастроэнтерология и эндокринология – умеренное согласие.

Оценку согласованности результатов диагностики принято проводить как в целом для найденных рисков и здоровых (точность), так и отдельно по найденным рискам и отдельно по здоровым. Если принять за эталон сравнения мнение врачей, то чувствительностью телемедицинской системы будет процент верно выявленных рисков среди пациентов, у которых врачи выявили риск; специфичностью телемедицинской системы – процент выявленных здоровых среди тех, у кого врачи не обнаружили риски. Предсказание позитива – процент имеющих риск среди тех, у кого телемедицинская система определила риск, предсказание негатива – процент не имеющих риск среди тех, кого телемедицинская система определила как здоровых. Все показатели являются оценками вероятности и поэтому измеряются от 0 до 1 (*рис. 3, 4*).

Согласно данным по чувствительности, наша телемедицинская система дает хорошее согласие по профилям кардиология и пульмонология, болен/здоров и умеренное согласие по остальным, при этом уверенно разделяет пациентов, имеющих риски от полностью здоровых. Например, из 9 человек с рисками по профилю пульмонологии согласно медосмотру у 8 телемедицинская система также определила риски. По остальным профилям телемедицинская система дает умеренное согласие, что для анкетного скрининга является вполне удовлетворительным результатом.

Помимо социального эффекта от внедрения нашей программы очевидна и экономическая эффективность проекта как для конкретного медицинского учреждения, так и для города и здравоохранения нашей страны в целом. Внедрение нашего проекта позволяет сократить время приема медицинским персоналом пациента, выделенное на сбор анамнеза, что дает возможность сосредоточиться на осмотре, разборе более сложного случая, самообразовании и пр. Так, годовая сумма экономии

Рисунок 2. Мера согласия телемедицинской системы и врачей – каппа Коэна
Figure 2. Cohen's kappa coefficient for measuring agreement between the telemedicine system and doctors

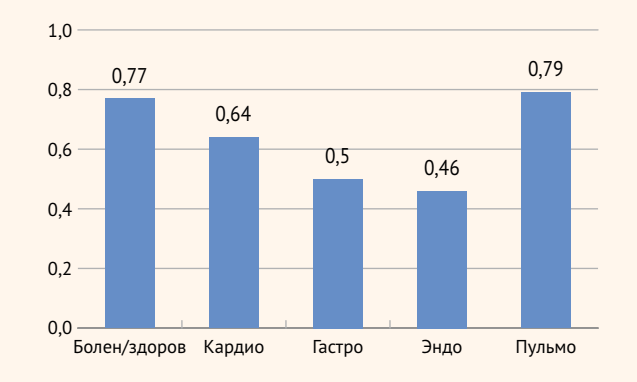


Рисунок 3. Специфичность телемедицинской системы по отношению к диагностике врача
Figure 3. Doctor's diagnosis-specificity of the telemedicine system

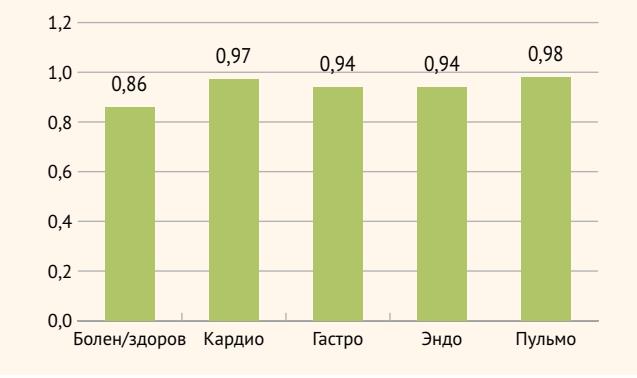
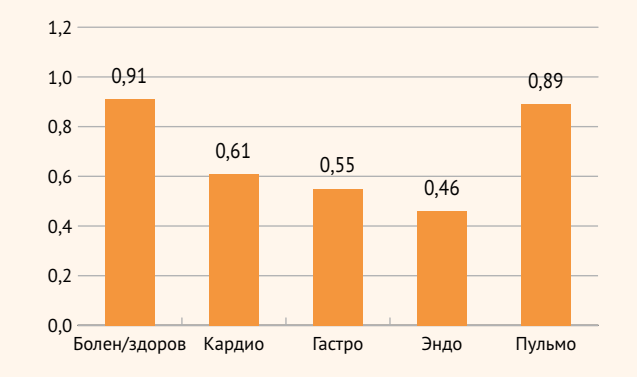


Рисунок 4. Чувствительность телемедицинской системы по отношению к диагностике врача
Figure 4. Doctor's diagnosis-sensitivity of the telemedicine system



бюджета в одном лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) составляет 7491 тыс. руб. В целом использование скрининга в ЛПУ позволяет заметно сэкономить время на прием одного пациента, сократить ставшей ненужную поездку и время приема врача, а также, с определенной вероятностью, осуществить ранний скрининг ФР заболевания и сократить затраты на его лечение [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение телемедицинских технологий на основе ИИ в практическое здравоохранение является одним из главных трендов во всем мире на сегодняшний день. Преимущества использования подобных систем в клинической практике являются предметом дискуссий на протяжении последних лет. Бесспорно, ИИ – перспективно развивающаяся технология, которая позволяет быстро обработать большой массив медицинских данных, повысить точность диагностики и возможности лечения, медицинских назначений и рекомендаций, сократить время рутинных процессов и снизить экономические затраты. Безусловно, за медицинскими работниками остается последнее слово в принятии окончательного решения. Таким образом, ИИ в здравоохранении стоит воспринимать как инструмент, позволяющий повысить качество оказания медицинской помощи и снизить нагрузку на медицинских работников.

В нашей работе мы показали медицинскую, профилактическую, экономическую эффективность дистанционного многопрофильного анкетного скрининга при проведении медицинского осмотра. Система позволила выделить контингент обследуемых с высокой, средней и низкой степенью рисков, а также лиц с критическими ФР, нуждающихся в первоочередном медицинском осмотре. Применение нашей телемедицинской технологии на основе искусственного интеллекта демонстрирует новые перспективы для использования подобных систем в практическом здравоохранении.

Выводы:

1) Использование телемедицинского дистанционного анкетного скрининга позволило обеспечить широкий охват студенческой молодежи медицинской услугой, перенеся функцию анамнестического сбора данных о пациенте за рамки врачебного приема, предоставив, таким образом, врачу до очного осмотра данные о состоянии основных систем организма и наличии возможных рисках и угроз.

2) Сочетание данных анамнестического дистанционного обследования здоровья и клинического осмотра врачом способствует повышению качества диагностики, позволяет специалисту без потери времени сосредоточиться на решении более важных клинических задач в ходе очного приема.

3) Применение статистических методов показало хорошую эффективность интегральной оценки здоровья и вполне удовлетворительную эффективность для выявления ФР и степени их выраженности по социально значимым профилям патологии.

4) Помимо экономии времени для врача и пациента система позволяет оперативно выделить контингент с высоким риском, нуждающихся в безотлагательной медицинской помощи, и целенаправленно уделить им внимание в первоочередном порядке.

Поступила / Received 25.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2024
Принята в печать / Accepted 14.02.2024

Список литературы / References

1. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев С Н, Агальцов МВ, Александрова ЛМ и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(4):3235. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235.
Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, Avdeev SN, Agaltsov MV, Alexandrova LM et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2022;21(4):3235. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Селиверстов ПВ, Бакаева СР, Шаповалов ВВ, Алешко ОВ. Телемедицинские технологии: от теории к практике. *Медицинский совет.* 2022;16(23):366–372. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-366-372.
Seliverstov PV, Bakaeva SR, Shapovalov VV, Aleshko OV. Telemedical technologies: from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):366–372. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-366-372.
3. Карпов ЮА. Новый вектор в лечении артериальной гипертонии: американские рекомендации – 2017. *Медицинский совет.* 2018;(5):8–14. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-5-8-14.
Karpov YuA. New perspectives for the treatment of arterial hypertension: 2017 american guidelines. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(5):8–14. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-5-8-14.
4. Аксенова ЕИ, Короткова ЕО, Горбатов СЮ, Камынина НН. *Мониторинг факторов риска неинфекционных заболеваний взрослого населения: международный опыт.* М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2022. 70 с. Режим доступа: https://niioz.ru/upload/iblock/cbf/cbf27e29bd8b5c7e31a25aa5006d17cf.pdf.
5. Прокопенко ЮИ. *Системные риски здоровью.* Екатеринбург: Издательские решения; 2015. 202 с. Режим доступа: https://ridero.ru/books/sistemnye_riski_zdorovyu.
6. Friebel R, Molloy A, Leatherman S, Dixon J, Bauhoff S, Chalkidou K. Achieving high-quality universal health coverage: a perspective from the National Health Service in England. *BMJ Glob Health.* 2018;3(6):e000944. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000944.
7. Селиверстов ПВ, Безручко ДС, Васин АВ, Гриневич ВБ, Семенов КП, Алешко ОВ, Шаповалов ВВ. Телемедицинский дистанционный многопрофильный анкетный скрининг как инструмент раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний. *Медицинский совет.* 2023;17(6):142–152. https://doi.org/10.21518/ms2023-070.
Seliverstov PV, Bezruchko DS, Vasin AV, Grinevich VB, Semenov KP, Aleshko OV, Shapovalov VV. Telemedicine remote multidisciplinary questionnaire screening as a tool for early detection of chronic non-communicable diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):142–152. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-070.
8. Селиверстов ПВ, Шаповалов ВВ, Алешко ОВ. Внедрение телемедицинских технологий на основе искусственного интеллекта в практику оказания амбулаторно-поликлинической помощи для проведения медицинского осмотра. *Медицинский алфавит.* 2023;(28):44–49. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-28-44-49.
Seliverstov PV, Shapovalov VV, Aleshko OV. Introduction of telemedicine technologies based on artificial intelligence into practice of providing outpatient care for medical examination. *Medical Alphabet.* 2023;(28):44–49. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-28-44-49.
9. Гусев АВ, Кузнецова ТЮ, Корсаков ИН. Искусственный интеллект в оценке рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения.* 2018;(4):85–90. https://doi.org/10.29188/2542-2413-2018-4-3-85-90.
Gusev AV, Kuznetsova TYu, Korsakov IN. Artificial intelligence for cardiovascular risks assessment. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health.* 2018;(4):85–90. (In Russ.) https://doi.org/10.29188/2542-2413-2018-4-3-85-90.
10. Мухина СМ, Орлова ЕВ. Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2022;2(2):1–7. https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-12.

Mukhina SM, Orlova EV. Patient-reported outcomes: an overview of applications. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(2):1–7. (In Russ.) https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-12.
11. Березной АВ, Сайгитов РТ. «Цифровая революция» и инновационные бизнес-модели в здравоохранении: глобальные тренды и российские реалии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016;71(3):200–213. https://doi.org/10.15690/vramn682.
Bereznoy AV, Saygitov RT. Digital Revolution and Innovative Business Models in Healthcare: Global Trends and Russian Realities. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):200–213. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vramn682.
12. Жданова ЕВ, Рубцова ЕВ. Опыт внедрения пилотного проекта «Искусственный интеллект» в работе участкового терапевта на территории Ямало-Ненецкого автономного округа: пилотное одномоментное скрининговое обсервационное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022;29(4):14–31. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-14-31.
Zhdanova EV, Rubtsova EV. Implementing an Artificial Intelligence System in the Work of General Practitioner in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug: Pilot Cross-sectional Screening Observational Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(4):14–31. (In Russ.) https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-14-31.
13. Бородулина ЕА, Грибова ВВ, Вдоушкина ЕС. Технологии искусственного интеллекта в медицине. Проблемы становления. *Врач*. 2023;34(3):5–8. Режим доступа: https://vrachjournal.ru/en/25877305-2023-03-01.
Borodulina EA, Gribova VV, Vdoushkina ES. Artificial intelligence technologies in medicine. Problems of establishment. *Vrach*. 2023;34(3):5–8. (In Russ.) Available at: https://vrachjournal.ru/en/25877305-2023-03-01.
14. Гусев АВ, Шарова ДЕ. Этические проблемы развития технологий искусственного интеллекта в здравоохранении. *Общественное здоровье*. 2023;3(1):42–50. https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-1-42-50.
Gusev AV, Sharova DE. Ethical problems of the development of artificial intelligence technologies in healthcare. *Public Health*. 2023;3(1):42–50. (In Russ.) https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-1-42-50.
15. Lin SY, Mahoney MR, Sinsky CA. Ten Ways Artificial Intelligence Will Transform Primary Care. *J Gen Intern Med*. 2019;34(8):1626–1630. https://doi.org/10.1007/s11606-019-05035-1.
16. Baker A, Perov Y, Middleton K, Baxter J, Mullarkey D, Sangar D, Butt M, DoRosario A, Johri S. A Comparison of Artificial Intelligence and Human Doctors for the Purpose of Triage and Diagnosis. *Front Artif Intell*. 2020;(3):543405. https://doi.org/10.3389/frai.2020.543405.
17. Juravle G, Boudouraki A, Terziyska M, Rezlescu C. Trust in artificial intelligence for medical diagnoses. *Prog Brain Res*. 2020;253:263–282. https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.06.006.
18. Lin SY, Mahoney MR, Sinsky CA. Ten Ways Artificial Intelligence Will Transform Primary Care. *J Gen Intern Med*. 2019;34(8):1626–1630. https://doi.org/10.1007/s11606-019-05035-1.
19. Морозов СП, Владзимирский АВ, Кляшторный ВГ, Андрейченко АЕ, Кульберг НС, Гомболевский ВА. *Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика): серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики»*. Вып. 23. М.: Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы; 2019. 33 с. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/cbfyfl.
20. Harwich E, Laycock K. Thinking on its own: AI in the NHS. 2018. Available at: https://people.brunel.ac.uk/~cssrajt/home_files/AI-in-Healthcare-report_.pdf.
21. Delshad S, Dontaraju VS, Chengat V. Artificial Intelligence-Based Application Provides Accurate Medical Triage Advice When Compared to Consensus Decisions of Healthcare Providers. *Cureus*. 2021;13(8):e16956. https://doi.org/10.7759/cureus.16956.
22. Lekadir K, Quaglio G, Tselioudis Garmendia A, Gallin C. *Artificial intelligence in healthcare – Applications, risks, and ethical and societal impacts*. European Parliament; 2022. 85 p. Available at: https://data.europa.eu/doi/10.2861/568473.
23. Гусев АВ, Реброва ОЮ. Осведомленность и мнения руководителей в сфере здравоохранения России о медицинских технологиях искусственного интеллекта. *Врач и информационные технологии*. 2023;(1):28–39. Режим доступа: https://www.vit-j.ru/journal/articles/viit-1-2023/osvedomlennost-i-mneniya-rukovoditeley-v-sfere-zdravookhraneniya-rossii-o-meditsinskikh-tekhnologiya/.
Gusev AV, Rebrova OYu. Survey of awareness and opinions of Russian healthcare managers on artificial intelligence. *Medical Doctor and Information Technology*. 2023;(1):28–39. (In Russ.) Available at: https://www.vit-j.ru/journal/articles/viit-1-2023/osvedomlennost-i-mneniya-rukovoditeley-v-sfere-zdravookhraneniya-rossii-o-meditsinskikh-tekhnologiya/.
24. Tyson A, Pasquini G, Spencer A, Funk C. 60% of Americans Would Be Uncomfortable With Provider Relying on AI in Their Own Health Care. *Pew Research Center*. 2023. Available at: https://www.pewresearch.org/science/2023/02/22/60-of-americans-would-be-uncomfortable-with-provider-relying-on-ai-in-their-own-health-care/.

Информация об авторе:

Селивёрстов 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 author:

Pavel V. Seliverstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; seliverstov-pv@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-028

Обзорная статья / Review article

Практика

L-карнитин: пищевые источники, адекватные и клинически эффективные дозы

В.М. Коденцова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-5288-1132, kodentsova@ion.ru
Д.В. Рисник[2], https://orcid.org/0000-0002-3389-8115, biant3@mail.ru
Е.В. Крюкова[3], https://orcid.org/0000-0001-6858-3618
С.Г. Дарий[3], https://orcid.org/0000-0003-2708-2109

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

[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

[3] Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

L-карнитин играет ключевую роль в биоэнергетике клетки, относится к витаминоподобным веществам, но в отличие от витаминов не только поступает с пищей, но и синтезируется в организме. Эндогенный синтез уменьшается с возрастом, при некоторых физиологических состояниях, приеме лекарственных средств. В связи с этим разрабатываются специализированные пищевые продукты и биологически активные добавки к пище, содержащие в качестве одного из функциональных ингредиентов L-карнитин. Сопоставлены дозы L-карнитина, разрешенных для применения в составе биологически активных добавок к пище и специализированных пищевых продуктов, с дозами, обеспечивающими клинический эффект. Обзор существующей литературы по данной проблеме за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Pubmed и в системах Google Scholar, ReserchGate. Количество L-карнитина, содержащегося в суточной порции специализированных пищевых продуктов, установлено отечественными нормативными документами исходя из адекватного уровня суточного потребления для взрослых, составляющего 300 мг, и верхнего допустимого уровня суточного потребления в составе специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище – 900 мг/сут. Прием L-карнитина по 1–2 г/сут в течение 5–12 нед. приводил к повышению его концентрации в плазме крови, а также улучшал показатели антиоксидантного статуса. Продолжительный прием L-карнитина в дозах 2–3 г у пациентов с дислипидемиями, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями приводил к улучшению липидного профиля плазмы крови, гликемического контроля, оказывал противовоспалительное действие. Условием достижения клинического эффекта у пациентов является длительный прием и высокие дозы. Прием физиологических доз L-карнитина целесообразен для лиц из групп риска. Клинически эффективные дозы L-карнитина при применении в течение не менее 12 нед. соответствуют или в два раза превышают верхний допустимый уровень потребления в составе специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок.

Ключевые слова: L-карнитин, специализированные пищевые продукты, биологически активные добавки к пище, клиническая эффективность, дозировка

Для цитирования: Коденцова ВМ, Рисник ДВ, Крюкова ЕВ, Дарий СГ. L-карнитин: пищевые источники, адекватные и клинически эффективные дозы. *Медицинский совет.* 2024;18(5):320–328. https://doi.org/10.21518/ms2024-028.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

L-carnitine: food sources, adequate and clinically effective doses

Vera M. Kodentsova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-5288-1132, kodentsova@ion.ru
Dmitry V. Risnik[2], https://orcid.org/0000-0002-3389-8115, biant3@mail.ru
Elizaveta V. Kryukova[3], https://orcid.org/0000-0001-6858-3618
Sergey G. Dariy[3], https://orcid.org/0000-0003-2708-2109

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

[2] Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

[3] Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

L-carnitine plays a key role in cell bioenergetics, it belongs to vitamin-like substances, but unlike vitamins, it not only comes from food, but is also synthesized in the body. Endogenous synthesis decreases with age, under certain physiological conditions, taking medications. In this regard, specialized food products (SFP) and food supplements are being developed, containing L-carnitine as one of the functional ingredients. Comparison of doses of L-carnitine approved for use in biologically active food supplements and specialized food products with doses that provide a clinical effect.A review of existing literature on this issue in recent years was carried out using the RSCI, Pubmed databases and in the Google Scholar, ResearchGate systems. The amount of L-carnitine contained in a daily portion of SPP is established by domestic regulatory documents based on an adequate level

© Коденцова ВМ, Рисник ДВ, Крюкова ЕВ, Дарий СГ, 2024

of daily intake for adults, which is 300 mg and the upper permissible level of daily intake in the composition of SFP and food supplements is 900 mg/day. Reception of L-carnitine 1–2 g per day. within 5–12 weeks led to an increase in its concentration in the blood plasma, and also improved the indicators of the antioxidant status. Long-term intake of L-carnitine in doses of 2–3 g in patients with dyslipidemia, type 2 diabetes (DM2) and cardiovascular diseased (CVD) led to an improvement in the lipid profile of blood plasma, glycemic control, and had an anti-inflammatory effect. The condition for achieving a clinical effect in patients is long-term use and high doses. The intake of physiological doses of L-carnitine is appropriate for individuals from risk groups. Clinically effective doses of L-carnitine, when used for at least 12 weeks, correspond to or are 2 times higher than the upper permissible intake level in the composition of SPP and dietary supplements.

Keywords: L-carnitine, specialized food products, biologically active food supplements, clinical efficacy, dosage

For citation: Kodentsova VM, Risnik DV, Kryukova EV, Dariy SG. L-carnitine: food sources, adequate and clinically effective doses. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):320–328. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-028.

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

ВВЕДЕНИЕ

L-карнитин относится к витаминоподобным веществам, играет важную роль в биоэнергетике клетки, имеет сходство с витаминами, но в отличие от них не только поступает с пищей, но и синтезируется в организме. Из-за схожести действия с витаминами группы В его иногда называют витамин B_T или B_{11}. L-карнитин имеет два стереоизомера: биоактивный L-карнитин и абиотический энантиомерный изомер D-карнитин. Для простоты эндогенный L-карнитин и использующийся в медицинской и пищевой промышленности часто называют «карнитин». Одна из основных функций L-карнитина – транспорт жирных кислот (преимущественно длинноцепочечных) через внутреннюю мембрану в матрикс митохондрии для синтеза АТФ в процессе β-окисления при одновременном усилении термогенеза [1]. В форме ацетилкарнитина он участвует в процессах катаболизма жиров и образования энергии в организме. L-карнитин также участвует в метаболизме аминокислот с разветвленной цепью: валина, лейцина и изолейцина. Связываясь с продуктами их метаболизма (α-кетокислотами), он транспортирует их в печень, где они либо окисляются, либо становятся субстратом в процессе глюконеогенеза [1]. L-карнитин обладает антиоксидантными свойствами [1]. Карнитин модулирует соотношение ацил-КоА/КоА, которое, в свою очередь, регулирует активность многих митохондриальных ферментов, участвующих в цикле трикарбоновых кислот, глюконеогенезе, цикле мочевины и окислении жирных кислот [2]. Имеются сведения о гиполипидемических эффектах L-карнитина [1]. В исследовании по принципу «случай – контроль» было показано, что у лиц, находящихся в верхнем квартиле потребления карнитина, был снижен риск возникновения рака [3]. Считается, что L-карнитин за счет снижения уровня молочной и пировиноградной кислот способствует повышению выносливости, а также увеличивает двигательную активность и повышает переносимость физических нагрузок.

Эндогенный синтез карнитина происходит в печени, почках и мозге из аминокислот – предшественников лизина и метионина по пути, зависимому от железа, витаминов С, ниацина, B_6, B_9 и B_{12} [4].

Эндогенные концентрации L-карнитина в плазме крови и тканях поддерживаются в относительно узком гомеостатическом диапазоне [5]. В организме человека содержится около 300 мг L-карнитина на 1 кг массы тела. Содержание L-карнитина в скелетных мышцах составляет 2–3 ммоль/кг, в печени – 800–1500 ммоль/кг. Концентрация L-карнитина в плазме крови находится в диапазоне 20–60 мкмоль/л. Концентрация свободного L-карнитина в спермоплазме мужчин варьирует от 8,6 до 32,6 мкг/мл [6]. 99% всего L-карнитина находится внутри клеток, в основном в скелетных и сердечных мышцах (98%). В биологических системах L-карнитин присутствует в свободном виде, а также в форме различных сложных эфиров с коротко-, средне- и длинноцепочечными жирными кислотами (ацилкарнитин).

По некоторым данным, биодоступность L-карнитина у человека составляет 30–87% при приеме в дозе до 300 мг/сут и уменьшается до 16% при одноразовом приеме 2 г [7].

Проанализировано сопоставление доз L-карнитина, разрешенных для применения в составе БАД к пище и СПП, с дозами, обеспечивающими клинический эффект. Обзор существующей по проблеме литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Pubmed и в системах Google Scholar, ReserchGate по ключевым словам «карнитин» и «L-carnitine». Рассматривали исследования по применению L-карнитина только у людей.

ПОТРЕБЛЕНИЕ L-КАРНИТИНА С ПИЩЕЙ

Данные о содержании L-карнитина в пищевых продуктах (*табл. 1*) и оценке его потребления с пищей немногочисленны.

Как следует из данных *табл. 1*, содержание L-карнитина в некоторых продуктах заметно варьирует, что объясняется как различиями самих исследуемых продуктов, так и использованием разных аналитических методов его определения [4]. Наиболее важными пищевыми источниками L-карнитина являются продукты животного происхождения: говядина, свинина, курятина, рыба, баранина, а также молочные продукты и яйца [1]. В расчете на сухое вещество содержание L-карнитина убывает в ряду: мясо

● ***Таблица 1.*** Содержание L-карнитина в сырых и готовых к употреблению пищевых продуктах [1, 8–10]
● ***Table 1.*** L-carnitine content in raw and ready-made foods [1, 8–10]

Пищевой продукт	Содержание, мг/100 г
Мясные продукты	
• Телятина	78–133
• Говядина	65–143
• Бифштекс приготовленный	49–144
• Баранина	40
• Утятина	27
• Индюшатина	21
• Свинина	21
• Курятина	10
• Свинина отварная	13
• Печень куриная приготовленная	94
• Колбасы	7–66
Рыба и морепродукты	
• Лосось приготовленный	5,8
• Хек отварной	2,9
• Мидии приготовленные	2,6
• Треска	1,8
• Сурими	1,1
• Креветка	0,7
Молочные продукты и яйца	
• Сыр мягкий	14,4
• Йогурт	12,0
• Молоко	2,3–2,9
• Фета	1,8
• Сливки	1,8
• Сыр пармезан	0,7
• Моцарелла, масло сливочное	0,3
• Яйцо	0,3–0,8
Фрукты, овощи	
• Авокадо	8,1
• Лук зеленый	4,7
• Картофель сырой	2,4
• Грибы	0,5–2,6
• Кабачки	1,1
• Манго	0,8
• Лук репчатый	0,7
• Абрикос	0,5
• Хлеб, морковь	0,4
• Яблоко, банан, киви, перец сладкий	0,3
• Томат	0,1

кенгуру > конина > говядина [11]. Содержание L-карнитина в сушеных грибах вешенках *Pleurotus ostreatus* примерно одинаково с содержанием в свином фарше и составляет около 53 мг/100 г сухого веса [11].

По данным норвежских исследователей, потребление L-карнитина с традиционным рационом без использования обогащенных им пищевых продуктов и БАД к пище составляет 100–300 мг/сут [7]. По данным французских исследователей, суточное поступление L-карнитина с обычным рационом составляет около 77 мг, причем 77,8% приходится на мясные продукты и 14,4% – на молочные продукты и яйца [8]. По данным этих же авторов, при вегетарианском типе питания общее количество потребляемого L-карнитина значительно меньше и составляет примерно 16 мг/сут [8]. Концентрация L-карнитина в плазме крови добровольцев, потреблявших в течение 4 нед. лакто-ово-вегетарианскую диету, была ниже примерно на 14,8 мкмоль/л по сравнению с показателем лиц, потреблявших изокалорийный обычный рацион, содержащий 145 г мяса [12]. Лица, потреблявшие мясо более 3 раз в неделю, имели более высокий уровень L-карнитина по сравнению с редко употреблявшими мясо (6,1 против 5,7 мкг/мл, $p < 0,05$) [3]. В сравнительном исследовании было показано, что суточное потребление L-карнитина у вегетарианцев существенно меньше, чем у лиц, потребляющих смешанный рацион (4,2 ± 0,6 против 51 ± 14 мг/сут), при этом и концентрация L-карнитина в плазме крови у них также была несколько ниже (43,1 ± 4,3 против 47,9 ± 4,6 мкмоль/л), что не отражается на содержании L-карнитина в скелетных мышцах (примерно 22 ммоль/кг сухой массы) [2].

Таким образом, потребности вегетарианцев в L-карнитине почти полностью удовлетворяются за счет его эндогенного биосинтеза. Это автоматически подразумевает, что их организм должен быть обеспечен незаменимыми аминокислотами (лизином, метионином), витаминами С и B_6, а также железом, участвующими в синтезе L-карнитина [13].

Вследствие временной недостаточности синтезирующей способности L-карнитин считается незаменимым пищевым веществом как для недоношенных, так и для родившихся в срок младенцев [14]. L-карнитин является естественным компонентом грудного молока. Концентрация L-карнитина в грудном молоке составляет 1–1,2 мг на 100 мл [15, 16], что примерно в 2 раза меньше содержания в коровьем молоке. У детей на исключительно грудном вскармливании, особенно недоношенных, у которых система эндогенного синтеза незрелая, материнское молоко является единственным пищевым источником L-карнитина [17]. Это послужило основанием для включения L-карнитина в адаптированные смеси для вскармливания детей раннего возраста и установления его минимального содержания. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) с 1991 г. рекомендует, чтобы смеси для новорожденных с низким весом содержали L-карнитин в концентрациях, по крайней мере аналогичных концентрациям в грудном молоке [18]. В соответствии с Приложением 9 к техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/201) при производстве пищевой продукции детского питания разрешено использовать L-карнитин, L-карнитина гидрохлорид и L-карнитина тартрат.

В соответствии с приложением 7 «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» формы, разрешенные для использования в составе БАД к пище и специализированных пищевых продуктов для взрослых, включают непосредственно L-карнитин, L-карнитина тартрат, L-карнитина гидрохлорид и ацетилкарнитин[1].

[1] Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (Глава II. Раздел 1. Требования безопасности и пищевой ценности пищевой продукции), утверждены Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. №299. Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx.

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА L-КАРНИТИНА

Первичный дефицит L-карнитина, приводящий к снижению его уровней в тканях и встречающийся достаточно редко, обусловлен мутациями в генах, кодирующих белки, участвующие в многоступенчатом биосинтезе L-карнитина в организме [5].

В нормальных физиологических условиях при полноценном питании потребность организма в L-карнитине в значительной мере обеспечивает эндогенный синтез. Потребность в L-карнитине зависит от возраста, диеты, метаболических условий (стресс, голодание, активная физическая нагрузка) [5]. Однако имеются некоторые условия и состояния, при которых эндогенный синтез снижается или нарушается. Рацион с повышенным содержанием белка и жиров, беременность способствуют снижению реабсорбции L-карнитина и, соответственно, приводят к увеличению экскреции и развитию дефицита. При дефиците L-карнитина происходит снижение концентрации L-карнитина в тканях. Способность организма синтезировать L-карнитин снижается с возрастом.

Вторичный дефицит L-карнитина наблюдается при гемодиализе или при приеме некоторых лекарственных препаратов. При вторичном дефиците (недостаточности) L-карнитина истощение его запасов может быть следствием патологических состояний (нарушения обмена веществ, приобретенные заболевания или другие внешние факторы). Соотношение ацилкарнитина и L-карнитина в плазме крови изменяется при голодании, беременности, у новорожденных, а также может быть следствием медицинских вмешательств (гемодиализ, прием вальпроатов, антибиотиков, содержащих пивалиновую кислоту) [5]. Недостаточность L-карнитина обычно испытывают пациенты с онкологическими заболеваниями [3].

Недостаточность L-карнитина проявляется мышечной слабостью, дистрофией, истончением мышечных волокон. Дефицит L-карнитина способствует нарушению липидного обмена, в т. ч. развитию ожирения, а также дистрофических процессов в миокарде.

Об обеспеченности организма L-карнитином судят по его концентрации в плазме крови, отражающей баланс между скоростью синтеза, потребления с пищей и скоростью экскреции. Концентрация L-карнитина в плазме крови варьирует в диапазоне 30–89 мкмоль/л, в норме составляя 59,3 ± 11,9 у мужчин и 51,5 ± 11,6 мкмоль/л у женщин [4]. Вторичный дефицит L-карнитина характеризуется клинически низкими концентрациями свободного L-карнитина в плазме крови (менее 20 мкмоль/л) и повышенным соотношением ацилкарнитин/свободный L-карнитин (более 0,4) [13].

Эндогенный биосинтез L-карнитина катализируется согласованным действием пяти ферментов. Для этого процесса требуются две незаменимые аминокислоты (лизин и метионин), железо (Fe^{2+}), витамин B_6, ниацин в форме никотинамидадениндинуклеотида (NAD), а также витамин С [19]. В этой связи важно подчеркнуть, что для превращения витамина B_6 в свою коферментную форму необходима адекватная обеспеченность организма витамином B_2, дефицит которого испытывает значительная часть как взрослого, так и детского населения России [20]. Железодефицитные анемии выявляются у 12–13% обследованных женщин [21], манифестный дефицит железа (уменьшение всех показателей обеспеченности) у беременных встречается значительно чаще [22].

Мясные продукты являются важными источниками антиоксидантов и ряда биологически активных пищевых веществ (таурин, L-карнитин, холин, α-липоевая кислота, конъюгированная линолевая кислота, глутатион, креатин, коэнзим Q_{10}), которые либо отсутствуют в других группах пищевых продуктов, либо содержатся в ограниченных количествах [1]. У вегетарианцев снижено потребление с пищей L-карнитина и его предшественников (лизина и метионина), поскольку в смешанном рационе их основными источниками являются мясные продукты. Кроме того, эндогенный синтез также может быть снижен вследствие более высокой распространенности среди вегетарианцев недостаточности витаминов группы В и железа [23].

Таким образом, беременные женщины и вегетарианцы относятся к группе риска по недостаточной обеспеченности L-карнитином.

ДОЗОВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ L-КАРНИТИНА

На сегодняшний день накопились сведения об использовании L-карнитина в питании спортсменов и пациентов разного профиля. Метаанализ результатов 11 исследований показал, что прием здоровыми людьми L-карнитина в дозе 1–4 г/сут в течение 12–24 нед. повышал общее содержание L-карнитина в скелетных мышцах, не влиял на мышечную силу у здоровых пожилых женщин, но значительно увеличил мышечную массу, улучшил переносимость физических упражнений и когнитивные функции, а также повышал уровень проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида (TMAO) в плазме крови натощак [14]. Прием 14 здоровыми пожилыми мужчинами в течение 25 сут. по 3 г/сут карнитина в форме тартрата, добавленного к 220 мл инсулиногенного напитка (содержащего 44.4 г углеводов, 13,8 г белка), привел к увеличению общего содержания карнитина в скелетных мышцах на 20% и общего окисления жира на 20% [24]. Показано, что прием по 2 г L-карнитина в течение 36 сут. приводил к повышению уровня ацетилкарнитина в скелетных мышцах у добровольцев с нарушенной толерантностью к глюкозе как в покое, так и после тренировки на велотренажере [19]. Прием вегетарианцами по 2 г L-карнитина в течение 12 нед. привел к повышению его концентрации в плазме крови до уровня, характерного для лиц, потребляющих мясные продукты [2].

В *табл. 2* суммированы результаты оценки клинической эффективности L-карнитина и условия ее достижения.

Двенадцатинедельный прием пациентами с ишемической болезнью сердца (ИБС) L-карнитина в дозе 1000 мг/сут вызывал статистически значимое повышение в плазме крови концентрации L-карнитина (с 33,6 ± 13,6 до 40,0 ± 12,0 мкмоль/л), снижение уровня малонового

Таблица 2. Клиническая эффективность приема карнитина пациентами и условия ее достижения
Table 2. Clinical efficacy of L-carnitine intake in patients and conditions of its achievement

Заболевание/группа обследованных	Действующая суточная доза	Срок приема	Эффект
Инфаркт миокарда	4 г	12 мес.	Смертность ↓, приступы стенокардии ↓ [13]
Стенокардия напряжения	2 г	3–6 мес.	Экстрасистолия в состоянии покоя ↓, переносимость физической нагрузки ↑ [13]
Ишемическая сердечная недостаточность	50 мг/кг массы тела	10 сут.	Эффективность работы сердца ↑ [25]
Взрослые с факторами риска ССЗ (метаанализ)	⩾1500 мг	⩾12 нед.	ХС ↓, ХС ЛПНП ↓, HbA1c ↓, ТГ =, Apo A-I =, Apo B 100 = [26]
Дислипидемия	2 г	4 мес.	ХС ↓, ХС ЛПВП ↑ [27]
Дислипидемия (метаанализ РКИ)	>2 г	–	ХС ↓, ХС ЛПНП ↓, ТГ ↓, ХС ЛПВП ↑ [28]
СД2	2–3 г	4–52 нед.	ХС ↓, ХС ЛПНП ↓, ТГ =, ХС ЛПВП = [29]
СД2	1–2 г		Кетоз ↓, кетонемия ↓ [27]
СД2	2 г	>2 нед.	ИМТ ↓ [30]
СД2	2 г	>12 нед.	Глюкоза натощак ↓, HbA1c ↓, HOMA-IR ↓ [31]
Метаболический синдром (метаанализ)	1–3 г	8–24 нед.	Глюкоза ↓, ХС ЛПВП ↑, окружность талии ↓, САД ↓ [32]
ИБС	1000 мг	12 нед.	МДА ↓, карнитин ↑, каталаза ↑, СОД ↑, ГП ↑ [33]
Ожирение	1000 мг	4 нед.	Масса тела ↓ [25]
Избыточная масса тела и ожирение (метаанализ 37 РКИ)	2000 мг	⩾12 нед.	Масса тела ↓ [34]
Ожирение, поликистоз яичников	1 г	12 нед.	Инсулинорезистентность ↓, глюкоза =, ХС =, ХС ЛПНП =, ХС ЛПВП = [25]
Неалкогольная жировая болезнь печени (метаанализ 14 РКИ)	300–2000 мг	12–24 нед.	АСТ↓, АЛТ↓, ТГ ↓, HOMA-IR ↓, активность γGT =, ХС ЛПНП =, ХС ЛПВП =, ИМТ = [35]
Болезни печени	2000 мг	⩾12	АСТ ↓, АЛТ ↓ [36]
Женщины с остеоартрозом коленного сустава, ожирением и дислипидемией	1 г	12 нед.	Индекс атерогенности плазмы =, коэффициент атерогенности =, коэффициент избыточного накопления липидов ↓ [35]
Онкозаболевания	2–4 г	4–6 мес.	IL-1β ↓, IL-6 ↓, TNF-α ↓ [27]
Поликистоз яичников	250 мг	12 нед.	Толщина интимы-медиа сонных артерий ↓, оксид азота в плазме ↓, ИМТ ↓ [25]
Остеоартроз	750 мг	8 нед.	Болевой синдром ↓, IL-1β ↓ [25]
Пациенты с вульгарной пузырчаткой	2 г	8 нед.	L-карнитин плазмы крови ↑ [25]

Примечание. АЛТ – аланинаминотрасфераза, АСТ – аспартатаминотрасфераза, ГП – глутатионпероксидаза, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, МДА – малоновый диальдегид, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, САД – систолическое артериальное давление, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, СОД – супероксиддисмутаза, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Apo A-I – аполипопротеин, Apo B 100 – аполипопротеин B, HbA1c – гликированный гемоглобин, HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, IL-1β – интерлейкин-1 бета, IL-6 – интерлейкин-6, TNF-α – фактор некроза опухоли альфа, γGT – γ-глутамилтрансфераза, ↓ – уменьшение, ↑ – увеличение, = – отсутствие изменений.

диальдегида (МДА) и повышение активности антиоксидантных ферментов эритроцитов (каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза) [33].

Двенадцатинедельный прием L-карнитина в дозе 1000 мг/сут женщинами с избыточной массой тела или ожирением с поликистозом яичников улучшал резистентность к инсулину, но не влиял на липидный профиль [37].

Метаанализ РКИ по оценке влияния добавок L-карнитина в дозе от 300 до 2000 м/сут на функцию печени, липидный профиль, массу тела и HOMA-IR пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени показал, что прием L-карнитина в течение 12–24 нед. снижал активность АСТ, АЛТ, уровень ТГ и HOMA-IR, но не влиял на активность γGT, уровень ХС ЛПНП И ХС ЛПВП, а также ИМТ [35].

При метаанализе РКИ, в которых использованные суточные дозы L-карнитина находились в диапазоне 2000–3000 мг/сут, причем самая короткая продолжительность приема составила 4 нед., а самая большая – 52 нед., у пациентов с СД2 были выявлены следующие закономерности: для снижения уровня общего ХС и ХС ЛПНП ощутимый эффект наблюдался при условии, что доза была менее 3000 мг, а продолжительность приема не менее 12 нед. [29]. По данным других авторов, профиль липидов плазмы крови может улучшить прием L-карнитина в дозах более 1500 мг/сут, особенно в сочетании с гипокалорийной диетой [26].

Прием женщинами с остеоартрозом коленного сустава, ожирением и дислипидемией по 1 г L-карнитина

в капсулах в течение 12 нед. снижал коэффициент накопления липидов, рассчитанный исходя из массы тела и концентрации ТГ в плазме крови натощак, но не оказывал влияния на показатели атерогенности [38]. Метаанализ 10 РКИ применения L-карнитина в дозе 2–3 г показал, что для снижения ИМТ у пациентов с СД2 требовался прием по 2 г/сут L-карнитина в течение не менее 2 нед. [30]. В то же время адъювантная терапия онкологических больных L-карнитином в дозах от 2 до 6 г в день способствует предотвращению потери веса и/или слабости и утомляемости [3].

С использованием модельного метаанализа по влиянию приема 2 г L-карнитина на гликемический контроль у пациентов с СД2 было установлено, что для снижения уровня глюкозы в плазме крови натощак требуется длительное время – не менее 36 нед., а для снижения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – более 106 нед. [39].

Прием пациентами, поступившими в отделение интенсивной терапии, L-карнитина в дозе 3 г/сут в течение 7 дней значительно снизил уровни в плазме крови С-реактивного белка и интерлейкина IL-6, оказав тем самым положительное влияние на воспалительные и клинические исходы у критически больных пациентов [40].

Прием L-карнитина по 1–2 г/сут в течение 5–12 нед. приводил к повышению его концентрации в плазме крови, а также улучшал показатели антиоксидантного статуса. Продолжительный прием L-карнитина в дозах 2–3 г у пациентов с дислипидемиями, СД2 и ССЗ приводил к улучшению липидного профиля плазмы крови, гликемического контроля, оказывал антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Анализ данных *табл. 2* показывает гетерогенность исследований, различающихся по использованным дозам L-карнитина и продолжительности наблюдений [29]. Однако большинство исследований свидетельствуют о том, что для проявления клинического эффекта продолжительность приема L-карнитина должна быть не менее 12 нед.

L-КАРНИТИН В СОСТАВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СПП

Комиссия по диетическим продуктам, питанию и аллергии (NDA) Европейского агентства по безопасности продуктов питания, рассмотрев предложение о суточной дозе (0,1–1 г) L-карнитина (чистый L-карнитин или эквивалентное количество L-карнитина тартрата) в виде БАД к пище или в составе обогащенных продуктов (протеиновые коктейли, напитки и батончики) для поддержания нормального метаболизма липидов, признала, что, хотя L-карнитин участвует в липидном обмене, причинно-следственная связь между потреблением L-карнитина и его вкладом в нормальный липидный обмен в общей популяции не была установлена [41].

Тем не менее в последние годы все большее распространение получает создание многокомпонентных СПП, одновременно содержащих несколько функциональных компонентов, эффективность которых при применении в высоких дозах подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях с участием пациентов различного профиля, но в более низкой дозе [42, 43]. Посылом для создания таких продуктов служит теоретическое ожидание, что входящие в состав биологически активные ингредиенты проявят синергетическое действие.

Примером такого СПП, специально разработанного для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом, является напиток, порция которого содержит 200 мг L-карнитина, 240 мг таурина при эффективной дозе 1,5–3 г [44], 12 мг коэнзима Q в водорастворимой форме, растворимые пищевые волокна, витамины [42]. Обязательным условием государственной регистрации СПП, свидетельствующим о их профилактических или лечебных свойствах, в соответствии с техническим регламентом ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в т. ч. диетического лечебного и диетического профилактического питания» является подтверждение статистически значимого положительного воздействия на функцию органов и систем, а также обмен веществ человека при отсутствии нежелательных эффектов [45].

Оценка клинической эффективности вышеуказанного СПП показала, что прием в течение 2 нед. по 2 порции напитка пациентами с неалкогольным стеатогепатитом на фоне диетотерапии привел к значимому снижению уровней в сыворотке крови холестерина, γ-глутамилтрансферазы, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, тогда как уменьшение перечисленных показателей у пациентов контрольной группы на фоне диетотерапии не достигло уровня статистической значимости [43]. Однако при этом следует обратить внимание, что статистически значимые отличия между показателями пациентов обеих групп, принимавших и не принимавших СПП на фоне диеты, отсутствовали. Таким образом, по исследованным показателям преимуществ дополнительного кратковременного включения в диету СПП, содержащего физиологические дозы функциональных компонентов, по сравнению с использованием диетотерапии не выявлено. Объяснением отсутствия выраженного эффекта СПП может быть, с одной стороны, недостаточное содержание функциональных ингредиентов, а с другой – слишком краткий срок применения напитка, ограниченный сроком пребывания пациентов в клинике.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждая приведенные в обзоре данные по клиническим испытаниям L-карнитина, можно выделить несколько аспектов.

Анализ данных литературы показал, что L-карнитин применяется при ряде заболеваний и состояний, в т. ч. при дислипидемиях, ожирении, СД2, ССЗ, метаболическом синдроме, онкологических заболеваниях и др. Продолжительный прием (чаще всего более 12 нед.) L-карнитина в дозах 1–3 г у пациентов с дислипидемиями, СД2 и ССЗ приводит к улучшению липидного профиля плазмы крови, гликемического контроля, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Согласно отечественной нормативной базе[2], адекватный уровень потребления L-карнитина для взрослых составляет 300 мг/сут, верхний допустимый уровень суточного потребления для взрослых в составе специализированных пищевых продуктов (СПП) профилактического и лечебного действия и БАД к пище – 900 мг/сут. Таким образом, судя по данным литературы, дозы L-карнитина, обладающие клиническим эффектом, в 2–3 раза превышают верхний допустимый уровень в составе СПП и составляют от 1 до 3 г. Включение L-карнитина в состав многокомпонентных СПП диетического лечебного питания в количестве, не достигающем доз, проявляющих эффективность при определенной патологии, не позволяет достичь ожидаемого результата.

Вместе с тем верхний безопасный уровень суточного потребления L-карнитина для взрослых составляет 2000 мг (29 мг на 1 кг массы тела) [7, 46], согласно рекомендациям Норвежского научного комитета по безопасности пищевых продуктов – 1 500 мг (или 2 250 мг в виде тартрата) [7]. Испанское агентство по безопасности пищевых продуктов и питанию ограничивает суточный прием добавок L-карнитина или L-карнитина гидрохлорида до 2 000 мг, L-карнитина тартрата – до 3 000 мг[3].

Появились данные о том, что повышенный уровень N-оксидтриметиламина ТМАО, образующегося в организме из L-карнитина и холина путем последовательного окисления кишечной микробиотой до триметиламина, а затем в печени до ТМАО, является потенциальным фактором сердечно-сосудистого риска [47]. Прием в течение 6 мес. по 1000 мг L-карнитина в сочетании с 3 г лейцина пожилыми женщинами, два раза в неделю занимающимися физическими упражнениями, привело к увеличению в плазме крови ТМАО [48]. В качестве одной из мер по снижению концентрации ТМАО в плазме крови и профилактики сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС предлагается даже диета с ограничением продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин (свинина, говядина, яйца, молочные продукты, сыр) [47]. В результате двукратного измерения с интервалом в 10 лет концентрации L-карнитина в плазме крови медсестер было показано, что повышение циркулирующего уровня L-карнитина при одновременном увеличении концентрации ТМАО, обусловленное более высоким потреблением красного мяса (≥36 г/день), было положительно связано с риском ишемической болезни сердца (ИБС) [49]. По другим данным, L-карнитин следует с осторожностью применять пожилым людям, страдающим дисбактериозом с мышечными нарушениями [50].

Таким образом, с одной стороны, имеются доказательства положительного влияния приема высоких доз L-карнитина на показатели ССЗ, с другой стороны, чрезмерно высокое его потребление приводит к повышенной концентрации в кишечнике, превышающей абсорбционную емкость, и усилению образования ТМАО [51]. В некотором противоречии с этим находятся данные о том, что ТМАО содержится в рыбе и морепродуктах, потребление которых обладает профилактическим действием против ССЗ [52].

Учитывая, что L-карнитин участвует во многих метаболических процессах, требуются дальнейшие исследования по установлению его оптимального количества в рационе здоровых лиц, а также минимальной дозы L-карнитина, оказывающей максимальный эффект без побочного действия при различных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют группы населения (беременные, вегетарианцы), для которых полезным может оказаться прием физиологических доз L-карнитина в диапазоне 100–300 мг/сут. Клинически эффективные дозы L-карнитина у пациентов, а именно 1–2 г/сут в течение 5–12 нед. для повышения его концентрации в плазме крови и улучшения показателей антиоксидантного статуса и 2–3 г у пациентов с дислипидемиями, СД2 и ССЗ для улучшения липидного профиля плазмы крови, гликемического контроля, противовоспалительного действия, существенно превышают разрешенный в настоящее время верхний допустимый уровень в составе БАД и СПП. В связи с этим представляется логичным подразделить СПП диетического питания на 2 подгруппы: профилактические, в которых дозы находятся в диапазоне адекватного потребления, предназначенные в основном для здоровых лиц, и лечебные, в которых содержание L-карнитина повышено до уровня, обеспечивающего клиническую эффективность и безопасность при разных патологиях.

Поступила / Received 15.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2023
Принята в печать / Accepted 10.12.2023

[2] Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 72 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/789/1.-mr-2.3.1.0253_21-normy-pishchevykh-veshchestv.pdf; Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (Глава II. Раздел 1. Требования безопасности и пищевой ценности пищевой продукции), утверждены Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. №299. Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx.

[3] Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the Use Conditions for Certain Substances Other Than Vitamins, Minerals and Plants in Food Supplements. Spanish Agency for Food Safety and Nutrition. Available at: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_cc_ingles/FOOD_SUPPLEMENTS.pdf.

Список литературы / References

1. Kulczyński B, Sidor A, Gramza-Michałowska A. Characteristics of Selected Antioxidative and Bioactive Compounds in Meat and Animal Origin Products. *Antioxidants*. 2019;8(9):335. https://doi.org/10.3390/antiox8090335.
2. Novakova K, Kummer O, Bouitbir J, Stoffel SD, Hoerler-Koerner U, Bodmer M et al. Effect of L-carnitine supplementation on the body carnitine pool, skeletal muscle energy metabolism and physical performance in male vegetarians. *Eur J Nutr*. 2016;55(1):207–217. https://doi.org/10.1007/s00394-015-0838-9.
3. Liu T, Liu C, Wang X, Wei Y, Li S, Song Y et al. The Association of Serum L-Carnitine Concentrations with the Risk of Cancer in Chinese Adults with Hypertension. *Nutrients*. 2022;14(23):4999. https://doi.org/10.3390/nu14234999.
4. Dayanand CD, Krishnamurthy N, Ashakiran S, Shashidhar KN. Carnitine: A novel health factor – An overview. *Int J Pharm Biomed Res*. 2011;2:79–89. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Kn-Shashidhar/publication/267717490_Carnitine_A_novel_health_factor-An_overview/links/575fe23e08ae414b8e566f7e/Carnitine-A-novel-health-factor-An-overview.pdf.
5. Bene J, Szabo A, Komlósi K, Melegh B. Mass spectrometric analysis of L-carnitine and its esters: potential biomarkers of disturbances in carnitine homeostasis. *Curr Mol Med*. 2020;20(5):336–354. https://doi.org/10.2174/1566524019666191113120828.

6. Iliceto M, Stensen MH, Andersen JM, Haugen TB, Witczak O. Levels of L-carnitine in human seminal plasma are associated with sperm fatty acid composition. *Asian J Androl*. 2022;24(5):451–457. https://doi.org/10.4103/aja2021107.
7. Bruzell E, Steffensen I-L, Granum B, Hetland R, Husøy T, Rohloff J, Wicklund T. *Risk Assessment of "Other Substances"-L-Carnitine and L-Carnitine-L-Tartrate. Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids, Materials in Contact with Food and Cosmetics of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety*. Oslo: VKM; 2015. 47 p. Available at: https://ntnuopen.ntnu.no/ntnu-xmlui/bitstream/handle/11250/2461127/Bruzell_2015_Ris.pdf.
8. Demarquoy J, Georges B, Rigault C, Royer MC, Clairet A, Soty M, Le Borgne F. Radioisotopic determination of L-carnitine content in foods commonly eaten in Western countries. *Food Chem*. 2004;86(1):137–142. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2003.09.023.
9. Hefni ME, Bergström M, Lennqvist T, Fagerström C, Witthöft CM. Simultaneous quantification of trimethylamine N-oxide, trimethylamine, choline, betaine, creatinine, and propionyl-, acetyl-, and l-carnitine in clinical and food samples using HILIC-LC-MS. *Anal Bioanal Chem*. 2021;413(21):5349–5360. https://doi.org/10.1007/s00216-021-03509-y.
10. Kalpana A, Aruna D. Effects of l-carnitine [Neutraceutical] in weight management among overweight and obese adults of age between 20–45 yrs – A comparative study in Chennai and Tirupathi. *Int J Sci Res Pub*. 2012;2(9):1–5. Available at: https://www.ijsrp.org/research-paper-0912/ijsrp-p0984.pdf.
11. Rospond B, Chłopicka J. The biological function of L-carnitine and its content in the particular food examples. *Przegl Lek*. 2013;70(2):85–91. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23879010.
12. Djekic D, Shi L, Brolin H, Carlsson F, Särnqvist C, Savolainen O et al. Effects of a vegetarian diet on cardiometabolic risk factors, gut microbiota, and plasma metabolome in subjects with ischemic heart disease: a randomized, crossover study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e016518. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016518.
13. Сизова ЖМ, Ших ЕВ, Махова АА. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):114–120. https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000040.
Sizova ZM, Shikh EV, Makhova AA. Significance of L-carnitine in internal medicine. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(1):114–120. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000040.
14. Sawicka AK, Renzi G, Olek RA. The bright and the dark sides of L-carnitine supplementation: a systematic review. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020;17:49. https://doi.org/10.1186/s12970-020-00377-2.
15. Manninen S, Silvennoinen S, Bendel P, Lankinen M, Schwab US, Sankilampi U. Carnitine Intake and Serum Levels Associate Positively with Postnatal Growth and Brain Size at Term in Very Preterm Infants. *Nutrients*. 2022;14(22):4725. https://doi.org/10.3390/nu14224725.
16. Borum PR. Carnitine in neonatal nutrition. *J Child Neurol*. 1995;10(Suppl. 2): 2S25–2S31. https://doi.org/10.1177/0883073895010002S04.
17. Sánchez C, Franco L, Regal P, Lamas A, Cepeda A, Fente C. Breast milk: a source of functional compounds with potential application in nutrition and therapy. *Nutrients*. 2021;13(3):1026. https://doi.org/10.3390/nu13031026.
18. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O et al. Global standard for the composition of infant formula: Recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(5):584–599. https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000187817.38836.42.
19. Bruls YM, de Ligt M, Lindeboom L, Phielix E, Havekes B, Schaart G et al. Carnitine supplementation improves metabolic flexibility and skeletal muscle acetylcarnitine formation in volunteers with impaired glucose tolerance: A randomised controlled trial. *EBioMedicine*. 2019;49:318–330. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.017.
20. Коденцова ВМ, Леоненко СН, Рисник ДВ. Витамины группы В в профилактике заболеваний. *Вопросы диетологии*. 2020;10(2):23–34. https://doi.org/10.20953/2224-5448-2020-2-23-34.
Kodentsova VM, Leonenko SN, Risnik DV. B-complex vitamins in prevention of diseases. *Nutrition*. 2020;10(2):23–34. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/2224-5448-2020-2-23-34.
21. Байда АП, Балан ВЕ, Баранов ИИ, Власова ЕЕ, Воробьев ПА, Волкова СА и др. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(4):28–36. https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004.
Baida AP, Balan VE, Baranov II, Vlasova EE, Vorobyov PA, Volkova SA et al. Resolution of the council of experts on iron deficiency anemia in women. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2020;8(4):28–36. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004.
22. Макарова ЕЛ, Терехина НА. Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных при экстрагенитальной патологии. *Уральский медицинский журнал*. 2020;(5):146–151. https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.05.30.
Makarova EL, Terekhina NA. Indicators of iron exchange in serum of blood of pregnant women with extragenital pathology. *Ural Medical Journal*. 2020;(5):146–151. (In Russ.) https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.05.30.
23. Коденцова ВМ, Рисник ДВ, Ладодо ОБ. Потребление витаминов: вклад отдельных пищевых продуктов и последствия различных диет. *Медицинский оппонент*. 2021;(1):48–56. Режим доступа: https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2021/05/Ladodo-Maket-1_2021-9.pdf.
Kodentsova VM, Risnik DV, Ladodo OB. Vitamin consumption: contributions of separate products and effects of different diets. *Medical Opponent*. 2021;(1):48–56. (In Russ.) Available at: https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2021/05/Ladodo-Maket-1_2021-9.pdf.
24. Chee C, Shannon CE, Burns A, Selby AL, Wilkinson D, Smith K et al. Increasing skeletal muscle carnitine content in older individuals increases whole-body fat oxidation during moderate-intensity exercise. *Aging Cell*. 2021;20(2):e13303. https://doi.org/10.1111/acel.13303.
25. Durazzo A, Lucarini M, Nazhand A, Souto SB, Silva AM, Severino P et al. The nutraceutical value of carnitine and its use in dietary supplements. *Molecules*. 2020;25(9):2127. https://doi.org/10.3390/molecules25092127.
26. Asadi M, Rahimlou M, Shishehbor F, Mansoori A. The effect of l-carnitine supplementation on lipid profile and glycaemic control in adults with cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2020;39(1):110–122. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.020.
27. Хорошилов И. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях. *Врач*. 2017;28(3):2–6. Режим доступа: https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/116742.
Khoroshilov I. Carnitine: a role in the human organism and the possibilities of therapeutic use in various diseases. *Vrach*. 2017;28(3):2–6. (In Russ.) Available at: https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/116742.
28. Askarpour M, Hadi A, Symonds ME, Miraghajani M, Sadeghi O, Sheikhi A, Ghaedi E. Efficacy of l-carnitine supplementation for management of blood lipids: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(11):1151–1167. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.07.012.
29. Asbaghi O, Kashkooli S, Amini MR, Shahinfar H, Djafarian K, Clark CC, Shab-Bidar S. The effects of L-carnitine supplementation on lipid concentrations inpatients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;12(4):246–255. https://doi.org/10.34172/jcvtr.2020.43.
30. Wang DD, Wang TY, Yang Y, He SM, Wang YM. The Effects of L-Carnitine, Acetyl-L-Carnitine, and Propionyl-L-Carnitine on Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Front Nutr*. 2021;8:748075. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.748075.
31. Zamani M, Pahlavani N, Nikbaf-Shandiz M, Rasaei N, Ghaffarian-Ensaf R, Asbaghi O et al. The effects of L-carnitine supplementation on glycemic markers in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Nutr*. 2022;9:1082097. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1082097.
32. Choi M, Park S, Lee M. L-carnitine's effect on the biomarkers of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2020;12(9):2795. https://doi.org/10.3390/nu12092795.
33. Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Effects of l-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2014;13:79. https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-79.
34. Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Mozaffari-Khosravi H, Salehi-Abargouei A. Effects of l-carnitine supplementation on weight loss and body composition: A systematic review and meta-analysis of 37 randomized controlled clinical trials with dose-response analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;37:9–23. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.008.
35. Abolfathi M, Mohd-Yusof BN, Hanipah ZN, Redzwan SM, Yusof LM, Khosroshahi MZ. The effects of carnitine supplementation on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2020;48:102273. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102273.
36. Pirmadah F, Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, Talenezhad N, Clark CC, Salehi-Abargouei A. Does L-carnitine supplementation affect serum levels of enzymes mainly produced by liver? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur J Nutr*. 2020;59(5):1767–1783. https://doi.org/10.1007/s00394-019-02068-4.
37. Sangouni AA, Pakravanfar F, Ghadiri-Anar A, Nadjarzade A, Fallahzade H, Hosseinzadeh M. The effect of L-carnitine supplementation on insulin resistance, sex hormone-binding globulin and lipid profile in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Eur J Nutr*. 2022;61(3):1199–1207. https://doi.org/10.1007/s00394-021-02659-0.
38. Sangouni AA, Baghban F, Khosravi M, Mozaffari-Khosravi H, Dehghan A, Hosseinzadeh M. Effect of L-carnitine supplementation on lipid accumulation product and cardiovascular indices in women with overweight/obesity who have knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):53. https://doi.org/10.1186/s41927-022-00286-8.
39. Wang DD, Mao YZ, He SM, Yang Y, Chen X. Quantitative efficacy of L-carnitine supplementation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(7):919–926. https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917381.
40. Yahyapoor F, Sedaghat A, Bagherniya M, Pahlavani N, Khadem-Rezaiyan M, Safarian M et al. The effects of L-carnitine supplementation on inflammatory markers, clinical status, and 28 days mortality in critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;49:61–67. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.04.001.
41. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel); Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M et al. L-carnitine and contribution to normal lipid metabolism: evaluation

of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2018;16(1):e05137. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5137.
42. Воробьева ВМ, Воробьева ИС, Морозов СВ, Сасунова АН, Кочеткова АА, Исаков ВА. Специализированные пищевые продукты для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Вопросы питания*. 2021;90(2):100–109. https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-100-109.
Vorobyeva VM, Vorobyeva IS, Morozov SV, Sasunova AN, Kochetkova AA, Isakov VA. Specialized products for dietary correction of the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Voprosy Pitaniia*. 2021;90(2):100–109. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/0042- 8833-2021-90-2-100-109.
43. Сасунова АН, Гончаров АА, Морозов СВ, Исаков ВА. Модификация паттернов питания больных неалкогольным стеатогепатитом. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):973–978. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201773.
Sasunova AN, Goncharov AA, Morozov SV, Isakov VA. Modification of dietary patterns in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(8):973–978. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201773.
44. Коденцова ВМ, Рисник ДВ, Ладодо ОБ. Функциональный ингредиент таурин: адекватные и клинически эффективные дозы. *Медицинский совет*. 2022;16(14):88–95. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-88-95.
Kodentsova VM, Risnik DV, Ladodo OB. Functional ingredient taurine: adequate and clinically effective doses. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):88–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-88-95.
45. Глазкова ИВ, Саркисян ВА, Сидорова ЮС, Мазо ВК, Кочеткова АА. Основные этапы оценки эффективности специализированных пищевых продуктов. *Пищевая промышленность*. 2017;(12):8–11. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-etapy-otsenki-effektivnosti-spetsializirovannyh-pischevyh-produktov.
Glazkova IV, Sarkisyan VA, Sidorova YuS, Mazo VK, Kochetkova AA. The main stages of evaluating the effectiveness of specialized food products. *Food Industry*. 2017;(12):8–11. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-etapy-otsenki-effektivnosti-spetsializirovannyh-pischevyh-produktov.
46. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for carnitine. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006;46(1):23–28. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.06.007.
47. Ивашкин ВТ, Кашух ЕА. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вопросы питания*. 2019;88(4):25–33. https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10038.
Ivashkin VT, Kashukh YeA. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. *Voprosy Pitaniia*. 2019;88(4):25–33. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10038.
48. Bordoni L, Sawicka AK, Szarmach A, Winklewski PJ, Olek RA, Gabbianelli R. A pilot study on the effects of l-Carnitine and Trimethylamine-N-oxide on platelet mitochondrial DNA methylation and CVD biomarkers in aged women. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1047. https://doi.org/10.3390/ijms21031047.
49. Heianza Y, Ma W, DiDonato JA, Sun Q, Rimm EB, Hu FB et al. Ten-year changes in plasma L-carnitine levels and risk of coronary heart disease. *Eur J Nutr*. 2022;61(3):1353–1362. https://doi.org/10.1007/s00394-021-02713-x.
50. Bin-Jumah MN, Gilani SJ, Hosawi S, Al-Abbasi FA, Zeyadi M, Imam SS et al. Pathobiological relationship of excessive dietary intake of choline/L-carnitine: A TMAO precursor-associated aggravation in heart failure in sarcopenic patients. *Nutrients*. 2021;13(10):3453. https://doi.org/10.3390/nu13103453.
51. Jing L, Zhang H, Xiang Q, Shen L, Guo X, Zhai C, Hu H. Targeting trimethylamine N-oxide: A new therapeutic strategy for alleviating atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:864600. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.864600.
52. Papandreou C, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine N-oxide in relation to cardiometabolic health – cause or effect? *Nutrients*. 2020;12(5):1330. https://doi.org/10.3390/nu12051330.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **В.М. Коденцова**
Написание текста – **В.М. Коденцова, Д.В. Рисник**
Сбор материала – **Д.В. Рисник**, **С.Г. Дарий**
Формирование таблиц, оформление списка литературы – **Д.В. Рисник**
Редактирование – **В.М. Коденцова, Е.В. Крюкова**
Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – **В.М. Коденцова, Д.В. Рисник, С.Г. Дарий, Е.В. Крюкова**

Contribution of authors:

The concept and design of the study – **Vera M. Kodentsova**
Text development – **Vera M. Kodentsova, Dmitry V. Risnik**
Collection of material – **Dmitry V. Risnik, Sergey G. Dariy**
The formation of tables, the design of the list of references – **Dmitry V. Risnik**
Editing – **Vera M. Kodentsova, Elizaveta V. Kryukova**
Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – **Vera M. Kodentsova, Dmitry V. Risnik, Sergey G. Dariy, Elizaveta V. Kryukova**

Информация об авторах:

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; https://orcid.org/0000-0002-5288-1132; kodentsova@ion.ru
Рисник Дмитрий Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12; https://orcid.org/0000-0002-3389-8115; biant3@mail.ru
Крюкова Елизавета Вячеславовна, д.т.н., профессор, профессор кафедры «Пищевая безопасность», Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; https://orcid.org/0000-0001-6858-3618; kryukovaev@mgupp.ru
Дарий Сергей Геннадьевич, аспирант, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; https://orcid.org/0000-0003-2708-2109; s_dariy@mail.ru

Information about the authors:

Vera M. Kodentsova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Vitamins and Minerals, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5288-1132; kodentsova@ion.ru
Dmitry V. Risnik, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3389-8115; biant3@mail.ru
Elizaveta V. Kryukova, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Professor of the Department of Food Safety of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamsk Highway, Moscow, 125080, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6858-3618; kryukovaev@mgupp.ru
Sergey G. Dariy, Postgraduate Student of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2708-2109; s_dariy@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-075

Оригинальная статья / Original article

Практика

Морфологические изменения нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

И.С. Элизбарян[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0412-0275, ise95@rambler.ru
Л.А. Лазарева[1], https://orcid.org/0000-0002-0778-9898, larisa_lazareva@mail.ru
Л.М. Чуприненко[1], https://orcid.org/0000-0002-2770-3529, lmchbox@mail.ru
Е.А. Чабанец[1], https://orcid.org/0000-0002-4021-405X, chabanets@mail.ru
А.Г. Парфенова[2], https://orcid.org/0009-0007-7476-4723, parfenovaale@yandex.ru
[1] Кубанский государственный медицинский университет; 350007, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4
[2] Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2

Резюме

Введение. Полиморфизм клинических проявлений хронического полипозного риносинусита определяет необходимость детального научного подхода в исследованиях патогенетических механизмов, свойственных данному заболеванию. Анализ морфологических изменений нейроэпителия обонятельной зоны полости носа, возможно, является одним из способов определения прямого влияния патологического процесса при данном заболевании на структуры центральной нервной системы.

Цель. Изучить морфологические проявления нарушений нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим риносинуситом и установить их связь с клинико-рентгенологическими параметрами и нейрокогнитивными способностями.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ биопсийного материала и клинико-функциональных параметров 16 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, разделенных на две группы, – основная – А и группа сравнения – Б, в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст 53 ± 14,3 года). Мужчин среди исследованной выборки было 7, женщин – 9. Оценивались основные клинические проявления: рентгенологические изменения полости носа и околоносовых пазух, оцененные по шкале Lund-Mackay, ольфактометрия и MoCA-тест, дополненные патоморфологическим исследованием биопсированного нейроэпителия обонятельной зоны полости носа с определением индекса активности хронического воспаления по гистологической шкале.

Результаты. У всех пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в симптомокомплексе имело место нарушение обоняния в вариантах гипосмии (50%) и аносмии (50%). Наличие нейрокогнитивных нарушений по MoCA-тесту выявлено у 70% пациентов. При морфологическом исследовании патологические нарушения в ольфакторной зоне полости носа были обусловлены атрофией нервных волокон и лимфо-макрофагальной инфильтрацией с вовлечением смешанных желез (вариативный ряд – легкое/умеренное/тяжелое). Все анализируемые признаки находились в прямой зависимости от длительности заболевания и тяжести поражения.

Обсуждение. Анализ данных лучевой диагностики по шкале Lund-MacKay в сочетании с возрастом пациентов и длительностью заболевания является подтверждением обоснованности проведенного исследования и его актуальности.

Выводы. Выявленные патологические изменения нейроэпителия полости носа в ольфакторной зоне наблюдались только у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и находились в прямой зависимости от длительности заболевания и формы воспалительного процесса, что может обосновывать наличие центральных нарушений нервной системы в виде нейрокогнитивных реакций.

Ключевые слова: хронический риносинусит, обоняние, околоносовые пазухи, нейрокогнитивные функции, атрофия

Для цитирования: Элизбарян ИС, Лазарева ЛА, Чуприненко ЛМ, Чабанец ЕА, Парфенова АГ. Морфологические изменения нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. *Медицинский совет*. 2024;18(5):330–336. https://doi.org/10.21518/ms2024-075.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Morphological changes in the neuroepithelium of the olfactory zone of the nasal cavity in patients with chronic polypous rhinosinusitis

Igor S. Elizbaryan[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0412-0275, ise95@rambler.ru,
Larisa A. Lazareva[1], https://orcid.org/0000-0002-0778-9898, larisa_lazareva@mail.ru
Lyudmila M. Chuprinenko[1], https://orcid.org/0000-0002-2770-3529, lmchbox@mail.ru
Elena A. Chabanets[1], https://orcid.org/0000-0002-4021-405X, chabanets@mail.ru
Alena G. Parfenova[2], https://orcid.org/0009-0007-7476-4723, parfenovaale@yandex.ru

© Элизбарян ИС, Лазарева ЛА, Чуприненко ЛМ, Чабанец ЕА, Парфенова АГ, 2024

[1] Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350007, Russia
[2] Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

Abstract
Introduction. The polymorphism of clinical manifestations of chronic polypous rhinosinusitis determines the need for a detailed scientific approach in the study of pathogenetic mechanisms.
Aim. To study the morphological manifestations of disorders of the neuroepithelium of the olfactory zone of the nasal cavity in patients with chronic polypous rhinosinusitis.
Materials and methods. We conducted a prospective analysis of biopsic specimens as well as clinical and functional parameters of 16 patients with chronic polypous rhinosinusitis, who were divided into two groups: treatment group (A) and comparison group (B), aged 25 to 65 years (average age 53 ± 14.3 years). The study subset included 7 men and 9 women. We assessed the main clinical manifestations: radiologic abnormalities in the nasal cavity and paranasal sinuses evaluated according to the Lund-Mackay score, olfactometry and MoCA test in addition to a pathomorphological examination of olfactory neuroepithelium biopsied from the nasal cavity and determination of the chronic inflammation activity index using a histological activity score.
Results. In all patients with chronic polypous rhinosinusitis in the symptom complex, there was a violation of the sense of smell in the variants of hyposmia (50%) and anosmia (50%). The presence of neurocognitive disorders according to the MOS test was detected in 70% of patients. During morphological examination, pathological disorders in the olfactory zone of the nasal cavity were caused by atrophy of nerve fibers and lympho-macrophage infiltration involving mixed glands (variable range – mild/moderate/severe). All the analyzed signs were directly dependent on the duration of the disease and the severity of the lesion.
Discussion. Analysis of radiologic findings according to the Lund-MacKay score combined with the age of the patients and duration of the disease confirms the rationale of conducted study and its topicality.
Conclusion. The revealed pathological changes in the neuroepithelium of the nasal cavity in the olfactory zone were observed only in patients with chronic polypous rhinosinusitis and were directly dependent on the duration of the disease and the form of the inflammatory process.

Keywords: chronic rhinosinusitis, sense of smell, paranasal sinuses, neurocognitive functions, atrophy

For citation: Elizbaryan IS, Lazareva LA, Chuprinenko LM, Chabanets EA, Parfenova AG. Morphological changes in the neuroepithelium of the olfactory zone of the nasal cavity in patients with chronic polypous rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):330–336. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-075.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одна из центральных проблем оториноларингологии – риносинусит (РС) характеризуется большим разнообразием симптомов и проявлений, однако ведущими являются затруднение носового дыхания, головная боль и ано- и гипосмия [1, 2]. Особое внимание в научных исследованиях последних десятилетий обращено на хроническую полипозную форму РС в силу увеличения пациентов с этим заболеванием и отсутствием четкости в определении терапевтических и профилактических мероприятий [3].

Ключевым направлением в оториноларингологии последних лет является исследование патогенеза хронического полипозного риносинусита [1]. Патогенез хронического риносинусита (ХРС) отличается полиморфизмом и многообразием регуляторно-компенсаторных механизмов, вовлеченных в формирование патологического процесса. Кроме того, при хроническом полипозном риносинусите (ХПРС) в процесс вовлечены не только полость носа и околоносовые пазухи, но и имеются данные за нарушения функционирования центральных структур нервной системы [1, 4, 5].

Прямое влияние патологий носа и околоносовых пазух (ОНП) на структуры головного мозга и их функцию проявляется нарушением когнитивных функций пациентов (процессов сна/бодрствования, умственной активности, памяти и др.), снижающим качество повседневной жизни [6, 7].

Одним из возможных идентификаторов болезней головного мозга является обоняние – одно из центральных физиологических функций полости носа [8]. Описано большое количество возможных патогенетических путей нарушения чувства, отмечено возможное влияние нарушений микробиома полости носа, хронических патологий верхних дыхательных путей на развитие болезней центральной неровной системы (ЦНС) [9]. Базой для функционирования обоняния является анатомия полости носа, а именно обонятельной щели и верхней носовой раковины, и, в частности, обонятельного эпителия. Обонятельная щель представляет собой узкую область в самой верхней части полости носа [10]. Воспринимающая поверхность обонятельной системы человека представляет собой участок псевдомногослойного столбчатого эпителия площадью примерно 1 см^2, расположенный внутри обонятельной щели на решетчатой пластинке и сегментах верхней и средней носовых раковин. Обонятельный нейроэпителий содержит сенсорные рецепторы основной обонятельной системы (черепной нерв I) и некоторые соматосенсорные нервные окончания тройничного нерва (черепной нерв V) [11]. Рецептивной клеткой обонятельной системы является обонятельный сенсорный нейрон (ОСН) – это настоящие биполярные нейроны, присутствующие в эпителии носа, которые синапсируют с нейронами второго порядка в обонятельной луковице, опосредуя периферические механизмы обоняния. Клеточные тела

ОСН находятся близко к окружающей среде, а дендритные отростки проецируются в просвет носа, оптимизируя обонятельную трансдукцию и делая эти нейроны уязвимыми для повреждения воспалительными, инфекционными и химическими агентами. Эта уязвимость приводит к исходному уровню гибели ОСН, который имеет биохимические и морфологические триггеры, провоцирующие апоптоз, и широко встречающиеся при ХПРС [12]. Нарушение эпителия ведет к нарушению центрального звена рецептора, а его восстановление, доказано, ведет к восстановлению высших центров. Поражение же центрального звена, соответственно, имеет такой же эффект на звено периферическое, что является физиологической аксиомой прямой и обратной связи [12, 13]. Выявление подобных морфологических изменений в нейроэпителии, возможно, позволит выделить ранние предикторы изменений в ЦНС или обратно при патологиях ЦНС предсказывать и более эффективно лечить патологии носа и ОНП.

Основные отличия нейроэпителия и респираторного эпителия полости носа указаны в *табл. 1* [14].

Цель настоящего исследования – изучить морфологические проявления нарушений нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим риносинуситом и установить их связь с клинико-рентгенологическими параметрами и нейрокогнитивными способностями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование. Было обследовано 16 человек, разделенных на две группы: группа А (n = 10) – пациенты с диагнозом «Хронический риносинусит» в различном объеме поражения пазух, и группа Б (n = 6) – группа сравнения, в которую входили пациенты без патологии лор-органов на момент осмотра. Возраст пациентов находился в пределах от 25 до 65 лет (средний возраст – 53 ± 14,3 года). Мужчин среди исследованной выборки было 7, женщин – 9.

Сравнительный анализ включал клинические и рентгенологические параметры, характеризующие пациентов с ХПРС, и результаты гистологических образцов ольфакторного эпителия в сравнении с материалом, полученным в группе сравнения.

Таблица 1. Морфологические отличия строения эпителия полости носа [14]
Table 1. Morphological differences in the nasal cavity epithelium patterns [14]

Респираторный эпителий	Обонятельный нейроэпителий
Псевдомногослойный	Псевдомногослойный
Бокаловидные клетки	Бокаловидных клеток нет
Толстая базальная мембрана	Тонкая базальная мембрана
Регулярные реснитчатые клетки	Нерегулярные реснитчатые клетки
Собственная пластинка богата сосудами	Собственная пластинка богата клетками
Нервных волокон мало	Множество нервных волокон

Критерии соответствия

Критерии включения:

Пациенты в возрасте 18–65 лет без сопутствующих заболеваний в декомпенсированном течении, поступившие в стационар с целью хирургического лечения хронического риносинусита с полипами и подписавшие добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Гендерных и возрастных отличий группы сравнения от основной не было.

Критерии невключения:

Любые сопутствующие заболевания в декомпенсированной форме течения, противопоказания со стороны смежных специалистов.

Критерии исключения:

Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Условия проведения исследования

Набор пациентов проводился на базе оториноларингологического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница №3» Краснодарского края. Исследование проводилось на базе кафедры лор-болезней, а также кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ в соответствии с дизайном исследования в рамках диссертационной работы, одобренной локальным этическим комитетом.

Продолжительность исследования

Набор испытуемых и регистрация результатов проводились в период с сентября по ноябрь 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам основной группы А была проведена эндоскопическая полипотомия полости носа в необходимом объеме под общим обезболиванием, в результате оперативного вмешательства произведена биопсия ольфакторного эпителия обонятельной зоны полости носа и проведено цитогистологическое исследование. Пациентам группы сравнения Б в рамках исследования под местной анестезией в амбулаторных условиях было произведено взятие нейроэпителия аналогичной зоны для гистологического исследования.

Анализ патоморфологической части исследования

Материал для патоморфологического исследования в виде участка слизистой оболочки размером около 1 см^2 был получен из области верхней носовой раковины из одной половины полости носа, далее материал оценивался гистологом. Биоптаты слизистой оболочки фиксировали 10%-ным нейтральным забуференным раствором формалина в течение 24 ч. Проводку биопсийных образцов осуществляли в гистопроцессоре карусельного типа SPT 120 в течение 18 ч с использованием изопропилового спирта. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме Microm HM 325 (Termo Scientific, Германия) делали

срезы ткани толщиной 5 мкм. В автоматическом стейнере Microm HMS70 (Termo Scientific, Германия) проводили депарафинизацию срезов ткани, окрашивание в растворах гематоксилина и эозина. Изучение окрашенных микропрепаратов проводили на микроскопе Zeiss Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия) с цифровой камерой AxioCam ERc5s.

Оценка степени хронического воспаления производилась с использованием индекса активности хронического воспаления, который предусматривает 4 степени гистологического проявления: отсутствие патологии и нормальное строение = 0, легкая степень = 1, умеренная = 2 и тяжелая = 3 [14–16].

Также оценивалось полипозное поражение пазух по Lund-MacKay, где используется шкала от 0 до IV: 0 = отсутствие заболевания, I = частичное затемнение пазухи, II = полное затемнение пазухи. В системе учитывается каждая сторона и каждая пазуха по отдельности [16].

Обоняние оценивалось качественно на основе набора для ольфактометрии из 10 пахучих веществ (Россия) в объеме аносмии или гипосмии. Специалистом-психиатром оценивался МоСА-тест (Монреальская когнитивная шкала) – международный скрининговый метод исследования когнитивных функций, который оценивает внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Результат тестирования оценивался в баллах с последующей интерпретацией психиатром (от 30 до 26 баллов – норма, менее 26 баллов – легкие когнитивные нарушения).

Обеспечение анонимности данных

Авторы исследования при получении и дальнейшей обработке первичных данных пациентов проводили обезличивание. Вводился новый ключевой код для параметров пациентов основной и контрольной группы в случае исследования без оглашения привязки кода к персональным данным. Анализ результатов проводился авторами без привлечения сторонних лиц.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel MSO (16.0.12026.20312), Statistica 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США). При нормальном распределении данных использовались параметрические методы: в качестве описательных статистик применялись среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа у одного пациента было обнаружено тяжелое хроническое поражение по гистологической шкале, сопровождающееся почти полной атрофией всех нервных волокон и лимфо-макрофагальной инфильтрацией с вовлечением смешанных желез. Это сочеталось с длительным анамнезом (около 7 лет), полной аносмией, выраженным поражением ОНП (по шкале Lund-Mackay – 22 балла) и проявлением когнитивных нарушений (МОСА-тест – 21 балл).

У 7 пациентов было обнаружено умеренное хроническое воспаление по гистологической шкале с умеренной и сильной атрофией нервных волокон на фоне умеренной лимфо-макрофагальной инфильтрации. У двух пациентов было установлено легкое воспаление. Все изменения сопровождались снижением когнитивных функций по тестированию МоСА в диапазоне от 22 до 25 баллов (M – 23,6 балла).

Полная характеристика пациентов основной группы А, принявших участие в исследовании, представлена в *табл. 2*.

Гистологами отмечено, что в биоптате слизистой оболочки респираторной области полости носа пациента с хроническим риносинуситом с полипами в рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки выражена очаговая

Таблица 2. Характеристика пациентов исследуемой основной группы А (хронический полипозный риносинусит) по клиническим, функциональным и гистологическим параметрам

Table 2. Characteristics of patients in the study treatment group A (chronic polypous rhinosinusitis) evaluated by clinical, functional and histological parameters

Пациент	Пол	Возраст	Длительность заболевания в мес.	Поражение эпителия	Баллы по шкале Lund-Mackay	Ольфактометрия	МоСА-тест в баллах
1	М	25	34	Легкое	12 баллов	Гипосмия	24 балла
2	М	39	90	Тяжелое	22 балла	Аносмия	21 балл
3	Ж	41	12	Умеренное	14 баллов	Гипосмия	22 балла
4	Ж	64	32	Умеренное	16 баллов	Гипосмия	24 балла
5	М	51	24	Умеренное	20 баллов	Гипосмия	24 балла
6	М	52	36	Умеренное	11 баллов	Аносмия	25 баллов
7	Ж	33	41	Легкое	8 баллов	Гипосмия	26 баллов
8	М	41	40	Умеренное	17 баллов	Аносмия	23 балла
9	Ж	40	71	Умеренное	10 баллов	Аносмия	22 балла
10	Ж	59	62	Умеренное	16 баллов	Аносмия	25 баллов

лимфо-макрофагальная инфильтрация с вовлечением смешанных желез (СЖ) и нервного волокна (НВ). В биоптате же слизистой оболочки респираторной области у пациентов без патологии полости носа (группа сравнения) в рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки выделяются нервные волокна (НВ) обычного гистологического строения. Результаты гистологического исследования пациента с вариантом умеренного поражения эпителия ольфакторной зоны представлены на *рисунке*.

Результаты морфологического исследования биопсийного материала пациентов группы сравнения Б не имели патологических нарушений и были анологичны результатам, полученным в исследовании R.C. Kern в 2000 г. [14].

На микропрепарате представлены гистологические изменения в виде очагового изменения рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки с лимфо-макрофагальной инфильтрацией с вовлечением смешанных желез и атрофией нервного волокна.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных лучевой диагностики по шкале Lund-MacKay в сочетании с возрастом пациентов и длительностью заболевания является подтверждением обоснованности проведенного исследования и его актуальности. Все пациенты группы исследования относились к молодому или среднему возрасту, причем продолжительность ХПРС превышала 12 мес. При этом у всех без исключения пациентов было зафиксировано нарушение обоняния в различных вариантах – гипо- (5 пациентов – 50%) или аносмия (5 пациентов – 50%).

Больший интерес имеет факт присутствия у подавляющего количества нейрокогнитивных нарушений по MOCA-тесту от 21 до 25 баллов (М – 23,3 балла) (9 пациентов из 10). Только у 1 пациента результаты тестирования не выявили отклонений от нормы (MOCA-тест ⩾ 26 баллов). Сочетание нарушения обоняния и нейрокогнитивных нарушений является подтверждением взаимовлияния процессов и имеет вполне научное обоснование, поскольку обоняние – одно из древнейших дистантных чувств, которое играет важнейшую роль во всех сферах жизни человека. Физиология обоняния имеет очень сложную и до конца не изученную структуру [1, 3, 5].

Совместная оценка нарушения обоняния, назальной обструкции и воспалительного процесса у пациентов с хроническим риносинуситом в комплексе с нейрокогнитивными нарушениями позволяет расширить представление о патогенезе заболевания и является основой для дальнейшего изучения.

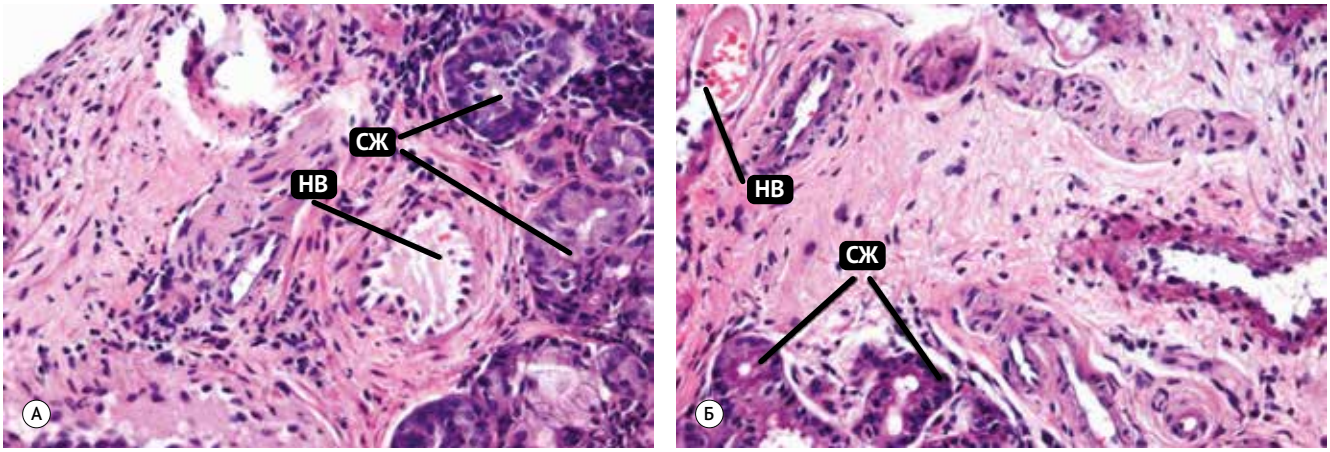
Другим не менее важным заключением при анализе результатов исследования можно считать закономерность сочетания функциональных показателей, характеризующих обонятельную функцию, и результатов патоморфологического исследования слизистой оболочки в области воспринимающей поверхности обонятельной зоны полости носа. Морфологическое изменение слизистой подтверждает функциональные нарушения и обосновывает угасание прямого влияния полости носа и ОПН на ЦНС. Следовательно, такое сочетание, как нарушение обоняния и нарушения в центральных отделах головного мозга, является логичным.

Таким образом, воспалительные процессы в полости носа и околоносовых пазухах при хроническом риносинусите характеризуются не только назальной обструкцией и нарушением обоняния, но и сложными процессами в центральных отделах нервной системы: в гипоталамо-гипофизарном комплексе нарушают функционирование вегетативной нервной системы, что опосредованно влияет на носовую полость, влечет вторичные изменения и усугубляет патогенетический круг [17–19].

ВЫВОДЫ

Цитоморфологическое исследование ольфакторной зоны полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом позволило выявить признаки хронического воспаления нейроэпителия, характеризующееся изменениями рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки,

Рисунок. Морфологический анализ эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение объектива х20
Figure. Morphology of the epithelium. Hematoxylin and eosin staining. 20x magnification



Примечание: А – биоптат слизистой оболочки респираторной области полости носа пациента с хроническим риносинуситом с полипами (основная группа А); Б – биоптат слизистой оболочки респираторной области полости носа (группа сравнения Б).

лимфо-макрофагальной инфильтрацией с вовлечением смешанных желез и атрофией нервного волокна.

Было выявлено, что патоморфологические изменения нейроэпителия полости носа в обонятельной области у пациентов основной группы сочетаются не только с клиническими и функциональными проявлениями (гипо- и аносмией), но и напрямую зависят от длительности заболевания и формы воспалительного процесса.

Результаты проведенного исследования подтверждают представление о полиморфизме патогенеза, разнообразии клинической картины хронического полипозного риносинусита и могут являться обоснованием формирования нейрокогнитивных нарушений.

Поступила / Received 13.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2024
Принята в печать / Accepted 04.03.2024

Список литературы / References

1. Пискунов ГЗ, Пискунов СЗ. *Клиническая ринология*. 3-е изд., доп. М.: МИА; 2017. 750 с.
2. Лабазанова МА, Кириченко ИМ, Попадюк ВИ, Коршунова ИА. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(10):8–10. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sravnitelnyy_analiz_otdalennykh_rezultatov_khirurgicheskogo_lecheniya_patsientov_s_khronicheskim_gno.html. Labazanova MA, Kirichenko IM, Popadyuk VI, Korshunova IA. Comparative analysis of long – term results of surgical treatment of patients with chronic purulent maxillary sinusitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(10):8–10. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sravnitelnyy_analiz_otdalennykh_rezultatov_khirurgicheskogo_lecheniya_patsientov_s_khronicheskim_gno.html.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464. https://doi.org/10.4193/Rhin20.600.
4. Arslan F, Tasdemir S, Durmaz A, Tosun F. The effect of nasal polyposis related nasal obstruction on cognitive functions. *Cogn Neurodyn*. 2018;12(4):385–390. https://doi.org/10.1007/s11571-018-9482-4.
5. Лазарева ЛА, Элизбарян ИС, Косенко ВГ. Патогенетические и клинико-функциональные параллели формирования когнитивных расстройств при хронических риносинуситах. *Российская оториноларингология*. 2023;22(4):81–89. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-81-89. Lazareva LA, Elizbaryan IS, Kosenko VG. Pathogenetic and clinical-functional parallels of formation of cognitive disorders in chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(4):81–89. (In Russ.) https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-81-89.
6. Кривопалов АА, Лазарева ЛА, Элизбарян ИС, Косенко ВГ, Мисюрина ЮВ, Агеев МИ и др. Клинические наблюдения хронического сфеноидита с умеренными когнитивными нарушениями. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(6):69. https://doi.org/10.17513/spno.32212. Krivopalov AA, Lazareva LA, Elizbaryan IS, Kosenko VG, Misyurina YuV, Ageev MI et al. Clinical observations of chronic sphenoiditis with moderate cognitive impairment. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(6):69. (In Russ.) https://doi.org/10.17513/spno.32212.
7. Alt JA, Mace JC, Smith TL, Soler ZM. Endoscopic sinus surgery improves cognitive dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(12):1264–1272. https://doi.org/10.1002/alr.21820.
8. Jacobson PT, Vilarello BJ, Tervo JP, Waring NA, Gudis DA, Goldberg TE et al. Associations between olfactory dysfunction and cognition: a scoping review. *J Neurol*. 2024;271(3):1170–1203. https://doi.org/10.1007/s00415-023-12057-7.
9. Harrass S, Yi C, Chen H. Chronic Rhinosinusitis and Alzheimer's Disease-A Possible Role for the Nasal Microbiome in Causing Neurodegeneration in the Elderly. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11207. https://doi.org/10.3390/ijms222011207.
10. Humbert M, Bastit V, Perreard M, Roussel LM, Senol MK, Hitier M, Patron V. Review of olfactory cleft roof anatomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2023;140(6):289–295. https://doi.org/10.1016/j.anorl.2023.10.011.
11. Raviv JR, Kern RC. Chronic sinusitis and olfactory dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(6):1143–1157. https://doi.org/10.1016/j.otc.2004.06.003.
12. Magrassi L, Graziadei PP. Cell death in the olfactory epithelium. *Anat Embryol (Berl)*. 1995;192(1):77–87. https://doi.org/10.1007/BF00186993.
13. Liao JX, Zhu FQ, Liu YY, Liu SC, Liu ZX, Zhang WJ. The role of olfactory ensheathing cells in the repair of nerve injury. *Eur J Pharmacol*. 2024;966:176346. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176346.
14. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000;110(7):1071–1077. https://doi.org/10.1097/00005537-200007000-00001.
15. Malekzadeh S, McGuire JF. The new histologic classification of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(3):221–226. https://doi.org/10.1007/s11882-003-0043-4.
16. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(4):555–561. https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.02.004.
17. Kastyro I, Mikhalskaia P, Khamidulin G, Dyachenko Y, Kostyaeva M, Tsymbal A et al. Role of septoplasty as a stressor in P53 and dark neurons formation during septoplasty simulation in rats. *Archiv Euromedica*. 2022;12(5):e1. https://doi.org/10.35630/2199-885X/2022/12/5.8.
18. Kastyro IV, Mikhalskaia PV, Khamidulin GV, Kostyaeva MG, Tsymbale AA, Shilin SS et al. Expression of the P53 Protein and Morphological Changes in Neurons in the Pyramidal Layer of the Hippocampus After Simulation of Surgical Interventions in the Nasal Cavity in Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2023;57(1):23–33. https://doi.org/10.33594/000000605.
19. Драгунова СГ, Косырева ТФ, Северин АЕ, Шмаевский ПЕ, Хамидулин ГВ, Попадюк ВИ и др. Эффект моделирования синус-лифтинга и септопластики на изменения симпатической и парасимпатической нервных систем у крыс. *Голова и шея*. 2021;9(3):43–49. https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.1.8-15. Dragunova SG, Kosyreva TF, Severin AE, Shmaevsky PE, Khamidulin GV, Popadyuk VI et al. The effect of simulating sinus lifting and septoplasty on changes in the sympathetic and parasympathetic nervous systems in rats. *Head and Neck Russian Journal*. 2021;9(3):43–49. (In Russ.) https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.1.8-15.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева**
Концепция и дизайн исследования – **И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева**
Написание текста – **И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева, Л.М. Чуприненко**
Сбор и обработка материала – **И.С. Элизбарян, Е.А. Чабанец, А.Г. Парфенова**
Обзор литературы – **И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева, Л.М. Чуприненко**
Анализ материала – **И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева, Л.М. Чуприненко**
Статистическая обработка – **И.С. Элизбарян, А.Г. Парфенова**
Редактирование – **И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева**

Contribution of authors:

The concept of the article – **Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva**
The concept and design of the study – **Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva**
Text development – **Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva, Lyudmila M. Chuprinenko**
Collection and processing of the material – **Igor S. Elizbaryan, Elena A. Chabanets, Alena G. Parfenova**

Literature review – **Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva, Lyudmila M. Chuprinenko**
Material analysis – **Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva, Lyudmila M. Chuprinenko**
Statistical processing – **Igor S. Elizbaryan, Alena G. Parfenova**
Editing - **Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva**
Approval of the final version of the article – **Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva**

Информация об авторах:

Элизбарян Игорь Семенович, аспирант, ассистент кафедры лор-болезней, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; ise95@rambler.ru
Лазарева Лариса Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры лор-болезней, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; larisa_lazareva@mail.ru
Чуприненко Людмила Михайловна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, заведующая патологоанатомическим отделением клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; lmchbox@mail.ru
Чабанец Елена Алексеевна, главный врач клиники, заведующая мультипрофильным аккредитационно-симуляционным центром, руководитель проектного офиса, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; chabanets@mail.ru
Парфенова Алена Гивиевна, врач-оториноларинголог, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2; parfenovaale@yandex.ru

Information about the authors:

Igor S. Elizbaryan, Postgraduate Student of the Department of ENT Diseases, Assistant of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ise95@rambler.ru
Larisa A. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; larisa_lazareva@mail.ru
Lyudmila M. Chuprinenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Pathology Department of the Clinic, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; lmchbox@mail.ru
Elena A. Chabanets, Head Doctor of the Clinic, Head of the Multiprofile Accreditation and Simulation Center, Head of the Project Office, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; chabanets@mail.ru
Alena G. Parfenova, Otorhinolaryngologist, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia; parfenovaale@yandex.ru