

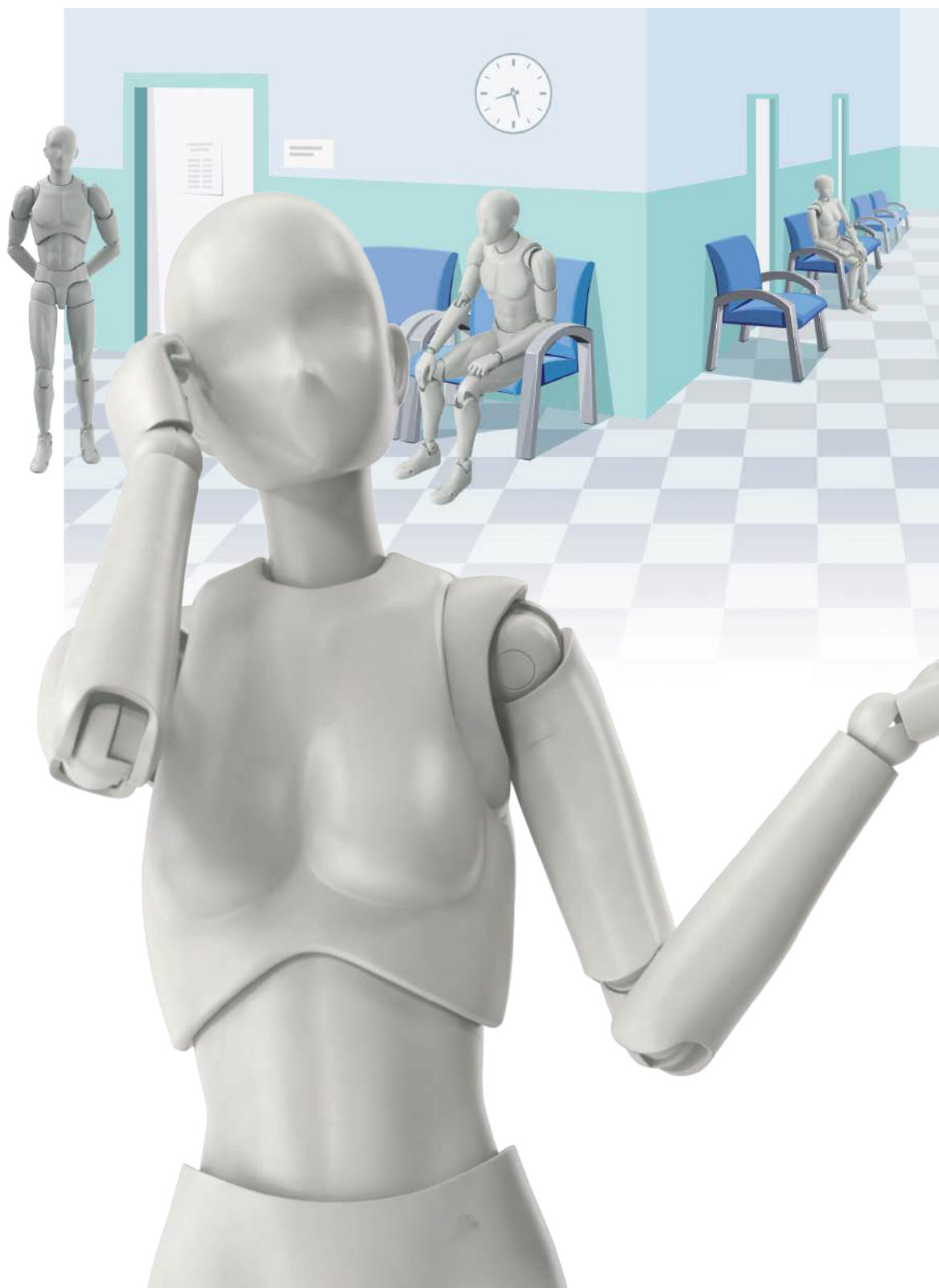


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 13

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: 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:
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

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

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

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

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 30 августа 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 ауди-
тории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвя-
щен 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, Онко-
логия, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публи-
кует 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 Федера-
ции 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 сай-
те 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	29.02.2024
№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. Минускин 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



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Irina Filippova, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

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.ru>

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.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
August 30, 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:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024



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, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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

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

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

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

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

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

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

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 г. 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*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

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., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Сухих Г.Г., 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*)

Шлякто 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*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), 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. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

A.A. Vigel, 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*)

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

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

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

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

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

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

Isachenko V.S., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

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

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

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

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

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., 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.), Novosibirsk State Medical University; 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., 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*)

Z.V. Sumina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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*)

Содержание

Новости. Открытия и события

- Минушкин О.Н.
Современное лечебное питание
в клинической практике 9

Кардиология

- Кочеткова Е.К., Астаповский А.А.,
Кулагина Н.П., Дроздов В.Н., Мелконян Г.Г.,
Серебров С.Ю., Ших Е.В.
Уровень фактора X свертывания и риски
развития нежелательных реакций при
терапии ривароксабаном и апиксабаном
у пациентов с клапанной
фибрилляцией предсердий 16

- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е.
Есть ли преимущество от назначения
кардиального цитопротектора для
коррекции качества жизни у пациентов
с ишемической болезнью сердца
и хронической сердечной
недостаточностью? 24

- Чулков В.С., Николенко Е.С., Николаева В.Д.,
Минина Е.Е., Чулков В.С.
Антигипертензивная терапия
у беременных с хронической
артериальной гипертензией 34

- Копылова В.С., Бороновский С.Е.,
Соколова Л.П., Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р.
Метаболическая терапия в лечении
сердечно-сосудистых заболеваний 46

Дерматология

- Матушевская Е.В., Иванова М.А.,
Шевченко А.Г., Смирновская Е.В.
Клинико-эпидемиологические аспекты
и современные подходы к лечению
разноцветного лишая 57

- Ковалёва Ю.С., Комкина Н.Г.
Псориаз волосистой части головы –
патогенетическая терапия 69

Неврология

- Пизов Н.А., Баранова Н.С.
Кардиоэмболический инсульт
и эндотелиальная дисфункция у мужчин
30–50 лет 78

- Есин Р.Г., Есин О.Р., Эркинова Д.Э.
Инсомния – фактор, отягчающий течение
сердечно-сосудистых заболеваний:
современное понимание проблемы
и пути решения 85

Пульмонология, отоларингология

- Княжеская Н.П., Сафошкина Е.В.,
Камелева А.А., Белевский А.С., Анаев Э.Х.
Омализумаб – первый препарат генно-
инженерной биологической терапии:
новые ожидания и актуальность
применения при бронхиальной астме ... 92

- Старостина Л.С., Каржавина Л.И.
Обоснованность раннего применения
комбинированных мукоактивных
препаратов при респираторных
инфекциях у детей 101

Аллергология

- Болотова Е.В., Дудникова А.В.,
Оноприев В.В., Батракова Л.В.
Частота и особенности аллергических
заболеваний при экологической
патологии 108

Гастроэнтерология

- Горбань В.В., Арзуманян К.А.,
Костюлина М.Ю., Михайленко Д.А.,
Хвостикова И.С., Шкоркина Е.Д.
Семаглутид: воздействие на пищевое
поведение 115

- Потапов А.С., Пушкарева А.Е.,
Винокурова А.В., Прохоренкова М.О.,
Красновидова А.Е.
Применение упадацитиниба
у ребенка с рефрактерным
течением язвенного колита 124

Эндокринология

- Кононова Ю.А., Бабенко А.Ю.,
Бреговский В.Б.
Пациент и глюкометр: как можно
улучшить самоконтроль гликемии? 130

- Кононенко И.В., Смирнова О.М.
Ситаглиптин – ведущий препарат в лечении
сахарного диабета 2-го типа,
проверенный временем 138

- Суплотова Л.А., Тилкиан А.Ш.
Сверхбыстрые инсулины:
фармакологические свойства
и их влияние на клинические аспекты. . 146

- Долгих Ю.А., Булгакова С.В., Шаронова Л.А.,
Косарева О.В., Тренева Е.В., Мерзлова П.Я.,
Курмаев Д.П.
Нарушение функции щитовидной
железы при беременности:
когда и кого лечить? 156

- Некрасов А.И., Починка И.Г., Стронгин Л.Г.,
Орлинская Н.Ю., Луговая Л.А.,
Малышева Е.С., Воловатова И.Н.
Клинико-патогенетические особенности
тиреопатий постковидного периода ... 164

- Носков С.М., Кокшарова Е.О., Арефьева А.Н.,
Банко В.В., Матвиенко Ю.Д., Макаренко Е.А.,
Драй Р.В.
Первый биоаналог инсулина лизпро
сверхбыстрого действия: результаты
двойного слепого рандомизированного
клемп-исследования 174

Офтальмология

- Сурнина З.В., Аверич В.В.
Структурные изменения роговицы и слезной
пленки при кератоконусе, ассоциированном
с синдромом сухого глаза, на фоне
использования оптической коррекции
и слезозаместительной терапии 182

- Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В.
Противовоспалительное лечение
конъюнктивитов на фоне
шигеллеза и хламидиоза:
клинические наблюдения 191

- Нарбут М.Н., Сурнина З.В.,
Можаровская М.В.
Клинический случай манифестации
токсического кератита на фоне
интоксикации витамином А 197

- Разумова И.Ю., Сурнина З.В., Годзенко А.А.,
Агаева Л.М., Юсеф Ю.Н.
Особенности воспалительного
поражения глаз при аутоиммунных
ревматических заболеваниях
(клинические наблюдения) 203

Нефрология/урология

- Марасаев В.В., Шорманов И.С.,
Жигалов С.А., Соловьев А.С., Бакина О.В.,
Белова К.Ю., Ершова О.Б.
Эффективность и безопасность
применения эпозина бета
у пациентов на диализе 209

Педиатрия

- Потекаев Н.Н., Касихина Е.И.,
Бишарова А.С., Острецова М.Н.,
Толстогузова Э.В., Жукова О.В., Фасахова Р.Р.
Чесотка у детей: современные
особенности эпидемиологии,
клиники и диагностики 216

- Курмачева Н.А., Черненко Ю.В.,
Андреева А.Н., Нуралиев Г.Р.,
Петрушин М.А., Шаипов И.Р.
Анализ потребления йода
в организованном питании
дошкольников и школьников
г. Саратова 225

Гинекология

- Карахалис Л.Ю., Воронкова В.В.,
Жигаленко А.Р., Халафян А.А.,
Акиншина В.А.
Влияние скрытого дефицита железа
на количество и качество ооцитов
в программах вспомогательных
репродуктивных технологий 233

- Борисова Л.И., Целкович Л.С., Балтер Р.Б.,
Ибрагимова А.Р., Иванова Т.В.,
Котельникова Н.А.
Эффективность лучевой диагностики
в дифференциации источника тазовой
боли у гинекологических больных 242

Практика

- Казакова А.В., Каторкина Е.С.,
Колсанов А.В., Каторкин С.Е.
Пропалс тазовых органов: современные
стратегии диагностики и лечения 248

- Константинова Е.В., Троицкая А.А.,
Хорошилова Е.Е., Бадаев К.А.,
Денисова С.О., Щербачев А.Д.,
Черников А.О., Рахими Н.А.
Информированность, дислипидемия
и особенности терапии статинами
у пациентов с острым коронарным
синдромом 261

- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю.
Коморбидность болезней органов
дыхания и заболеваний пародонта 270

Content

News, discoveries and events

- Minushkin O.N.
Modern therapeutic nutrition
in clinical practice 9

Cardiology

- Kochetkova E.K., Astapovskii A.A.,
Kulagina N.P., Drozdov V.N., Melkonyan G.G.,
Serebrova S.Yu., Shikh E.V.
The level of factor X coagulation
and the risk of adverse reactions
during treatment with rivaroxaban
and apixaban in patients with
non-valvular atrial fibrillation 16
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E.
Are there any benefits from prescribing
a cardiac cytoprotector to enhance the quality
of life in patients with coronary
heart disease and chronic heart failure? .. 24
- Chulkov V.S., Nikolenko E.S., Nikolaeva V.D.,
Minina E.E., Chulkov V.L.
Antihypertensive therapy in pregnant
women with chronic hypertension 34
- Kopylova V.S., Boronovskiy S.E., Sokolova L.P.,
Mashkovtseva E.V., Nartsisov Ya.R.
Metabolic therapy in the treatment
of cardiovascular diseases 46

Dermatology

- Matushevskaya E.V., Ivanova M.A.,
Shevchenko A.G., Svirshchevskaya E.V.
Clinical and epidemiological aspects
and modern approaches to the treatment
of pityriasis versicolor 57
- Kovaleva Ju.S., Komkina N.G.
Psoriasis of a pilar part of the head –
pathogenetic therapy 69

Neurology

- Pizov N.A., Baranova N.S.
Cardioembolic stroke and endothelial
dysfunction in men aged between
30 and 50 years 78
- Esin R.G., Esin O.R., Erkinova D.E.
Insomnia is an factor aggravating
the course of cardiovascular diseases:
modern understanding of the problem
and ways of solution 85

Pulmonology, otorhinolaryngology

- Kniajeskaia N.P., Safoshkina E.V.,
Kameleva A.A., Belevsky A.S., Anaev E.Kh.
Omalizumab as the first drug of genetically
engineered biological therapy:
New expectations and relevance
of use in bronchial asthma 92
- Starostina L.S., Karzhavina L.I.
The validity of the early use of combined
mucoactive drugs in respiratory infections
in children 101

Allergology

- Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Onopriev V.V.,
Batrakova L.V.
The frequency and features of allergic
diseases in environmental pathology ... 108

Gastroenterology

- Gorban V.V., Arzumanyan K.A.,
Kostyulina M.Yu., Mikhaylenko D.A.,
Khvostikova I.S., Shkorkina E.D.
Semaglutide: effects on eating
behavior 115
- Potapov A.S., Pushkareva A.E.,
Vinokurova A.V., Prokhorenkova M.O.,
Krasnovidova A.E.
Use of upadacitinib in a child
with refractory ulcerative colitis 124

Endocrinology

- Kononova Yu.A., Babenko A.Yu.,
Bregovskiy V.B.
Patient and glucometer: how can glucose
self-monitoring be improved? 130
- Kononenko I.V., Smirnova O.M.
Sitagliptin is a time-tested leading drug
in the treatment of type 2 diabetes 138
- Suplotova L.A., Tilkiyan A.Sh.
Ultrafast-acting insulin: pharmacological
properties and their impact on clinical
aspects 146
- Dolgikh Yu.A., Bulgakova S.V., Sharonova L.A.,
Kosareva O.V., Treneva E.V., Merzlova P.Ya.,
Kurmaev D.P.
Thyroid dysfunction during pregnancy:
when and whom to treat? 156
- Nekrasov A.I., Pochinka I.G., Strongin L.G.,
Orlinskaya N.Yu., Lugovaya L.A.,
Malysheva E.S., Volovatova I.N.
Clinical and pathogenetic features
of thyropathies diagnosed during
the post-COVID-19 period 164
- Noskov S.M., Arefeva A.N., Banko V.V.,
Koksharova E.O., Matvienko Yu.D.,
Makarenko I.E., Drai R.V.
The first biosimilar of ultra-rapid insulin
lispro: results of a double-blind randomised
clamp study 174

Ophthalmology

- Surnina Z.V., Averich V.V.
Structural changes in the cornea and tear
film in keratoconus associated with
dry eye syndrome on the background
of the use of optical correction
and tear replacement therapy 182
- Safonova T.N., Zaitseva G.V.
Anti-inflammatory treatment of conjunctivitis
against the background of shigellosis
and chlamydia: clinical observations 191

- Narbut M.N., Surnina Z.V., Mozharovskaya M.V.
Clinical case of manifestation of toxic
keratitis with vitamin A intoxication 197

- Razumova I.Yu., Surnina Z.V., Godzenko A.A.,
Agaeva L.M., Yusef Yu.N.
Features of inflammatory eye damage
in autoimmune rheumatic diseases
(clinical observations) 203

Nephrology / Urology

- Marasaev V.V., Shormanova I.S., Zhigalov S.A.,
Soloviev A.S., Bazhina O.V., Belova K.Yu.,
Ershova O.B.
Efficacy and safety of epoetin beta
in dialysis patients 209

Pediatrics

- Potekaev N.N., Kasikhina E.I., Bisharova A.S.,
Ostretsova M.N., Tolstoguzova E.V.,
Zhukova O.V., Fasakhova R.R..
Scabies in children: modern features
of epidemiology, clinical presentation
and diagnosis 216
- Kurmacheva N.A., Chernenkov Yu.V.,
Andreeva A.N., Nuraliev G.R., Petrushin M.A.,
Shaipov I.R.
Analysing iodine intake of Saratov
children preschool and school meals ... 225

Gynecology

- Karakhalis L.Yu., Voronkova V.V.,
Jhigalenko A.R., Khalafyan A.A., Akinshina V.A.
Influence of iron levels on the quantity
and quality of oocyte in assisted reproductive
technology programs 233
- Borisova L.I., Tselkovich L.S., Balter R.B.,
Ibragimova A.R., Ivanova T.V., Kotelnikova N.A.
The effectiveness of radiation diagnostics
in differentiating the source of pelvic pain
in gynecological patients 242

Practice

- Kazakova A.V., Katorkina E.S., Kolsanov A.V.,
Katorkin S.E.
Pelvic organ prolapse: modern diagnostic
and treatment strategies 248
- Konstantinova E.V., Troitskaya A.A.,
Khoroshilova E.E., Badaev K.A., Denisova S.O.,
Shcherbatsevich A.D., Chernikov A.O.,
Rahimi N.A.
Awareness, dyslipidemia and features
of statin therapy in patients with acute
coronary syndrome 261
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu.
Comorbidity of respiratory diseases
and periodontal diseases 270

Современное лечебное питание в клинической практике

О.Н. Минушкин, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Modern therapeutic nutrition in clinical practice

Oleg N. Minushkin, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Настоящее сообщение представляет результаты симпозиума, проведенного в рамках XXXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», проходившего 15–18 апреля 2024 г. в Москве. Участниками симпозиума «Лечебное питание» были О.Н. Минушкин, Т.Л. Пилат, Л.В. Масловский, И.В. Зверков, А.Е. Евсиков, Ю.Г. Кузнецова, В.С. Иневатова; сопредседателями – О.Н. Минушкин и Т.Л. Пилат. На симпозиуме были освещены основные этапы развития отечественного лечебного питания, изложены основные требования и определено место лечебного питания в общей структуре лечения гастроэнтерологических больных. Представлены основные формы современных диет и лечебных продуктов, содержащих биологически активные компоненты, усиливающие эффекты фармакотерапии. Представлены материалы, характеризующие роль лечебного питания в терапии конкретных нозологических форм: хронического гастрита, острого и обострения хронического панкреатита, определено место лечебного питания в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*, а также его детоксикационный эффект у пациентов, страдающих заболеваниями из группы метаболического синдрома и у онкологических больных. Целями и задачами симпозиума было представить результаты использования лечебного питания в терапии некоторых распространенных хронических неинфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта: хронического гастрита, хронического панкреатита, при онкологических заболеваниях, влияние применения лечебного питания при эрадикации *H. pylori*. Значимым аспектом представленных материалов является то, что лечебное питание было рассмотрено с позиции влияния на патогенетические звенья указанных нозологий, что важно, так как конгресс посвящен лекарствам.

ВВЕДЕНИЕ

Лечебное питание (ЛП) – это питание, которое по химическому составу, энергетической ценности, технологии приготовления и режиму использования адаптировано к клинко-патогенетическим особенностям и стадиям заболеваний¹.

До 2003 г. в РФ использовались номерные столы (НС), созданные М.И. Певзнером и усовершенствованные А.А. Покровским. Основная цель их использования заключалась в создании функционального покоя желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при котором усиливались ожидаемые фармакотерапевтические эффекты. Приказ Минздрава России №330, отменяющий НС, был издан 5 августа 2003 г. Несмотря на это, НС продолжают изучаться в медицинских институтах, использоваться в практической деятельности и медицинской литературе. Приказом №1008н от 23 сентября 2020 г. были приняты 5 новых диет²:

- 1) основной (базисный) вариант стандартной диеты;
- 2) вариант механически и химически щадящей диеты;
- 3) высококалорийный вариант диет (с повышенным количеством белка);
- 4) вариант низкокалорийной диеты (с низким количеством белка);

5) специальные диеты (аглютиновая диета, диета при сахарном диабете и др.).

Это дало основание **О.Н. Минушкину** выделить и представить на симпозиуме этапы динамики взглядов на ЛП:

■ 1-й этап – 1920-е – 2003 г.:

- создание НС (М.И. Певзнер);
- совершенствование НС (А.А. Покровский);
- создание отделения ЛП Центрального института усовершенствования врачей;
- создание клиники ЛП при Институте питания Минздрава СССР;

■ 2-й этап – с 2003 г. по настоящее время:

- приказ Минздрава России №330 от 05.08.2003 г.:
 - отмена НС;
 - внедрение 5 вариантов стандартных диет и патогенетически обоснованных рекомендаций по их использованию в лечении пациентов с заболеваниями ЖКТ.

Второму этапу – внедрению новых взглядов на ЛП и его применению в конкретных клинических ситуациях – и посвящен настоящий симпозиум.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА СИМПОЗИУМЕ МАТЕРИАЛАХ

I. В сообщении **О.Н. Минушкина** и др., кроме представленных этапов развития ЛП в РФ, приведены 5 новых вариантов диет (стандартных), которые необходимо внедрять в лечебную практику. Основное отличие

¹ Положение о порядке оценки эффективности диетических специализированных продуктов питания для детей, беременных и кормящих женщин, биологически активных добавок к пище. М.: ГУ НИИ питания РАМН; 2008.

² <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=372061&ysclid=lyqsq7k-wbx95404429>

новых диет от НС заключается в обосновании их влияния на патогенез заболеваний.

Также приведены основные требования к диетотерапии при заболеваниях ЖКТ:

- Контроль энергетической ценности рациона, количества и качественного состава белков, жиров, углеводов, пищевых волокон, содержания витаминов, макро- и микроэлементов, соответствующих индивидуальным потребностям пациентов с учетом нарушенных процессов пищеварения.
- На всех этапах лечения (стационарном, санаторном, амбулаторном) диетотерапия должна быть дифференцированной в зависимости от характера, тяжести течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.
- Индивидуализация диетотерапии с учетом энергетических и пластических потребностей организма, состава тела, особенностей пищевого и метаболического статуса пациентов с заболеваниями системы пищеварения.
- Оптимизация химического состава и энергетической ценности диеты за счет включения в рацион диетических (лечебных) пищевых продуктов, специализированных продуктов, смесей для энтерального питания и биологически активных добавок к пище.

Помимо основных требований к вариантам диет, приведена информация об использовании специализированных продуктов ЛП – с механическим и химическим щажением при заболеваниях ЖКТ. Такие продукты выпускает компания «Леовит». В состав продуктов ЛП входят биологически активные компоненты лекарственных растений, нормализующие аппетит, улучшающие желудочную секрецию, всасывание питательных веществ и пищеварение в целом. В то же время они влияют на иммунную систему, репаративные процессы слизистой оболочки, восстанавливают местные механизмы нервной и эндокринной регуляции. Состав продуктов ЛП и их функциональная активность представлены в *таблице*.

Приведенный состав специализированных продуктов определяет их преимущества:

- высокая функциональная активность;

- возможность длительного использования без существенных побочных эффектов, совместимость с фармакотерапией и различных специализированных продуктов между собой;
- содержание в продуктах питания компонентов с мягким, щадящим и широким спектром действия;
- оптимальный состав;
- возможность употребления в любых условиях;
- легкость приготовления;
- возможность комбинировать с другими разрешенными продуктами в составе диет.

Все вышеизложенное позволяет надеяться, что ЛП займет патогенетическую нишу в лечении гастроэнтерологических больных.

Мы использовали специализированное диетическое ЛП и профилактическое питание ЛЕОВИТ GASTRO в лечении следующих нозологий.

I. Терапия больных хроническим гастритом [1].

В качестве основной нозологии был избран рефлюкс-гастрит, повреждающим агентом в патогенезе которого является дуоденальный рефлюктат, содержащий желчные кислоты и ферменты поджелудочной железы. Изучены 40 пациентов, преобладали женщины (22 : 18), средний возраст – 46,5 года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – основная, пациенты которой наряду со стандартным лечением получали ЛП, 2-я группа – контрольная, пациенты которой помимо стандартной фармакотерапии получали 2-й вариант стандартной диеты (щадящую). Общая продолжительность лечения составила 4 нед. Оценено влияние на сопутствующие клинические проявления и морфоэндоскопические показатели. Прием специализированных лечебных продуктов питания ЛЕОВИТ в течение месяца оказался эффективным у 80% пациентов в купировании клинических проявлений: боль или тяжесть в животе, тошнота и вздутие, которые можно отнести к основной патологии, а изжога, отрыжка воздухом, послабление стула и запор, скорее всего, относятся к функциональным, так как частота их встречаемости и купирование в 100% случаев свидетельствуют об этом. Исследования

● **Таблица.** Состав специализированных продуктов

Наименование продукта	Основные ингредиенты	Дополнительные функциональные компоненты (в том числе растительные экстракты, биологически активные вещества)
Кисель «Желудочный нейтральный». Кисель желудочный с 12 мес.	Яблоки, тыква, морковь, овес	Экстракты зверобоя, прополиса, родиолы розовой, мяты перечной, куркума, пищевые волокна
Каша овсяная с травами и семенем льна	Овес, семена льна, молоко сухое	Витамин С, ниацин, пантотеновая кислота, Е, В6, рибофлавин, тиамин, В12, фолатин, биотин, цинк, экстракты зверобоя, граната, тысячелистника, аира, ромашка аптечная, мелисса лекарственная, хлорофилл, куркума, пищевые волокна, стевия
Суп-пюре овощной с травами и овсянкой	Картофель, тыква, морковь, овес, абрикосы, яблоки, молочный белок	Витамин С, ниацин, пантотеновая кислота, Е, В6, рибофлавин, тиамин, В12, фолатин, биотин, цинк, экстракты родиолы розовой, прополиса, девясила, зверобоя, барбариса, мелисса лекарственная, укроп, куркума
Коктейль белково-облепиховый	Молочный белок, овес, облепиха	Витамины А, С, ниацин, пантотеновая кислота, Е, В6, рибофлавин, тиамин, В12, фолатин, биотин, цинк, экстракты зверобоя, девясила, подорожник, куркума, стевия, пищевые волокна
Набор «Лечебное питание при болезнях ЖКТ»	Картофель, тыква, морковь, овес, абрикосы, яблоки, молочный белок, семена льна, молочный белок, облепиха	Экстракты родиолы розовой, прополиса, девясила, мяты перечной, зверобоя, барбариса, граната, тысячелистника, аира, подорожник, ромашка аптечная, мелисса лекарственная, укроп, куркума, пищевые волокна, витамины С, ниацин, пантотеновая кислота, Е, В6, рибофлавин, тиамин, В12, фолатин, биотин, цинк

не выявили каких-либо явлений непереносимости и побочных эффектов. Показано, что переносимость лечения была хорошей. Результаты исследований общего анализа крови (показатели гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, моноцитов и скорости оседания эритроцитов) в динамике лечения продуктами питания ЛЕОВИТ не показали достоверных изменений, что является показателем отсутствия токсического действия и развития аллергических реакций. Это подтверждается и результатами исследования биохимических показателей в динамике лечения. Биохимические показатели крови в динамике лечения специализированными продуктами питания ЛЕОВИТ достоверных различий не показали, при этом в пределах нормальных показателей прослеживается тенденция к их снижению. Согласно данным эзофагогастродуоденоскопии, критерием эффективности использования специализированного ЛП ЛЕОВИТ явилось снижение и купирование воспаления слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов. По результатам анализа кала на дисбактериоз кишечника у пациентов, курса диеты с механическим и химическим щажением ЛЕОВИТ GASTRO улучшает показатели нормофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, *Escherichia coli* – типичных и лактазонегативных), нормализует уровень условно-патогенных и устраняет патогенные бактерии (в том числе *Staphylococcus aureus*). Результаты исследования и лечения позволили сделать следующие выводы.

1. Включение в комплекс лечения больных хроническим рефлюкс-гастритом продуктов питания ЛЕОВИТ по сравнению с пациентами, использующими щадящую диету, оказалось более эффективным в **купировании морфоэндоскопических и клинических проявлений, формируемых нарушенной моторикой (пищевод, желудок и двенадцатиперстная кишка)**.

2. Эффективность лечения в значительной степени связана **со снижением содержания желчи в рефлюкate (уменьшение токсического воздействия)**.

3. Быстрота и разница в динамике морфоэндоскопических, морфологических компонентов и компонентов воспалительной инфильтрации связаны с противовоспалительным эффектом продуктов питания ЛЕОВИТ GASTRO, о чем свидетельствует **купирование дисбиоза и нормализация воспалительных маркеров**.

4. В купировании функциональных расстройств (вздутие живота, расстройства стула) в одинаковой степени **эффективны и продукты ЛЕОВИТ GASTRO, и щадящая диета**.

II. Влияние специализированного пищевого продукта диетического ЛП и профилактического питания кисель «Поджелудочный» в терапии больных хроническим панкреатитом (ХП) [2].

Изучены 40 пациентов с умеренно выраженным обострением ХП, которые были разделены на 2 группы: 1-я (основная) – 20 пациентов, которые кроме стандартной фармакотерапии получали специализированный пищевой продукт диетического ЛП и профилактического питания кисель «Поджелудочный» 2 раза в день по 20 г, и 2-я (контрольная) – 20 пациентов, которые получали стандартную фармакотерапию и щадящую диету.

Продолжительность лечения составила 4 нед. В исследовании преобладали мужчины (12 : 8 и 11 : 9 по группам соответственно), средний возраст – 51,2 года. Этиологически преобладали алкогольный и билиарнозависимый панкреатит – 22 и 13 пациентов соответственно. Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы.

1. Добавление специализированного пищевого продукта для диетического ЛП и профилактического питания киселя «Поджелудочного» к базисной терапии больных ХП приводит к достоверному **уменьшению сроков купирования** чувства горечи, тошноты, тяжести в животе, чувства быстрого насыщения, метеоризма (5–8 против 10–14 дней); **достоверному уменьшению интенсивности** тошноты и отрыжки.

2. Добавление специализированного пищевого продукта для диетического ЛП и профилактического питания киселя «Поджелудочного» к базисной терапии больных ХП приводит к **достоверному снижению частоты и сроков купирования болей в кишечнике, достоверному улучшению консистенции** стула. К окончанию терапии оформленный стул имели 95% пациентов основной и 70% пациентов контрольной группы ($p \leq 0,05$).

3. При использовании киселя «Поджелудочный» отмечено **достоверное уменьшение уровней гамма-глутамилтрансферазы и С-реактивного белка (СРБ)**, в то время как в контрольной группе наблюдалось изолированное снижение СРБ, что свидетельствует не только о метаболическом, но и противовоспалительном эффекте.

4. Базисное лечение с использованием киселя «Поджелудочный» сопровождается **нормализацией размеров всей поджелудочной железы** по данным ультразвукового исследования, в отличие базисной терапии, которая приводит к уменьшению размеров только головки поджелудочной железы, что сокращает сроки лечения.

5. Продукт хорошо переносится, характеризуется отличными (75%) и хорошими (25%) органолептическими свойствами и может быть рекомендован к активному использованию в лечении больных ХП.

III. Влияние специализированного диетического ЛП и профилактического питания ЛЕОВИТ GASTRO на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* [3].

■ Характеристика пациентов: изучены 42 больных хроническим гастритом, ассоциированным с персистенцией *H. pylori*, возраст – 18–80 лет.

■ Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (основная) – 22 пациента, 12 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 48,8 года; 2-я (контрольная) – 20 пациентов, 12 мужчин и 8 женщин, средний возраст – 50,9 года.

■ Схема эрадикации: омез 40 мг, клацид 1000 мг, амоксициллин 2000 мг в течение 14 дней.

■ Основная группа также получала ЛП ЛЕОВИТ НУТРИО.

Полученные результаты эрадикационного лечения позволили сделать следующие выводы:

1. **Успешная эрадикация НР-инфекции в слизистой оболочке желудка отмечена у 92%** пациентов основной группы против 80% пациентов контрольной (данные достоверны).

2. Небольшой межгрупповой разрыв в эффективности эрадикации подчеркивает, что основными компонентами

эрадикационного лечения являются антибиотики, а диетическая компонента носит вторичный характер (составляет 12%). Это важное положение, так как в последующем это **может быть использовано в профилактике вторичных заражений**, а продуктовая профилактика в социальном и психологическом аспекте всегда предпочтительнее лекарственной.

3. **Полученная разница в данных морфоэндоскопического исследования** обусловлена тем, что признаки гастрита стали носить очаговый характер по сравнению с контрольной группой.

4. **Переносимость** проведенного эрадикационного лечения, в том числе с диетическими продуктами, **хорошая**. Осложнений зафиксировано не было.

5. Динамика СРБ (по разнице в группах) свидетельствует о том, что ЛП вносит свою долю и в **противовоспалительный эффект лечения**.

Общее заключение по использованию продуктов ЛП при хронических заболеваниях ЖКТ: лечение пациентов гастроэнтерологического профиля с включением продуктов ЛП (предлагаемых фирмой «Леовит») влияет на патогенез заболеваний и может рассматриваться как патогенетическое.

II. Второе сообщение симпозиума (Т.Л. Пилат) было посвящено эффективности ЛП при метаболическом синдроме (МС). В нем было дано определение МС, который включает группу заболеваний, объединенных генетическими или приобретенными расстройствами метаболизма жиров и углеводов, ведущих к формированию следующих конкретных нозологий [4]:

- центральное (абдоминальное) ожирение,
- сахарный диабет 2-го типа,
- артериальная гипертензия,
- ишемическая болезнь сердца,

- стеатоз (стеатогепатит) печени,
- фиброз, цирроз печени,
- холестероз желчного пузыря,
- подагра (гиперурикемия).

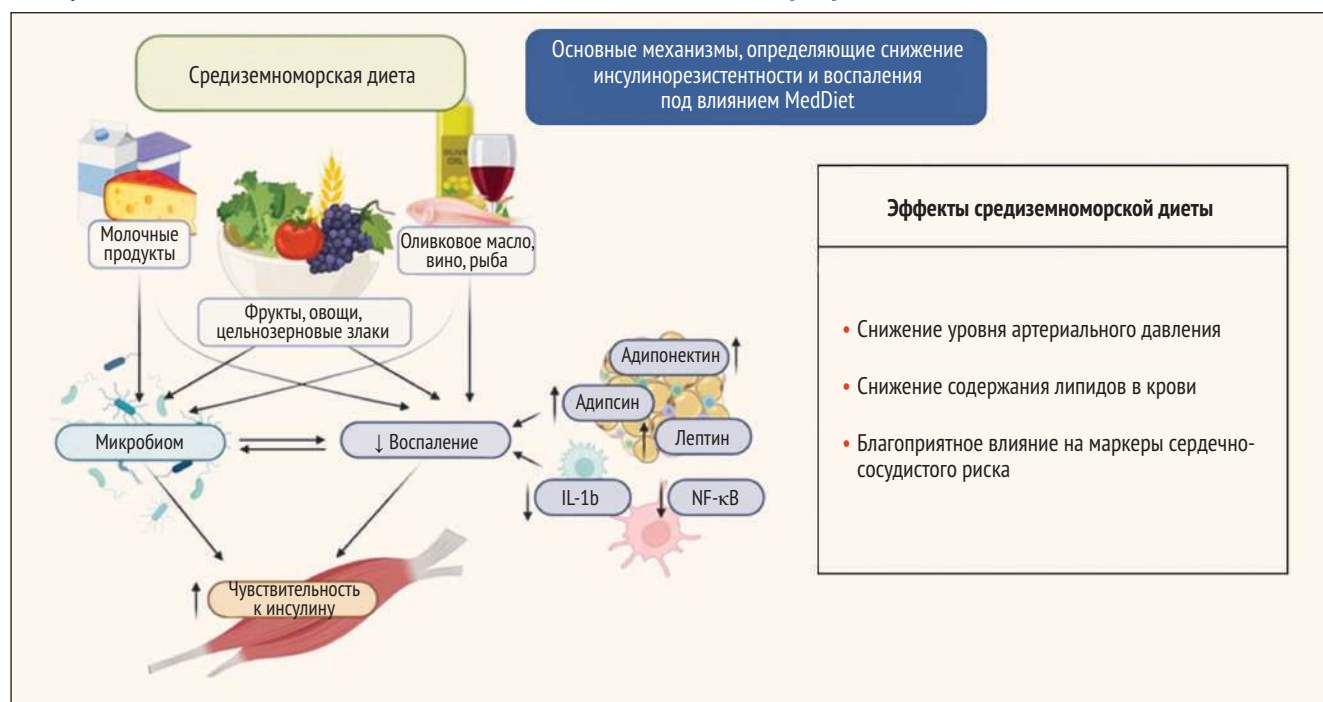
В сообщении приводятся данные эпидемиологии, согласно которым МС страдают 1,4 млрд взрослых, ожирением – 1,9 млрд, в связи с чем снижение массы тела (МТ) является ведущим направлением в лечении данной группы пациентов, обеспечивая коррекцию углеводного и липидного обмена. Из существующих на сегодняшний день и используемых диет предпочтение при данной патологии отдается средиземноморской диете, клинические эффекты которой представлены на *рис. 1* [5, 6].

Проведены многоцентровые рандомизированные клинические исследования программ «Худеем за неделю» (средиземноморский тип питания) «Очищение», «Средиземноморская диета», «Традиционная с мясом», «Снижение веса», «Снижение веса и холестерина», «Вегетарианская», DETOX и продуктов, входящих в их состав в ведущих клиниках РФ, в которых участвовали 720 человек с диагнозами МС, ожирения 1, 2 и 3-й степени, неалкогольной жировой болезни печени.

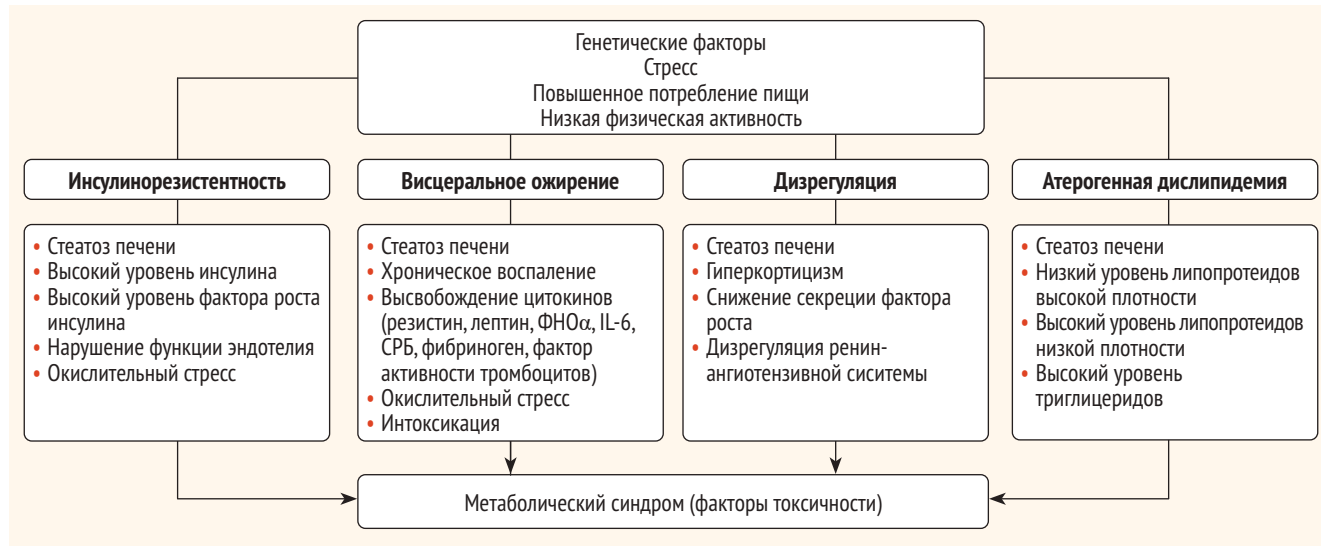
Задачи, решаемые программой питания «Худеем за неделю»:

- 1) обеспечение суточной потребности в макро- и микронутриентах;
- 2) поддержка кратности питания (4–5 раз в день);
- 3) снижение калорийности питания на 500–1500 ккал;
- 4) формирование привычки правильного питания;
- 5) обеспечение разнообразия в питании;
- 6) поддержание чувства насыщения;
- 7) 2,5–3 л готовой еды;
- 8) уменьшение объема потребления пищи;
- 9) снижение тяги к сладкому.

● **Рисунок 1.** Эффекты и механизмы действия средиземноморской диеты [5, 6]



● **Рисунок 2.** Патогенез метаболического синдрома и факторы токсичности [7]



Обследования показали аналогичные результаты независимо от вида программ питания и входящих в них продуктов:

- 1) снижение МТ после употребления питания в течение 14 дней до $4,7 \pm 0,7$ кг;
- 2) снижение индекса МТ до $1,7$ кг/м²;
- 3) снижение жировой МТ до 6% от исходной;
- 4) снижение аппетита – 100%;
- 5) уменьшение (в среднем) объема талии – на 3,7 см, живота – на 4,3 см, бедер – на 1,5 см;
- 6) снижение повышенного артериального давления: систолического – на 8–15%, диастолического – на 7%;
- 7) снижение уровня общего холестерина на 12–17%, триглицеридов – на 17–22%, липопротеинов низкой плотности – на 9–17%, уровня атерогенности – на 8%;
- 8) снижение повышенного уровня глюкозы в крови на 4–10%;
- 9) увеличение работоспособности и физической активности;
- 10) уменьшение и устранение отеков;
- 11) нормализация стула в 93–100% случаев.

Даны рекомендации для дополнительного питания, что позволяет обеспечить плавное снижение МТ и стабильный результат. Таким образом, специализированные диетические и профилактические программы питания «Худеем за неделю» (средиземноморский тип питания) «Очищение», «Средиземноморская диета», «Традиционная с мясом», «Снижение веса», «Снижение веса и холестерина», «Вегетарианская», DETOX можно рекомендовать при МС, ожирении и неалкогольной жировой болезни печени.

Вторым не менее важным компонентом, с которым приходится считаться и на который необходимо воздействовать, в том числе и диетическими мероприятиями, является фактор токсичности. Его патогенез представлен на *рис. 2* [7], который демонстрирует факторы патогенеза и токсичности. И те, и другие могут быть рассмотрены с позиции фармакологических мишеней. Нутриентами, необходимыми для поддержки системы детоксикации, являются антиоксиданты, коферменты

и кофакторы 1-й и 2-й фазы метаболизма токсинов. Их применение уменьшает или предотвращает токсические эффекты, а при уже развившейся интоксикации приводит к детоксикации. Надо учитывать, что жировая ткань является депо токсинов, и процесс похудения всегда сопровождается определенным симптомокомплексом, характерным для интоксикации: повышенная утомляемость, головные боли, слабость, потливость, зябкость.

Комплексная программа питания DETOX способствует:

- 1) снижению МТ в среднем на 4,5 кг (при употреблении программы в течение 15 дней);
- 2) снижает уровень мембранотоксичных продуктов липопероксидации и увеличивает общую антиоксидательную активность на 15,8%, ускоряет выведение тяжелых металлов (свинца – на 16%, кобальта – на 55%, меди – на 30%, никеля – на 10%);
- 3) оказывает гепатопротекторное действие, снижает аланинаминотрансферазу (АЛТ) на 13,5% и аспартатаминотрансферазу (АСТ) на 11,1%, снижает уровень холестерина в крови на 11%, снижает уровень глюкозы в крови на 10%;
- 4) улучшает барьерную функцию кожи: увеличивает гидратантность кожи в 1,27 раза, содержание липидов – в 1,23 раза при снижении уровня pH в 1,15 раза;
- 5) повышает жизненную энергию, улучшает работоспособность и настроение, снижает чувство усталости;
- 6) нормализует сон, уменьшает метеозависимые болевые ощущения в суставах;
- 7) снижает аппетит, повышает жизненный тонус.

Таким образом, в сообщении, посвященном МС, рассмотрены некоторые механизмы патогенеза данной патологии и показано влияние на них ЛП. При этом следует отметить, что на отдельные компоненты МС можно воздействовать исключительно посредством ЛП.

III. Третье сообщение симпозиума было посвящено детоксикационному питанию при онкологических заболеваниях и было доложено **Т.Л. Пилат**, так как настоящий симпозиум предназначен преимущественно для врачей общей практики – терапевтов, гастроэнтерологов, диетологов.

● **Рисунок 3.** Общие клинические симптомы интоксикационного синдрома

Общие клинические симптомы интоксикационного синдрома

- Повышенная утомляемость, раздражительность, нервозность
- Периодические головные боли
- Слабость, потливость, зябкость
- Снижение масса тела
- Нарушение сна
- Анемия
- Отвращение к пище
- Повышение газообразования в кишечнике, запоры или поносы
- Бледность кожных покровов и слизистых
- Неприятный запах изо рта, горечь во рту, обложенный язык
- Кожные заболевания: дерматит, сыпь, угри, экзема, сухость кожи
- Аллергические реакции, зуд, жировики
- Гипертоническая и гипотоническая болезнь
- Неприятный запах тела
- Снижение иммунитета
- Депрессия
- Нарушения памяти и др.

В сообщении было указано, что онкологические больные имеют высокий уровень интоксикации, обусловленный токсичностью опухоли, стрессом, воспалением, химио- и лучевой терапией. Представлены общеклинические симптомы интоксикации (рис. 3). Основы современного подхода к детоксикации организма с применением ЛП были разработаны благодаря клиническим исследованиям эффективности и безопасности продуктов, используемых с целью нутритивной поддержки.

Для применения в онкологической практике разработаны три продукта ЛЕОВИТ ONCO: коктейль белковый детоксикационный, напиток детоксикационный, коктейль белковый восстанавливающий. Продукты ЛЕОВИТ ONCO могут быть использованы в качестве энтерального и перорального питания (замена одного и более приемов пищи) и в дополнение к пероральному питанию. При наличии препятствий для прохождения пищи, симптомов раздраженной кишки, энтеропатий различного генеза, мукозитов щадящую диету пациентам обеспечивает применение эмульсионной формы готового питания. Продукты линии ЛЕОВИТ ONCO можно рекомендовать при сахарном диабете 2-го типа, содержащие в одной порции: белковые коктейли (сухая смесь) – 0,75 хлебной единицы (ХЕ), детоксикационный напиток – 1,5 ХЕ, белковые коктейли (жидкая форма) – 1,5 ХЕ. Детям с 3 лет предназначена жидкая форма продукта, с 12 лет – сухая смесь.

Клинические исследования специализированных продуктов питания ЛЕОВИТ ONCO проводились на базе государственных учреждений здравоохранения. В онкологическом отделении опухолей головы и шеи Национального исследовательского центра оториноларингологии наблюдались 40 пациентов с раком гортани IV стадии T4aN0M0, которые были разделены на две группы: основную, получавшую нутритивную поддержку ЛЕОВИТ ONCO, и группу сравнения без нутритивной поддержки ЛЕОВИТ ONCO в процессе лечения. Пациентам проводилось комплексное лечение: полихимиотерапия, хирургия, лучевая терапия. Для оценки эффективности ЛП ЛЕОВИТ ONCO проводили общее клиническое обследование, лабораторные анализы.

В отделении физиотерапии клиники Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования в исследование были включены 202 пациентки с раком молочной железы I–III стадии: IB стадии (T0,N1mic,M0), IIA стадии (T0,Ш,M0; T1,N1,M0; T2,N0,M0), IIB стадии (T2,N1,M0; T3,N0,M0), IIIA стадии (T3,N1,M0,

T1-2,N2,M0), рандомизированные на 3 группы: пациенты основной группы получали нутритивную поддержку ЛЕОВИТ ONCO, в группе сравнения пациенты проходили курс реабилитации без ЛП, а группа контроля не получала медицинскую реабилитацию. Курс реабилитации включал флюктуоризацию, лечебную физкультуру, индивидуальные занятия с медицинским психологом. На этапе адъювантной лучевой терапии рака молочной железы 60 пациенток были разделены на 2 группы: пациентки основной группы получали нутритивную поддержку ЛЕОВИТ ONCO, воздействие низкотемпературной плазмой и общую магнитотерапию, в группе сравнения пациентки проходили курс реабилитации без ЛП.

Исследования применения ЛП проводились в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба у 40 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости с использованием радия хлорида (^{223}Ra) и в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова у 170 пациентов с колоректальным раком. В группе пациентов с детоксикационным питанием аппетит был лучше, отмечалась меньшая потеря МТ, повысилась физическая активность, нормализовался стул и уменьшились боли в горле. Важно, что пациенты этой группы практически не жаловались на тошноту. В основной группе улучшились показатели протеинограммы: повышение уровня общего белка на 11,1 г/л, альбумина – на 6,7 г/л, концентрация С-реактивного белка снизилась на 32%. Кроме того, отмечалось снижение показателей ферментов антиоксидантной защиты печени печеночных ферментов, АСТ – на 29%, АЛТ – на 13%, тогда как в группе сравнения эти показатели снизились на 19 и 11% соответственно. На фоне приема ЛП ЛЕОВИТ ONCO произошло снижение концентрации мочевины, билирубина, холестерина и уровня глюкозы в крови. Анализ динамики показателей перекисного окисления липидов в крови пациентов до и после применения коктейля ЛЕОВИТ ONCO свидетельствовал о повышении общей антиоксидантной активности на 21% и снижении диеновых конъюгатов на 16,9%, карбонилов – на 23,2%.

Выбор зависит от степени интоксикации, степени нарушения функциональной активности органа пищеварения и фазы нарушения метаболизма.

Результаты исследования позволили сформулировать следующие выводы.

1. Интоксикация онкологических больных отягощает течение заболевания и усугубляет их состояние.

2. Лечебное энтеральное питание с детоксикационными свойствами способствует повышению переносимости лечения и улучшению качества жизни онкологических больных при химио- и лучевой терапии.

3. Использование детоксикационного и восстанавливающего энтерального питания ЛЕОВИТ ONCO обеспечивает:

- более высокое усвоение белка при меньшей нагрузке на ЖКТ;
- более выраженное снижение показателей печеночных трансаминаз по сравнению с щадящей диетой;
- снижение токсичной нагрузки на организм;
- более выраженную редукцию жалоб;
- уменьшение побочных эффектов химио-, лучевой терапии и хирургического лечения;
- снижение осложнений;
- ускорение заживления, что влияет на сроки госпитализации и количество повторных обращений.

ОБСУЖДЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Симпозиум «ЛП в клинической практике», проведенный в рамках XXXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», проходившего с 15 по 18 апреля 2024 г. [8], привлек внимание практикующих врачей разных специальностей в первую очередь потому, что изменилась парадигма ЛП: в настоящее время она предполагает участие ЛП в воздействии на определенные звенья патогенеза заболеваний ЖКТ, МС и у онкологических пациентов. Результаты этого воздействия были продемонстрированы в докладах симпозиума и обсуждении представленных материалов (по разделам).

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая парадигма, постулирующая воздействие ЛП, наряду с фармакотерапией, на различные звенья патогенеза заболеваний ЖКТ, МС, онкологии получила клиническое подтверждение. Это обуславливает возможность более активного внедрения ЛП в клиническую практику.



Поступила / Received 01.07.2024
Принята в печать / Accepted 20.07.2024

Список литературы / References

1. Минушкин ОН, Зверков ИВ, Масловский ЛВ, Иневатова ВС, Кузнецова ЮГ, Пилат ТЛ. Современные лечебные диетические продукты питания в комплексной терапии хронического рефлюкс-гастрита, не ассоциированного с HP-инфекцией. *Медицинский совет*. 2023;17(6):126–133. <https://doi.org/10.21518/ms2023-095>.
Minushkin ON, Zverkov IV, Maslovskii LV, Inevatova VS, Kuznetsova YuG, Pilat TL. Modern therapeutic dietary foods in the complex therapy of chronic reflux gastritis, not associated with HP infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):126–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-095>.
2. Минушкин ОН, Пилат ТЛ, Масловский ЛВ, Фролова АА, Буланова МИ, Скибина ЮС и др. Эффективность специализированного лечебного диетического продукта питания в комплексной терапии больных панкреатитом в стадии обострения. *Медицинский совет*. 2023;17(8):87–95. <https://doi.org/10.21518/ms2023-131>.
Minushkin ON, Pilat TL, Maslovskii LV, Frolova AA, Bulanova MI, Skibina YuS et al. The effectiveness of specialized medical dietary food product in the complex therapy of patients with pancreatitis in the acute stage. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-131>.
3. Минушкин ОН, Никитюк ДБ, Пилат ТЛ, Зверков ИВ, Масловский ЛВ, Евсиков АЕ и др. Эффективность введения диетических лечебных продуктов питания в эрадикацию *Helicobacter pylori* у пациентов с хрониче-

ским гастритом. *Медицинский совет*. 2023;17(23):177–185. <https://doi.org/10.21518/ms2023-487>.

4. Минушкин ОН, Масловский ЛВ, Минушкина ЛО. *Метаболический синдром и патология печени*. 2-е изд. М.: ЦГМА; 2022. 68 с.
5. Sood S, Feehan J, Itsiopoulos C, Wilson K, Plebanski M, Scott D et al. Higher Adherence to a Mediterranean Diet Is Associated with Improved Insulin Sensitivity and Selected Markers of Inflammation in Individuals Who Are Overweight and Obese without Diabetes. *Nutrients*. 2022;14(20):4437. <https://doi.org/10.3390/nu14204437>.
6. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731–754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>.
7. Ройтберг ГЕ (ред.). *Метаболический синдром*. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 224 с.
8. XXXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник тезисов (15–18 апреля 2024 г., г. Москва). М.; 2024. 216 с. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-65>.

Уровень фактора X свертывания и риски развития нежелательных реакций при терапии ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Е.К. Кочеткова^{1✉}, kochetkovahelen@yandex.ru, А.А. Астаповский¹, Н.П. Кулагина², В.Н. Дроздов¹, Г.Г. Мелконян^{2,4}, С.Ю. Сереброва^{1,3}, Е.В. Ших¹

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

² Госпиталь для ветеранов войн №3; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4

³ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Ингибиторы Ха-фактора имеют важное значение для пациентов с фибрилляцией предсердий, снижая риск инсульта. Однако уровень непосредственно X фактора в крови у таких пациентов изучен недостаточно.

Цель. Оценить влияние уровня X фактора свертывания крови на риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, принимающих апиксабан и ривароксабан.

Материалы и методы. Исследование включало 102 пациента с фибрилляцией предсердий, принимавших ингибиторы Ха (иХа): 56 – ривароксабан, 46 – апиксабан. Регистрировались нежелательные лекарственные реакции в медицинской документации за время приема препарата. Концентрация X фактора определялась методом фотоколориметрии при помощи реактивов для определения концентрации X фактора – AssaySense Human Factor X (FX) Chromogenic Activity Assay Kit (AssayPro, США).

Результаты. У пациентов, получавших апиксабан, в 32,6% случаев концентрация X фактора была ниже, а у 43,5% пациентов – выше референтных значений. У пациентов, получавших ривароксабан, эти показатели составляли 26,8 и 51,8% соответственно. Всего, по данным медицинской документации, зарегистрировано 37 (36,2%) нежелательных реакций у 29 (28,4%) пациентов, в т. ч. 23 (41,1%) НЛР у 19 (33,9%) пациентов, принимавших ривароксабан, и 14 (30,4%) НЛР у 10 (21,7%) пациентов, принимавших апиксабан. Уровень X фактора статистически значимо был связан с риском инсульта (AUC ROC = 0,720, $p = 0,05$) и малого кровотечения (AUC ROC = 0,735, $p = 0,003$): повышение уровня более 12,6 мкк/мл увеличивало риск инсульта (1,9–74,3; ДИ 95%, $p = 0,034$) в 9,4 раза, а уменьшение до менее 10,5 мкк/мл увеличивало риск кровотечения в 3,2 раза (1,2–8,7; ДИ 95%, $p = 0,021$).

Выводы. Уровень X фактора у пациентов с фибрилляцией предсердий имеет широкий диапазон колебаний. Снижение или превышение им референтных значений может влиять на риск развития малых кровотечений или инсульта соответственно.

Ключевые слова: ПОАК, риск, инсульт, кровотечения, ингибиторы Ха-фактора, осложнения

Для цитирования: Кочеткова ЕК, Астаповский АА, Кулагина НП, Дроздов ВН, Мелконян ГГ, Сереброва СЮ, Ших ЕВ. Уровень фактора X свертывания и риски развития нежелательных реакций при терапии ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет.* 2024;18(13):16–22. <https://doi.org/10.21518/ms2024-312>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The level of factor X coagulation and the risk of adverse reactions during treatment with rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation

Elena K. Kochetkova^{1✉}, kochetkovahelen@yandex.ru, Alexandr A. Astapovskii¹, Natalya P. Kulagina², Vladimir N. Drozdov¹, George G. Melkonyan^{2,4}, Svetlana Yu. Serebrova^{1,3}, Evgenia V. Shikh¹

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

² Hospital for War Veterans No. 3; 4, Startovaya St., Moscow, 129336, Russia

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Xa factor inhibitors are a significant treatment option for patients with atrial fibrillation, as they assist in reducing the risk of stroke. However, there has not been enough research into the levels of X-factor in these patients.

Aim. To assess the impact of blood clotting factor X on the risk of adverse drug events (ADEs) in patients receiving apixaban or rivaroxaban treatment.

Materials and methods. The study involved 102 patients with atrial fibrillation who were administered Xa inhibitors: 56 received rivaroxaban and 46 received apixaban. Adverse drug reactions were documented, which were noted in the patient's medical records during drug administration. The concentration of the X factor was measured using photocolorimetry with reagents designed to determine the concentration of the factor X – AssaySense Human Factor X (FX) Chromogenic Activity Assay Kit (AssayPro, USA).

Results. In patients receiving apixaban therapy, the X factor concentration was lower in 32.6% of cases and in 43.5% of patients, it was higher than the reference value. In contrast, in patients receiving rivaroxaban therapy, these indicators were lower in 26.8% of cases and higher in 51.8% of patients. Overall, according to the medical records, there were 37 adverse reactions in 29 patients, including 23 (41.1%) ADEs in 19 patients (33.9%) receiving rivaroxaban and 14 (30.4%) ADEs in 10 patients (21.7%) taking apixaban. The level of X factor was statistically significantly associated with the risk of stroke, with an AUC ROC of 0.720 and p-value of 0.05, and with minor bleeding, with an AUC ROC of 0.735 and p-value 0.003. An increase in the X factor level above 12.6 µg/mL increased the risk of stroke by 9.4-fold (95% CI: 1.9–74.3, p = 0.034), while a decrease below 10.5 µg/mL increased the risk of bleeding by 3.2-fold (95% CI: 1.2–8.7, p = 0.021).

Conclusion. The level of the X factor in individuals with atrial fibrillation exhibits a wide range of variability. Deviations from the reference values, either below or above, can significantly impact the risk of experiencing minor bleeding or suffering a stroke, respectively.

Keywords: DOAC, risk, stroke, bleeding, factor Xa inhibitors, complications

For citation: Kochetkova EK, Astapovskii AA, Kulagina NP, Drozdov VN, Melkonyan GG, Serebrova SYu, Shikh EV. The level of factor X coagulation and the risk of adverse reactions during treatment with rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-312>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Терапия прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) для пациентов, принимающих их в связи с фибрилляцией предсердий (ФП), является критически важной для сохранения качества жизни, поскольку она значительно снижает риски инсульта. Относительный риск тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК и антагонист витамина К, составляет 0,81 (95% ДИ: 0,73–0,91; p < 0,001) [1].

При анализе данных Медицинского центра Университета Питтсбурга за 8 лет наблюдения ПОАК снижали риск инсульта на 23–25% по сравнению с варфарином [2, 3]. Согласно отечественному регистру, составленному на базе ФГБНУ НЦН и ГКБ им. В.В. Виноградова с 2014 по 2018 г., включавшему 200 пациентов, повторный инсульт даже на фоне ПОАК наблюдался у 27,5% пациентов, при этом частота кардиогенных эмболий возросла с 36,4% при первичном до 70,7% при повторном событии [4]. В одном из последних исследований, где эффективность ПОАК сравнивали не с варфарином, а с отсутствием терапии, включавшем пациентов старше 80 лет, риск повторного ишемического инсульта на фоне терапии ПОАК составил 3,71% в год, а без нее – 4,69% в год, относительный риск 0,79 (95% 0,67–0,93). Таким образом, ПОАК на 21% снижали риск повторного инсульта [5]. В исследовании, включавшем 1 163 пациента с первичным инсультом на фоне терапии антикоагулянтами, скорректированный риск повторного ишемического инсульта через 1 год составил 6,8% (95% ДИ 4,6–8,9%). Стоит учитывать, что исследование проводилось на основании индивидуальных данных

участников 5 ключевых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) антитромботической терапии при фибрилляции предсердий, а значит, может иметь более высокие показатели приверженности [6]. Приблизненные к этим значения получились у Yiu Ming Bonaventure et al., частота повторных ишемических инсультов составила 8,7% при продолжении прежней терапии ПОАК [7]. При наблюдении участников программы Medicare (США) частота тромбоэмболических событий у пациентов с инсультом в анамнезе, получавших ривароксабан, составила 9,69%, апиксабан – 6,48% [8]. Таким образом, несмотря на антикоагулянтную терапию, риски повторного ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений все равно оставались высокими.

Одной из основных точек приложения действия ПОАК является X фактор – один из кофакторов, катализирующих превращение протромбина в тромбин, практически завершающего этапа коагуляционного гемостаза. В различных клинических исследованиях, даже если была показана связь повышения уровня этого фактора в крови с риском инфаркта или венозного тромбоза, при расчете скорректированных показателей данная связь не подтверждалась [9, 10]. Стоит обратить внимание, что подобные исследования немногочисленны и на данный момент рутинная оценка уровня данного фактора не рекомендована, поскольку это не независимый фактор риска. К тому же исследования не проводились у лиц с заведомо повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Так, в первые 6 мес. после постановки диагноза отношение рисков возникновения венозной тромбоэмболии составляет 3,69 (95% ДИ 1,65–8,27) [11, 12].

Крайне редко возникает генетическая мутация, при которой уровень X фактора в крови снижается: если говорить о внешних факторах, приводящих к его дефициту, больше всего данных про амилоидоз [13–17]. Практически во всех исследованиях используются различные методики и единицы измерения X фактора. Тем не менее описываются как минимальные, так и крупные геморрагические осложнения на фоне данной патологии, т.к. тормозится процесс преобразования протромбина в тромбин.

Цель исследования – оценить влияние уровня X фактора свертывания на риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, принимающих аликсабан и ривароксабан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдательное проспективное исследование было включено 102 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимавших ингибиторы фактора Ха (иХа): 56 человек принимали ривароксабан и 46 аликсабан. Пациенты, подписавшие информированное добровольное согласие и включенные в исследование, наблюдались амбулаторно, имели показания к терапии ПОАК в связи с диагнозом «фибрилляция предсердий» и CHADS₂-VASc ≥ 2 баллов, получали антикоагулянтную терапию более 6 мес. К критериям исключения относились отказ пациента и хирургическое вмешательство. Клиническая характеристика больных представлена в *табл. 1*, статистически значимых различий по основным клиническим и антропометрическим характеристикам между больными, принимавшими аликсабан и ривароксабан, не было.

Концентрация X фактора определялась методом фотокolorиметрии на автоматическом анализаторе Chem Well 2900 (производство США) при помощи реактивов для определения концентрации X фактора – AssaySense Human Factor X (FX) Chromogenic Activity Assay Kit (AssayPro, США). Референтный интервал концентраций X фактора был рассчитан на основании его исследования в плазме крови 30 здоровых добровольцев (17 мужчин и 13 женщин; средний возраст $28,4 \pm 2,9$ лет) и составлял от 10,7 до 11,7 мкг/мл.

Учитывались нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные в медицинской документации за время приема препаратов, которые связаны с приемом иХа: связанные с нарушением коагуляционного звена гемостаза – малые кровотечения (микрогематурия, кровоточивость десен, спонтанное появление гематом, носовые кровотечения), железодефицитная анемия (ЖДА) вследствие микрокровопотери, ОНМК по геморрагическому типу и/или тромботические осложнения, развившиеся несмотря на лечение иХа (ОНМК по ишемическому типу, тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), острый инфаркт миокарда (ОИМ)).

Исследование проводилось согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Правилам надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Минздрава

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

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

Показатель	иХа	
	аликсабан (n = 46)	ривароксабан (n = 56)
Средний возраст больных М(σ), лет	77,7 (9,4)	78,2 (8,1)
Мужчины/женщины	21 (46%)/ 25 (54%)	29 (52%)/ 27 (48%)
Длительность приема [Мо (мин-макс.)], мес.	26 (6–33)	28 (6–34)
Суточная доза препарата:		
5 мг	28 (61%)	-
10 мг	18 (39%)	9 (16%)
15 мг	-	26 (46%)
20 мг	-	21 (38%)
Форма фибрилляции предсердий:		
• пароксизмальная	21 (45,7%)	21 (37,5%)
• постоянная	25 (54,3%)	35 (44,6%)
Сопутствующие и фоновые заболевания:		
Постинфарктный кардиосклероз	6 (13,0%)	3 (5,0%)
Стенокардия напряжения	7 (15,0%)	5 (9,0%)
Последствия ОНМК	7 (15%)	4 (7,0%)
Артериальная гипертензия	43 (93,0%)	53 (95,0%)
Хроническая сердечная недостаточность	34 (74,0%)	42 (75,0%)
Сахарный диабет 2-го типа	13 (28,0%)	17 (30%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (9,0%)	3 (5,0%)
Бронхиальная астма	1 (2,0%)	-

РФ от 01.04.2016 г. 200н, и было одобрено ЛЭК при ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, протокол №01-20 от 22.01.2020 г.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc®, версия 19.8.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов, получавших аликсабан, концентрация X фактора в крови значительно колебалась от 2,4 до 19,8 мкг/мл. Медиана значений составляла 11,5 (9,9–13,4; ДИ 95%) мкг/мл. У 15 (32,6%; 19,5–48,0%, ДИ 95%, $p < 0,0001$) пациентов, получавших аликсабан, концентрация X фактора в плазме крови была ниже, а у 20 (43,5%; 28,9–58,9%, ДИ 95%, $p < 0,0001$) – выше референтных значений. У пациентов, получавших ривароксабан, значения X фактора в плазме крови колебались от 4,7 до 20,8 мкг/мл, медиана уровня X фактора в плазме крови составляла 11,6 (10,9–13,8; ДИ 95%) мкг/мл. У пациентов, получавших ривароксабан, у 15 (26,8%; ДИ 95% 15,8–40,2, $p < 0,0001$) значения X фактора были ниже, а у 29 (51,8%; ДИ 95% 38,0–65,3, $p < 0,0001$) пациентов выше референтных значений.

- **Таблица 2.** Нежелательные реакции у пациентов, принимавших апиксабан и ривароксабан
- **Table 2.** Adverse reactions in patients taking apixaban and rivaroxaban

Нежелательные реакции	У пациентов, принимавших ривароксабан (n = 56)		У пациентов, принимавших апиксабан (n = 46)	
	Кол-во больных	% (ДИ 95%)	Кол-во больных	% (ДИ 95%)
ОНМК • по ишемическому типу • по геморрагическому типу	6 0	10,7 (4,0–21,9) *	1 0	2,17 (0,05–11,5)
Острый инфаркт миокарда	1	1,7 (0,04–9,4)	-	-
Тромбоз глубоких вен н/к	3	5,4 (1,1–14,9)	2	4,35 (0,5–14,8)
Кровотечение малое	9	16,1 (7,6–28,4) *	8	17,3 (7,8–31,3) *
ЖДА	4	7,14 (2,0–17,3)	3	6,52 (1,36–17,9)
Всего НЛР	23	41,1 (28,1–55,0) *	14	30,4 (17,7–45,7) *
Количество больных с НЛР	19	33,9 (21,8–47,8) *	10	21,7 (10,9–36,3) *

* Достоверность распределения по критерию χ^2 , $p \leq 0,05$.

Всего, по данным медицинской документации, зарегистрировано 37 (36,2%) нежелательных лекарственных реакций у 29 (28,4%) пациентов, в т.ч. 23 (41,1%) НЛР у 19 (33,9%) больных, принимавших ривароксабан, и 14 (30,4%) НЛР у 10 (21,7%) пациентов, принимавших апиксабан. В *табл. 2* приведены нежелательные явления в зависимости от принимаемых препаратов.

Чаще всего и статистически значимо у пациентов отмечались малые кровотечения. Они встречались у 16,1% пациентов, принимавших ривароксабан, и у 17,3% пациентов, принимавших апиксабан. У 7 (14%) пациентов, принимавших ривароксабан, и у 3 (6,52%) – апиксабан на фоне малых кровотечений развилась ЖДА. У 6 (10,7%) пациентов, принимавших ривароксабан, несмотря на прием иХа, развился ОНМК, у 1 пациента – острый инфаркт миокарда и у 3 (5,4%) пациентов развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей. У пациентов, принимавших апиксабан, тромботические осложнения отмечались только у 3 больных: 1 больной – ОНМК и у 2 больных ТГВ. Статистически значимой разницы по частоте развития отдельных НЛР у больных, принимавших апиксабан и ривароксабан, не отмечалось.

У пациентов, получавших апиксабан в суточной дозе 5 мг, НЛР отмечались у 5 (18%) человек, а в дозе 10 мг/сут – у 5 (28%), разница значений была статистически незначима. У пациентов, принимавших ривароксабан 10 мг/сут, частота НЛР составляла 3 (33%), 15 мг/сут – 6 (23%), 20 мг/сут – 10 (48%), разница значений была статистически незначима.

Был проанализирован уровень Х фактора у пациентов с НЛР (*табл. 3*).

Практически у всех пациентов с ОНМК по ишемическому типу отмечалось повышение Х фактора выше референтных значений и его значения составляли в среднем 16,8 мкг/мл, в то время как уровень Х фактора у пациентов с малыми кровотечениями был ниже референтных значений у 11 (65%) пациентов, у 1 – выше референтных значений, а у остальных 5 (29%) оставался в референтных пределах и в среднем в группе составлял 9,6 мкг/мл.

Для установления зависимости между уровнем Х фактора и риска НЛР был проведен ROC-анализ. Отмечалась

- **Таблица 3.** Уровень Х фактора (мкг/мл) у пациентов с нежелательными реакциями на фоне приема апиксабана и ривароксабана

● **Table 3.** The level of X factor (mcg/ml) in patients with adverse reactions while taking apixaban and rivaroxaban

Нежелательные реакции	Кол-во пациентов	Мин.-макс.	Мо (ДИ 95%)
ОНМК по ишемическому типу	7	13,3–20,8	16,8 (13,3–20,5)
Острый инфаркт миокарда	1	-	13,3
Тромбоз глубоких вен н/к	5	11,5–17,4	14,1 (12,4–16,5)
Кровотечение малое	17	2,7–15,3	9,6 (5,8–11,6) *
ЖДА	7	10,8–16,3	13,3 (11,1–15,3)

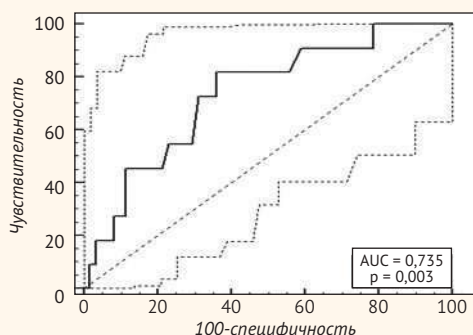
* Достоверность разницы уровня Х фактора у пациентов с малыми кровотечениями по сравнению с пациентами с ОНМК, $p \leq 0,05$ по критерию Манна – Уитни.

статистически значимая взаимосвязь между уровнем Х фактора и развитием ОНМК по ишемическому типу, $AUC_{ROC} = 0,720$ (0,601–0,819; ДИ 95%), $p = 0,05$. Повышение уровня Х фактора выше 12,6 мкг/мл с чувствительностью 83,3% и специфичностью 63,6% увеличивало вероятность развития ОНМК по ишемическому типу, даже несмотря на прием ингибиторов Ха-фактора. Также достоверная взаимосвязь отмечалась между риском малого кровотечения и уровнем Х фактора: $AUC_{ROC} = 0,735$ (0,618–0,833; ДИ 95%), $p = 0,003$ – кривая такой ROC-зависимости приведена на *рисунке*. Снижение Х фактора ниже 10,7 мкг/мл с чувствительностью 72,7% и специфичностью 68,8% приводило к увеличению риска развития малого кровотечения у больных ФП, принимающих иХа. Для таких нежелательных реакций, как тромбоз глубоких вен и ЖДА, статистически значимой ROC-зависимости не отмечалось: AUC_{ROC} составляла 0,647; $p = 0,33$ и 0,623; $p = 0,43$ соответственно.

На основании полученных данных был рассчитан относительный риск развития ОНМК по ишемическому типу и малого кровотечения в зависимости от уровня Х фактора. Повышение уровня Х фактора более 12,6 мкг/мл

● **Рисунок.** ROC-кривая зависимости развития малого кровотечения от уровня X фактора (n = 102)

● **Figure.** ROC curve of dependence of the development of minor bleeding on the level of X factor (n = 102)



увеличивает риск ОНМК по ишемическому типу в 9,4 (1,9–74,3; ДИ 95%, $p = 0,034$) раза, а снижение уровня X фактора менее 10,5 мкг/мл увеличивало риск развития малого кровотечения в 3,2 (1,2–8,7; ДИ 95%, $p = 0,021$) раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

В одном из ранних исследований *in vitro* иммунохимическим методом были получены концентрации X фактора 7,09–16,69 мкг/мл [18]. K.J. Clemetson в книге «New Comprehensive Biochemistry» указывает нормальную концентрацию X фактора как 6–8 мкг/мл [19]. M. Brown в своей работе 2013 г. приводит нормальный уровень X фактора как 5–10 мкг/мл [20]. По нашим данным, в группе здоровых добровольцев уровни составили от 8,6 до 12,6 мкг/мл с 95%-ным доверительным интервалом от среднего от 10,8 до 11,6. Средние концентрации X фактора у пациентов, принимавших иХа или имевших ИБС, статистически значимо не отличаются ни от полученных нами, ни от указанных ранее в тексте. Учитывая отклонение преимущественно в сторону увеличения концентрации фактора, вероятно, у этих групп риск тромбоза преобладает над риском кровотечения, т.к. в него вовлекаются и иные звенья гемостаза.

В нашем исследовании частота малых кровотечений согласуется с литературными данными. Исследование NO-AC-TURK, включавшее 1 807 пациентов, показало, что 9,4% из них имели малые кровотечения [21, 22]. Ривароксабан

и аписабан, по данным многочисленных исследований, имеют сравнимые профили эффективности, потому разница в рисках возникновения ишемического инсульта могла возникнуть из-за небольшого числа случаев [23–25].

В то время как в работе G. Torgoev было показано, что повышение концентрации X фактора до 30 уменьшает время свертывания, но оно остается в референтных значениях, а значит, и риск тромботических осложнений не должен повышаться, в нашей работе получилось, что может увеличиваться риск инсульта [26]. Из значимых различий между исследованиями обнаруживается то, что в первом забор крови проводился у здоровых добровольцев, а повышение фактора свертывания было смоделировано в лаборатории. Вместе с тем в нашей работе пациенты имеют исходно сопутствующую патологию, приводящую к изменениям в системе гемостаза. Кроме того, уровень X фактора не является единственным компонентом гемостаза, и иные параметры, например жесткость сосудистой стенки вследствие атеросклеротического поражения или воспаления, также могут влиять на результаты [27–30]. Учитывая небольшой объем выборки и возможную вариабельность методики определения уровня X фактора в крови, требуются дальнейшие исследования.

В доступной нам литературе отсутствуют данные об уровне X фактора у пациентов с тромботическими осложнениями или кровотечениями в абсолютных единицах или же единицах, доступных для сравнения с полученными нами.

ВЫВОДЫ

У пациентов с фибрилляцией предсердий уровень X фактора в плазме крови подтвержден широкими колебаниями и может снижаться ниже референтных значений или значительно превышать их верхний предел. Снижение уровня X фактора у пациентов, принимающих иХа, может являться одним из факторов риска развития малых кровотечений при их приеме. Повышение X фактора выше референтных значений у пациентов, принимающих иХа, может приводить к снижению эффективности анти тромботической терапии и повышению риска ОНМК по ишемическому типу, несмотря на их прием.



Поступила / Received 08.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2024

Принята в печать / Accepted 25.06.2024

Список литературы / References

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
2. Barakat AF, Jain S, Masri A, Alkukhun L, Senussi M, Sezer A et al. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients Across Different Body Mass Index Categories. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(5):649–658. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.002>.
3. Lip GYH, Noxon V, Kang A, Luo X, Atreja N, Han S et al. Effectiveness and safety in non-valvular atrial fibrillation patients switching from warfarin to direct oral anticoagulants in US healthcare claims. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57(6):1092–1102. <https://doi.org/10.1007/s11239-024-02976-1>.
4. Гераскина ЛА, Алиева ММ, Фоныкин АВ, Максимова МЮ, Гарабова НИ, Буржунова МГ. Повторный ишемический инсульт при фибрилляции предсердий: частота, гетерогенность, профилактика. *Атеротромбоз*. 2020;(2):7–16. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-7-16>.
5. Geraskina LA, Alieva MM, Fonyakin AV, Maximova MYu, Garabova NI, Burzhunova MG. Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: frequency, heterogeneity, prevention. *Atherothrombosis*. 2020;(2):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-7-16>.
6. Chao TF, Chan YH, Chiang CE, Tuan TC, Liao JN, Chen TJ et al. Stroke prevention with direct oral anticoagulants in high-risk elderly atrial fibrillation patients at increased bleeding risk. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(7):730–738. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab076>.
7. Benz AP, Hohnloser SH, Eikelboom JW, Carnicelli AP, Giugliano RP, Granger CB et al. Outcomes of patients with atrial fibrillation and ischemic stroke while on oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2023;44(20):1807–1814. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad200>.
8. Ip YMB, Lau KK, Ko H, Lau L, Yao A, Wong GLH et al. Association of Alternative Anticoagulation Strategies and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke While Taking a Direct Oral Anticoagulant. *Neurology*. 2023;101(4):E358–E369. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207422>.

8. Yang L, Brooks MM, Glynn NW, Zhang Y, Saba S, Hernandez I. Real-World Direct Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Medicare Beneficiaries With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2020;126:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.034>.
9. Redondo M, Watzke HH, Stucki B, Sulzer I, Demarmels Biasiutti F, Binder BR et al. Coagulation Factors II, V, VII, and X, Prothrombin Gene 20210G→A Transition, and Factor V Leiden in Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):1020–1025. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.4.1020>.
10. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2000;342(10):696–701. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421004>.
11. Chandler WL, Rodgers GM, Sprouse JT, Thompson AR. Elevated Hemostatic Factor Levels as Potential Risk Factors for Thrombosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(11):1405–1414. <https://doi.org/10.5858/2002-126-1405-EHFLAP>.
12. Pastori D, Gazzaniga G, Farcomeni A, Bucci T, Menichelli D, Franchino G et al. Venous Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 4,170,027 Patients. *JACC Adv*. 2023;2(7):100555. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100555>.
13. Tan JL, Loh KP, Fortuna D, Ghanie A. Anticoagulation in atrial fibrillation with factor X deficiency-A management dilemma. *Clin Case Rep*. 2018;6(9):1781–1785. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1731>.
14. Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. *Blood Rev*. 2002;16(2):97–110. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12127953>.
15. Choufani EB, Sancharawala V, Ernst T, Quillen K, Skinner M, Wright DG et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood*. 2001;97(6):1885–1887. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.6.1885>.
16. Henson K, Files JC, Morrison FS. Transient acquired factor X deficiency: report of the use of activated clotting concentrate to control a life-threatening hemorrhage. *Am J Med*. 1989;87(5):583–585. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(89\)80618-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(89)80618-7).
17. Broze GJ Jr. An acquired, calcium-dependent, factor X inhibitor. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;52(2-3):116–120. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2013.09.001>.
18. Fair DS, Plow EF, Edgington TS. Combined functional and immunochemical analysis of normal and abnormal human factor X. *J Clin Invest*. 1979;64(4):884–894. <https://doi.org/10.1172/JCI109554>.
19. Clemetson KJ. Chapter 9 Blood glycoproteins. In: Montreuil J, Vliegenthart JFG, Schachter H (eds). *Glycoproteins II*. 1st ed. Elsevier Science; 1997. Vol. 29, pp. 173–201. Available at: <https://shop.elsevier.com/books/glycoproteins-ii/montreuil/978-0-444-82393-9>.
20. Brown, MA, Stenberg LM, Stenflo J. *Coagulation Factor Xa. Handbook of Proteolytic Enzymes*. 2013;3:2908–2915. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-382219-2.00642-6>.
21. Gedikli O, Altay S, Unlu S, Cakmak HA, Askin L, Yanik A et al. Real-life data of major and minor bleeding events with direct oral anticoagulants in the one-year follow-up period: The NOAC-TURK study. *Anatol J Cardiol*. 2021;25(3):196–204. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.57635>.
22. Altay S, Yıldırım Ö, Çakmak HA, Lütfü Aşkın, Ümit Yaşar Sinan, Feyzullah Beşli et al. New oral anticoagulants-TURKEY (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(5):353–361. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.7472>.
23. Hammersley D, Signy M. Navigating the choice of oral anticoagulation therapy for atrial fibrillation in the NOAC era. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017;8(12):165–176. <https://doi.org/10.1177/2040622317720106>.
24. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Kurokawa K, Oiwai K et al. Three-Year Clinical Outcomes Associated With Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulant Use Among Japanese Patients With Atrial Fibrillation – Findings From the SAKURA AF Registry. *Circ J*. 2018;82(10):2500–2509. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0535>.
25. Carbone A, Bottino R, D'Andrea A, Russo V. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Special Populations: Beyond the Clinical Trials. *Biomedicines*. 2023;11(1):131. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010131>.
26. Tormoen GW, Khader A, Gruber A, McCarty OJT. Physiological levels of blood coagulation factors IX and X control coagulation kinetics in an in vitro model of circulating tissue factor. *Phys Bio*. 2013;10(3). <https://doi.org/10.1088/1478-3975/10/3/036003>.
27. Hooglugt A, Klatt O, Huveneers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2022;33(6):353–363. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000852>.
28. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):666–682. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>.
29. Oikonomou E, Leopoulou M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Siasos G, Latsios G et al. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: Clinical and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;309:16–26. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.027>.
30. Acampa M, Camarri S, Lazzerini PE, Guideri F, Tassi R, Valenti R et al. Increased arterial stiffness is an independent risk factor for hemorrhagic transformation in ischemic stroke undergoing thrombolysis. *Int J Cardiol*. 2017;243:466–470. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.129>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших
 Концепция и дизайн исследования – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина, В.Н. Дроздов
 Написание текста – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, В.Н. Дроздов
 Сбор и обработка материала – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина, Г.Г. Мелконян
 Обзор литературы – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, В.Н. Дроздов
 Анализ материала – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина, В.Н. Дроздов, Г.Г. Мелконян, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших
 Статистическая обработка – В.Н. Дроздов, Г.Г. Мелконян, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших
 Редактирование – В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина, В.Н. Дроздов, Г.Г. Мелконян, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Vladimir N. Drozdov
 Study concept and design – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Natalya P. Kulagina, Vladimir N. Drozdov
 Text development – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Vladimir N. Drozdov
 Collection and processing of material – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Natalya P. Kulagina, George G. Melkonyan
 Literature review – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Vladimir N. Drozdov
 Material analysis – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Natalya P. Kulagina, Vladimir N. Drozdov, George G. Melkonyan, Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh
 Statistical processing – Vladimir N. Drozdov, George G. Melkonyan, Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh
 Editing – Vladimir N. Drozdov, Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh
 Approval of the final version of the article – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Natalya P. Kulagina, Vladimir N. Drozdov, George G. Melkonyan, Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh

Информация об авторах:

Кочеткова Елена Константиновна, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0424-2352>; kochetkovahelen@yandex.ru

Астаповский Александр Алексеевич, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>; al.astapovskii@gmail.com

Кулагина Наталья Петровна, заведующая 1-м кардиологическим отделением, Госпиталь для ветеранов войн №3; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4; <https://orcid.org/0009-0007-2410-2457>; scorpio66@mail.ru

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; vndrozдов@yandex.ru

Мелконян Георгий Геннадьевич, д.м.н., профессор кафедры хирургии дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; главный врач Госпиталя для ветеранов войн №3; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7234-4185>; melkonyan_g_g@staff.sechenov.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, 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; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; chih@mail.ru

Information about the authors:

Elena K. Kochetkova, Graduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0424-2352>; kochetkovahelen@yandex.ru

Alexandr A. Astapovskii, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>; al.astapovskii@gmail.com

Natalya P. Kulagina, Head of the 1st Cardiology Department, Hospital for War Veterans No. 3; 4, Startovaya St., Moscow, 129336, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-2410-2457>; scorpio66@mail.ru

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; vndrozдов@yandex.ru

George G. Melkonyan, Dr. Sci. (Med.), Chief Doctor, Hospital for War Veterans No. 3; 4, Startovaya St., Moscow, 129336, Russia; Professor of the Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7234-4185>; melkonyan_g_g@staff.sechenov.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer, 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; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; chih@mail.ru

Есть ли преимущество от назначения кардиального цитопротектора для коррекции качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью?

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

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

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

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

Резюме

Введение. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что обуславливает высокую смертность этой категории пациентов. Вопросы по предотвращению развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с СД2 и/или метаболическим синдромом (МС) сейчас до конца не решены. Один из путей возможного повышения эффективности комплексного лечения ИБС и ХСН – использование метаболических препаратов с кардиопротективным действием, в частности препарата Милдронат®.

Цель. Изучить влияние препарата Милдронат® на качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и/или МС.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование ИНДИКОР, проведенное в условиях реальной клинической практики, было включено 2 084 пациента, имеющих сочетание двух (или более) диагнозов: ожирение, СД 2-го типа, стенокардия, ИБС, ХСН. Первая группа больных находилась на терапии базисными препаратами, назначаемыми по поводу ИБС, СД 2-го типа, 2-я группа дополнительно к этому принимала Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки. Анализ изучаемых показателей оценивался исходно и через 42 дня терапии.

Результаты. Терапия в течение 42 дней у пациентов, принимавших в дополнение к базисной терапии (БТ) 1000 мг препарата Милдронат® в сутки, способствовала увеличению доли больных с ИБС, стенокардией ФК I ($\Delta, \% + 63\%$, $p < 0,001$) в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не было ($\Delta, \% + 7\%$, $p > 0,5$). Отмечено достоверное увеличение числа больных с ХСН ФК I во 2-й группе пациентов (с 23,5 до 42,1%, $\Delta, \% + 79\%$) в сравнении с 1 группой, где достоверных изменений не выявлено (22,7 до 23,7%, $\Delta, \% + 4\%$). КЖ больных ХСН по результатам Миннесотского опросника и больных с ИБС по данным Сизтловского опросника статистически значимо улучшилось в группе больных, получавших дополнительно к БТ Милдронат®, в сравнении с группой пациентов, находившихся только на БТ.

Выводы. Применение препарата Милдронат® в составе комбинированной терапии пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и/или МС, способствует снижению частоты приступов стенокардии и ФК стенокардии, ФК ХСН, а также улучшает КЖ этой категории пациентов по результатам оценки Сизтловского и Миннесотского опросников.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, стенокардия, метаболический синдром, мельдоний

Для цитирования: Стаценко МЕ, Туркина СВ, Лопушкова ЮЕ. Есть ли преимущество от назначения кардиального цитопротектора для коррекции качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью? *Медицинский совет.* 2024;18(13):24–32. <https://doi.org/10.21518/ms2024-264>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Are there any benefits from prescribing a cardiac cytoprotector to enhance the quality of life in patients with coronary heart disease and chronic heart failure?

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

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

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

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

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes (T2D) increases the risk of developing cardiovascular diseases, which leads to a high mortality in this category of patients. Issues regarding the prevention of the onset and progression of coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) in patients with T2D and/or metabolic syndrome (MS) are still not fully understood. The use of met-

abolic drugs with cardioprotective effects, in particular Mildronate®, is one of the possibilities to improve the effectiveness of combination treatment of CHD and CHF.

Aim. To study the effect of Mildronate® on the quality of life (QoL) of patients with CHD and CHF, suffering from T2D and/or MS.

Materials and methods. A total of 2,084 patients with co-occurring two (or more) disorders: obesity, type 2 diabetes, angina pectoris, CHD, and CHF were included in the INDICOR observational study conducted in real-life clinical practice settings. Group 1 received therapy with disease-modifying agents prescribed due to CHD and T2D; Group 2 received Mildronate® at a dose of 1000 mg per day in addition to the same therapy. The studied lab test results were assessed at baseline and 42 days of therapy.

Results. A 42-day course of therapy in patients receiving Mildronate® at a dose of 1000 mg per day in addition to disease-modifying therapy (DMT) contributed to a percentage increase in the number of patients with CHD, FC (functional class) I angina pectoris ($\Delta, \% + 63\%$, $p < 0.001$) as compared to the control group with no significant changes ($\Delta, \% + 7\%$, $p > 0.5$). A significant increase in the number of patients with FC I CHF was recorded in Group 2 (from 23.5 to 42.1%, $\Delta, \% + 79\%$) as compared to Group 1, where no significant changes were detected (22.7 to 23.7%, $\Delta, \% + 4\%$). The QoL in patients with CHF based on data collected using the Minnesota Questionnaire and QoL in patients with CHD based on data collected using the Seattle Questionnaire significantly improved in the groups that received Mildronate® in addition to DMT, as compared with the group of patients who were only on DMT.

Conclusion. Results from the Seattle and Minnesota questionnaires showed that the use of Mildronate® as part of combination therapy in patients with CHD and CHF, suffering from T2D and/or MS, contributed to a significant reduction in the frequency of angina attacks and lowering angina FC, CHF FC, and also enhanced the quality of life in this category of patients.

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, angina pectoris, metabolic syndrome, meldonium

For citation: Statsenko ME, Turkina SV, Lopushkova YuE. Are there any benefits from prescribing a cardiac cytoprotector to enhance the quality of life in patients with coronary heart disease and chronic heart failure? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-264>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, лечение которых существенно увеличивает затраты здравоохранения, связанные с лечением СД2 в целом. Данные Федерального регистра сахарного диабета, охватывающего 85 регионов на 01.01.2023 г. в динамике за период 2010–2022 гг., демонстрируют, что общая численность пациентов с СД2 в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г. составила 92,33% (4,58 млн) от общей численности больных СД, увеличившись за 13-летний период (2010–2022 гг.) до 3158,8/100 тыс. населения (2036,2/100 тыс. населения в 2022 г.) [1]. Отмечена высокая смертность этой категории больных (41,2→86,1/100 тыс. населения), основная доля в которой приходится на сердечно-сосудистые причины (50,9%), что может быть связано с совокупностью различных форм поражения сердца (ишемическая болезнь сердца, диабетическая кардиомиопатия, автономная кардиальная нейропатия) у этой категории пациентов. По данным Федерального регистра сахарного диабета 2023 г., хроническая сердечно-сосудистая недостаточность является основной причиной смерти пациентов с СД2 (ХСН), далее следуют атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), в т. ч. ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), нарушения мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые события (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок, отек мозга), которые кумулятивно и стали причиной смерти 50,9% пациентов с СД2 [1].

ХСН ухудшает прогноз больных СД и является ведущей причиной их смерти. В 5-летнем когортном исследовании

A.G. Bertoni et al. [2] установлено, что смертность пожилых больных с СД при отсутствии и наличии ХСН отличается в 9,5 раза, составляя, соответственно, 3,7 и 32,7 на 100 человеко-лет. В РФ на долю ХСН приходится >24% летальных исходов больных с СД2 [1]. Несмотря на четко сформулированные в клинических рекомендациях, одобренных МЗ РФ, принципы базисной терапии ХСН [3], а также рекомендации по включению в лечение пациентов с ХСН и СД2, имеющих риск сердечно-сосудистых осложнений, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [3], вопросы по предотвращению развития и прогрессирования ХСН до настоящего времени до конца не решены. Более того, снижение риска госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, развитие сердечно-сосудистых событий, тяжелой почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти у больных СД и эффективное лечение СД у пациентов с ХСН следует рассматривать как клинические задачи, успешное решение которых может внести весомый вклад в улучшение прогноза при этих заболеваниях и улучшение качества жизни этой категории пациентов. Попыткой существенно повысить эффективность комплексного лечения ишемической болезни сердца является внедрение в клиническую практику метаболической фармакотерапии с целью обеспечения кардиоцитопroteкции. В связи с этим представляют интерес результаты многоцентрового наблюдательного исследования по оценке эффективности применения универсального корректора метаболизма препарата Милдронат® в связи с его влиянием на состояние углеводного, липидного обмена и показатели оксидативного стресса в комплексном лечении больных ИБС и/или ХСН на фоне метаболического синдрома или СД 2-го типа (исследование ИНДИКОР «ИНсулино-резистентность и сахарный ДИАбет как факторы кардиоваскулярного риска: КОРректоры метаболизма в составе

комбинированной терапии ИБС и/или ХСН на фоне МС или СД2). Мельдоний (Милдронат®) благодаря уникальному механизму действия улучшает перфузию при ишемии и снижает потребность миокарда в кислороде, обеспечивая мультифакторную кардиопротекцию в условиях ишемии [4]. Показаниями к применению его в составе комплексной терапии являются такие клинические состояния, как ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), ХСН и дисгормональная кардиомиопатия, подострые и хронические нарушения кровоснабжения мозга (после инсульта, при цереброваскулярной недостаточности), пониженная работоспособность, физические и психоэмоциональные перегрузки. Его эффективность и безопасность была продемонстрирована в ходе многих многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [5–8].

Цель исследования – изучить влияние препарата Милдронат® на качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и/или МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование ИНДИКОР, проведенное в реальной клинической практике, было включено 2 084 пациента, медиана возраста составила 62 (53; 67) года, имеющих сочетание двух (или более) диагнозов (E66/E11 + I20/I25/I50): E66 «Ожирение»; E11 «Сахарный диабет 2-го типа»; I20 «Стенокардия [грудная жаба]»; I25 «Хроническая ишемическая болезнь сердца»; I50 «Сердечная недостаточность» на базисной терапии принимающих (2-я группа) и не принимающих (1-я группа, группа контроля) Милдронат®. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, применяемым дозам базисных препаратов для лечения ИБС, ХСН, СД типа 2 (ингибиторы РААС, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, статины, сахароснижающие средства, нитраты, антитромботические и диуретические препараты).

Длительность исследования составила 42 ± 2 дня. Исходно и через 42 ± 2 дня проводилось физикальное обследование больного, оценивался ФК тяжести стенокардии и ХСН. Динамику качества жизни (КЖ) изучали с помощью специфических опросников, Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН и Сизтловского опросника качества жизни больных стенокардией. Оценивались метаболические показатели, отражающие состояние углеводного и липидного обменов: глюкоза крови натощак, гликозилированный гемоглобин, общий холестерин (ОХС) и его фракции, триглицериды (ТГ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью профессионального статистического пакета SAS (Statistical Analysis System), разработанного компанией SAS Institute Inc. Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Критерию нормальности не соответствовал ни один из исследуемых показателей. Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$,

где Me – медиана, $[Q_1; Q_3]$, – 25-й и 75-й процентиля соответственно, для качественных величин – частоты встречаемости (%). Сравнение признаков двух независимых выборок проводили с помощью критерия Манна – Уитни. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2008 г., трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки у пациентов с ИБС и МС/СД 2-го типа, по данным оценки Сизтловского опросника качества жизни больного со стенокардией, улучшает качество жизни пациента с ИБС, повышая переносимость физических нагрузок, снижая частоту приступов стенокардии, повышая удовлетворенность лечением (*рис. 1*).

Оценка шкалы ограничения физических нагрузок продемонстрировала, что в основной группе больных отмечено повышение общего балла с $44,4 \pm 17,84$ балла до $55,6 \pm 16,23$ балла, тогда как в группе контроля с $42,1 \pm 15,4$ до $45,5 \pm 16,23$ балла ($p_{1,2} < 0,001$).

Шкала оценки стабильности приступов стенокардии показала, что боль и стеснение в грудной клетке или ангиозную боль перестали испытывать $91,9 \pm 22,35\%$ пациентов, принимающих Милдронат®, тогда как в группе базисной терапии – $65,4\% \pm 25,24\%$ больных ($p_{1,2} < 0,001$). В обеих группах пациентов уменьшилась частота приступов стенокардии, но значительно больше при дополнительном приеме 1000 мг в сутки препарата Милдронат® в составе комбинированной терапии ($78,6 \pm 18,45\%$ vs $63,0 \pm 21,24\%$, $p < 0,001$) (*рис. 2*).

Закономерно в основной группе пациентов увеличилась удовлетворенность лечением ($75,0 \pm 15,08$ vs $63,5 \pm 17,2$ балла в группе контроля, $p < 0,001$) и изменилось отношение к болезни ($67 \pm 17,29$ vs $52,8 \pm 20,13$ балла в группе контроля, $p < 0,001$).

Оценка ФК тяжести стенокардии в анализируемых группах показала, что только при дополнительном приеме препарата Милдронат® в дозе 1000 мг в течение 42 дней в составе комбинированной терапии пациента с ИБС и ХСН статистически значимо улучшается ФК стенокардии (*рис. 3*). Отмечено достоверное увеличение доли больных с ФК I стенокардии в основной группе больных ($\Delta, \% + 63\%$, $p < 0,001$), тогда как в группе контроля (базисной терапии ИБС и ХСН) значимых изменений не произошло ($\Delta, \% + 7\%$, $p > 0,5$).

ХСН является конечной стадией сердечно-сосудистого континуума. При ХСН снижается физическая

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование ИНДИКОР
 ● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of included in the study INDICOR

Параметры	1-я группа, Базисная терапия, n = 392	2-я группа, Базисная терапия + Милдронат®, n = 1688	p
Возраст, лет	62 [54,5; 67]	62 [53; 67]	0,184
Пол, м/ж, n/%	220 (56,1%)/172 (43,9%)	952 (56,3%)/738 (43,6%)	0,94
ИМТ, кг/м²	31,3 [28,4; 34,1]	31,6 [28,7; 34,7]	0,089
ОТ/ОБ, см	0,9 [0,8; 1]	0,9 [0,8; 1]	0,39
САД, мм рт. ст.	140 [130; 150]	140 [130; 150]	0,718
ДАД, мм рт. ст.	87 [80; 90]	89 [80; 90]	0,376
ЧСС, уд/мин	76 [69; 85]	76 [69; 82]	0,604
Ожирение, n/%	289 (73,7%)	1221 (72,5%)	0,841
Сахарный диабет 2-го типа, n/%	282 (71,9%)	1159 (61%)	0,280
ХИБС, n/%	271 (69,1%)	1113 (65,8%)	0,521
Частота первичного диагноза стенокардия (грудная жаба) I20, n/%	264 (67,3%)	1110 (65%)	0,521
ФК стенокардии, n/%			0,589
• I	122 (31,1%)	510 (30,1%)	
• II	189 (48,2%)	842 (49,8%)	
• III	56 (14,3%)	234 (13,8%)	
• IV	0	7 (0,4%)	
Частота первичного диагноза хроническая ишемическая болезнь сердца I25, n/%	271 (69,1%)	1113 (65,8%)	0,303
ФК ХСН, n/%			0,456
• I	89 (22,7 %)	397 (23,5 %)	
• II	223 (56,9 %)	968 (57,2 %)	
• III	62 (15,8%)	238 (14,1%)	
• IV	0	8 (0,5%)	
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,2 [5,8; 7,1] (n = 155)	6,2 [5,6; 7,2] (n = 694)	0,93
Гликированный гемоглобин, %	6,3 [6; 7] (n = 110)	6,5 [6; 7] (n = 490)	0,92
Креатинин, мкмоль/л	91,0 [80,6; 100] (n = 292)	89 [78; 101] (n = 1251)	0,095
ОХС, ммоль/л	6,0 [5; 6,4] (n = 146)	5,8 [4,9; 6,3] (n = 680)	0,521
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1; 1,7] (n = 102)	1,3 [1,3; 1,8] (n = 460)	0,398
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,3; 3,7] (n = 113)	3,1 [2,3; 3,9] (n = 510)	0,569
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,7; 2,4] (n = 102)	2,0 [1,5; 2,4] (n = 484)	0,693
Базисная терапия ХСН, n/%	392 (100%)	1692 (100%)	0,246
Средства для лечения СД 2-го типа, n/%	174 (44,4%)	711 (42%)	0,393
Милдронат® в/в струйно, 10 дней, 1000 мг, с последующим переходом на прием капсул в течение 32 дней	0	483 (28,5%)	
Милдронат®, перорально, 42 дня, 1000 мг	0	1195 (70,6%)	
Нет данных		14 (0,8%)	

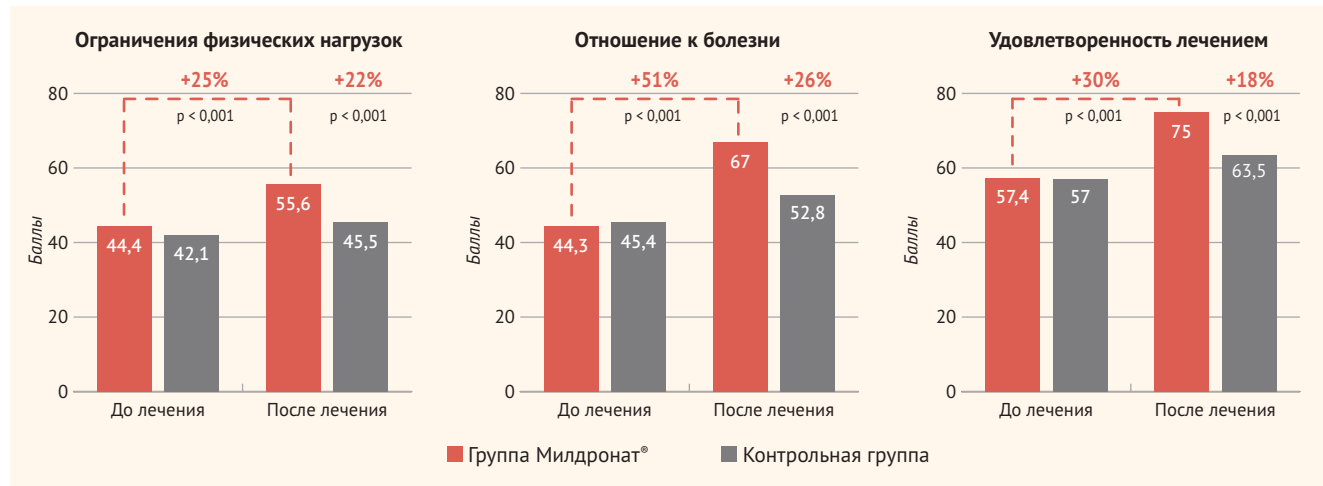
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца, ФК стенокардии – функциональный класс стенокардии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа.

активность, способность двигаться и участвовать в повседневной жизни, что негативно сказывается на КЖ больных. В исследовании ИНДИКОР в ходе проведения терапевтических мероприятий отмечено статистически значимое улучшение клинического состояния в обеих группах пациентов. Однако надо отметить, что более выраженные позитивные изменения в клиническом состоянии были обнаружены у больных, получавших

метаболический препарат Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки в течение 42 дней в составе комбинированной терапии ХСН. Через 42 ± 2 дня у всех пациентов наблюдалась достоверная положительная динамика ФК ХСН, статистически значимо увеличилось число больных с ФК I ХСН (с 23,5 до 42,1%, Δ, % + 79% vs 22,7 до 23,7%, Δ, % + 4% в группе контроля (базисная терапия ХСН) (рис. 4).

● **Рисунок 1.** Влияние препарата Милдронат® на качество жизни пациента с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / СД2

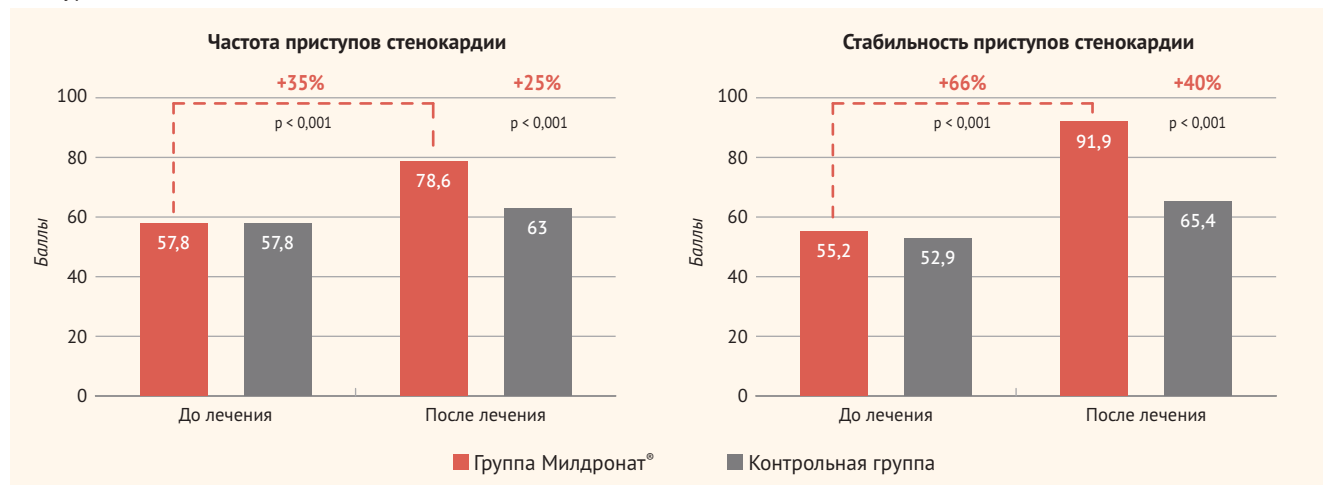
● **Figure 1.** The effect of Mildronate® on the quality of life of in patients with coronary heart disease and type 2 MetS/DM



*Чем выше балл, тем более положительное восприятие жизни.

● **Рисунок 2.** Влияние препарата Милдронат® на частоту и стабильность приступов стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / СД2

● **Figure 2.** The effect of Mildronate® on the frequency and stability of angina attacks in patients with coronary heart disease and type 2 MetS/DM2



Обращает на себя внимание то, что, по данным оценки Миннесотского опросника, Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки, назначаемый в составе комбинированной терапии, способствовал улучшению качества жизни пациента с ХСН и МС/СД 2-го типа, статистически значимые изменения получены по всем показателям опросника.

Показатели общего физического компонента здоровья в группе больных, принимающих Милдронат® в составе комбинированной терапии ХСН, статистически значимо снизились с 20,3 до 11,9 балла ($\Delta, \%$ – 41,4%), в группе базисной терапии ХСН – с 20,3 до 17,6 балла ($\Delta, \%$ – 13,3%) ($p < 0,001$). Улучшились эмоциональные аспекты КЖ больных основной группы (отмечено снижение показателя с 11,8 до 6,5 балла vs с 12,3 до 10,5 балла в группе контроля; $\Delta, \%$ – 44,9% и $\Delta, \%$ – 14,6 соответственно, $p < 0,001$). Оценка социальной составляющей качества жизни больного с ХСН показала снижение показателя с 18,9 до 11,6 балла vs с 19 до 16,5 балла в группе контроля; $\Delta, \%$ – 38,6% и $\Delta, \%$ – 13,1 в основной

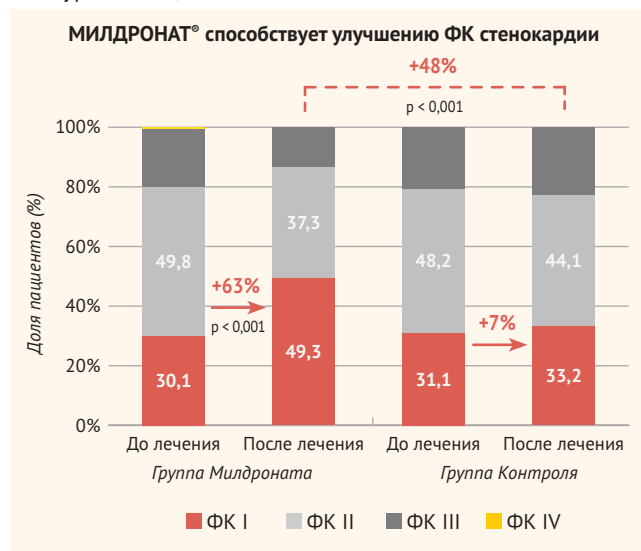
и контрольной группе соответственно, $p < 0,001$). Хочется особо отметить, что пациенты, принимающие Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки в составе комбинированной терапии ХСН, отвечая на вопросы Миннесотского опросника, отметили статистически значимое уменьшение чувства слабости и вялости, необходимости отдыхать днем, улучшился ночной сон, повысилось настроение.

Оценка влияния комбинированной терапии пациентов с ИБС и МС/СД 2-го типа с включением препарата Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки выявила его положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена (табл. 2).

К 42-му дню исследования уровень глюкозы крови натощак у пациентов, получающих Милдронат®, имел тенденцию к снижению. Уровни ОХС и ХС ЛПНП в группе пациентов на БТ с применением препарата Милдронат® достоверно снижались по сравнению с пациентами, находящимися только на БТ (табл. 2).

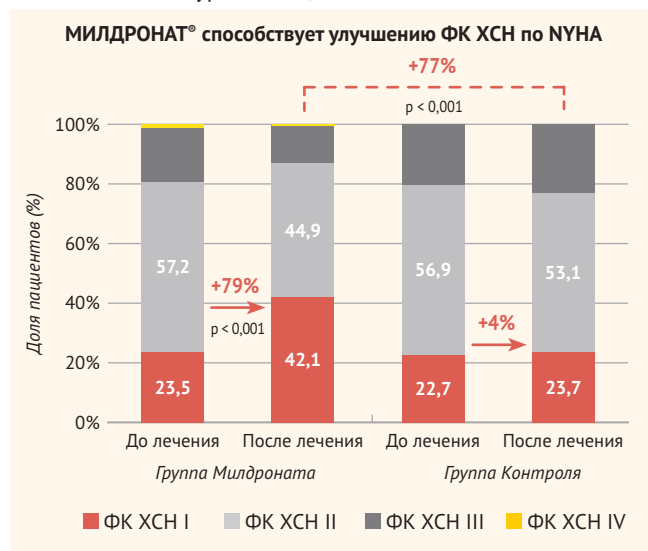
● **Рисунок 3.** Влияние препарата Милдронат® на функциональный класс стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / СД2

● **Figure 3.** The effect of Mildronate® on functional class of angina pectoris in patients with coronary heart disease and type 2 MetS/DM



● **Рисунок 4.** Влияние препарата Милдронат® на функциональный класс хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью и СД2 и/или метаболическим синдромом

● **Figure 4.** The effect of Mildronate® on functional class of CHF in patients with coronary heart disease and chronic heart failure and type 2 MetS/DM



● **Таблица 2.** Влияние препарата Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки на показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, страдающих СД2 типа и/или метаболическим синдромом

● **Table 2.** The effect of Mildronate® at a dose of 1000 mg per day on carbohydrate and lipid metabolism of a patient with CHF and type 2 MetS/DM

Параметры	До лечения		p	После лечения		p
	Базисная терапия + Милдронат®, n = 1688	Базисная терапия, n = 392		Базисная терапия + Милдронат®, n = 1688	Базисная терапия, n = 392	
Глюкоза, ммоль/л	6,7	6,7	0,93	6,1	6,3	0,073
HbA1c, %	6,6	6,6	0,93	6,2	6,3	0,311
ОХС, ммоль/л	5,6	5,7	0,521	5,1	5,4	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4	3,5	0,017	2,8	3,3	0,017

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности,

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что показатели КЖ позволяют оценить не только общее благополучие пациента на данный момент, но и динамику изменений течения заболевания в течение времени или на фоне каких-либо лечебных мероприятий и являются прогностическим маркером исходов ИБС [9, 10]. По данным исследования CADENCE (Coronary Artery Disease in General Practice Study), 29% пациентов с более тяжелой ХСН имели существенно худшее КЖ (по данным Сизтловского опросника) и ограничения физической активности по сравнению с лицами с минимальной частотой загрудинных болей (менее 1 раза в неделю на протяжении 4 нед.) [11]. Несмотря на имеющийся в распоряжении врачей широкий арсенал методов для лечения ХСН, уровень КЖ пациентов остается на сегодняшний

день не таким высоким, как хотелось бы. Поэтому данные, полученные в ходе наблюдательного исследования ИНДИКОР, которое проводилось в реальной клинической практике на большой популяции пациентов с ИБС и ХСН, МС/СД 2-го типа, результаты которого свидетельствуют о возможности повысить КЖ этой категории пациентов, имеют важное практическое значение.

В проведенном исследовании ИНДИКОР, по данным Сизтловского опросника, дополнительный прием препарата Милдронат® ассоциировался с более выраженным антиангинальным эффектом терапии, что привело к достоверному повышению переносимости физической нагрузки и росту удовлетворенности лечением. Кроме того, применение Милдронат® у пациентов позволило существенно снизить частоту ангинозных приступов, что может быть связано с прямым антиишемическим действием препарата, возможностью

коррекции нарушений метаболизма миокарда, выявляемых при ХСН и СД 2-го типа и/или МС. Противоишемическая и антиангинальная эффективность препарата была убедительно продемонстрирована в двух международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях МИЛСС I и МИЛСС II (Эффективность и безопасность Милдроната при Лечении пациентов со Стабильной Стенокардией), включающих в первом 512 пациентов, во втором – 317 больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Согласно данным исследования МИЛСС I, оптимальная доза препарата составляет 1000 мг/сут, а результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования МИЛСС II с участием 317 пациентов подчеркнули, что стандартная терапия в сочетании с применением препарата Милдронат® (мельдоний) значительно повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов [4–8]. Механизм антиишемического действия препарата Милдронат® хорошо изучен (рис. 5) [12].

Милдронат® обладает способностью вмешиваться в механизмы, опосредованные L-карнитином. Эффекты Милдронат® реализуются главным образом путем ингибирования γ -бутиробетаингидроксилазы, 2-оксоглутарат-оксигеназы, участвующей в заключительном этапе биосинтеза карнитина [13]. Снижая концентрацию карнитина, он обеспечивает более экономное потребление кислорода в условиях ишемии, ингибируя биосинтез карнитина, предотвращает накопления цитотоксических промежуточных продуктов бета-окисления жирных кислот в ишемизированных тканях, тем самым уменьшая повреждение тканей.

Следует отметить значимое влияние препарата на клиническое состояние пациента с ХСН. В группе больных,

принимающих мельдоний в комбинированной терапии ХСН/ ИБС и СД 2-го типа/МС, статистически значимо увеличилось число больных с ФК I ХСН. Отмеченные эффекты могут быть опосредованы за счет устранения патологического нарушения регуляции ацилкарнитина в кардиомиоцитах при лечении препаратом Милдронат® [14]. Полученные в исследовании ИНДИКОР клинические результаты созвучны полученным ранее данным. Включение препарата Милдронат® в комплексную терапию ХСН в дозе 1000 мг в сутки в течение 12 нед. способствовало снижению функционального класса (ФК) сердечной недостаточности, повышению толерантности к выполнению физических нагрузок, увеличению сократимости миокарда (фракция выброса), улучшению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), улучшению самочувствия и качества жизни больных [6, 15–18].

В исследовании ИНДИКОР отмечено, что пациенты с ХСН, по данным оценки Миннесотского опросника, демонстрировали пониженную активность, снижение мотивации, были нарушены физические, эмоциональные аспекты и социальная составляющая жизни пациента с ХСН. Усталость была часто связана с ХСН и приводила к снижению мотивации, качества жизни и т. д. Из всех симптомов ХСН утомляемость часто называют наиболее распространенным симптомом, имеющим особое значение, поскольку она вызывает функциональные ограничения, которые могут повлиять на психологическое и социальное состояние пациентов и ухудшить качество их жизни [19]. Прием препарата Милдронат® в составе комбинированной терапии пациентов с ИБС и ХСН в проведенном исследовании ИНДИКОР сопровождался улучшением физической и эмоциональной составляющей КЖ, значимо изменилась социальная составляющая качества жизни больного с хронической сердечной недостаточностью, что может быть связано с доказанным антигипоксическим, антиоксидантным,

● **Рисунок 5.** Механизм действия препарата Милдронат® [12]

● **Figure 5.** The mechanism of action of Mildronate® [12]



цитопротективным и ангиопротективным действием, а также энергопротекторным эффектом мельдония. Опо-средованно Милдронат® усиливает образование оксида азота, что приводит к улучшению тканевой микроциркуляции, устранению вазоспазма при активации симпат-адrenalовой и ренин-ангиотензиновой системы, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность мембран эритроцитов (антипротромбогенный эффект) [20–22].

ВЫВОДЫ

Таким образом, исследование ИНДИКОР, проведенное в реальной клинической практике с целью оценки эффективности применения универсального корректора метаболизма Милдронат®, показало необходимость

его включения в дозе 1000 мг в сутки длительностью не менее 42 дней в состав комбинированной терапии пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и/или МС, в связи с дополнительными возможностями улучшения ФК ХСН и стенокардии у этой категории пациентов. Кроме того, важным результатом включения препарата в состав комбинированной терапии пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и /или МС, стало значимое улучшение качества их жизни. Отмечены дополнительные положительные эффекты препарата на показатели углеводного и липидного обмена у этой категории пациентов.



Поступила / Received 03.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024

Принята в печать / Accepted 24.06.2024

Список литературы / References

- 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>.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699–703. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
- Стаценко МЕ, Туркина СВ, Лопушкова ЮЕ. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021;(14):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>. Statsenko ME, Turkina SV, Lopushkova YuE. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(14):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
- Dzerve V, Matisone D, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med*. 2010;16(3):1–8. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Mildronate-improves-the-exercise-tolerance-in-with-Dzerve-Matisone/e7709fd78ef2e653f7aad85cd9b7f83244cdfb4e>.
- Dzerve V. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial “MILSS I”. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118>.
- Дзерже В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Здоровье Украины*. 2010;(7):236. Режим доступа: https://studylib.ru/doc/2532644/e-ffektivnost_-mildronata-v-lechenii-ishemicheskoy-bolezni.
- Dzerve V. The effectiveness of Mildronate in the treatment of coronary heart disease: the results of the MILSS II study. *Zdorov'e Ukrainy*. 2010;(7):236. (In Russ.) Available at: https://studylib.ru/doc/2532644/e-ffektivnost_-mildronata-v-lechenii-ishemicheskoy-bolezni.
- Стаценко МЕ, Недогода СВ, Туркина СВ, Тыщенко ИА, Полетаева ЛВ, Цома ВВ и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):25–30. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>. Statsenko ME, Nedogoda SV, Turkina SV, Tyshchenko IA, Poletaeva LV, Tsoma VV et al. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: management potential of meldonium. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(1):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>.
- Souza EN, Quadros AS, Maestri R, Albarrán C, Sarmiento-Leite R. Predictors of quality of life change after an acute coronary event. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(4):229–235. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2008001600008>.
- Westin L, Nilstun T, Carlsson R, Erhardt L. Patients with ischemic heart disease: quality of life predicts long-term mortality. *Scand Cardiovasc J*. 2005;39(1-2):50–54. <https://doi.org/10.1080/14017430410003903>.
- Beltrame JF, Weekes AJ, Morgan C, Tavella R, Spertus JA. The prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices: the coronary artery disease in general practice (CADENCE) Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(16):1491–1499. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.295>.
- Дзерже ВЯ, Калвинш ИЯ. *Милдронат в кардиологии: обзор исследований*. Рига; 2013. 76 с. Режим доступа: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf.
- Islam MS, Markoulides M, Chowdhury R, Schofield CJ. Structural analysis of the 2-oxoglutarate binding site of the circadian rhythm linked oxygenase JMD5. *Sci Rep*. 2022;30;12(1):20680. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24154-0>.
- Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate in complex treatment of angina through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12(6):275–279. [https://doi.org/10.1016/s1050-1738\(02\)00175-5](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(02)00175-5).
- Стаценко МЕ, Старкова ГВ, Говоруха ОА, Бурлай СВ, Спорова ОЕ, Беленкова СВ. Возможности применения Милдроната в комплексном лечении ХСН у больных в раннем постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2005;(6):62–66. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2344>. Statsenko ME, Starkova GV, Govorukha OA, Burlay SV, Sporova OE, Belenkova SV. Mildronate in complex chronic heart failure management among patients in early postinfarction period. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;(6):62–66. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2344>.
- Стаценко МЕ, Туркина СВ, Шилина НН. Роль рFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):54–59. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2014/1/030040-3660201419>. Statsenko ME, Turkina SV, Shilina NN. Role of pFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
- Стаценко МЕ, Туркина СВ, Фабрицкая СВ, Шилина НН. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2017;57(4):58–63. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.4.58-63>. Statsenko ME, Turkina SV, Fabritskaya SV, Shilina NN. Efficacy of Short-Term Therapy With Meldonium in Patients With Chronic Heart Failure of Ischemic Etiology and Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2017;57(4):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.4.58-63>.
- Стаценко МЕ, Туркина СВ, Тыщенко ИА, Фабрицкая СВ, Полетаева ЛВ. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека*. 2017;(6):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>. Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA, Fabritskaya SV, Poletaeva LV. Potentials for the drug correction of secondary mitochondrial dysfunction in patients with coronary artery disease and comorbid pathology. *Farimateka*. 2017;(6):75–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
- Williams BA. The clinical epidemiology of fatigue in newly diagnosed heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0555-9>.

20. Dambrova M, Chlopicki S, Liepinsh E, Kirjanova O, Gorshkova O, Kozlovski VI et.al. The methylester of gamma-butyrobetaine, but not gamma-butyrobetaine itself, induces muscarinic receptor-dependent vasodilatation. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2004;369(5):533–539. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0925-6>.
21. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res.* 2016;113(Pt B):771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
22. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Лопушкова ЮЕ. Влияние мельдония в составе комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких на показатели variability ритма сердца. *Терапия.* 2023;9(4):153–161. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.4.153-161>.
Statsenko ME, Turkina SV, Lopushkova YE. The effect of meldonium on the heart rate variability in the complex therapy of patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy.* 2023;9(4):153–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.4.153-161>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Е. Стаценко
 Концепция и дизайн исследования – М.Е. Стаценко
 Написание текста – М.Е. Стаценко, С.В. Туркина
 Сбор и обработка материала – М.Е. Стаценко, С.В. Туркина
 Обзор литературы – С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова
 Анализ материала – М.Е. Стаценко, С.В. Туркина
 Статистическая обработка – С.В. Туркина
 Редактирование – М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова
 Утверждение окончательного варианта – М.Е. Стаценко

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail E. Statsenko
 Study concept and design – Mikhail E. Statsenko
 Text development – Mikhail E. Statsenko, Svetlana V. Turkina
 Collection and processing of material – Mikhail E. Statsenko, Svetlana V. Turkina
 Literature review – Svetlana V. Turkina, Yulia E. Lopushkova
 Material analysis – Mikhail E. Statsenko, Svetlana V. Turkina
 Statistical processing – Svetlana V. Turkina
 Editing – Mikhail E. Statsenko, Svetlana V. Turkina, Yulia E. Lopushkova
 Approval of the final version of the article – Mikhail E. Statsenko

Информация об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru
Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; turkina.vlg@gmail.com
Лопушкова Юлия Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; yulija.89@bk.ru

Information about the authors:

Mikhail E. Statsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru
Svetlana V. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; turkina.vlg@gmail.com
Yulia E. Lopushkova, Assistant the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yulija.89@bk.ru

Антигипертензивная терапия у беременных с хронической артериальной гипертензией

В.С. Чулков^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>, vschulkov@rambler.ru

Е.С. Николенко², <https://orcid.org/0000-0003-4958-4695>, nikolenkokate@yandex.ru

В.Д. Николаева², <https://orcid.org/0000-0002-0881-4952>, qpawz@mail.ru

Е.Е. Минина², <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>, eminina79@mail.ru

В.С. Чулков², <https://orcid.org/0000-0002-1948-8523>, vlad.chulkov.1989@mail.ru

¹ Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41

² Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) осложняет течение беременности в 1–2% случаев с четкой тенденцией к ее увеличению. По сравнению с нормотензивными женщинами, женщины с ХАГ имеют высокий риск материнских и перинатальных осложнений. Лечение ХАГ с применением антигипертензивных препаратов вдвое снижает риск тяжелой АГ, но не уменьшает частоту преэклампсии или серьезных материнских осложнений, что, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений в проведенных исследованиях. Кроме того, лечение ХАГ не влияет на смертность или заболеваемость плода и/или новорожденного независимо от срока старта антигипертензивной терапии. Традиционно используемые антигипертензивные препараты доказанно не являются тератогенными, при этом может наблюдаться увеличение частоты врожденных пороков развития, связанных, прежде всего, с неконтролируемой хронической АГ. Хотя назначение разрешенных антигипертензивных препаратов всем женщинам во время беременности эффективно для снижения артериального давления в большинстве случаев, остается неясным, существует ли оптимальный лекарственный препарат для монотерапии и какие лучше всего использовать комбинации антигипертензивных препаратов. Альтернативный подход заключается в индивидуализации лечения с использованием характеристик матери и особенностей артериального давления, помимо уровня артериального давления (например, вариабельности АД), которые также имеют прогностическую ценность. В данном обзоре рассмотрены современные данные о лечении беременных с ХАГ с позиции актуальных национальных и международных рекомендаций. Обсуждение существующих нерешенных вопросов может служить основой для персонализированного подхода в ведении и лечении беременных с ХАГ.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия, беременность, лечение, преэклампсия, неблагоприятные исходы беременности

Для цитирования: Чулков ВС, Николенко ЕС, Николаева ВД, Минина ЕЕ, Чулков ВС. Антигипертензивная терапия у беременных с хронической артериальной гипертензией. *Медицинский совет.* 2024;18(13):34–44. <https://doi.org/10.21518/ms2024-277>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Antihypertensive therapy in pregnant women with chronic hypertension

Vasily S. Chulkov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>, vschulkov@rambler.ru

Ekaterina S. Nikolenko², <https://orcid.org/0000-0003-4958-4695>, nikolenkokate@yandex.ru

Valeria D. Nikolaeva², <https://orcid.org/0000-0002-0881-4952>, qpawz@mail.ru

Elena E. Minina², <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>, eminina79@mail.ru

Vladislav S. Chulkov², <https://orcid.org/0000-0002-1948-8523>, vlad.chulkov.1989@mail.ru

¹ Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, B. St Petersburg St., Velikiy Novgorod, 173003, Russia

² South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Chronic hypertension (CH) complicates the course of pregnancy in 1–2% of cases, and it is increasingly common. Compared with normotensive women, women with CH have a high risk of maternal and perinatal complications. Antihypertensive treatment of CH halves the risk of severe hypertension but does not reduce the incidence of preeclampsia or serious maternal complications, which may be due to the small number of observations in the studies conducted. In addition, the treatment of CH does not affect the mortality or morbidity of the fetus and/or newborn, regardless of the start date of antihypertensive therapy. Traditionally used antihypertensive drugs have been proven not to be teratogenic, while there may be an increase in the frequency of congenital malformations associated primarily with uncontrolled chronic hypertension. Although prescribing approved antihypertensive agents for all women during pregnancy are effective in lowering blood pressure in the most cases, it remains unclear whether there is an optimal drug for monotherapy and which combinations of antihypertensive drugs are best

used. An alternative approach is to individualize treatment using maternal characteristics and blood pressure characteristics, in addition to blood pressure levels (for example, blood pressure variability), which also have prognostic value. This review examines current data on the treatment of pregnant women with CH from the perspective of current national and international recommendations. Discussion of the existing unresolved issues can serve as a basis for a personalized approach in the management and treatment of pregnant women with CH.

Keywords: chronic arterial hypertension, pregnancy, treatment, preeclampsia, adverse pregnancy outcomes

For citation: Chulkov VS, Nikolenko ES, Nikolaeva VD, Minina EE, Chulkov VL. Antihypertensive therapy in pregnant women with chronic hypertension. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):34–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-277>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Популяционные исследования, а также систематические обзоры и метаанализы последовательно демонстрируют повышенный риск неблагоприятных материнских исходов, связанных с хронической артериальной гипертензией (АГ) во время беременности [1–4]. Риск увеличивается с тяжестью артериальной гипертензии и наличием поражения органов-мишеней [5, 6]. Хотя относительный риск этих осложнений значительно увеличивается, абсолютный риск серьезного поражения органов-мишеней (например, сердца, почек, головного мозга) низок при отсутствии преэклампсии или неконтролируемой АГ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Клинические рекомендации определяют хроническую АГ как артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. до беременности или до 20 нед. беременности [7–9]. Хотя это и согласуется с общим определением АГ у взрослых в национальных и большинстве международных рекомендаций, тем не менее Американский колледж кардиологов (ACC) и Американская ассоциация сердца (АНА) снизили свой порог диагностики до 130/80 мм рт. ст., при этом от 130 до 139/80–89 мм рт. ст. обозначается как АГ 1-й стадии, а 140/90 мм рт. ст. – как стадия 2 [10, 11]. Если 130/80 мм рт. ст. стало бы порогом для диагностики хронической АГ во время беременности, было бы выявлено больше женщин с повышенным риском преэклампсии, преждевременных родов и гестационного сахарного диабета [12]. Кроме того, этим женщинам был бы полезен прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, что основано на вторичном анализе более крупного исследования [13].

ОБСЛЕДОВАНИЕ ЖЕНЩИН НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Более 90% беременных женщин с ХАГ имеют первичную («эссенциальную») АГ, связанную с генетической предрасположенностью и факторами образа жизни, и большинство из них были выявлены до беременности [14]. Различные генетические исследования выявили 2 типа аномалий: (1) <20 редких мутаций, которые в основном представляют собой гены, регулирующие минералокортикоидные или почечные пути, связанные со значительной

АГ и выявляемые в небольшом количестве семей, и (2) сотни генетических вариантов, связанных с очень небольшим повышением АД (примерно на 1 мм рт. ст.), которые вносят вклад в наше понимание патогенеза АГ, но не в лечение отдельных людей [15]. Чрезмерное потребление натрия (>3 г/сут хлорида натрия) или алкоголя или малоподвижный образ жизни – это модифицируемые факторы риска АГ вне беременности; однако мало что известно о влиянии потребления соли женщинами с хронической АГ во время беременности. Беременным женщинам не рекомендуется употреблять алкоголь, в то же время активация физической активности становится важным методом профилактики преэклампсии [16]. Следует отметить, что многие лекарства могут повышать АД, но играют меньшую роль в возникновении гипертензивных расстройств во время беременности. Комбинированные оральные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные препараты должны быть отменены во время беременности, но некоторые женщины могут принимать безрецептурные (например, биологически активные добавки) или отпускаемые по рецепту лекарственные препараты по медицинским показаниям (такие как иммунодепрессанты или антидепрессанты) или употреблять запрещенные наркотики (такие как кокаин).

Основная «вторичная» причина АГ может быть связана с заболеваниями почек (например, хроническая болезнь почек или стеноз почечной артерии), сосудистой (например, коарктация аорты), эндокринной (например, первичный альдостеронизм, феохромоцитома, синдром Кушинга, гипотиреоз или тиреотоксикоз) или дыхательной (например, обструктивное апноэ во сне) систем. Хотя в совокупности считается, что на них приходится менее 10% случаев гипертензии, однако для первичного альдостеронизма характерна гиподиагностика. При систематическом скрининге, включая соотношение альдостерона к ренину, гиперальдостеронизм распространен среди лиц на стадии 1 (16%) и стадии 2 (22%) АГ по сравнению с нормотензивными лицами (11%) [17].

Экономически нецелесообразно проводить обследование на предмет вторичных причин АГ у всех беременных женщин или у всех взрослых вне беременности. Тем не менее считается разумным провести базовое обследование на ранних сроках беременности, если оно не проводилось до беременности. Цель состоит в том, чтобы исключить очевидные вторичные причины АГ и оценить исходный сердечно-сосудистый риск, хотя большинство тестов для него не рекомендуются во время

беременности, учитывая различия в референтных диапазонах и/или отсутствии значимых изменений в лечении во время беременности. Дополнительные тесты могут быть полезны для последующего обследования при подозрении на присоединение преэклампсии. При исключении вторичных причин АГ беременную женщину следует направить на обследование к узкому специалисту [18].

Исходный риск пороков развития плода должен быть рассчитан количественно, поскольку многие женщины могут не осознавать, что от 1 до 5% всех беременностей осложняются серьезными врожденными дефектами. Кроме того, нелеченая хроническая АГ может еще больше увеличить этот риск, особенно в случае сердечно-сосудистых дефектов, расщелины губы или неба и гипоспадии [19, 20]. Механизм развития этих пороков при этом не ясен, и даже несмотря на то, что антигипертензивные препараты, по-видимому, не приводят к их развитию и, скорее всего, не увеличивают риск самопроизвольного выкидыша, информация по этим данным остается ограниченной [21].

Поскольку примерно половина беременностей является незапланированными, женщинам с хронической АГ репродуктивного возраста в идеале следует назначать антигипертензивные средства, которые безопасны во время беременности. Хотя ни один антигипертензивный препарат не обладает доказанным тератогенным эффектом для человека, первоначальная взаимосвязь между ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и врожденными дефектами, возможно, была вызвана остаточным влиянием АГ. Однако в проспективной когорте (138 женщин) назначение иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) было ассоциировано с самопроизвольным выкидышем (но не с пороками развития) по сравнению как с гипертензивным, так и с нормотензивным контролем; большинство женщин в этом исследовании (79,8%) принимали иАПФ. По данным метаанализа 5 контролируемых когортных исследований (786 младенцев, чьи матери получали иАПФ или БРА, 1 723 – другие антигипертензивные средства и 1 091 472 неэкспонированные случаи), иАПФ, БРА и другие антигипертензивные средства имели тератогенные эффекты [22]. Учитывая противоречивые данные, допустимо продолжать прием антигипертензивных препаратов, включая иАПФ и БРА, до зачатия. Эта практика может быть особенно важна для женщин, принимающих иАПФ с целью нефропротекции при хронической болезни почек. Зачатие может занимать до 12 мес., и женщины старше 30 лет имеют больший риск бесплодия, поэтому замена медикаментозного лечения до беременности может означать, что лечение таких женщин может продолжаться в течение 1–2 лет [12].

ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Существовало опасение, что лечение нетяжелой АГ может снизить маточно-плацентарную перфузию, что приводит к неблагоприятным перинатальным исходам. Это подкреплялось результатами метарегрессионного анализа, который показал, что резкое снижение АД, вызванное

антигипертензивными препаратами, связано с повышенным риском рождения маловесного ребенка < 10 перцентиля и более низкой средней массой тела. Однако пероральная антигипертензивная терапия снижала вдвое риск тяжелой АГ (систематический обзор, 31 исследование, 3 485 женщин), при этом не отмечалось снижения частоты неблагоприятных материнских и перинатальных исходов [23, 24]. В 2015 г. было опубликовано исследование Международного контроля артериальной гипертензии во время беременности (CHIPS) по оценке влияния контроля АД на исходы беременностей. В целом 987 женщин с хронической (75%) или гестационной (25%) АГ на сроке беременности от 14 до 33 нед. были рандомизированы для «жесткого» (целевое диастолическое АД менее 85 мм рт. ст.) или «менее жесткого» (целевое диастолическое АД менее 100 мм рт. ст.) контроля АД с использованием лабеталолола в качестве препарата первой линии. «Жесткий» (по сравнению с «менее жестким») контроль снижал частоту тяжелой АГ (27,5% против 40,6%; скорректированный ОШ 0,56; 95% ДИ 0,42–0,74), тромбоцитопении (количество тромбоцитов <100×10⁹/л; 1,6% против 4,3%; скорректированный ОШ 0,38; 95% ДИ 0,17–0,87) и повышение уровня печеночных трансаминаз (1,8% против 4,3%; скорректированный ОШ 0,43; 95% ДИ 0,19–0,95), хотя не было отмечено снижения серьезных материнских осложнений (2,0% против 3,7%; скорректированный ОШ 0,57; 95% ДИ 0,26–1,27) [25]. Женщины с сопутствующими заболеваниями (например, заболеваниями почек, прегестационным сахарным диабетом) были исключены, поскольку «жесткий» контроль был общепринятой практикой для уменьшения прогрессирования основного заболевания почек или сердечно-сосудистой системы, как и вне беременности. Важно отметить, что в исследовании CHIPS не было выявлено влияния «жесткого» контроля на перинатальную смертность или заболеваемость (потеря беременности или высокая частота оказания неонатальной помощи в течение >48 ч, 30,7% против 31,4% соответственно; скорректированный ОШ 0,98; 95% ДИ 0,74–1,30), или вес при рождении < 10 перцентиля (19,7% против 16,1%; скорректированный ОШ 1,28; 95% ДИ 0,93–1,79), или преждевременные роды (31,5% против 35,6%; скорректированный ОШ 0,85; 95% ДИ 0,64–1,11) [26, 27].

«Жесткий» контроль АД в исследовании CHIPS был достигнут с помощью простого алгоритма титрования, повышения или понижения антигипертензивных препаратов, одного или нескольких. Представляется также маловероятным, что клиницистам было бы удобно держать АД ниже 130/80 мм рт. ст., если бы были приняты пороговые значения согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA). Пять национальных и международных рекомендаций (Россия, Канада, Великобритания, Польша и Международное общество по изучению артериальной гипертензии во время беременности [ISSHP]) в настоящее время одобряют «жесткий» контроль АД при всех формах АГ во время беременности, основываясь на результатах исследования CHIPS [9, 28–30]. Другие общества пока не считают эти доказательства окончательными. Общество медицины матери и плода (SMFM)

считает приемлемым как «жесткий», так и «менее жесткий» контроль, рекомендуя поддерживать АД на уровне 120–159/80–104 мм рт. ст. у женщин с хронической АГ низкого риска [31]. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендует экстренное лечение АД, когда оно достигает серьезных уровней (например, 160/110 мм рт. ст.) при отсутствии сопутствующих заболеваний [3].

Были высказаны ключевые опасения в отношении экстраполяции результатов CHIPS на пациентов с легкой и умеренной хронической АГ. Например, размер выборки этой подгруппы пациентов был недостаточным для оценки ключевых перинатальных исходов, таких как рождение маловесных детей и показания к преждевременным родам. Кроме того, лишь небольшой процент пациентов с легкой и умеренной гипертензией был включен в исследование до 20 нед., и более половины пациентов продолжали получать антигипертензивную терапию при рандомизации, поэтому сравнение между антигипертензивной терапией и отсутствием терапии было неадекватным.

В открытом многоцентровом исследовании хронической АГ и беременности (CHAP) 2022 г. 2 408 беременных женщин на сроке менее 23 нед. беременности с нетяжелой хронической АГ в 61 центре были рандомизированы для старта антигипертензивной терапии при пороговом уровне АД 140/90 мм рт. ст. или отсутствия лечения до развития тяжелой АГ (определяемой как систолическое АД ≥ 160 или диастолическое АД ≥ 105 мм рт. ст.) (контрольная группа) [32]. Частота первичного совокупного исхода (преэклампсия

с тяжелыми проявлениями, преждевременные роды по медицинским показаниям на сроке менее 35 нед. беременности, отслойка плода или смерть плода или новорожденного) была снижена в группе активного лечения (30,2 против 37,0%; скорректированное отношение рисков 0,82, 95% ДИ 0,74–0,92) без существенных различий в частоте задержки роста плода или серьезной неонатальной или материнской заболеваемости. Это исследование представляет наиболее надежное доказательство данной стратегии антигипертензивной терапии для клинической практики.

В свете опасений исследования CHIPS, а также данных исследования CHAP, показывающих отсутствие увеличения частоты задержки роста плода при пороге АД 140/90 мм рт. ст. для антигипертензивного лечения у беременных с хронической АГ, считается, что связь между строгим контролем и рождением маловесных детей, обнаруженная в подгруппе пациентов с хронической АГ в исследовании CHIPS, не оправдывает прекращения антигипертензивного лечения при АД, превышающем 140/90 мм рт. ст. [12].

ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

Стартовую антигипертензивную терапию следует начать в виде монотерапии препаратами первой линии [33]. Наиболее часто используемые и рекомендуемые антигипертензивные препараты относятся к различным классам лекарственных средств (табл. 1) [34, 35]. Все они проходят через плаценту.

● **Таблица 1.** Основные препараты для плановой терапии хронической артериальной гипертензии [34, 35]

● **Table 1.** Common oral antihypertensive agents in chronic hypertension [34, 35]

Препарат	Форма выпуска; дозы, способ применения	Примечание
Метилдопа	Таблетки 250 мг. Начальная доза 250 мг внутрь до или после еды 2–3 раза в сутки, далее титрация доз по уровню АД, средняя суточная доза – 1000 мг, максимальная суточная доза – 3000 мг	Антигипертензивный препарат центрального действия. Препарат 1-й линии. Наиболее изученный антигипертензивный препарат для лечения АГ в период беременности. Седация является частым побочным эффектом
Нифедипин	Таблетки пролонгированного действия. Прием по 20–40 мг 2 раза в день внутрь, не разжевывая, или 30–60 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 120 мг	Блокатор «медленных» кальциевых каналов. Препарат 1-й или 2-й линии для лечения АГ в период беременности (после 20-й нед.) и в послеродовом периоде. Для плановой терапии не следует применять короткодействующие формы (10 мг) из-за риска острого и резкого падения артериального давления, что может привести к снижению маточно-плацентарной перфузии, а также к более высокой частоте головной боли и тахикардии. Показан пациенткам старше 18 лет
Метопролол	Таблетки 25/50/100 мг. Прием по 50–100 мг 1–2 раза в день внутрь, вне зависимости от приема пищи, максимальная суточная доза – 200 мг	β -адреноблокатор селективный. Показан пациентам старше 18 лет с соотношением «пользы и риска»
Бисопролол	Таблетки 2,5/5 мг. Прием по 1,25–10 мг 1 раз в день внутрь, вне зависимости от приема пищи, максимальная суточная доза – 10 мг	β -адреноблокатор селективный. Показан пациентам старше 18 лет с соотношением «пользы и риска»
Клонидин	Таблетки 0,15 мг. Прием по 0,075–0,15 мг 2–3 раза в день во время или после приема пищи	Антигипертензивный препарат центрального действия. Показан пациентам старше 18 лет с соотношением «пользы и риска»
Амлодипин	Таблетки 5/10 мг. Прием по 5–10 мг 1 раз в день внутрь, максимальная суточная доза – 10 мг	Блокатор «медленных» кальциевых каналов. Показан пациентам старше 18 лет
Гидрохлоротиазид	Таблетки 25 мг. Прием по 25–50 мг 1 раз в день внутрь, максимальная суточная доза – 100 мг	Тиазидоподобный диуретик. Противопоказан в I триместре беременности. Показан пациентам старше 18 лет с соотношением «пользы и риска»

Метилдопа является центральным агонистом альфа₂-адренорецепторов, который уменьшает тонус симпатической нервной системы и снижает периферическое сосудистое сопротивление. Доступен только в пероральной форме. Несмотря на то что были описаны побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (головное головокружение, депрессия), женщины не меняли лекарство при приеме метилдопы (0/133) в сравнении с бета-блокаторами (1/139) по результатам рандомизированных исследований.

Нифедипин – дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, который влияет на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, приводит к вазодилатации и снижению системного сосудистого сопротивления. Нифедипин выпускается в 3 формах для приема внутрь: капсулы (сублингвальная форма), таблетки с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением (пролонгированным или длительным действием). Нифедипин может вызывать рефлекторную тахикардию, приливы и/или головную боль (особенно у лиц с предрасположенностью) и периферические отеки при применении в высоких дозах.

В некоторых странах (Россия, Канада) применяются выселективные бета-блокаторы в связи с тем, что лабетолол был изъят с рынка 30 лет назад главным образом из-за гепатотоксичности. Следует определенно избегать приема атенолола во время беременности из-за доказанного повышенного риска низкого веса при рождении [36]. Бисопролол может хорошо переноситься в течение первого триместра беременности, в то же время потенциальное неблагоприятное воздействие длительного приема бисопролола на рост плода невозможно полностью исключить [37]. Действительно, длительное внутриутробное воздействие метопролола или бисопролола (во втором и третьем триместрах беременности) может увеличить риск рождения детей с малым весом, хотя и без серьезных неонатальных осложнений. До сих пор остается предметом споров, в какой степени АГ матери способствует снижению массы тела при рождении. Лечение метопрололом или бисопрололом является хорошо переносимым методом лечения, но в каждом конкретном случае рекомендуется тщательное наблюдение за новорожденным [38].

Клонидин имеет механизм действия, аналогичный метилдопе, и может быть эффективным препаратом для лечения нетяжелой АГ во время беременности [39]. Однако он имеет плохо переносимые побочные эффекты (головная боль, депрессия, нарушение сна, сухость во рту и др.) и возможность возникновения рикошетной АГ в случае внезапной отмены, поэтому предпочтительны другие препараты.

Хотя амлодипин широко применяется у небеременных женщин с АГ, имеются лишь ограниченные данные о его применении во время беременности [40]. Самый большой отчет о задокументированных исходах родов был среди 231 японской женщины, из которых 48 принимали амлодипин в первом триместре беременности, 54 принимали другие антигипертензивные средства, а 129 страдали АГ, но не принимали никаких лекарств [41]. Частота морфологических нарушений плода

была одинаковой в трех группах (4,2–5,6%), что позволяет предположить, что амлодипин не может быть связан с повышенным риском пороков развития. В другом исследовании частота серьезных врожденных аномалий у детей от женщин, принимавших и не принимавших амлодипин в первом триместре, составила 11,4% (5 из 44) и 9,0% (12 из 134) соответственно, а частота множественных аномалий составила 2,3% (1 из 44) и 2,2% (3 из 134) соответственно. Никакой достоверности различий не наблюдалось. Скорректированное отношение шансов для серьезных врожденных аномалий при применении амлодипина по сравнению с другими антигипертензивными препаратами составило 1,23 (95% ДИ 0,40–3,72) [42]. Результаты систематического обзора и метаанализа 2022 г. показали, что эффективность амлодипина немного превосходит эффективность нифедипина в лечении АГ во время беременности (ОР 1,06, 95% ДИ 1,01–1,10) при сниженном риске побочных эффектов у матери (ОР 0,42, 95% ДИ 0,29–0,61). Анализ подгрупп показал, что амлодипин позволяет лучше контролировать уровень систолическое АД (ОР – 11,68, 95% ДИ от 17,98 до 5,37) и диастолическое АД (ОР – 7,44, 95% ДИ от 13,81 до 1,06) по сравнению с нифедипином пролонгированного действия. Кроме того, не было выявлено различий между амлодипином и нифедипином в отношении исходов беременности, включая кесарево сечение, преждевременные роды, отслойку плаценты, задержку роста плода, дистресс плода, асфиксию новорожденного [43].

Гидрохлоротиазид, используемый в качестве средства второй линии, поддерживается ACOG [3]. Продолжающееся применение не связано с уменьшением объема ОЦК, и опасения по поводу побочных эффектов у новорожденных не подтверждаются в испытаниях по применению тиазидов для профилактики преэклампсии [44]. Прием диуретиков следует начинать во время беременности только в том случае, если они клинически показаны для лечения АГ, связанной с перегрузкой объемом (хроническое заболевание почек или сердечная недостаточность), или когда другие препараты не смогли достичь целевых значений АД.

В метаанализе 2017 г. (15 исследований, 1 166 женщин) антигипертензивная терапия (по сравнению с плацебо или отсутствием терапии) у женщин с хронической АГ уменьшала тяжелую АГ без различий в других исходах [45]. В метаанализе 2020 г. различных препаратов (включая плацебо или отсутствие терапии) (14 испытаний, 1 956 женщин с хронической АГ, обычно без сопутствующих заболеваний) показано, что многие лекарственные препараты снижали частоту тяжелой АГ по сравнению с плацебо или отсутствием терапии: нифедипин, метилдопа, пиндолол; нифедипин больше уменьшал тяжелую АГ по сравнению с фуросемидом, как и пиндолол по сравнению с фуросемидом. Оба препарата, нифедипин и метилдопа, снижали частоту отслойки плаценты по сравнению с плацебо или отсутствием терапии. Не было обнаружено различий в частоте преэклампсии, кесарева сечения, преждевременных родов и перинатальной смерти [46].

Эти данные согласуются с более широким систематическим обзором антигипертензивных средств

в сравнении с плацебо или отсутствием терапии во время беременности (31 исследование, 3 485 женщин) и сравнением различных антигипертензивных средств (29 исследований, 2 774 женщины); как правило, тип гипертензивного расстройства не был установлен [24]. Применение нескольких препаратов снижает частоту тяжелой АГ по сравнению с отсутствием антигипертензивных средств. Однако, как ранее было установлено, ни нифедипин, ни метилдопа не уменьшают отслойку плаценты.

Сравнение метилдопы в качестве золотого стандарта показало, что бета-блокаторы (любые, включая лабеталол) и блокаторы кальциевых каналов, взятые вместе, могут снизить риск тяжелой АГ. Кроме того, бета-блокаторы, но не блокаторы кальциевых каналов, могут снизить риск преэклампсии по сравнению с плацебо или отсутствием терапии; однако когда бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов сравнивались напрямую, бета-блокаторы не уменьшали преэклампсию, как ожидалось по результатам предыдущих исследований [27].

Другие антигипертензивные препараты, которые требуются от 8 до 40% женщин, следует применять, если целевые уровни АД не достигаются при монотерапии средними дозами. На основании принципов антигипертензивной терапии вне беременности, дополнительный препарат следует назначать из другого класса лекарственных средств. Основное внимание уделялось первоначальному выбору и дозе, максимальной дозировке антигипертензивных средств, а не увеличению дозы и добавлению второго препарата. В *табл. 2* представлен протокол титрования дозы, предложенный Международным обществом по изучению артериальной гипертензии во время беременности (ISSHP) [29]. Это может оказаться полезным, поскольку пероральные антигипертензивные средства эффективно устраняют риск развития тяжелой АГ.

Для перорального лечения тяжелой АГ можно использовать те же препараты (метилдопа, нифедипин, бета-блокаторы). При хронической АГ и величинах САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. рекомендована двух-/трехкомпонентная антигипертензивная терапия [33]. При этом возможно назначение метопролола,

бисопролола, амлодипина, клонидина, гидрохлоротиазида [38, 39, 41, 47]. Беременным с хронической АГ в качестве двухкомпонентной антигипертензивной терапии рекомендуется рассмотреть возможность назначения фиксированной комбинации с целью лучшего контроля АД и улучшения приверженности к терапии [48]. В отечественной литературе представлено исследование, оценивающее эффективность комбинированной фиксированной терапии бисопролола 2,5 мг и гидрохлоротиазида 6,25 мг у беременных с хронической АГ и преэклампсией [49].

Однако если необходимо внутривенное лечение, тогда используются другие парентеральные препараты (*табл. 3*).

Иногда беременным женщинам можно назначать перорально нифедипин короткого действия, если нет возможности для внутривенного введения, при этом вторая доза вводится только через 30–60 мин, если сохраняется тяжелая АГ. Однако сублингвальный прием нифедипина короткого действия противопоказан. Внутривенное введение нитроглицерина является препаратом выбора, если присоединяется тяжелая преэклампсия в сопровождении отека легких (начиная с инфузии 5 мг/мин с последующим постепенным увеличением каждые 3–5 мин до максимальной дозы от 100 до 200 мг/мин) [9, 18]. Также можно рассмотреть возможность внутривенного введения урапидила [8].

Эсмолол является относительно кардиоселективным бета-блокатором с коротким периодом полувыведения и продолжительностью действия. Ни в одном исследовании не описывалось использование эсмолола для лечения преэклампсии, но он использовался у беременных для контроля симпатической гиперактивности вследствие тироидного шторма [50]. Внутривенное введение сульфата магния рекомендуется для профилактики эклампсии и лечения судорог [51, 52].

Среднее АД не должно снижаться более чем на 25% в течение двух часов, систолическое АД не должно снижаться ниже 130 мм рт. ст., а диастолическое АД не должно снижаться ниже 80 мм рт.ст. АД в диапазоне от 130 до 150/от 80 до 100 мм рт. ст. является идеальным. Не рекомендуется у женщин с гипертензивными

● **Таблица 2.** Титрование доз антигипертензивной терапии для контроля умеренной артериальной гипертензии во время беременности

● **Table 2.** Suggested dose titration of antihypertensive therapy to control mild hypertension during pregnancy

Препараты первой линии	Дозировка (мг × р/сут)					
	Низкая*	АД не контролируется	Средняя	АД не контролируется	Высокая**	Максимальная
		Переходите к средней дозе того же лекарства		Добавить ЛС другого класса в низкой дозе. До 3 средств		
Метилдопа	250 × 3–4	→	500 × 3–4	→	750 × 3	2500/сут
Нифедипин (МВ)*	10 × 2–3	→	20 × 2–3	→	30 × 3–4	120/сут
Нифедипин (ДД)*	30 × 1	→	30/60 × 1	→	30 утро 60 вечер	120/сут

МВ – модифицированного высвобождения; ДД – длительного действия (* препараты зарегистрированы в Российской Федерации).

* Стартовые дозы выше, чем обычно рекомендуется для взрослых, учитывая более быстрый клиренс во время беременности; ** Когда лекарство принимается в высокой (или максимальной) дозе, рассмотрите возможность использования другого класса лекарства для лечения любой тяжелой артериальной гипертензии.

- **Таблица 3.** Антигипертензивные препараты для экстренного снижения артериального давления при беременности [18]
 ● **Table 3.** Antihypertensive drugs for treatment of hypertensive emergencies in pregnancy [18]

Препарат	Способ введения	Начало действия	Продолжительность действия	Начальная доза	Титрование дозы	Максимальная доза
Нифедипин короткого действия	Оральный	5–10 мин	2–4 ч	10–20 мг	Повторите через 30 мин, если необходимо	30 мг
Нитроглицерин	В/в инфузия	1–5 мин	3–5 мин	5 мкг/мин	Увеличение на 5 мкг/мин каждые 5 мин	200 мкг/мин
Эсмолол	В/в инфузия	<1 мин	15–30 мин	болюс 500 мкг/кг; поддерживающая 50 мкг/кг/мин	Увеличение на 50 мкг/кг/мин каждые 4 мин	300 мкг/кг/мин
Урапидил	В/в инфузия	3–5 мин	4–6 ч	Болюс 12,5–25 мг; поддерживающая 5–40 мг/ч		40 мг/ч

нарушениями во время беременности чрезмерное снижение АД. Целевой диапазон диастолического АД должен находиться в диапазоне 80–85 мм рт. ст. [53, 54]. Во время лечения следует тщательно контролировать ЧСС и АД у матери и состояние плода. Если роды не происходят в течение нескольких дней или недель, при необходимости можно начать поддерживающую терапию пероральными антигипертензивными препаратами [18].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Физические упражнения могут играть роль в профилактике гипертензивных расстройств во время беременности [55], особенно у пациенток из группы высокого риска (например, гестационного сахарного диабета, избыточного веса или ожирения) [56]. Снижение активности (включая постельный режим) у пациентов с преэклампсией может улучшить маточно-плацентарный кровоток и предотвратить ухудшение течения АГ, особенно если АД не контролируется должным образом; однако нет никаких доказательств того, что он значительно улучшает основные исходы для матери или плода. Рекомендации по уровню активности должны быть индивидуальными. Например, пациентка со стабильной хронической АГ на ранних сроках беременности вряд ли получит пользу от ограничения физической активности, в то время как пациентка с впервые диагностированной преэклампсией в третьем триместре может иметь более стабильное АД, если она ограничит физическую активность во время амбулаторного лечения. Ограничение физической активности не件зно для большинства пациентов и может быть связано с ухудшением физического состояния, потерей костной массы и повышенным риском тромбозомических осложнений [57]. Крупные рандомизированные исследования не оценивали пользу и риски постельного режима при ведении беременных с АГ любой этиологии. Метаанализ, изучавший влияние постельного режима во время беременности для лечения АГ, включал только четыре исследования с общим числом 449 участников [58]. В двух исследованиях (145 участников) строгий постельный режим сравнивался с некоторым отдыхом в больнице

у пациентов с протеинурической АГ, и не было обнаружено различий в результатах между группами. В двух других исследованиях (304 участника) постельный режим в больнице сравнивался с обычной деятельностью дома для пациентов с непротеинурической АГ, и сообщалось, что определенный постельный режим был связан со снижением риска тяжелой АГ (одно исследование, 218 участников, относительный риск [ОР] 0,58, 95% ДИ 0,38–0,89) и риска преждевременных родов (одно исследование, 218 участников, ОР 0,53, 95% ДИ 0,29–0,99). В послеродовом периоде следует подчеркнуть потенциальную кардиометаболическую пользу физических упражнений для здоровья, что должно стать хорошей клинической практикой.

Беременным рекомендуется здоровая диета без значительного ограничения соли. Имеется минимальная информация о влиянии начала диеты с низким содержанием соли, или диеты для остановки АГ (DASH) до беременности, или ее продолжения на протяжении всей беременности [59–61]. Для пациенток, уже соблюдающих одну из этих диет, целесообразно продолжение ее во время беременности. Начинать резкое ограничение соли не рекомендуется, поскольку это может привести к снижению внутрисосудистого объема, и нет убедительных доказательств того, что это помогает в профилактике или лечении АГ во время беременности.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Поскольку в большинстве исследований оценивалась антигипертензивная терапия до, а не после родов, фактических данных недостаточно для рекомендаций по ведению послеродового периода. Тем не менее разумно продолжать «жесткий» контроль АД после родов. АД может повыситься после того, как женщина покинет больницу (пик приходится на 3–6-й день после родов). В послеродовом периоде для профилактики развития АГ тяжелой степени рекомендована антигипертензивная терапия с учетом противопоказаний в период лактации [8, 9, 36, 62, 63]. В рандомизированном исследовании самоконтроль с титрованием антигипертензивных

препаратов под руководством врача был связан с более низким артериальным давлением через девять месяцев после родов по сравнению с обычным наблюдением [64]. В послеродовом периоде при тяжелой АГ рекомендована антигипертензивная терапия до достижения целевых значений АД ниже 140/85 мм рт. ст. [29, 33, 53]. В период лактации в качестве антигипертензивной терапии рекомендовано назначать нифедипин и метилдопу [65]. Все вышеперечисленные препараты, принимаемые кормящей матерью, экскретируются с грудным молоком, однако большинство антигипертензивных препаратов присутствует в грудном молоке в очень низких концентрациях, за исключением нифедипина, концентрация которого в грудном молоке аналогична концентрации в материнской плазме [66]. Следует иметь в виду, что в послеродовом периоде назначение метилдопы может вызывать развитие депрессивных состояний (послеродовый период характеризуется повышенной уязвимостью к депрессии) [3, 18, 33]. При неэффективности вышеуказанной схемы рекомендовано добавить к ней метопролол (имеет низкий процент проникновения в грудное молоко – менее 2%) или амлодипин (уровни амлодипина в молоке обычно низкие, а уровни в плазме у детей, находящихся на грудном вскармливании, не обнаруживаются) либо заменить один из используемых препаратов на другие препараты в соответствии с их инструкцией к медицинскому применению¹. При лактации не рекомендовано назначение диуретиков (фуросемид, гидрохлоротиазид и спиронолактон), т. к. они могут снижать количество молока [67].

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы не рекомендуются здоровым женщинам с артериальной гипертензией в послеродовом периоде [68]. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в послеродовом периоде следует ограничить женщинам с сопутствующими кардиоренальными заболеваниями, но при отсутствии преждевременных родов или

почечной недостаточности у новорожденных. В Российской Федерации их применение во время лактации абсолютно противопоказано, следовательно, при необходимости их назначения в послеродовый период лактация должна быть прекращена.

В послеродовом периоде следует подчеркнуть потенциальную кардиометаболическую пользу физических упражнений, что будет являться хорошей клинической практикой [69, 70]. У лиц, которые занимаются физическими упражнениями с умеренным уровнем нагрузки, не наблюдается изменений в количестве или составе грудного молока или в приеме грудного молока ребенком [71]. Через шесть недель после родов женщинам следует стремиться следовать рекомендациям и заниматься физической активностью умеренной интенсивности не менее 150–300 мин в неделю [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины с хронической АГ имеют высокий риск развития осложнений во время беременности, следовательно, чрезвычайно важно вовлекать их в самостоятельное измерение АД, непрерывно контролировать назначаемую антигипертензивную терапию, информировать о том, что лечение с помощью антигипертензивной терапии вдвое снижает риск прогрессирования тяжелой АГ. Одним из приоритетных направлений для будущих исследований являются вопросы учета результатов гемодинамического контроля АД для выбора конкретного препарата в сравнении с титрованием антигипертензивной терапии до целевого уровня АД, а также вопросы эффективности применения фиксированных комбинаций препаратов, разрешенных к применению. Все это приблизит нас к тому, чтобы предложить женщинам с хронической АГ более персонализированный подход в их ведении во время беременности.

¹ Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Metoprolol. 2023; Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Amlodipine. 2018.

Поступила / Received 10.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2024
Принята в печать / Accepted 28.06.2024

Список литературы / References

1. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):228–235. <https://doi.org/10.1002/uog.17493>.
2. Ananth CV, Duzyj CM, Yadava S, Schwebel M, Tita ATN, Joseph KS. Changes in the Prevalence of Chronic Hypertension in Pregnancy, United States, 1970 to 2010. *Hypertension.* 2019;74(5):1089–1095. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968>.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e26–e50. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003020>.
4. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2301. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2301>.
5. Ankum NA, Cantu J, Jauk V, Biggio J, Haut J, Andrews W et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2014;123(5):966–972. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000205>.
6. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, Kametas NA. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):337–337. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.235>.
7. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelzen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(25):S1222–S1236. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.018>.
8. Thomopoulos C, Hitij JB, De Backer T, Gkaliagkousi E, Kreutz R, Lopez-Sublet M et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group "Hypertension in Women". *J Hypertens.* 2024;42(7):1109–1132. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003739>.
9. Стрюк РИ, Бунин ЮА, Гурьева ВМ, Иртыга ОБ, Коков ЛС, Коломатская ОЕ и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(3):91–134. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>.
10. Stryuk RI, Bunin YuA, Guryeva VM, Irtyuga OB, Kokov LS, Kolomatskaya OE et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National recommendations. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(3):91–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report

- of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>.
11. Sutton EF, Hauspurg A, Caritis SN, Powers RW, Catov JM. Maternal Outcomes Associated With Lower Range Stage 1 Hypertension. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):843–849. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002870>.
 12. Magee LA, Khalil A, Kametas N, von Dadelszen P. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1196–S1210. <https://doi.org/10.1097/10.1016/j.ajog.2020.07.026>.
 13. Hauspurg A, Sutton EF, Catov JM, Caritis SN. Aspirin Effect on Adverse Pregnancy Outcomes Associated With Stage 1 Hypertension in a High-Risk Cohort. *Hypertension*. 2018;72(1):202–207. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11196>.
 14. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):134. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.878>.
 15. Wan EYF, Fung WT, Schooling CM, Au Yeung SL, Kwok MK, Yu YET et al. Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Disease in UK Biobank: A Mendelian Randomization Study. *Hypertension*. 2021;77(2):367–375. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16138>.
 16. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, Davies GA, Poitras V, Gray C et al. No. 367-2019 Canadian Guideline for Physical Activity throughout Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(11):1528–1537. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.001>.
 17. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):10–20. <https://doi.org/10.7326/M20-0065>.
 18. Cífková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(4):289–303. <https://doi.org/10.1007/s40292-023-00582-5>.
 19. van Gelder MM, Van Bennekom CM, Louik C, Werler MM, Roeleveld N, Mitchell AA. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG*. 2015;122(7):1002–1009. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13138>.
 20. Ramakrishnan A, Lee LJ, Mitchell LE, Agopian AJ. Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1442–1451. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1182-9>.
 21. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Oberg AS et al. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):337. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.031>.
 22. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(6):465–472. <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.579197>.
 23. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated meta-regression analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(12):941–945. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30592-8](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30592-8).
 24. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(10):CD002252. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252.pub4>.
 25. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372(5):407–417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404595>.
 26. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S et al. Can adverse maternal and perinatal outcomes be predicted when blood pressure becomes elevated? Secondary analyses from the CHIPS (Control of Hypertension In Pregnancy Study) randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(7):763–776. <https://doi.org/10.1111/aogs.12877>.
 27. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension*. 2016;68(5):1153–1159. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862>.
 28. Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):526–531. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.021>.
 29. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupta S, Hennessy A, Karumanchi SA et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148–169. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>.
 30. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P, Bomba-Oporó D, Adamczak M, Bekiesińska-Figatowska M et al. Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. *Kardiol Pol*. 2019;77(7-8):757–806. <https://doi.org/10.33963/KP.14904>.
 31. SMFM Statement: benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):3–4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.013>.
 32. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1781–1792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>.
 33. Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2323–2334. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.028>.
 34. Чулков ВС, Мартынов АИ, Кокорин ВА. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(54):46–54. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4181>.
 35. Chulkov VS, Martynov AI, Kokorin VA. Hypertension in pregnancy: controversial issues of national and international guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(54):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4181>.
 36. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
 37. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
 38. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>.
 39. Hoeltzenbein M, Fietz AK, Kayser A, Zinke S, Meister R, Weber-Schoendorfer C et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to bisoprolol: an observational cohort study. *J Hypertens*. 2018;36(10):2109–2117. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001818>.
 40. Kayser A, Beck E, Hoeltzenbein M, Zinke S, Meister R, Weber-Schoendorfer C et al. Neonatal effects of intrauterine metoprolol/bisoprolol exposure during the second and third trimester: a cohort study with two comparison groups. *J Hypertens*. 2020;38(2):354–361. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002256>.
 41. Rothberger S, Carr D, Brateng D, Hebert M, Easterling TR. Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetal growth. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1234–1240. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.159>.
 42. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, Choi JS, Chung JH, Yang JH et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(2):179–187. <https://doi.org/10.1080/10641950701204554>.
 43. Mito A, Murashima A, Wada Y, Miyasato-Isoda M, Kamiya CA, Waguri M et al. Safety of Amlodipine in Early Pregnancy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e012093. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012093>.
 44. Ishikawa T, Nishigori H, Akazawa M, Miyakoda K, Noda A, Ishikuro M et al. Risk of major congenital malformations associated with first-trimester antihypertensives, including amlodipine and methylglutamate: A large claims database study 2010–2019. *Pregnancy Hypertens*. 2023;31:73–83. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2023.01.001>.
 45. Yin J, Mei Z, Shi S, Du P, Qin S. Nifedipine or amlodipine? The choice for hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(6):1891–1900. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06504-5>.
 46. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD004451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004451.pub2>.
 47. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005526. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005526>.
 48. Bellas I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):525–537. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.016>.
 49. Cauldwell M, Dos Santos F, Steer PJ, Swan L, Gatzoulis M, Johnson MR. Pregnancy in women with congenital heart disease. *BMJ*. 2018;360:k478. <https://doi.org/10.1136/bmj.k478>.

48. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006986. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006986>.
49. Манухин ИБ, Маркова ЕВ, Маркова ЕВ, Стрюк РИ. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией и гестозом. *Кардиология.* 2012;52(1):32–38. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Kombinirovannaya-nizkodozovaya-antigipertenzivnaya-terapiya-u-beremennyh-s-arterialnoi-gipertoniei-i-gestozom.html>. Manukhin IB, Markova EV, Markova LI, Striuk RI. Combined low-dose antihypertensive therapy in pregnant women with hypertension and preeclampsia. *Kardiologiia.* 2012;52(1):32–38. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Kombinirovannaya-nizkodozovaya-antigipertenzivnaya-terapiya-u-beremennyh-s-arterialnoi-gipertoniei-i-gestozom.html>.
50. Ma Y, Li H, Liu J, Lin X, Liu H. Impending thyroid storm in a pregnant woman with undiagnosed hyperthyroidism: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(5):e9606. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009606>.
51. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9321):1877–1890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08778-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08778-0).
52. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smith DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD000025. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000025.pub2>.
53. Mancía 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>.
54. Magee LA, Rey E, Asztalos E, Hutton E, Singer J, Helewa M et al. Management of non-severe pregnancy hypertension – A summary of the CHIPS Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study) research publications. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:156–162. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.166>.
55. Danielli M, Gillies C, Thomas RC, Melford SE, Baker PN, Yates T et al. Effects of Supervised Exercise on the Development of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(3):793. <https://doi.org/10.3390/jcm11030793>.
56. Giles C, Johnston R, Kubler J, Spathis J, Beetham K. The effects of aerobic and resistance exercise on blood pressure in uncomplicated and at risk pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Womens Health (Lond).* 2023;19:17455057231183573. <https://doi.org/10.1177/17455057231183573>.
57. Abdul Sultan A, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ.* 2013;347:f6099. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6099>.
58. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003514. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003514.pub2>.
59. Aubert AM, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Chen LW, Polanska K, Hanke W et al. Deriving the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Score in Women from Seven Pregnancy Cohorts from the European ALPHABET Consortium. *Nutrients.* 2019;11(11):2706. <https://doi.org/10.3390/nu11112706>.
60. Jiang F, Li Y, Xu P, Li J, Chen X, Yu H et al. The efficacy of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet with respect to improving pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(6):713–718. <https://doi.org/10.1111/jhn.12654>.
61. Arvizu M, Stuart JJ, Rich-Edwards JW, Gaskins AJ, Rosner B, Chavarro JE. Prepregnancy adherence to dietary recommendations for the prevention of cardiovascular disease in relation to risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(6):1429–1437. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa214>.
62. Duffy JMN, Cairns AE, Magee LA, von Dadelszen P, van 't Hooft J, Gale C et al. Standardising definitions for the pre-eclampsia core outcome set: A consensus development study. *Pregnancy Hypertens.* 2020;21:208–217. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.06.005>.
63. 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>. 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>.
64. Kitt J, Fox R, Frost A, Shanyinde M, Tucker K, Bateman PA et al. Long-Term Blood Pressure Control After Hypertensive Pregnancy Following Physician-Optimized Self-Management: The POP-HT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(20):1991–1999. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.21523>.
65. Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: Antihypertensive therapy for mild chronic hypertension in pregnancy – The Chronic Hypertension and Pregnancy trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(2):B24–B27. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.011>.
66. Radparvar AA, Vani K, Fiori K, Gupta S, Chavez P, Fisher M et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: Innovative Management Strategies. *JACC Adv.* 2024;3(3):100864. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.100864>.
67. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(4):457–476. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.075>.
68. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012;60(2):444–450. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.112.196352>.
69. Тарасова ОА, Чулков ВС, Сеницын СП, Вереина НК, Чулков ВС. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(1):97–104. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104>. Tarasova OA, Chulkov VS, Sinitsyn SP, Vereina NK, Chulkov VS. Risk factors for cardiovascular complications in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2019;25(1):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104>.
70. Тарасова ОА, Чулков ВС, Сергеева ВН, Чулков ВС. Влияние физической активности на кардиометаболические показатели у женщин с анамнезом артериальной гипертензии в период беременности. *Артериальная гипертензия.* 2024;30(1):83–93. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2390>. Tarasova OA, Chulkov VS, Sergeeva VN, Chulkov VS. The effect of physical activity on cardiometabolic parameters in women with a history of hypertension during pregnancy. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2024;30(1):83–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2390>.
71. Daley AJ, Thomas A, Cooper H, Fitzpatrick H, McDonald C, Moore H et al. Maternal exercise and growth in breastfed infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatrics.* 2012;130(1):108–114. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2485>.
72. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.С. Чулков

Концепция и дизайн исследования – В.С. Чулков

Написание текста – В.С. Чулков

Сбор и обработка материала – Е.С. Николенко, В.Д. Николаева

Обзор литературы – Е.С. Николенко, В.Д. Николаева, В.С. Чулков

Анализ материала – Е.Е. Минина, В.С. Чулков

Редактирование – В.С. Чулков, Е.Е. Минина, В.С. Чулков

Утверждение окончательного варианта статьи – В.С. Чулков

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vasiliy S. Chulkov**

Study concept and design – **Vasiliy S. Chulkov**

Text development – **Vasiliy S. Chulkov**

Collection and processing of material – **Ekaterina S. Nikolenko, Valeria D. Nikolaeva**

Literature review – **Ekaterina S. Nikolenko, Vladislav S. Chulkov, Valeria D. Nikolaeva**

Material analysis – **Vasiliy S. Chulkov, Elena E. Minina**

Editing – **Vasiliy S. Chulkov, Elena E. Minina, Vladislav S. Chulkov**

Approval of the final version of the article – **Vasiliy S. Chulkov**

Информация об авторах:

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41; vschulkov@rambler.ru

Николенько Екатерина Сергеевна, ассистент кафедры факультетской терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; nikolenkokate@yandex.ru

Николаева Валерия Дмитриевна, студент, Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; qpawz@mail.ru

Минина Елена Евгеньевна, к.м.н., старший лаборант кафедры факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной, Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; eminina79@mail.ru

Чулков Владислав Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; vlad.chulkov.1989@mail.ru

Information about the authors:

Vasiliy S. Chulkov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, B. St Petersburg St., Velikiy Novgorod, 173003, Russia; vschulkov@rambler.ru

Ekaterina S. Nikolenko, Assistant of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; nikolenkokate@yandex.ru

Valeria D. Nikolaeva, Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; qpawz@mail.ru

Elena E. Minina, Cand. Sci. (Med.), Senior Laboratory Assistant at the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; eminina79@mail.ru

Vladislav S. Chulkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; vlad.chulkov.1989@mail.ru

Метаболитная терапия в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

В.С. Копылова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6334-720X>, kopilova.veronika@yandex.ru

С.Е. Бороновский¹, <https://orcid.org/0000-0001-8038-0055>, scihazard@yandex.ru

Л.П. Соколова², <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>, lsocolova@yandex.ru

Е.В. Машковцева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5899-5491>, mashkovtseva@icmph.ru

Я.Р. Нарциссов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9020-7686>, yn_brg@icmph.org

¹ Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14

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

³ Группа биомедицинских исследований «БиДиФарма ГмбХ»; 22962, Германия, Зик, Бюльтбек, д. 5

Резюме

На сегодняшний день сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания представляют серьезную угрозу для здоровья и качества жизни людей, приводят к снижению работоспособности, являются причиной инвалидизации и, нередко, смертельных исходов. Наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями являются артериальная гипертензия, хроническая ишемия головного мозга и ишемическая болезнь сердца. Важный аспект их формирования – метаболические нарушения, которые вызывают нарастание окислительного стресса, повреждающего стенки сосудов, клетки и ткани организма, а также затрагивают процессы образования энергии в клетках. Глутатион является мощным антиоксидантом, который защищает клеточные структуры от повреждения свободными радикалами, способствуя снижению уровня окислительного стресса. Элтацин оказывает корректирующее действие на указанные патологические процессы, повышая антиоксидантную защиту организма путем увеличения эффективности глутатион-зависимых механизмов регуляции клеточного редокс-статуса. В результате комплексного воздействия на метаболические процессы в ткани Элтацин обладает не только антиоксидантным, но и нейро- и цитопротективным, а также вегетотропным действием. Препарат оказывает положительное влияние на гемодинамические показатели пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это выражается в нормализации кровотока в сердечной мышце, а также в головном мозге. Включение Элтацина в терапию пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, приводит к усилению антиангинального и гипотензивного действия терапии. Применение препарата в комбинированных схемах лечения способствует улучшению структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, что является ключевым фактором поддержания нормальной работы сердца. Повышение толерантности к физической нагрузке позволяет пациентам вести более активный образ жизни, что благоприятно сказывается на их общем состоянии и качестве жизни. Кроме того, доказана вегетотропная эффективность Элтацина, которая в том числе продемонстрирована в его метеопротективном действии, уменьшающем влияние погодных факторов на гемодинамику метеозависимых пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Таким образом, Элтацин не только улучшает состояние пациентов и повышает эффективность традиционной терапии, но и оказывает дополнительную защиту от негативных влияний окружающей среды.

Ключевые слова: метеопротектор, глутатион, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, антиоксидантная защита

Для цитирования: Копылова ВС, Бороновский СЕ, Соколова ЛП, Машковцева ЕВ, Нарциссов ЯР. Метаболитная терапия в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2024;18(13):46–55. <https://doi.org/10.21518/ms2024-298>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic therapy in the treatment of cardiovascular diseases

Veronika S. Kopylova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6334-720X>, kopilova.veronika@yandex.ru

Stanislav E. Boronovskiy¹, <https://orcid.org/0000-0001-8038-0055>, scihazard@yandex.ru

Lyubov P. Sokolova², <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>, lsocolova@yandex.ru

Elena V. Mashkovtseva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5899-5491>, mashkovtseva@icmph.ru

Yaroslav R. Nartsissov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9020-7686>, yn_brg@icmph.org

¹ Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia

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

³ Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH; 5, Bültbek, Siek, 22962, Germany

Abstract

Today, cardio- and cerebrovascular diseases pose a severe threat to human health and life quality, leading to reduced working capacity, disability and, often, death. The most common cardiovascular diseases are arterial hypertension, chronic cerebral ischemia and ischemic heart disease. Metabolic disorders that cause oxidative stress growth, vessel wall damage, and injury of body cells and tissues, as well as affect energy formation processes are the key aspects of their formation. Glutathione is a powerful antioxidant that protects cell structures from damage by free radicals, helping to reduce oxidative stress. Eltacin has a corrective effect on these pathological processes, rising the antioxidant protection of the body by increasing the efficiency of glutathione-dependent mechanisms of cell redox regulation. As a result of the complex impact on metabolic processes in the tissue, Eltacin has not only antioxidant, but also neuro- and cytoprotective and vegetotropic effects. The drug has a positive effect on the hemodynamic performance of patients with cardiovascular diseases, which is expressed in blood flow normalization in the heart as well as in the brain. The inclusion of Eltacin in traditional therapy for cardiovascular diseases patients leads to an increase in the antianginal and hypotensive effects. Its use in combined treatment regimens contributes to structural and functional state improvement of the myocardium of the left ventricle, which is a key factor for maintaining normal heart functioning. Increased physical activity tolerance allows patients to lead a more active lifestyle, which has a beneficial effect on their overall condition and life quality. In addition, the vegetotropic effectiveness of Eltacin has been proven. It results in meteoroprotective effect, which reduces weather factors influence on the hemodynamics of weather-dependent patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. Thus, Eltacin not only improves the condition of patients and increases traditional therapy effectiveness, but also provides additional protection from adverse environmental influence.

Keywords: meteoroprotector, glutathione, ischemic heart disease, chronic heart failure, antioxidant protection

For citation: Kopylova VS, Boronovskiy SE, Sokolova LP, Mashkovtseva EV, Nartsissov YaR. Metabolic therapy in the treatment of cardiovascular diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-298>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Патологии сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) и артериальная гипертензия (АГ) занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности населения во многих странах мира [1–3]. При этом Россия является одной из стран с наиболее высокими показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Следствием ИБС и АГ может являться хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а при ХИМ развивается дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистое когнитивное снижение, симптомы которых обусловлены неадекватной перфузией тканей в покое или при нагрузке [5, 6]. В России распространенность ХСН составляет 8–8,5% [7].

При ИБС и ХИМ нарастающее сужение просвета коронарных артерий запускает ряд патологических изменений, завершающихся гибелью кардиомиоцитов [8] и клеток головного мозга. Последующее восстановление кровотока способствует чрезмерной выработке активных форм кислорода (АФК), нарушая тем самым антиоксидантный статус клетки [9]. Окислительный стресс в конечном счете приводит к перекисному окислению липидов (ПОЛ), модификации белков, изменениям структуры ДНК, активации различных стресс-индуцированных факторов транскрипции и выработке про- и противовоспалительных цитокинов [10].

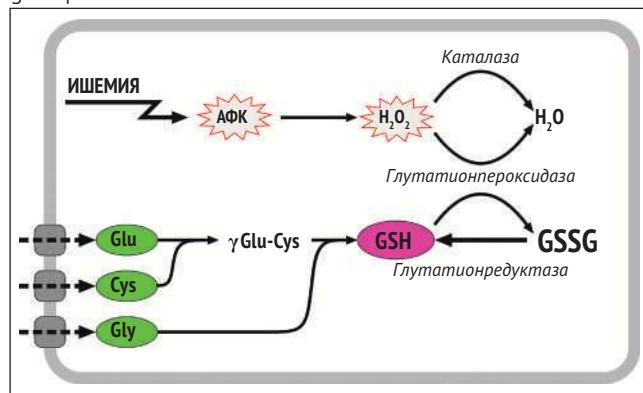
Ранее было показано, что многие естественные метаболиты, такие как аминокислоты, карбоновые кислоты и витамины, обладают широким спектром регуляторного действия на молекулярном уровне, обеспечивая тем самым основу для создания лекарственных препаратов, корректирующих патологические нарушения биохимических реакций на уровне клеток и тканей [11–14].

В организме человека одним из ключевых компонентов системы антиоксидантной защиты является глутатион (GSH – восстановленная форма, GSSG – окисленная форма), представляющий собой трипептид L-γ-глутамил-L-цистеинил-глицин (рис. 1). Эта молекула играет важнейшую роль в функционировании клеток, участвуя в поддержании окислительно-восстановительного потенциала, а также являясь партнером по реакции детоксикации ксенобиотиков и кофактором в реакциях изомеризации [15]. Восстановленный глутатион реализует свои функции, взаимодействуя напрямую с АФК / активными формами азота либо посредством глутатион-зависимых ферментов, таких как, например, глутатионпероксидаза и глутатион S-трансфераза [16]. Изменение внутриклеточной концентрации глутатиона является важным фактором развития многих патологических состояний человека, сопровождающихся вариабельностью редокс-статуса в клетках [17, 18]. В частности, снижение уровня GSH в плазме и эритроцитах наблюдается при ССЗ [19, 20]. При этом степень дефицита глутатиона у пациентов с ИБС коррелирует с тяжестью дисфункции левого желудочка, а также с функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA (New York Heart Association) [21].

В связи с этим значительный практический интерес представляют исследования лекарственных препаратов, способствующих поддержанию оптимального уровня внутриклеточного пула глутатиона. Было установлено, что при приеме внутрь GSH метаболизируется γ-глутамил-транспептидазой печени и желудочно-кишечного тракта, что существенно снижает эффективность его применения в качестве лекарственного средства в таком виде [22]. Так, согласно ряду исследований, пероральный прием GSH не оказывает влияния на его уровень в клетках, особенно в эритроцитах [23]. Одним из способов обойти метаболизм первого прохождения через печень является сублингвальный метод приема GSH [24].

● **Рисунок 1.** Механизм антиоксидантного действия глутатиона: синтез, восстановление и нейтрализация активных форм кислорода

● **Figure 1.** The mechanism of the glutathione antioxidant action: synthesis, reduction and neutralization of reactive oxygen species



Gly – глицин; Cys – цистеин; Glu – глутаминовая кислота; γGlu-Cys – γ-глутамилцистеин; GSH – восстановленная форма глутатиона; GSSG – окисленная форма глутатиона; АФК – активные формы кислорода.

Кроме того, использование предшественников GSH является действенным способом увеличения его концентрации [25]. Одним из таких препаратов является Элтаксин (ООО «МНПК «БИОТИКИ», Россия), который представляет собой композицию из трех необходимых для синтеза глутатиона аминокислот – глицина, L-глутаминовой кислоты и L-цистина (по 70 мг каждой), таблетки сублингвальные. Во многих исследованиях было доказано, что включение Элтаксина в терапию способствует улучшению состояния пациентов при таких заболеваниях, как ИБС [26], ХСН [27], АГ [28], а также бронхиальная астма [29]. Показано, что Элтаксин увеличивает эффективность глутатион-зависимой системы антиоксидантной защиты, предотвращающей разрушительное воздействие окислительного стресса на организм человека. Благодаря этому Элтаксин обладает антиангинальным, гипотензивным, кардиопротективным действием, повышает сократительную способность миокарда, а также толерантность к физическим нагрузкам. Кроме того, широко изучалось адаптогенное, метеопротективное (вегетотропное) действие препарата, которое также обусловлено его антиоксидантным эффектом [30–32]. В целом Элтаксин не только улучшает состояние пациентов с ССЗ, но и способствует восстановлению и поддержанию функционального состояния клеток.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛТАКСИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В одной из первых работ по изучению эффективности включения Элтаксина в комплексную терапию больных ИБС проводилась оценка динамики клинических и гемодинамических показателей под влиянием данного препарата [33]. Было обследовано 60 больных ИБС со стабильной стенокардией II–III ФК, проходивших лечение в Городской клинической больнице №60 г. Москвы, 15 из которых в течение 20 дней получали только традиционную терапию (ТТ) антиангинальными препаратами, 15 – дополнительно

Предуктал (Servier, Франция) в дозе 20 мг 3 раза в сутки, а 30 – также Элтаксин по 1 таб. 3 раза в день. По результатам проведенной электрокардиографии, эхокардиографии и суточного мониторирования электрокардиографии по Холтеру были обнаружены преимущества добавления Элтаксина к ТТ, выражающиеся в уменьшении суточного количества приступов болевой и безболевой ишемии миокарда, количества эпизодов снижения и элевации сегмента ST, минутного объема сердца и сердечного индекса. В свою очередь, антиангинальный эффект препарата проявлялся в виде сокращения суточного числа приступов стенокардии с $5,3 \pm 0,4$ до $1,3 \pm 0,2$ ($p < 0,01$), а также снижения количества принимаемых за сутки таблеток нитроглицерина с $2,6 \pm 0,4$ до $0,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$). При этом изменение данных показателей существенно превосходит соответствующие значения для ТТ.

При включении Предуктала в терапию отмечался значительный антиангинальный и гемодинамический эффект. Однако в дальнейшем при оценке биохимических показателей было установлено, что Элтаксин, в отличие от Предуктала, также способствует повышению изначально сниженной активности антиоксидантной системы (АОС) и уменьшению ПОЛ [34]. В рамках данного исследования степень оксидативного стресса определяли по уровню в эритроцитах каталазы (CAT), супероксиддисмутазы (SOD), малонового диальдегида (MDA), который является конечным продуктом свободнорадикального окисления липидов, а также глутатион-зависимых ферментов – глутатионпероксидазы (GPX), глутатион S-трансферазы (GST) и глутатионредуктазы (GR).

Динамика показателей АОС в трех группах терапии представлена в табл. 1 в виде $\Delta \pm SD$ (%) для каждого наблюдаемого показателя P , где

$$\Delta = \frac{P_{\text{после}} - P_{\text{до}}}{P_{\text{до}}} \cdot 100\%$$

относительное изменение, а SD – стандартное отклонение. Как видно из представленных данных, включение Предуктала вызывало резкое несбалансированное повышение SOD, тогда как уровень глутатиона, каталазы и глутатионредуктазы падал ниже наблюдаемых до лечения значений, а уровень глутатионпероксидазы практически не изменялся, что в совокупности может быть вызвано накоплением H_2O_2 в клетке. Напротив, активность системы антиоксидантной защиты существенно повышалась у пациентов, получавших терапию с Элтаксином, о чем свидетельствует положительная динамика всех исследованных показателей. Вместе с тем добавление к ТТ Элтаксина способствует снижению частоты сердечных сокращений, а также систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД), причем как в покое, так и при бимануальной изометрической нагрузке. При этом после проведенного курса лечения продолжительность нагрузки увеличилась на 57%, а время восстановления после нее уменьшилось на 38%.

Стоит отметить, что применение Предуктала в сочетании с Элтаксином на фоне базисной терапии позволяет

● **Таблица 1.** Динамика показателей антиоксидантной системы в эритроцитах пациентов с ишемической болезнью сердца под влиянием трех вариантов лечения: традиционной терапии, комплексного лечения с Предукталом, Элтацин, $\Delta \pm SD$, % (адаптировано из [34])

● **Table 1.** Dynamics of antioxidant system indicators in erythrocytes of patients with ischemic heart disease under the influence of three treatment types: traditional therapy, complex treatment with Preductal, Eltacin, $\Delta \pm SD$, % (adapted from [34])

Показатель	ТТ (n = 15)	ТТ + Предуктал (n = 15)	ТТ + Элтацин (n = 30)
GSH, мкмоль/г Hb	40 $\pm$ 23*	-29 $\pm$ 16	80 $\pm$ 27**
MDA, нмоль/г Hb	7 $\pm$ 9	-10 $\pm$ 8	-40 $\pm$ 7*
GPX, мкмоль/мин/г Hb	19 $\pm$ 12*	2 $\pm$ 15	24 $\pm$ 16*
GST, мкмоль/мин/г Hb	24 $\pm$ 16	0 $\pm$ 14	167 $\pm$ 26***
GR, мкмоль/мин/г Hb	8 $\pm$ 14	-4 $\pm$ 12	49 $\pm$ 18*
CAT, ммоль/мин/г Hb	6 $\pm$ 14	-27 $\pm$ 13*	60 $\pm$ 18**
SOD, ед/г Hb	-9 $\pm$ 8	260 $\pm$ 17***	223 $\pm$ 15***

Примечание. ТТ – традиционная терапия; Hb – гемоглобин; GSH – глутатион; MDA – малоновый диальдегид; GPX – глутатионпероксидаза; GST – глутатион S-трансфераза; GR – глутатионредуктаза; CAT – каталаза; SOD – супероксиддисмутаза.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$, где p – уровень значимости различий с исходным показателем.

существенно понизить уровень окислительного стресса благодаря активации глутатион-зависимой регуляции АОС [26]. Так, например, включение в лечение Элтацина предотвращает супрессию CAT и GR, развивающуюся под действием Предуктала. Таким образом, использование Элтацина оказывает корректирующее действие на активность АОС и процессы ПОЛ, что может быть особенно актуально для больных ИБС пожилого возраста в связи с возрастными нарушениями механизмов клеточной антиоксидантной защиты. При этом, помимо выраженного антиангинального эффекта, Элтацин обладает способностью положительно воздействовать на клеточный метаболизм, тем самым влияя на механизм распространения ишемического повреждения, а не только устраняя его симптомы.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛТАЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Что касается лечения ХСН, то выполненные исследования убедительно подтверждают обоснованность включения Элтацина в терапию больных хроническими заболеваниями сердца [27, 35]. В частности, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ХСН, принимавших Элтацин, наблюдалась положительная динамика линейных и объемных показателей левого желудочка (табл. 2) [27]. Уменьшение значений данных параметров способствовало увеличению ударного объема и функции выброса, что свидетельствует о повышении сократительной способности миокарда. Добавление к ТТ Элтацина, в отличие от плацебо, приводило к достоверному уменьшению уровня общего холестерина и триглицеридов

● **Таблица 2.** Сравнительная динамика исследуемых клинических показателей и данных эхокардиографии пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получавших на фоне традиционной терапии Элтацин и плацебо, $\Delta \pm SD$, % (адаптировано из [27])

● **Table 2.** Comparative dynamics of echocardiography data and clinical indicators under study of patients with chronic heart failure, treated with traditional therapy with addition of Eltacin and placebo, $\Delta \pm SD$, % (adapted from [27])

Показатель	ТТ + плацебо (n = 67)	ТТ + Элтацин (n = 89)
ОХС, ммоль/л	-3 $\pm$ 4	-8 $\pm$ 5***
ТГ, ммоль/л	-5 $\pm$ 7	-22 $\pm$ 7***
6МТХ, м	29 $\pm$ 13***	60 $\pm$ 14***
КДР, мм	0 $\pm$ 2	-2 $\pm$ 3**
КСР, мм	0 $\pm$ 4	-3 $\pm$ 5***
УО, мл	0 $\pm$ 4	5 $\pm$ 5**
ФВ, %	0 $\pm$ 5	6 $\pm$ 5***
КДО, мм	-1 $\pm$ 5	-4 $\pm$ 7***
КСО, мм	0 $\pm$ 9	-6 $\pm$ 11***
УПЗР, %	-1 $\pm$ 6	6 $\pm$ 7***

Примечание. ТТ – традиционная терапия; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; 6МТХ – тест с 6-минутной ходьбой; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УПЗР – укорочение передне-заднего размера левого желудочка.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$, где p – уровень значимости различий с исходным показателем.

(табл. 2). Также в этой группе отмечалось более значимое снижение ФК сердечной недостаточности и повышение толерантности к физической нагрузке, выражающееся в увеличении дистанции 6-минутной ходьбы.

Поскольку в патогенезе ХСН одну из ключевых ролей играет оксидативный стресс, вызванный повышенной генерацией проокислителей [36], интересным представляется изучение эффективности применения Элтацина у больных ХСН в качестве антиоксидантного средства. В связи с этим проводился анализ показателей АОС у пациентов, страдающих ХСН II–III ФК по классификации NYHA [35]. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в четырех лечебных учреждениях г. Москвы, 104 пациента в течение 3 нед. получали Элтацин по 1 таб. 3 раза в день на фоне ТТ (ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), бета-адреноблокаторы, нитраты, антиагреганты и (или) диуретики), а 52 пациента в дополнение к ТТ – плацебо к Элтацину. Оценка влияния ТТ в сочетании с Элтацином свидетельствует о положительной динамике параметров ПОЛ и АОС, тогда как терапия с плацебо не оказывает существенного влияния на исследуемые показатели (табл. 3). Так, например, достоверное снижение концентрации MDA при приеме Элтацина свидетельствует об уменьшении уровня оксидантов в крови, что в совокупности с существенным увеличением всех исследуемых показателей АОС позволяет сделать вывод о нормализующем влиянии Элтацина на баланс в системе «оксиданты – антиоксиданты».

● **Таблица 3.** Динамика показателей антиоксидантной системы в эритроцитах пациентов с хронической сердечной недостаточностью под влиянием традиционной терапии с включением Элтацина или плацебо, $\Delta \pm SD$, % (адаптировано из [35])

● **Table 3.** Dynamics of antioxidant system indicators in erythrocytes of patients with chronic heart failure under the influence of traditional therapy with addition of Eltacin or placebo, $\Delta \pm SD$, % (adapted from [35])

Показатель	ТТ + плацебо (n = 52)	ТТ + Элтацин (n = 104)
GSH, мкмоль/г Hb	2 ± 7	$72 \pm 19^{***}$
MDA, нмоль/г Hb	-3 ± 3	$-32 \pm 3^{***}$
GPX, мкмоль/мин/г Hb	8 ± 7	$57 \pm 19^{***}$
GR, мкмоль/мин/г Hb	-5 ± 6	$46 \pm 17^{***}$
CAT, ммоль/мин/г Hb	5 ± 6	$46 \pm 29^{***}$
SOD, ед/г Hb	4 ± 6	$50 \pm 6^{***}$

Примечание. ТТ – традиционная терапия; Hb – гемоглобин; GSH – глутатион; MDA – малоновый диальдегид; GPX – глутатионпероксидаза; GR – глутатионредуктаза; CAT – каталаза; SOD – супероксиддисмутаза.

*** $p < 0,001$, где p – уровень значимости различий с исходным показателем.

Наряду с вышеперечисленным, важным показателем эффективности лечения Элтацином является отмечаемое самими пациентами с ХСН улучшение качества жизни [37]. Так, количество баллов по Миннесотскому опроснику у обследуемых, принимавших Элтацин, уменьшилось с 46 ± 5 до 33 ± 4 ($p < 0,05$), в то время как в группе плацебо достоверно не изменилось. Стоит отметить, что данный опросник является одним из наиболее широко используемых инструментов для оценки качества жизни пациентов с ХСН, позволяющих определить, насколько имеющееся заболевание ограничивает пациента в различных аспектах его жизни [38, 39].

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод, что включение Элтацина в стандартную терапию пациентов с ХСН является обоснованным, поскольку данный препарат оказывает положительное влияние на гемодинамические показатели и параметры клеточного редокс-статуса, способствует коррекции морфофункциональных нарушений миокарда, а также улучшает качество жизни пациентов.

МЕТЕОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭЛТАЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Несмотря на достигнутые успехи в лечении АГ, эффективность ее фармакотерапии зачастую является недостаточной, поскольку снизить повышенное АД до целевого уровня удается не во всех случаях [40]. Одной из причин неэффективности гипотензивной терапии является нарушение функционирования вегетативной нервной системы по поддержанию внутреннего гомеостаза организма, что проявляется в том числе метео- и магнитозависимостью (чувствительность к изменению погодных условий). Согласно многочисленным исследованиям, потенциальное влияние погодных факторов чаще всего проявляется в динамике

именно ССЗ, приводя к увеличению общей смертности и количества госпитализаций по поводу таких заболеваний, как ИБС, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, декомпенсация цереброваскулярных заболеваний и др. [41, 42]. Геомагнитные бури, в частности, могут вызывать резкое повышение АД, тахикардию и гипертонические кризы, оказывать угнетающее действие на барорецепторный рефлекс и вариабельность сердечного ритма, а также приводить к возрастанию симптомов ишемии миокарда [43, 44]. Стоит отметить, что около 65–75% пациентов с ССЗ чувствительны к изменениям погодных условий [45].

В связи с этим особый интерес представляет поиск путей фармакологической коррекции метеопатических реакций, в частности, у пациентов с АГ и ИБС. Учитывая доказанную эффективность Элтацина в терапии ССЗ, применение данного препарата является одним из возможных способов уменьшить влияние метеофакторов на гемодинамические показатели. Антиоксидантные и цитопротекторные свойства Элтацина могут лежать в основе вегетотропного, адаптогенного действия препарата, которое широко изучалось в ряде работ. Так, например, проводилась оценка влияния погодных факторов, включающих температуру, атмосферное давление, относительную влажность, точку росы, облачность, направление и скорость ветра, а также магнитную активность на состояние сердечно-сосудистой системы, и эффективность их коррекции [28, 46]. В рамках исследования у пациентов, страдающих АГ II–III стадии в сочетании с ИБС, определяли показатели САД, ДАД, а также частоту сердечных сокращений (ЧСС) в утренние и вечерние часы на фоне приема как ТТ (нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, диуретики, антиагреганты), так и ТТ в сочетании с другими препаратами: Элтацин, Мелаксен (Unipharm, Inc., США), Мебикар (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия). Было показано, что у пациентов с АГ и ИБС применение как Элтацина по 1 таб. 3 раза в день, так и Мелаксена в дозе 3–6 мг 1 раз в 22 ч в дополнение к ТТ позволяет существенно сократить число корреляционных связей между погодными факторами и показателями гемодинамики, такими как ЧСС, САД и ДАД [46]. В свою очередь, проведенное комплексное лечение с включением Мебикара в дозе 0,3 г 3 раза в день не приводило к уменьшению числа корреляций. Помимо этого, у больных АГ и ИБС изучалась динамика клинической симптоматики по данным дневников пациентов [28]. В ходе исследования оценивалась частота и продолжительность приступов головной боли и приступов стенокардии, количество нитратов, необходимых для купирования ангинозного приступа, а также толерантность пациента к физической нагрузке с помощью теста 6-минутной ходьбы в соответствии со стандартными протоколами. В табл. 4 показана динамика основных клинических показателей на фоне приема четырех вариантов лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном терапевтическом эффекте, достигнутом при добавлении к ТТ Элтацина, поскольку его применение позволило существенно снизить количество и продолжительность ангинозных болей, а также количество таблеток

нитроглицерина, необходимых для купирования ангинозного приступа. Проведенное лечение с включением Мебикара также оказывало аналогичное положительное влияние на эти клинические показатели. Однако, как отмечалось ранее, пациенты с АГ и ИБС, получающие ТТ + Мебикар, остаются подвержены влиянию многих погодных факторов. Что касается стойкого клинического эффекта, то включение Элтацина позволило сократить время его наступления с $6,3 \pm 0,9$ до $4,9 \pm 0,9$ суток по сравнению с применением только ТТ. Таким образом, улучшение динамики клинической симптоматики пациентов, получавших Элтацин на фоне ТТ, может быть связано с его метеопротективным (вегетотропным) действием, поскольку

● **Таблица 4.** Динамика основных клинических показателей пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на фоне четырех вариантов лечения: традиционной терапии, комплексного лечения с Мелаксеном, Мебикаром, Элтацином, $\Delta \pm SD$, % (адаптировано из [28])

● **Table 4.** Key clinical indicators dynamics of patients with hypertension and ischemic heart disease on the background of four treatment types: traditional therapy, complex treatment with Melaxen, Mebicar, Eltacin, $\Delta \pm SD$, % (adapted from [28])

Показатель	ТТ (n = 14)	ТТ + Мелаксен (n = 17)	ТТ + Мебикар (n = 16)	ТТ + Элтацин (n = 17)
ГБ в сутки	$-55 \pm 25^*$	$-85 \pm 9^{**}$	$-80 \pm 9^*$	$-81 \pm 14^*$
ПГБ в сутки, мин	$-70 \pm 19^*$	$-86 \pm 9^{**}$	$-79 \pm 13^*$	$-81 \pm 13^*$
КАБ в сутки	$-69 \pm 18^*$	$-67 \pm 22^*$	$-89 \pm 10^*$	$-90 \pm 10^*$
ПАБ, мин	$-79 \pm 13^*$	$-90 \pm 6^*$	$-88 \pm 10^*$	$-94 \pm 4^*$
КТН в сутки, шт.	$-56 \pm 30^*$	$-80 \pm 20^*$	$-93 \pm 7^*$	$-94 \pm 7^*$
6МТХ, м	$8 \pm 9^*$	$8 \pm 3^{**}$	$10 \pm 6^{**}$	$8 \pm 4^{**}$

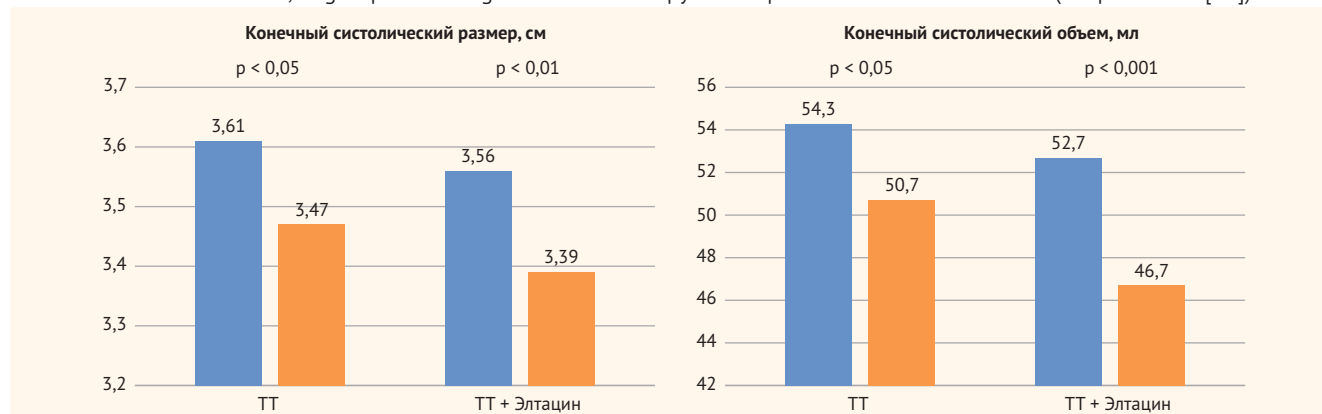
Примечание. ТТ – традиционная терапия; ГБ – частота головных болей; ПГБ – продолжительность головной боли; КАБ – количество ангинозных болей; ПАБ – продолжительность ангинозных болей; КТН – количество таблеток нитроглицерина; 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$, где p – уровень значимости различий с исходным показателем.

● **Рисунок 2.** Динамика показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, в группах, получавших традиционную терапию или комплексное лечение с Элтацином (адаптировано из [30])

● **Figure 2.** Dynamics of structural and functional state indicators of the left ventricle myocardium of patients with hypertension and ischemic heart disease, in groups receiving traditional therapy or complex treatment with Eltacin (adapted from [30])



А – конечный систолический размер, см; В – конечный систолический объем, мл.

при его применении, как уже было сказано, наблюдалось уменьшение влияния погодных факторов на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ и ИБС.

Кроме того, были обследованы две рандомизированные группы пациентов, страдающих АГ II–III степени в сочетании с ИБС, для изучения эффективности влияния Элтацина на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка и скорость мозгового кровотока с учетом воздействия метеорологических и геомагнитных факторов [30]. Первая группа (38 чел.) получала ТТ, а вторая (35 чел.) на фоне ТТ принимала Элтацин по 1 таб. 3 раза в день в течение 3 нед. Всем пациентам исходно и после окончания курса лечения была проведена эхокардиография и транскраниальная доплерография, затем полученные данные подвергались корреляционному анализу с метеорологическими факторами. Сравнение показателей эхокардиографии, снятых при поступлении и после проведенного курса лечения с включением Элтацина, выявило улучшение структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, поскольку наблюдалось уменьшение конечного систолического размера и конечного систолического объема по сравнению с ТТ (рис. 2).

Кроме того, у пациентов второй группы уменьшился минутный объем сердца и сердечный выброс, а фракция выброса левого желудочка, являющаяся основным показателем его сократительной способности, увеличилась с $57,3 \pm 0,8$ до $59,3 \pm 0,9\%$ ($p < 0,04$). Включение Элтацина в терапию способствовало увеличению исходно сниженных скоростных показателей правой средней мозговой артерии, таких как пиковая систолическая (V_{ps}) и максимальная конечная диастолическая (V_{ed}) скорость кровотока, а также усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMAX). В свою очередь, корреляционный анализ полученных данных и метеорологических факторов установил уменьшение влияния погоды на показатели эхокардиографии и транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга.

Одним из основных метеофакторов, влияющих на показатели АД как у здоровых людей [47], так и у пациентов с АГ [48], является атмосферное давление, резкие

колебания которого у пациентов с АГ приводят к ускользанию гипотензивного эффекта лечения. В связи с этим было изучено влияние атмосферного давления на показатели гемодинамики пациентов с АГ на фоне ТТ, а также с включением Элтацина [31]. В рамках суточного мониторингирования АД (СМАД) определялись показатели САД, ДАД, среднего АД, пульсового АД, двойного произведения, а также ЧСС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление к ТТ Элтацина способствовало достоверной положительной динамике большинства показателей СМАД, что выражается в более эффективном снижении суточных показателей ЧСС, ДАД, пульсового АД, а также двойного произведения. Помимо этого, число корреляционных связей между атмосферным давлением и данными СМАД сократилось с 8 до 3 на фоне приема Элтацина, тогда как после ТТ пациенты оказались более подвержены влиянию колебаний атмосферного давления.

В дальнейшем было показано, что включение в терапию Элтацина приводит к снижению как дневных, так и ночных показателей АД, что не наблюдается при применении только ТТ [32]. Так, например, дневные и ночные значения САД уменьшились с 162 ± 2 до 152 ± 2 мм рт. ст. и с 149 ± 2 до 141 ± 3 ($p < 0,002$) мм рт. ст. соответственно, а дневные и ночные значения ДАД – с 100 ± 2 до 94 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,007$) и с 92 ± 1 до 88 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,01$) соответственно. Исходя из этого, применение Элтацина в терапии метеозависимых пациентов с АГ и ИБС способствует уменьшению влияния погодных факторов на гемодинамику пациентов, приводя при этом к улучшению структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, нормализации скоростных показателей мозгового кровотока, а также повышению качества жизни пациентов, страдающих ССЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Элтацин – комбинированный препарат, действие которого основано на увеличении эффективности глутатион-зависимых механизмов регуляции клеточного редокс-статуса. Учитывая роль глутатиона в защите от окислительного стресса и детоксикации ксенобиотиков, постоянное восполнение его пула может являться ключевым фактором в поддержании функционального состояния клеток. Так, при старении и многих патологических процессах, в том числе ССЗ, наблюдается снижение концентрации глутатиона. В связи с этим опосредованное препаратом повышение активности глутатион-зависимой АОС позволяет эффективно нейтрализовать свободные

радикалы, предотвращая их разрушительное воздействие на клеточные структуры и тем самым снижая риск развития и прогрессирования различных заболеваний. Таким образом, антиоксидантный эффект Элтацина может приводить к улучшению функционального состояния кардиомиоцитов.

Недостаточность снабжения кислородом, вызванная ограничением притока крови к тканям при ишемии, приводит к снижению выработки АТФ в клетках, что вызывает нарушение ионного баланса клеток, деполяризацию митохондриальных мембран и в конечном счете снижение систолической функции миокарда. Элтацин также оказывает положительное влияние на процессы образования и использования энергии, что способствует общему повышению жизненного тонуса и выносливости. Вместе с тем препарат усиливает эффективность использования кислорода клетками, ускоряя обменные процессы и поддерживая оптимальное функционирование всех систем организма. Обусловленная этим нормализация линейных и объемных показателей левого желудочка приводит к увеличению ударного объема и функции выброса, восстанавливая сократительную способность миокарда, что в дальнейшем повышает толерантность к физической нагрузке и нормализует АД. Включение Элтацина в терапию пациентов с ССЗ также приводит к усилению антиангинального действия терапии. Кроме того, выявлены адаптационные свойства Элтацина, заключающиеся в уменьшении влияния параметров метеорологической активности на состояние сердечно-сосудистой системы больных АГ и ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре представлены результаты значительного количества исследований применения Элтацина в терапии ССЗ, которые убедительно доказывают его способность нормализовать гемодинамические показатели, улучшать функциональное состояние миокарда, а также уменьшать влияние погодных факторов на состояние пациентов с ССЗ. Показано, что действие препарата обусловлено его положительным влиянием на внутриклеточный пул глутатиона и активность глутатион-зависимой АОС. Таким образом, включение Элтацина в стандартную терапию пациентов с ССЗ и цереброваскулярными заболеваниями в качестве метаболического, антиоксидантного и метеопротективного (вегетотропного) средства является патогенетически обоснованным. 

Поступила / Received 10.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.07.2024
Принята в печать / Accepted 10.07.2024

Список литературы / References

1. Иванов ДО, Орел ВИ, Александрович ЮС, Пшениснов КВ, Ломовцева РХ. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы. *Медицина и организация здравоохранения*. 2020;4(2):4–12. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/medorg/article/view/579>.
Ivanov DO, Orel VI, Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Lomovtseva RKH. Diseases of the cardiovascular system as the leading cause of death in Russian Federation: ways of problem solution. *Medicine and Health Care Organization*. 2020;4(2):4–12. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/medorg/article/view/579>.
2. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6):e005375. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>.
3. Silva BV, Sousa C, Caldeira D, Abreu A, Pinto FJ. Management of arterial hypertension: Challenges and opportunities. *Clin Cardiol*. 2022;45(11):1094–1099. <https://doi.org/10.1002/clc.23938>.
4. Бойцов СА, Шальнова СА, Деев АД. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808198>.

- Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808198>.
5. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Birtolo LI, Mariani MV et al. Ischemic Heart Disease and Heart Failure: Role of Coronary Ion Channels. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3167. <https://doi.org/10.3390/ijms21093167>.
 6. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.09.001>.
 7. Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Артемьева ЕГ и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemieva EG et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*. 2021;61(4):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>.
 8. Casin KM, Calvert JW. Dynamic Regulation of Cysteine Oxidation and Phosphorylation in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells*. 2021;10(9):2388. <https://doi.org/10.3390/cells10092388>.
 9. Su X, Zhou M, Li Y, Zhang J, An N, Yang F et al. Protective effects of natural products against myocardial ischemia/reperfusion: Mitochondria-targeted therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2022;149:112893. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112893>.
 10. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9–19. <https://doi.org/10.1097/WHO.0b013e3182439613>.
 11. Шишкова ВН, Нарциссов ЯР, Титова ВЮ, Шешегова ЕВ. Молекулярные механизмы, определяющие применение комбинации глицина и цинка в коррекции основных проявлений стресса и тревоги. *Фармация и фармакология*. 2022;10(5):404–415. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415>. Shishkova VN, Nartsissov YaR, Titova VYu, Sheshegova EV. Molecular mechanisms defining application of glycine and zinc combination in correction of stress and anxiety main manifestations. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(5):404–415. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415>.
 12. Загубная ОА, Нарциссов ЯР. Молекулярные механизмы, лежащие в основе терапевтического действия витамина В6. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):500–514. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514>. Zagubnaya OA, Nartsissov YaR. Molecular mechanisms underlying therapeutic action of vitamin B6. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(6):500–514. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514>.
 13. Nartsissov YaR. Amino Acids as Neurotransmitters. The Balance between Excitation and Inhibition as a Background for Future Clinical Applications. In: Heinbockel T, Weissert R (eds.). *COVID-19, Neuroimmunology and Neural Function*. IntechOpen; 2022. <https://doi.org/10.5772/intechopen.103760>.
 14. Boronovskiy SE, Kopylova VS, Nartsissov YR. Metabolism and Receptor Mechanisms of Niacin Action. *Cell Tiss Biol*. 2022;18:128–147. <https://doi.org/10.1134/S1990519X23700025>.
 15. Kopylova VS, Boronovskiy SE, Nartsissov YR. Simulation Modeling of Glutamate Cysteine Ligase Activity. *Biophysics*. 2023;68(2):157–166. <https://doi.org/10.1134/S0006350923020100>.
 16. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016;95:27–42. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>.
 17. Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Arch Physiol Biochem*. 2007;113(4-5):234–258. <https://doi.org/10.1080/13813450701661198>.
 18. Labarrere CA, Kassab GS. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front. Nutr*. 2022;9:1007816. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1007816>.
 19. Shimizu H, Kiyohara Y, Kato I, Kitazono T, Tanizaki Y, Kubo M et al. Relationship Between Plasma Glutathione Levels and Cardiovascular Disease in a Defined Population. *Stroke*. 2004;35(9):2072–2077. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000138022.86509.2d>.
 20. Мойсеев АГ, Буко ИВ, Горудко ИВ, Константинова ЕЗ, Цапаева НЛ, Мрочек АГ. Соотношение показателей системного воспаления, окислительного стресса и редокс-статуса глутатиона у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(4):356–366. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-356-366>. Moiseev AG, Buko IV, Gorudko IV, Konstantinova EE, Tsapaeva NL, Mrochek AG. The ratio of systemic inflammation, oxidative stress and glutathione redox status indicators in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2013;19(4):356–366. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-356-366>.
 21. Damy T, Kirsch M, Khouzami L, Caramelle P, Le Corvoisier P, Roudot-Thoraval F et al. Glutathione Deficiency in Cardiac Patients Is Related to the Functional Status and Structural Cardiac Abnormalities. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004871>.
 22. Борисенко ОА, Бушма МИ, Басалай ОН, Радковец АЮ. Глутатионовый голод клеток: последствия и коррекция. *Медицинские новости*. 2019;(11):10–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kydosk>. Borisenok OA, Bushma MI, Basalai ON, Radkovets AY. Glutathion deficiency: consequence and correction. *Meditsinskie Novosti*. 2019;(11):10–15. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kydosk>.
 23. Bajic VP, Van Neste C, Obradovic M, Zafirovic S, Radak D, Bajic VB et al. Glutathione "Redox Homeostasis" and Its Relation to Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;5028181. <https://doi.org/10.1155/2019/5028181>.
 24. Schmitt B, Vicenzi M, Garrel C, Denis FM. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biol*. 2015;6:198–205. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.012>.
 25. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine – a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(4):355–359. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.04.005>.
 26. Калинина ЕВ, Комиссарова ИА, Заславская РМ, Жданов ЮА. Повышение антиоксидантного статуса больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста при действии аминокислотной композиции МР-33 в комбинированной терапии с триметазидином. *Клиническая медицина*. 2002;80(5):50–53. Kalinina EV, Komissarova IA, Zaslavskaya RM, Zhdanov Yu A. Increase of antioxidant status of elderly patients with ischemic heart disease by action of amino acid composition MP-33 in combination therapy with trimetazidine. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2002;80(5):50–53. (In Russ.)
 27. Максимова ЛН, Максимов МЛ, Нарциссов ЯР, Заславская РМ, Калинина ЕВ. Роль метаболитной терапии в лечении хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(5):577–581. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-577-581>. Maksimova LN, Maksimov ML, Nartsissov YaR, Zaslavskaya RM, Kalinina EV. Role of the metabolite therapy for the treatment of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):577–581. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-577-581>.
 28. Заславская РМ, Щербань ЭА, Тейблум ММ, Логвиненко СИ. Изучение метеопротективных свойств препаратов с адаптогенным действием (Мелаксена, Меликара и Элтицин) у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2011;22(16):103–109. Режим доступа: http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/54130/1/Zaslavskaya_Izuchenie_11.pdf. Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Teiblum MM, Logvinenko SI. Research of meteoroprotective properties of medicines with adaptogenic activity (Melaxen, Melikar, Eltsin) in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2011;22(16):103–109. (In Russ.) Available at: http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/54130/1/Zaslavskaya_Izuchenie_11.pdf.
 29. Лаврентьева ОВ, Воронина ЛП, Татжикова КА. Медикаментозная коррекция нарушений в системе свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита у больных бронхиальной астмой. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009;86(3):71–74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ktvofp>. Lavrentieva OV, Voronina LP, Tatjikova KA. Medical correction of irregularities in the free-radical oxidation/antioxidant protection system in patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009;86(3):71–74. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ktvofp>.
 30. Заславская РМ, Щербань ЭА, Тейблум ММ, Логвиненко СИ. Элтицин как метеопротектор для пожилых и среднего возраста больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;4(17):85–89. Режим доступа: http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/55443/1/Zaslavskaya_Eltatsin.pdf. Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Teiblum MM, Logvinenko SI. Eltsin as a meteorological protector for elderly and middle-aged patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012;4(17):85–89. (In Russ.) Available at: http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/55443/1/Zaslavskaya_Eltatsin.pdf.
 31. Заславская РМ, Щербань ЭА, Тейблум ММ, Логвиненко СИ. Фармакологическая защита Элтицином от неблагоприятного влияния атмосферного давления на гемодинамику больных с артериальной гипертензией. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2014;16(10):26–30. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/szycol>. Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Teiblum MM, Logvinenko SI. Pharmacological protection with Eltsin against unfavourable influence of atmospheric pressure for hemodynamics of patients with arterial hypertension. *Health and Education Millennium*. 2014;16(10):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/szycol>.
 32. Щербань ЭА, Заславская РМ, Логвиненко СИ, Морозова ИА, Сорокина ИН. Вариативность артериального давления у метеочувствительных больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью

- сердца. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2017;26(275):5–20. Режим доступа: http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/60649/1/Scherban_Variablnost_17.pdf.
- Shcherban EA, Zaslavskaya RM, Logvinenko SI, Morozova IA, Sorokina IN. Variability arterial pressure in meteosensitive patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 2017;26(275):5–20. (In Russ.) Available at: http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/60649/1/Scherban_Variablnost_17.pdf.
33. Заславская РМ, Келимбердиева ЭС, Комиссарова ИА, Тейблум ММ, Гончаров ЛФ, Гончарова ЗФ, Ахметов КЖ. Сравнительная эффективность комплексной терапии с включением предуктала и композиции аминокислот у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией II–III функциональных классов пожилого возраста. *Терапевтический архив.* 1999;71(11):58–61.
- Zaslavskaya RM, Kelimberdieva ES, Komissarova IA, Teiblum MM, Goncharov LF, Goncharova ZF, Akhmetov KZh. Comparative efficacy of combined therapy with preductal and amino acid composition in elderly patients with coronary heart disease and class II–III angina. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1999;71(11):58–61. (In Russ.)
34. Заславская РМ, Калинина ЕВ, Комиссарова ИА, Келимбердиева ЭС, Тейблум М.М. Связь показателей гемодинамики и параметров редокс-статуса эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста. *Клиническая медицина.* 2000;78(7):46–49. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979643/>.
- Zaslavskaya RM, Kalinina EV, Komissarova IA, Kelimberdieva ES, Teiblum MM. Correlation between hemodynamics and erythrocyte redox status in elderly ischemic heart disease patients. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2000;78(7):46–49. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979643/>.
35. Максимова ЛН, Заславская РМ, Калинина ЕВ, Нарциссов ЯР. Клинический опыт применения оригинального метаболитического препарата Элтацин у больных хронической сердечной недостаточностью. *Эффективная фармакотерапия.* 2011;(5):40–43. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/klinicheskiy_opyt_primeneniya_originalnogo_metabolicheskogo_preparata_eltatsin_u_bolnykh_s_khronicheskimi.html.
- Maksimova LN, Zaslavskaya RM, Kalinina EV, Nartsissov YaR. Clinical experience of using the original metabolic drug Eltacin in patients with chronic heart failure. *Effective Pharmacotherapy.* 2011;(5):40–43. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/klinicheskiy_opyt_primeneniya_originalnogo_metabolicheskogo_preparata_eltatsin_u_bolnykh_s_khronicheskimi.html.
36. Палаткина ЛО, Корнеева ОН, Драпкина ОМ. Окислительный стресс – роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(6):91–94. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-91-94>.
- Palatkina LO, Korneeva ON, Drapkina OM. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(6):91–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-91-94>.
37. Заславская РМ, Лилица ГВ, Калинина ЕВ, Комиссарова ИА, Максимова ЛН. Влияние метаболитического препарата Элтацин на клинические, функциональные и биохимические показатели у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2007;3(1):33–36. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-1-33-36>.
- Zaslavskaya RM, Lilitsa GV, Kalinina EV, Komissarova IA, Maksimova LN. Effects of metabolic drug Eltacin on clinical, functional and biochemical indices in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2007;3(1):33–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-1-33-36>.
38. Gonzalez-Saenz de Tejada M, Bilbao A, Ansola L, Quirós R, García-Pérez L, Navarro G, Escobar A. Responsiveness and minimal clinically important difference of the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1104-2>.
39. Коцеева ОТ, Тиренко ВВ, Кольцов АВ, Бестаев ДВ, Качнов ВА. Оценка динамики качества жизни у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, на фоне терапии. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2022;10(3):26–35. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2022-10-3-26-35>.
- Kotsoeva OT, Tyrenko VV, Koltsov AV, Bestaev DV, Kachnov VA. Assessment of the dynamics of quality of life in patients with chronic heart failure on the background of therapy. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2022;10(3):26–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2022-10-3-26-35>.
40. Савенков МП, Иванов СН, Сафонова ТЕ. Фармакологическая коррекция метеопатических реакций у больных с артериальной гипертензией. *Трудный пациент.* 2007;5(3):17–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/oeznmv>.
- Savenkov MP, Ivanov SN, Safonova TE. Pharmacological correction of meteoropathic reactions in patients with arterial hypertension. *Trudnyi Patsient.* 2007;5(3):17–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/oeznmv>.
41. Azcarate T, Mendoza B. Influence of geomagnetic activity and atmospheric pressure in hypertensive adults. *Int J Biometeorol.* 2017;61:1585–1592. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1337-x>.
42. Zenchenko TA, Breus TK. The Possible Effect of Space Weather Factors on Various Physiological Systems of the Human Organism. *Atmosphere.* 2021;12(3):346. <https://doi.org/10.3390/atmos12030346>.
43. Плисс МГ, Кузьменко НВ, Цырлин ВА. Влияние географической широты на количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в годы с низкой и высокой геомагнитной активностью. *Трансляционная медицина.* 2017;4(6):13–21. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-13-21>.
- Pliss MG, Kuzmenko NV, Tsyrlin VA. The influence of geographical latitude on the number of hospitalizations for cardiovascular disease in years with low and high geomagnetic activity. *Translational Medicine.* 2017;4(6):13–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-13-21>.
44. Карпин ВА, Гудков АВ, Усинин АФ, Столяров ВВ. Анализ влияния гелиогеомагнитных аномалий на жителей северной урбанизированной территории. *Экология человека.* 2018;25(11):10–15. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-11-10-15>.
- Karpin VA, Gudkov AB, Usinin AF, Stolyarov VV. Analysis of the Heliogeomagnetic anomaly influence on the inhabitants of the northern urbanized area. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology).* 2018;25(11):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-11-10-15>.
45. Казызаева АС, Коблов АГ, Шарлаева ЕА, Соколова ГГ, Воробьева ЕН. Роль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии патологии. *Известия Алтайского государственного университета.* 2012;(3-2):28–30. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pmdmzc>.
- Kazyzayeva AS, Koblov AG, Sharlaeva EA, Sokolova GG, Vorobyeva EN. Role of risk factors of cardiovascular diseases in pathology development. *Izvestiya of Altai State University.* 2012;(3-2):28–30. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pmdmzc>.
46. Заславская РМ, Щербань ЭА, Логвиненко СИ. Влияние адаптогенов на гемодинамику метеочувствительных больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* 2010;(3):210–212. Режим доступа: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3547>.
- Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Logvinenko SI. Influence of adaptogens on hemodynamic disturbances in meteosensitivity of patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *RUDN Journal of Medicine.* 2010;(3):210–212. (In Russ.) Available at: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3547>.
47. Ozheredov VA, Chibisov SM, Blagonravov ML, Khodorovich NA, Demurov EA, Goryachev VA et al. Influence of geomagnetic activity and earth weather changes on heart rate and blood pressure in young and healthy population. *Int J Biometeorol.* 2017;61(5):921–929. <https://doi.org/10.1007/s00484-016-1272-2>.
48. Kamiński M, Cieślak-Guerra UI, Kotas R, Mazur P, Marañón W, Piotrowicz M et al. Evaluation of the impact of atmospheric pressure in different seasons on blood pressure in patients with arterial hypertension. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016;29(5):783–792. <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.00546>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Машковцева, Я.Р. Нарциссов

Написание текста – В.С. Копылова, С.Е. Бороновский

Обзор литературы – В.С. Копылова

Анализ материала – В.С. Копылова, С.Е. Бороновский, Е.В. Машковцева

Редактирование – Е.В. Машковцева, Л.П. Соколова, Я.Р. Нарциссов

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.П. Соколова, Я.Р. Нарциссов

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Mashkovtseva, Yaroslav R. Nartsissov

Text development – Veronika S. Kopylova, Stanislav E. Boronovskiy

Literature review – Veronika S. Kopylova

Material analysis – Veronika S. Kopylova, Stanislav E. Boronovskiy, Elena V. Mashkovtseva

Editing – Elena V. Mashkovtseva, Lyubov P. Sokolova, Yaroslav R. Nartsissov

Approval of the final version of the article – Lyubov P. Sokolova, Yaroslav R. Nartsissov

Информация об авторах:

Копылова Вероника Сергеевна, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; kopilova.veronika@yandex.ru

Бороновский Станислав Евгеньевич, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; scihazard@yandex.ru

Соколова Любовь Петровна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lsocolova@yandex.ru

Машковцева Елена Валерьевна, к.ф.-м.н., директор, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики имени С.А. Гаспаряна медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mashkovtseva@icmph.ru

Нарциссов Ярослав Рюрикович, к.ф.-м.н., доцент по специальности «биофизика», заведующий сектором математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; руководитель группы, Группа биомедицинских исследований «БиДиФарма ГмбХ»; Германия, Зик, Бюльтбек, д. 5; yn_brg@icmph.org

Information about the authors:

Veronika S. Kopylova, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher of the Sector of Mathematical Modeling and Statistical Processing of Results, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; kopilova.veronika@yandex.ru

Stanislav E. Boronovskiy, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher of the Sector of Mathematical Modeling and Statistical Processing of Results, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; scihazard@yandex.ru

Lyubov P. Sokolova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lsocolova@yandex.ru

Elena V. Mashkovtseva, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Director, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics named after S.A. Gasparyan of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mashkovtseva@icmph.ru

Yaroslav R. Nartsissov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor in Biophysics, Head of the Sector of Mathematical Modeling and Statistical Processing of Results, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6th Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; Group Leader, Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH; 5, Bültbek, Siek, 22962, Germany; yn_brg@icmph.org

Клинико-эпидемиологические аспекты и современные подходы к лечению разноцветного лишая

Е.В. Матушевская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>, matushevskaya@mail.ru

М.А. Иванова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7714-7970>, maisa961@mail.ru

А.Г. Шевченко⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0031-4977>, kkvd@miackuban.ru

Е.В. Свирщевская⁵, <https://orcid.org/0000-0002-5647-9298>, esvir@mx.ibch.ru

¹ Академия постдипломного образования; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11

³ Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

⁴ Клинический кожно-венерологический диспансер; 350020, Россия, Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 179

⁵ Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук; 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

Резюме

Разноцветный, или отрубевидный лишай (pityriasis versicolor, tinea versicolor), является грибковой инфекцией рогового слоя эпидермиса, вызываемой дрожжеподобным грибом *Malassezia* (*Pityrosporum*), являющимся частью нормального микробиома кожи. Дрожжи *Malassezia* обладают условно-патогенным потенциалом, проникая в роговой слой и вызывая появление разноцветных пятен на коже. Грибы *Malassezia* вовлечены в патогенез дерматита головы и шеи, себорейного дерматита и фолликулита. Разноцветный лишай (РЛ) встречается в условиях как тропического, так и умеренного климата и в равной степени поражает представителей обоих полов. Систематизированных данных по распространенности заболевания в мире нет, однако известно, что в условиях тропического климата РЛ встречается чаще (до 40% в Бразилии), чем в зонах умеренного климата (<1% в Швеции). Анализ имеющихся данных показал, что РЛ может быть контактиозным, особенно в жарких странах, где он чаще встречается у мужчин, что связано с различиями в составе пота у мужчин и женщин. Предрасположенностью к инфицированности грибом *Malassezia* может быть наличие сопутствующих заболеваний, изменяющих состав кожного микробиома, в частности при заболеваниях ЖКТ и диабета. В России общих эпидемиологических данных распространенности РЛ в доступной литературе также нет. В Краснодарском крае за 2022–2024 гг. среди пациентов, обратившихся к врачу-дерматовенерологу по поводу шелушения кожи, сопровождающегося зудом, у 28% диагностирован РЛ. Заболевание считается неконтагиозным и лечится топическими противогрибковыми препаратами. В тяжелых случаях показано применение системных антимикотиков, что сокращает сроки лечения и предупреждает рецидивы болезни. В обзоре приведены данные по патогенезу и распространенности заболевания, а также современные подходы к терапии РЛ.

Ключевые слова: разноцветный лишай, грибок *Malassezia*, шелушение кожи, топические антимикотики, гигиена, сертаконазол

Для цитирования: Матушевская ЕВ, Иванова МА, Шевченко АГ, Свирщевская ЕВ. Клинико-эпидемиологические аспекты и современные подходы к лечению разноцветного лишая. *Медицинский совет*. 2024;18(13):57–66. <https://doi.org/10.21518/ms2024-328>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and epidemiological aspects and modern approaches to the treatment of pityriasis versicolor

Elena V. Matushevskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>, matushevskaya@mail.ru

Maisa A. Ivanova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7714-7970>, maisa961@mail.ru

Alexey G. Shevchenko⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0031-4977>, kkvd@miackuban.ru

Elena V. Svirshchetskaya⁵, <https://orcid.org/0000-0002-5647-9298>, esvir@mx.ibch.ru

¹ Academy of Postgraduate Education; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

² Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care; 11, Dobrolyubov St., Moscow, 127254, Russia

³ Moscow Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

⁴ Clinical Skin and Venereological Dispensary; 179, Rashpilevskaya St., Krasnodar, 350020, Russia

⁵ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; 16/10, Miklouho-Maklay St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Pityriasis versicolor (tinea versicolor) lichen (PVL) is a fungal infection of the stratum corneum of the epidermis caused by the yeast-like fungus *Malassezia* (*Pityrosporum*), which is part of the normal microbiome of the skin. *Malassezia* yeast has a conditionally pathogenic potential, penetrating into the stratum corneum and causing the appearance of multicolored spots on the skin. *Malassezia* fungi are involved in the pathogenesis of head and neck dermatitis, seborrheic dermatitis and folliculitis. PVL occurs in both tropical and temperate climates and affects both sexes equally. There are no systematic data on the prevalence of this disease in the world, but it is known that in tropical climates, PVL is more common (up to 40% in Brazil) than in temperate zones (<1% in Sweden). In Russia, there are also no general epidemiological data on the prevalence of PVL in the available literature. In the Krasnodar Territory in 2022–2024, among patients who turned to a dermatovenerologist for skin peeling accompanied by itching, 28% were diagnosed with PVL. The disease is considered non-contagious and is treated with topical antifungal drugs. In severe cases, the use of systemic antimycotics is indicated, which reduces the duration of the treatment and prevents relapses of the disease. The review provides data on the pathogenesis and prevalence of the disease, as well as modern approaches to PVL therapy.

Keywords: multicolored lichen, *Malassezia* fungus, skin peeling, topical antimycotics, hygiene, sertakanazol

For citation: Matushevskaya EV, Ivanova MA, Shevchenko AG, Svirshchetskaya EV. Clinical and epidemiological aspects and modern approaches to the treatment of pityriasis versicolor. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):57–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-328>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиология отрубевидного лишая

Разноцветный лишай (РЛ), также известный как отрубевидный лишай, *Pityriasis versicolor*, или *Tinea versicolor*, представляет собой хроническую поверхностную грибковую инфекцию кожи. РЛ вызывается липофильным и липидзависимым дрожжеподобным грибом *Malassezia*, представленным *Malassezia globosa*, *M. furfur* и *M. sympodialis* [1]. Всего идентифицировано 14 видов малассезии [2]. Реже встречаются грибы *M. restricta*, *M. obtuse*, *M. slooffiae*, *M. pachydermatis* и *M. japonica*. Грибы *Malassezia* являются комменсалами; с возрастом колонизация кожи увеличивается от ~25% у детей до почти 100% у взрослых [3, с. 1652–1654].

Заболевание регистрируется по всему миру, но наиболее распространено во влажных и теплых тропических регионах. РЛ более активен в жаркое время года.

В тропических странах (Бразилия) распространенность заболевания может достигать 50%; в странах с более холодным климатом, таких как Швеция, этот показатель составляет менее 1% [4–6]. Чаще всего заболевают люди в возрасте 15–40 лет, но изредка сообщается о РЛ у младенцев и детей младшего возраста [7–9], а также пожилых [10]. Считается, что распространенность РЛ среди мужчин и женщин, в том числе с различным цветом кожи, приблизительно одинаковая [11, 12], но из-за ограниченных данных этот вопрос требует уточнения.

При сравнении характеристик РЛ в жарких странах (Индия, Таджикистан) и в России и Тунисе, странах с умеренным климатом, гендерные различия все же наблюдаются. Так, в Индии и Таджикистане среди пациентов с РЛ 21% и 36% соответственно составляли женщины, что примерно в 2 раза меньше, чем мужчин (табл. 1) [13, 14]. В Тунисе, стране с умеренным климатом, и в Краснодарском

● **Таблица 1.** Характеристика разноцветного лишая в странах с жарким и умеренным климатом

● **Table 1.** Characteristics of pityriasis versicolor in countries with hot and temperate climate

Параметры	Индия [13]		Таджикистан [14]		Тунис [15]		Россия	
Температура, максимум, °С	43		35		32		32	
	N	%	N	%		%	N	%
Число пациентов	113	-	110	-	120	-	16	-
Мужчин	78	69	70	64	62	52	7	44
Женщин	35	21	40	36	58	48	9	56
Семейная форма	38	34	нд	нд	6	5	нд	нд
Повторный	66	60	99	90	43	36	16	100
Гипопигментация	97	86	81	74	54	45	нд	нд
Длительность > 1 года	79	70	нд	нд	нд	нд	16	100
Возраст, 10–30 лет	86	74	97	88	87	73	16	100

крае, где также в летнее время максимальная температура днем составляет 32 °С, 48% и 56% соответственно составляли женщины. По Краснодарскому краю при малой выборке (N = 16) можно считать сравнимую распространенность РЛ среди полов. Но и в Тунисе (N = 120) также распространенность среди мужчин и женщин сравнимая. Различия в температуре жарких стран и стран с умеренным климатом составляет 3–10 градусов (табл. 1), по-видимому, это различие важно для большей распространенности РЛ среди мужчин.

Различия между более высокой заболеваемостью РЛ мужчин в жарких странах связаны со структурой и количеством пота у мужчин и женщин. В работе М.А. Абдуллоевой и П.Т. Зоирова проведено исследование кислотно-щелочной среды кожи (pH) и количества пота у пациентов РЛ и здоровых людей без гендерных разделений. Однако достоверно показаны различия как по отделению пота (использовали индикатор интенсивности потоотделения: 60 мА и 52 мА у больных и здоровых), так и по кислотно-щелочной среде кожи (6,2 и 5,3 соответственно у больных и здоровых) [14].

В 2009 г. Швейцарская парфюмерная компания Firmenich SA провела анализ состава пота мужчин и женщин после занятий на велотренажере и показала, что у мужчин выделение пота в 5 раз больше (11,8 против 2,4 мл); pH пота был выше у мужчин (8 против 7,5); в поте мужчин присутствовала глюкоза (3,6 против < 1 ммоль/л) и жирная 3-гидрокси-3-метилгексановая кислота [16]. Эти и ряд других компонентов придают специфический запах поту женщин и мужчин, но эти же компоненты способствуют развитию мицелия малассезии, зависящей от липидов кожи. С нашей точки зрения, часто цитируемое отсутствие гендерных различий в заболеваемости РЛ является, скорее всего, результатом недостатка эпидемиологических данных РЛ.

Чаще всего РЛ развивается у людей в возрасте 10–30 лет, этот показатель достоверно воспроизводится и связан с высоким уровнем функционирования сальных желез в данном возрасте. По данным Краснодарского края, показатель 100%-ной заболеваемости в этой группе объясняется сбором первичного материала для исследования в диспансере на приеме взрослых пациентов, а также малой выборкой (табл. 1).

Данных о семейном анамнезе РЛ недостаточно, но в Индии он составил 34%, а в Тунисе только 5%, что может показывать различие между течением РЛ в странах с жарким и умеренным климатом. Есть также различия по окраске пятен. Гипопигментация превалирует в Индии (86%) и менее 50% в Тунисе. Наконец, рецидивирующая форма РЛ достигает 60% и 90% в жарких странах (Индия, Таджикистан) и только 36% в Тунисе.

Еще одной важной особенностью РЛ является его ассоциация с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и диабетом второго типа. Собранные нами в Краснодарском крае данные показали, что у 56% пациентов с РЛ были сопутствующие заболевания ЖКТ (табл. 2). В статье P. Singla et al. не было данных о заболеваниях ЖКТ, но приведены данные о сочетании РЛ с диабетом [13].

● **Таблица 2.** Сопутствующие заболевания при разноцветном отрубевидном лишае в Индии и России

● **Table 2.** Presence of concomitant diseases in patients with pityriasis versicolor in India and Russia

Сопутствующие заболевания	Индия [13]	Россия
Диабет 2-го типа (%)	9	12,5
Патологии ЖКТ: гастрит, панкреатит, язвенная болезнь, дисбактериоз (%)	нд	56

Связь кожи и ЖКТ в последние годы обсуждается очень активно [17]. Кожа является самым крупным органом и служит первой линией защиты. Химический барьер кожи обеспечивается липидами и кислотами, выделяемыми клетками кожи и присутствующими на коже микробами. Бактерии *C. acnes*, *Corynebacterium* и др., обитающие в сальных железах, выделяют липазы, которые гидролизуют свободные жирные кислоты из триглицеридов кожного сала. Свободные жирные кислоты поддерживают низкий уровень pH, подавляя рост патогенных микроорганизмов. Кроме того, свободные жирные кислоты не только непосредственно подавляют рост бактерий, но и повышают иммунитет кожи, стимулируя синтез антимикробных пептидов. Повышение кислотности рогового слоя способствует росту малассезии. Накопленные данные свидетельствуют о том, что кожа и другие барьеры тела (кишечник, легкие) взаимосвязаны. Кишечник и кожа высоко иннервированы и васкуляризованы. Иммунные системы обоих органов последовательно активируются для поддержания гомеостатических условий, называемых осью «кишечник – кожа» [18]. Так, показано, что ультрафиолетовое (УФ) облучение кожи меняет микробиоз кишечника. В исследовании E.S. Vosman et al. было отмечено, что после действия широкополосного УФ на кожу менялся состав микробиоты кишечника, увеличивая альфа- и бета-разнообразие [19].

Данных о взаимосвязи РЛ с болезнями ЖКТ мало. В статье М.Р. Махсудова и Ш.У. Сабиркулова (Таджикистан) среди 65 пациентов с РЛ у 48 (74%) наблюдалось явление дисбактериоза различной степени тяжести. Аналогичные данные получены и нами: 56% пациентов имели в анамнезе гастрит, язвенную болезнь желудка, панкреатит, дисбактериоз. Скорее всего, в странах с жарким климатом подобная ассоциация, вероятно, также имеется, хотя таких данных на настоящий момент в доступной литературе не описано.

Ассоциация РЛ с диабетом второго типа также не удивительна. Углеводы (глюкоза) эффективно используют микроорганизмы, персистирующие на коже. Повышенное количество глюкозы в крови способствует развитию сосудистых осложнений, нарушению реактивности микрососудов, снижению местного иммунитета [20].

Суммируя имеющиеся ограниченные данные, мы считаем, что РЛ в странах с жарким и умеренным климатом различается по типу пигментации, заболеваемости разных полов, семейной предрасположенности (контагиозности) и рецидивированию. Общей характеристикой является возраст пациентов и, возможно, сочетание с диабетом и болезнями ЖКТ.

ПАТОГЕНЕЗ РАЗНОЦВЕТНОГО ЛИШАЯ

РЛ чаще всего проявляется в виде обесцвеченных или от светло-розовых до коричневого цвета (разноцветный) чешуйчатых пятен с выраженной границей (рис. 1А–D). Пятна множественные, сливающиеся в крупные очаги. При соскабливании наблюдается шелушение кожи (симптом скрытого шелушения, симптом Бенъе – Мещерского), похожее на отруби (отрубевидный). Выделяют редкую форму – белый отрубевидный лишай (*tinea versicolor alba*), при котором депигментация полная и шелушение отсутствует [21].

Высокая заболеваемость в молодом возрасте связана с повышенной выработкой кожного сала [1, 4, 5]. Среди свободноживущих грибов только у *Malassezia* отсутствует ген синтазы жирных кислот, что объясняет липофильность гриба [22]. Дрожжевая форма является частью микробиома кожи, присутствует в основном на лице, волосистой части головы и спине, где продуцируется больше кожного сала. В дрожжевой форме грибы не вызывают изменения в пигментации кожи. Клиническое проявление болезни развивается, когда *Malassezia* переходит из дрожжевой формы в мицеллярную (рис. 1Е–Н). Заболевание поражает туловище, шею, конечности, реже другие участки. Чаще наблюдается гипопигментация. В процессе роста мицелий выделяет липазы, фосфолипазы С, аспартилпротеазы, кислые сфингомиелиназы, которые расщепляют жирные кислоты хозяина [22].

Механизм нарушения пигментации изучен недостаточно. Одна из гипотез объясняет гипопигментацию при РЛ продукцией грибами индолов. Малассезин, индолакарбазол, питириацин, индирубин были обнаружены в экстрактах кожи пациентов с РЛ, но практически отсутствовали в коже здоровых людей [23]. L-триптофан является незаменимой аминокислотой, из которой производятся серотонин, мелатонин и другие функционально активные молекулы [24, 25]. В состав мелатонина входит индольное кольцо.

Присутствие свободных индолов может означать нарушение метаболизма триптофана, опосредованно приводящее к снижению синтеза меланина. Под действием УФ продукция индолов и других физиологически активных соединений (пероксиды сквалена, фотопродукты L-триптофана) малассезии усиливается. Тем не менее гистологические исследования не показывают поражения при РЛ собственно меланоцитов или каких-либо других клеток кожи [26].

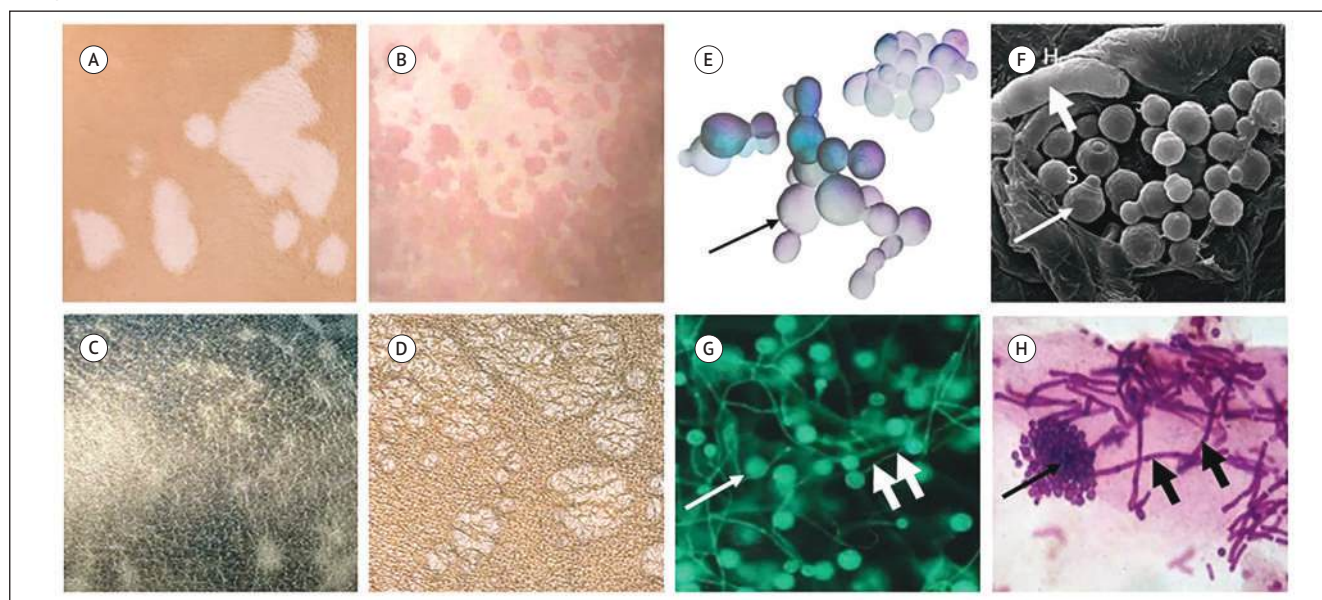
В работе P. Grimes et al. оценивали эффекты малассезии на 7 пациентах с гиперпигментацией лица, вызванной мелазмом или фотоповреждениями. Малассезин наносили местно в течение 14 нед. Терапия снижала продукцию меланина, что определяли с помощью биопсии кожи до и после лечения [27]. Это исследование показало, что индол малассезин, продуцируемый малассезией, может уменьшать пигментацию эпидермиса, вероятно, за счет ингибирования функции меланоцитов.

Анализ *in vitro* эффектов других индолов, выделенных из культуры *Malassezia furfur*, показал, что питириацин обеспечивает УФ-протекцию; продукция питириалактона связана с флуоресценцией пятен; питириарубин подавляет активацию нейтрофилов эпидермиса, что блокирует воспалительную реакцию; малассезин вызывает апоптоз меланоцитов; продуцируемые грибами пигменты отвечают за появление цветных пятен на коже [28]. Очевидно, что расширение зоны пятен соответствует распространению мицелия малассезии на коже.

КОНТАГИОЗНОСТЬ ГРИБА MALASSEZIA

Вопрос контагиозности гриба, с нашей точки зрения, остается спорным. Подобно другим грибковым инфекциям не исключается возможность заражения при контакте с больным или его вещами. Данное наблюдение в первую очередь основано на распространенности РЛ

- **Рисунок 1.** Проявления на коже и общий вид гриба *Malassezia*
- **Figure 1.** Skin presentations and general appearance of *Malassezia* fungus



А–D – общий вид светлой (А, В) и темной (С, D) кожи, пораженной грибом *Malassezia*; Е–Н – общий вид дрожжевой (тонкие стрелки, S) и мицеллярной (толстые стрелки, H) форм гриба. Фотографии взяты из открытых источников

среди членов одной семьи [29, 30]. Тем не менее, по общему мнению, как в научной литературе, так и в открытых источниках, РЛ не считается контагиозным заболеванием. При этом случаи семейного заболевания объясняются генетической предрасположенностью на уровне структуры кожи либо особенностей местного иммунитета. Данных по генетическим особенностям РЛ в доступной литературе нет. Мнение об отсутствии контагиозности малассезии в первую очередь основано на присутствии дрожжей *Malassezia* на коже всех людей. Тем не менее дрожжевая форма действительно может быть безопасна, а мицеллярная вполне может передаваться через травмированные участки кожи.

Более того, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) грибы определяются не только на коже, но и в различных биологических жидкостях, например в отделяемом из носовых ходов, полости рта, кишечнике человека [31, 32]. При благоприятных условиях наблюдается повышенная пролиферация *Malassezia* и переход в мицеллярную форму, способную распространяться по коже. Потенциально возможно слияние различных дрожжевых штаммов малассезии, что приводит к формированию микробных биопленок [32].

Несмотря на общепринятое мнение об отсутствии контагиозности гриба *Malassezia*, рекомендуется соблюдать гигиену тела, использовать индивидуальные предметы (расчески, полотенца, мочалки, обувь, одежда, постельное белье и др.); поддерживать кислый pH кожи (протирание салициловым спиртом или подкисленной водой); профилактически использовать перспиранты и в теплое время года периодически применять противогрибковые гели. Известны случаи заражения от постоянного полового партнера, особенно при отсутствии лечения и соблюдения профилактических мер.

Люди с иммунным дефицитом подвержены риску развития не только РЛ, но и других заболеваний. Для таких людей желательна дезинфекция одежды, головных уборов, нательного и постельного белья путем кипячения в 2%-ном мыльно-содовом растворе и проглаживания горячим утюгом с паром.

При первых проявлениях заболевания пациентам следует избегать высокой температуры и влажности окружающей среды, потливости, стресса. Рекомендуется не носить синтетические ткани, повысить уровень гигиены и обратиться к врачу-дерматологу. Медикаментозное лечение РЛ эффективно, однако заболевание часто рецидивирует, поэтому профилактические меры могут быть необходимы в течение длительного периода.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Диагностика РЛ основывается исключительно на клинических проявлениях и практически никогда не требует биопсии. Диагноз «РЛ» может быть поставлен на основании характерной клинической картины в виде гипер- или гипопигментированных, мелко шелушащихся пятен или бляшек [21, 33]. Люминесцентная диагностика с помощью лампы Вуда позволяет выявить золотисто-желтую,

желто-зеленую или медно-оранжевую флуоресценцию при значительной зоне роста мицелия. Для ~50% пациентов флуоресценция не характерна. При дерматоскопии выявляют повышенное шелушение кожи у 80–85% больных. Признак «контрастного ореола» и характерное контрастное гало-кольцо вокруг первично измененной пигментации также наблюдаются часто (60–70%) [34, 35].

В качестве дополнительного диагностического теста можно использовать пробу Бальцера, обрабатывая пораженные участки кожи 3–5%-ным йодным раствором. Очаги поражения окрашиваются интенсивнее, чем здоровая кожа. Микроскопическое исследование чешуек, обработанных 10–20%-ным раствором едкого калия, позволит выявить споры и гифы малассезии.

Европейская академия дерматологии рекомендует при прямой микроскопии окрашивание Паркер блю, по Граму, метиленовым синим, раствором Мей – Грюнвальда – Гимзы и чикагским небесно-голубым [33].

По типу сыпи можно выделить эритематозно-сквамозную, инвертную, эритразмоидную, фолликулярную, витилигинозную, уртикароподобную, стертую, лихеноидную и цирцинатную формы РЛ.

ТЕРАПИЯ РАЗНОЦВЕТНОГО ЛИШАЯ

Согласно Клиническим рекомендациям РФ 2020 г. по лечению РЛ (проект), при ограниченных формах заболевания используется наружная (топическая терапия) (табл. 3) [21].

Основными препаратами в терапии РЛ являются различные производные имидазола (табл. 3, 4, рис. 2А). Азолы изменяют проницаемость клеточных мембран, что приводит к лизису грибов. Дополнительно рекомендованы Тербинафин, препарат группы аллиламинов (рис. 2В), и Пиритион цинка (рис. 2С). Тербинафин снижает синтез стеролов грибами. Пиритион цинка является комплексным соединением, содержащим цинк, предположительно блокирующий протонный насос у грибов и бактерий. Последние данные предполагают перехват железа с высвобождением цинка. Циклопирокс является синтетическим препаратом с неизвестным механизмом действия. В медицине все эти препараты используют при лечении РЛ, псориаза, экземы, микроспории (стригущего лишая), микоза стоп, синдрома сухости кожи, атопического дерматита, опоясывающего лишая и витилиго.

Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний приводит рекомендации для пациентов с иммунным дефицитом и сопутствующими заболеваниями печени (табл. 4) [33]. Уровень рекомендаций рабочей группы EADV Mycology Task Force по РЛ определен с использованием системы оценок от А до D:

А: решительно поддерживает рекомендацию по применению.

В: умеренно поддерживает рекомендацию по применению.

С: в незначительной степени поддерживает рекомендацию по применению.

D: поддерживает рекомендацию против использования.

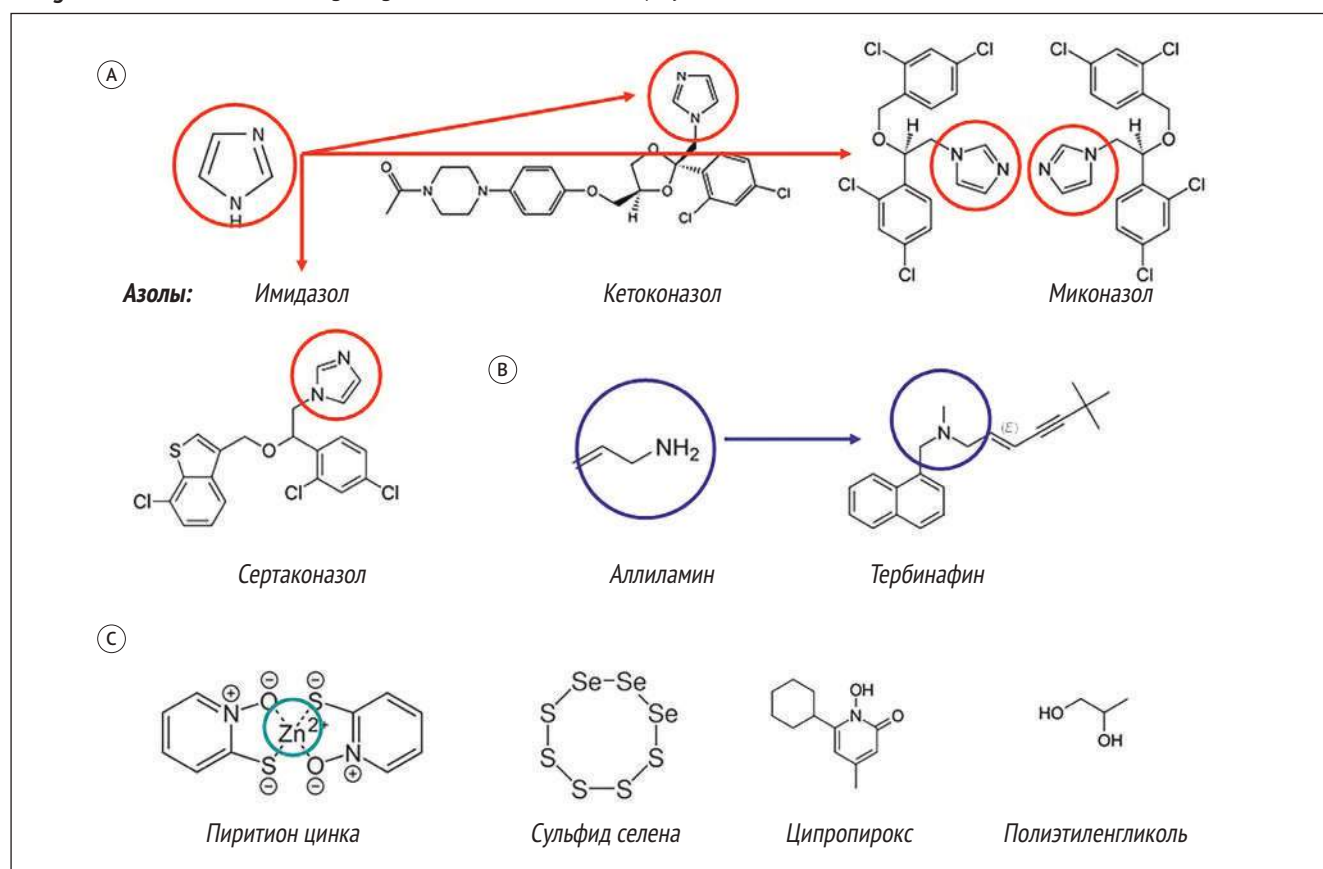
● **Таблица 3.** Рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по терапии разноцветного лишая [21]

● **Table 3.** Skin presentations and general appearance of *Malassezia* fungus

Препараты	Использование	Противопоказания
Производные имидазола (азолы)		
Миконазол	крем 2 раза в сутки в течение 3 нед.	противопоказан детям до 12 лет
Бифоназол	1% крем или 1% раствор 1 раз в сутки в течение 2–3 нед.	противопоказан детям до 1 года
Кетоконазол	крем 1 раз в сутки в течение 2–3 нед.	противопоказан детям до 12 лет
Клотримазол	крем, раствор 1–2 раза в сутки в течение 1–3 нед.	нет
Оксиконазол	крем 1–2 раза в сутки в течение 2 нед.	противопоказан детям до 8 лет
Другие препараты		
Цинк пиритион	2% крем 2 раза в день, 0,2% аэрозоль 2–3 раза в день в течение 2–3 нед.	противопоказан детям до 1 года
Тербинафин	крем, раствор 1–2 раза в сутки в течение 3 недель	применение у детей возможно согласно режиму дозирования
Циклопирокс	1,5% шампунь 2–3 раза в неделю в течение 2–3 нед.	противопоказан детям до 10 лет

● **Рисунок 2.** Структура противогрибковых препаратов в терапии разноцветного лишая

● **Figure 2.** Structure of antifungal agents in the treatment of pityriasis versicolor



А – основная группа относится к азолам – препаратам, разработанным на основе имидазола (имидазольное кольцо отмечено красным); Б – тербинафин – препарат на основе аллиламина (синее кольцо); С – дополнительные средства профилактики заболевания. Жирным шрифтом выделены терапевтические препараты

Основными препаратами, рекомендованными Европейской рабочей группой, также являются азолы, пиритион цинка и циклопирокс. Дополнительно предлагается использовать сульфид селена и спирт полиэтиленгликоль (рис. 2В). Эффективность этих препаратов оспаривается [36], тем не менее Европейская рабочая группа отнесла

их к классу А. В европейских рекомендациях к классу С отнесен изотретиноин, производное витамина А (13-цис-ретиноевая кислота).

В российских рекомендациях не оговаривается терапия пациентов с иммунным дефицитом и сопутствующими заболеваниями печени. В целом при тяжелых случаях

● **Таблица 4.** Рекомендации Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний по терапии разноцветного лишая

● **Table 4.** The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines (ESCMID) for the treatment of pityriasis versicolor

Для иммунокомпетентных больных	При иммунном дефиците	При сопутствующих заболеваниях печени
Рекомендация класса А		
1. Азолы для местного применения 1–2 раза в день в течение 2–4 нед. 2. Сульфид селена один раз в день в течение 3 дней, затем один раз в неделю с перерывами 3. Гель Циклопирокс 0,77% или крем 1,5% или шампунь 1,5% два раза в день в течение 2–4 нед. 4. Пропиленгликоль 50% в воде два раза в день в течение 3 нед. 5. Пиритион цинка 1% 1–2 раза в день в течение 2–4 нед.	1. Итраконазол 100–200 мг ежедневно в течение 1–4 нед. 2. Флуконазол 100–200 мг ежедневно в течение 2–3 нед. или 300 мг еженедельно в течение 3 нед.	1. Азолы для местного применения 1–2 раза в день в течение 2–4 нед. 2. Сульфид селена один раз в день в течение 3 дней, затем один раз в неделю с перерывами 3. Гель Циклопирокс 0,77% или 1,5% крем или шампунь 1,5% два раза в день в течение 2–4 нед. 4. Пропиленгликоль 50% в воде два раза в день в течение 3 нед. 5. Пиритион цинка 1–2 раза в день в течение 2–4 нед.
Рекомендация класса В		
1. Флуконазол по 200 мг в день в течение 1–2 нед. или по 200–300 мг в неделю в течение 3 нед. 2. Итраконазол по 200 мг в день в течение 1–2 нед.	1. Азолы для местного применения 1–2 раза в день в течение 2–4 нед. 2. Сульфид селена один раз в день в течение 3 дней, затем один раз в неделю с перерывами 3. Гель Циклопирокс 0,77%, крем 1,5% или шампунь 1,5% два раза в день в течение 2–4 нед. 4. Пропиленгликоль 50% в воде два раза в день в течение 3 нед. 5. Пиритион цинка 1% 1–2 раза в день в течение 2–4 нед.	1. Итраконазол 100–200 мг ежедневно в течение 1–2 нед. 2. Флуконазол 150–300 мг еженедельно в течение 2 нед.
Рекомендация класса С		
1. Тербинафин в виде спрея два раза в день в течение 2–4 нед. 2. В комбинации с комедолитиками или местными противогрибковыми препаратами 3. Изотретиноин 0,65–1,00 мг/кг/сут в течение 3–4 мес. 4. Малоинвазивная ФДТ – три сеанса через неделю по 7,5 мин	Сочетание местного и перорального применения	

рекомендованы системные азолы, которые позволяют существенно сократить сроки лечения и предотвратить частоту развития рецидивов.

В последние годы высокую клиническую эффективность при меньшем количестве побочных эффектов показывает азольный препарат сертаконазол, производное имидазола и бензотиофена, с широким спектром действия. Благодаря наличию двух активных центров сертаконазол является наиболее эффективным антимикотическим препаратом азолового ряда. Двойная прогрессивная структура позволяет сертаконазолу оказывать комплексное действие: фунгицидное, фунгистатическое, антибактериальное, противовоспалительное и противозудное [37]. Сертаконазол действует, главным образом, за счет ингибирования синтеза эргостерола, повреждая клеточную стенку грибов. В работе S.R. Georgescu et al. проведен метаанализ данных эффективности 2%-ного крема с сертаконазолом по сравнению с другими топическими препаратами при лечении пациентов с себорейным дерматитом, в патогенезе которого также значимую роль играет малассезия. Через 28 дней после начала

лечения было показано, что сертаконазол значительно эффективнее увеличивал долю пациентов с легкой формой, чем при лечении другими исследованными препаратами (гидрокортизон, кетоконазол, клотримазол, метронидазол, пимекролимус и такролимус) [38].

В Европе сертаконазол показан для лечения РЛ, а также дерматофитий, кандидоза кожи и себорейного дерматита волосистой части головы, а в России и США сертаконазол пока не вошел в клинические рекомендации по терапии РЛ. Однако в клинических испытаниях на пациентах с поверхностными микозами 2%-ный крем с сертаконазолом был более эффективен по сравнению 2%-ным кремом с миконазолом [39]. Показано, что противогрибковая активность сертаконазола сохраняется против клинических изолятов дерматофитов, нечувствительных к другим азолам [39].

J. Nasarre et al. в 1992 г. в своей работе проводили сравнение эффективности лечения разноцветного лишая 1%-или 2%-ным кремом сертаконазола. В рандомизированном двойном слепом исследовании участвовал 21 больной, 10 из них получали 2%-ный крем сертаконазола дважды

в день в течение 4 нед., такая же схема использовалась в группе сравнения. К концу лечения в обеих группах было зарегистрировано полное клинико-микологическое излечение [40]. Индийский дерматолог Т. Ариф в 2015 г. опубликовал редкое наблюдение акрального разноцветного лишая, поражающего кисти. Лечение сертаконазолом дважды в день в течение 2 нед. привело к излечению, при этом гиперпигментация отдельных очагов полностью прошла через 2–3 мес. [41]. Еще одно опубликованное рандомизированное сравнительное исследование индийских авторов L. Tatavarthi et al. 2015 г. было посвящено сопоставлению 2%-ного крема сертаконазола и 1%-ного крема клотримазола в лечении разноцветного лишая. Под наблюдением находилось 110 пациентов, они были разделены на равные группы (n = 55), в каждой из них препарат назначали дважды в день в течение 4 нед. Клинико-микологическую оценку эффективности проводили как по окончании лечения, так и через 2 нед. последующего наблюдения. К концу периода лечения клиническое излечение было достигнуто у 42 больных (82,3%) в группе сертаконазола и у 30 (61,2%) – в группе клотримазола, различия были достоверны при $p = 0,001$. Микологические показатели излечения составили 86,3% в группе сертаконазола и 67,4% в группе клотримазола; различия оказались достоверными при $p = 0,002$. В группе клотримазола 4 пациента отметили ухудшение клинической симптоматики в ходе лечения (8%), в группе сертаконазола такой динамики не отмечалось, также в группе сертаконазола не отмечалось и рецидивов после лечения [42].

В России в рамках программы импортозамещения АО «Акрихин» разработал и начал выпуск сертаконазола 2% крем под торговой маркой Акримиколь. Акримиколь содержит эмоментную, увлажняющую, успокаивающую и смягчающую основу [43]. Препарат рекомендован для терапии различных дерматофитий: микозов голеней, стоп и кистей; туловища; бороды; кандидоза кожи и ногтей; РЛ. Благодаря полигликозидированным насыщенным

глицеридам в основе препарата, активное вещество легко проникает через эпидермальный барьер, что важно для гидрофобной молекулы сертаконазола [44]. Л.В. Силиной в 2024 г. была проведена оценка эффективности сертаконазола крема в терапии разноцветного лишая у 55 студентов обоего пола. Пациенты наносили 2%-ный сертаконазол крем на кожу туловища и плеч дважды в день утром и вечером в течение трех недель. По истечении сроков терапии наблюдалось клиническое и лабораторное выздоровление, побочные эффекты отсутствовали [45, с. 118–119].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разноцветный лишай возникает в результате роста мицелия гриба *Malassezia* в поверхностных слоях кожи, выявляется также в биологических жидкостях больного, чаще встречается в странах с жарким климатом и считается неконтагиозным заболеванием. Приведенные данные показывают, что контагиозность гриба не исключена и зависит от состояния кожи, а именно наличия патологий ЖКТ и диабета. Рекомендовано соблюдать гигиенические меры, а также при первых проявлениях обращаться к врачам.

Исследованиями из разных стран показана высокая этиологическая и клиническая эффективность сертаконазола в лечении разноцветного (отрубевидного) лишая. Современный лекарственный препарат Акримиколь – 2% сертаконазол крем с двойной структурой для лечения поверхностных грибковых инфекций кожи и РЛ – может способствовать снижению заболеваемости микозами. Вместе с тем процесс распространения и передачи от больного здоровым является недостаточно изученным и, соответственно, актуальным для профилактики распространения разноцветного лишая.



Поступила / Received 16.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2024

Принята в печать / Accepted 18.07.2024

Список литературы / References

- Karray M, McKinney WP. Tinea Versicolor. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Diongue K, Kébé O, Faye MD, Samb D, Diallo MA, Ndiaye M et al. MALDI-TOF MS identification of *Malassezia* species isolated from patients with pityriasis versicolor at the seafarers' medical service in Dakar, Senegal. *J Mycol Med*. 2018;28(4):590–593. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.09.007>.
- Leung AKC. Pityriasis versicolor. In: Lang F (ed.). *The Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*. Berlin: Springer-Verlag; 2009.
- Renati S, Cukras A, Bigby M. Pityriasis versicolor. *BMJ*. 2015;350:h1394. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1394>.
- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Faergemann J. Pityriasis versicolor. *Dermatol Clin*. 2003;21(3):413–429. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(03\)00039-1](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(03)00039-1).
- Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea versicolor: an updated review. *Drugs Context*. 2022;11:2022-9-2. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-9-2>.
- Karakaş M, Turaç-Biçer A, İlkit M, Durdu M, Seydaoğlu G. Epidemiology of pityriasis versicolor in Adana, Turkey. *J Dermatol*. 2009;36(7):377–382. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00663.x>.
- Jena DK, Sengupta S, Dwari BC, Ram MK. Pityriasis versicolor in the pediatric age group. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(4):259–261. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.16618>.
- Jubert E, Martin-Santiago A, Bernardino M, Bauzá A. Neonatal pityriasis versicolor. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):329–330. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000568>.
- Leung AKC, Barankin B. Tinea versicolor in a 69-year-old man: an uncommon finding. *Sch J Med Case Rep*. 2015;3(10):993–994.
- Kallini JR, Riaz F, Khachemoune A. Tinea versicolor in dark-skinned individuals. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):137–141. <https://doi.org/10.1111/ijd.12345>.
- Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:112. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00112>.
- Singla P, Sharma NR, Mane P, Patil A, Sangwan J, Sharma S. Epidemiological, clinical and mycological characteristics of pityriasis versicolor: Results of a study from a teaching hospital in rural part of Northern India. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(9):5236–5240. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2317_21.
- Абдуллоева МА, Зоиров ПТ. Современный взгляд на разноцветный лишай: некоторые аспекты патогенеза и клинические особенности течения в условиях жаркого климата. *Вестник Авиценны*. 2017;19(1):31–36. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-1-31-36>.
- Abdulloeva MA, Zoirov PT. Modern view to pityriasis versicolor: some aspects of pathogenesis and clinical features in conditions of torrid climate. *Avicenna Bulletin*. 2017;19(1):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-1-31-36>.
- Chebil W, Haouas N, Chaâbane-Banaoues R, Remadi L, Chargui N, M'rad S et al. Epidemiology of Pityriasis versicolor in Tunisia: Clinical features and characterization of *Malassezia* species. *J Mycol Med*. 2022;32(2):101246. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2022.101246>.
- Trocçaz M, Borchard G, Vuilleumier C, Raviot-Derrien S, Niclass Y, Beccucci S, Starkenmann C. Gender-specific differences between the concentrations of nonvolatile (R)/(S)-3-methyl-3-sulfanylhexan-1-ol and (R)/(S)-3-hydroxy-3-methyl-hexanoic acid odor precursors in axillary secretions. *Chem Senses*. 2009;34(3):203–210. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn076>.

17. Lee HJ, Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13071. <https://doi.org/10.3390/ijms232113071>.
18. De Pessemer B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 2021;9:353. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>.
19. Bosman ES, Albert AY, Lui H, Dutz JP, Vallance BA. Skin Exposure to Narrow Band Ultraviolet (UVB) Light Modulates the Human Intestinal Microbiome. *Front Microbiol*. 2019;10:2410. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02410>.
20. Škrha J Jr, Horová E, Šoupal J, Valeriánová A, Malík J, Prázný M et al. Skin autofluorescence corresponds to microvascular reactivity in diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2022;36(7):108206. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108206>.
21. Кубанов АА, Тлиш ММ, Ласеев ДИ, Моррисон АВ, Слесаренко МА, Еремина МГ и др. *Разноцветный лишай: клинические рекомендации*. М.; 2020. 22 с.
22. White TC, Findley K, Dawson TL Jr, Scheynius A, Boekhout T, Cuomo CA et al. Fungi on the skin: dermatophytes and Malassezia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):019802. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019802>.
23. Magiatis P, Pappas P, Gaitanis G, Mexia N, Melliou E, Galanou M et al. Malassezia yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):2023–2030. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.92>.
24. Fiore A, Murray PJ. Tryptophan and indole metabolism in immune regulation. *Curr Opin Immunol*. 2021;70:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.12.001>.
25. Seville A, Chéret J, Slominski RM, Slominski AT, Paus R. Revisiting the role of melanin in human melanocyte physiology: A skin context perspective. *J Pineal Res*. 2022;72(3):e12790. <https://doi.org/10.1111/jpi.12790>.
26. Elbendary A, Abdel-Halim MRE, Youssef R, Abdel Halim D, Elmasry MF, Gad A, El Sharkawy DA. Hypopigmented lesions in pityriasis lichenoides chronica patients: Are they only post-inflammatory hypopigmentation? *Australas J Dermatol*. 2022;63(1):68–73. <https://doi.org/10.1111/ajd.13746>.
27. Grimes P, Bhawan J, Howell M, Desai S, Coryell E, Einziger M et al. Histopathological Changes Induced by Malassezia: A Novel Natural Microbiome Indole for Treatment of Facial Hyperpigmentation. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(2):141–145. <https://doi.org/10.36849/jdd.6596>.
28. Mexia N, Gaitanis G, Velegaki A, Soshilov A, Denison MS, Magiatis P. Pityriazepin and other potent AhR ligands isolated from Malassezia furfur yeast. *Arch Biochem Biophys*. 2015;571:16–20. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.02.025>.
29. Gupta AK, Kogan N, Batra R. Pityriasis versicolor: a review of pharmacological treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(2):165–178. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.2.165>.
30. Ianiri G, Heitman J. Approaches for Genetic Discoveries in the Skin Commensal and Pathogenic Malassezia Yeasts. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:393. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00393>.
31. Xu H, Dongari-Bagtzoglou A. Shaping the oral mycobiota: interactions of opportunistic fungi with oral bacteria and the host. *Curr Opin Microbiol*. 2015;26:65–70. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.06.002>.
32. de Hoog S, Monod M, Dawson T, Boekhout T, Mayser P, Gräser Y. Skin Fungi from Colonization to Infection. *Microbiol Spectr*. 2017;5(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0049-2016>.
33. Henning MAS, Hay R, Rodriguez-Cerdeira C, Szepletowski JC, Piraccini BM, Ferreira MP et al. Position statement: Recommendations on the diagnosis and treatment of Malassezia folliculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(7):1268–1275. <https://doi.org/10.1111/jdv.18982>.
34. Kaur I, Jakhar D, Singal A. Dermoscopy in the Evaluation of Pityriasis Versicolor: A Cross Sectional Study. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(6):682–685. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_502_18.
35. Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL Jr. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment. *Med Mycol*. 2018;56(1):10–25. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx134>.
36. Naldi L, Diphooorn J. Seborrheic dermatitis of the scalp. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1713.
37. Хамаганова ИВ, Кашеваров ДФ, Маляренко ЕН, Максимова МВ. Применение сертаконазола в амбулаторной практике. *ПМЖ*. 2018;8(II):87–91. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Primenenie_sertakonazola_v_ambulatornoy_praktike/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru. Khamaganova IV, Kashevarov DF, Malyarenko EN, Maksimova MV. The use of sertaconazole in outpatient practice. *RMJ*. 2018;8(II):87–91. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Primenenie_sertakonazola_v_ambulatornoy_praktike/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru.
38. 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>.
39. Croxtall JD, Plosker GL. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs*. 2009;69(3):339–359. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969030-00009>.
40. Nasarre J, Umberto P, Herrero E et al. Therapeutic efficacy and safety of the new antimycotic sertaconazole in the treatment of Pityriasis versicolor. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(5A):764–767. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1627203>.
41. Arif T. Acral pityriasis versicolor – a rare clinical presentation. *Our Dermatol Online*. 2015;2:196–197.
42. Tatavarthi L, Ramachandra B, Subba Rao D, Srinivasulu G. Clinical evaluation of efficacy of sertaconazole 2% cream in treatment of pityriasis versicolor and a comparison with that of clotrimazole 1% cream. *J Evol Med Dent Sci*. 2015;4(27):4668–4675. <https://doi.org/10.14260/jemds/2015/675>.
43. 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>.
44. Sheu M-T, Hsia A, Ho H-O. Polyglycolized saturated glyceride as a carrier and enhancer for drug penetration. *J Chin Pharmaceutical Sci*. 2001;53(3):107–118.
45. Силина ЛВ. Оценка эффективности применения сертаконазола крема в терапии разноцветного лишая. В: Сергеев ЮВ (ред.). *Успехи медицинской микологии: материалы Международного микологического форума. Москва, 22–23 мая 2024 г.* М.: Национальная академия микологии; 2024. 312 с.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Матушевская, М.А. Иванова
 Написание текста – Е.В. Свирищевская, М.А. Иванова, Е.В. Матушевская
 Сбор и обработка материала – А.Г. Шевченко
 Обзор литературы – Е.В. Свирищевская
 Редактирование – Е.В. Свирищевская, М.А. Иванова, Е.В. Матушевская
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Матушевская

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Matushevskaya, Maisa A. Ivanova
 Text development – Elena V. Svirshchevskaya, Maisa A. Ivanova, Elena V. Matushevskaya
 Collection and processing of material – Alexey G. Shevchenko
 Literature review – Elena V. Svirshchevskaya
 Editing – Elena V. Svirshchevskaya, Maisa A. Ivanova, Elena V. Matushevskaya
 Approval of the final version of the article – Elena V. Matushevskaya

Информация об авторах:

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; matushevskaya@mail.ru
Иванова Маиса Афанасьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела общественного здоровья и демографии, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; главный научный сотрудник отделения аногенитальных дерматозов и инфекций, передающихся половым путем, Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д.17; maisa961@mail.ru

Шевченко Алексей Григорьевич, к.м.н., заместитель главного врача, Клинический кожно-венерологический диспансер; 350020, Россия, Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 179; kkvd@miackuban.ru

Свирищевская Елена Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клеточных взаимодействий, Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук; 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10; esvir@mx.ibch.ru

Information about the authors:

Elena V. Matushevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education; 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; mais961@mail.ru

Alexey G. Shevchenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Clinical Skin and Venereological Dispensary; 179, Rashpilevskaya St., Krasnodar, 350020, Russia; kkvd@miackuban.ru

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

Псориаз волосистой части головы – патогенетическая терапия

Ю.С. Ковалёва[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Н.Г. Комкина, <https://orcid.org/0000-0003-4681-6876>, komkina_ng@mail.ru

Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Резюме

Актуальность псориаза обусловлена широкой распространенностью заболевания, затяжным хроническим течением, частыми длительно протекающими рецидивами. В соответствии с современными представлениями псориаз – один из самых распространенных хронических воспалительных дерматозов с преимущественным поражением кожи и, вероятно, генетически детерминированными иммунными нарушениями, которые реализуются под действием ряда триггерных факторов, манифестируя воспалительным процессом в дерме, сопровождаются стойким нарушением пролиферации и морфологической дифференцировки кератиноцитов. Для псориаза характерны многообразные клинические проявления: от единичных, обильно шелушащихся папул или бляшек розовато-красного цвета до эритродермии, псориатического артрита, генерализованного или ограниченного пустулезного псориаза. Поражение волосистой части головы – самая распространенная локализация дерматоза и встречается у 80% больных псориазом, в 25% случаев псориаз кожи волосистой части головы протекает изолированно. Быстрое и эффективное лечение псориаза волосистой части головы имеет большое значение, т. к. наихудший показатель индекса качества жизни отмечается у больных именно с этой проблемой – 82% пациентов, страдающих дерматозом, испытывают постоянное чувство дискомфорта и стигматизированы, что служит причиной глубокой социальной изоляции и дезадаптации. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов по наружной терапии псориаза с проявлениями на волосистой части головы, к препаратам первой линии относятся топические глюкокортикостероиды в комбинации с салициловой кислотой в виде различных лекарственных форм. В статье изложены данные собственного клинического опыта применения раствора, содержащего бетаметазон дипропионат и салициловую кислоту (Акридерм СК раствор). Отмечена хорошая эффективность лекарственного препарата в отношении псориаза на волосистой части головы, удобство применения лекарственной формы в виде раствора, быстрое наступление клинического результата у пациентов с вовлечением кожи головы.

Ключевые слова: псориаз, волосистая часть головы, топическая терапия, бетаметазона дипропионат, салициловая кислота

Для цитирования: Ковалёва ЮС, Комкина НГ. Псориаз волосистой части головы – патогенетическая терапия. *Медицинский совет.* 2024;18(13):69–76. <https://doi.org/10.21518/ms2024-189>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis of a pilar part of the head – pathogenetic therapy

Julia S. Kovaleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Natalia G. Komkina, <https://orcid.org/0000-0003-4681-6876>, komkina_ng@mail.ru

Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

Abstract

The relevance of psoriasis is caused by prevalence of a disease, a long chronic current, frequent, is long the proceeding recurrence. According to modern representations psoriasis – one of the most widespread chronic inflammatory dermatosis with primary damage of skin and probably genetically determined immune disturbances which are implemented under the influence of a number of trigger factors, demonstrating inflammatory process in a derma, are followed by permanent disturbance of proliferation and a morphological differentiation of keratinotsit. Diverse clinical manifestations are characteristic of psoriasis: from the single, plentifully shelled papules or plaques of pinkish-red color to an erythrosis, psoriasis arthritis, generalized or limited pustulous psoriasis. Defeat of a pilar part of the head – the most widespread localization of a dermatosis also meets at 80% of patients with psoriasis, in 25% of cases psoriasis of skin of a pilar part of the head proceeds separately. Fast and effective treatment of psoriasis of a pilar part of the head is of great importance as the worst indicator of the index of quality of life is noted at patients with this problem – 82% of the patients suffering from a dermatosis have constant feeling of discomfort and are stigmatized that serves as the reason of deep social isolation and disadaptation. According to the clinical recommendations of the Russian society of dermatovenerologists about external therapy of psoriasis with manifestations on a pilar part of the head, topical glucocorticosteroids in a combination with salicylic acid in the form of various dosage forms belong to drugs of the first line. In article data of own clinical experience of use of the solution containing betamethasone Dipropionas and salicylic acid are stated (Akriderm of SK solution). The good efficiency of medicine concerning psoriasis on a pilar part of the head, convenience of use of a dosage form in the form of solution, fast approach of clinical result at patients with involvement of head skin is noted.

Keywords: psoriasis, pilar part of the head, topical therapy, betamethasone dipropionas, salicylic acid

For citation: Kovaleva JuS, Komkina NG. Psoriaz of a pilar part of the head – pathogenetic therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):69–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-189>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изучение псориаза имеет многовековую историю. Проявления псориаза на теле человека являлись предметом наблюдений еще на самой ранней стадии изучения кожных заболеваний. Из-за путаницы в терминах вплоть до середины XIX в. псориаз фигурировал в медицинской литературе под самыми различными названиями. Во времена Гиппократов псориаз был известен под названием «lepra» и «psora» (по-гречески *psora* – чешотка, парша). Термином «псора» (родоначальник названия болезни – псориаз) называлась группа заболеваний кожи, для которых характерно шелушение, сухость и зуд; именно в таком смысле этот термин использовали Геродот и Платон. Термин «psoriasis» впервые применил знаменитый римский врач и естествоиспытатель Клавдий Гален (ок. 129 г. – ок. 201 г. до н. э.), однако клинически это заболевание мало напоминало нынешние проявления псориаза. Только к началу XIX столетия благодаря работам Роберта Виллана (1757–1812) и его учеников сформировалось представление о псориазе и появилось его описание с учетом вариаций клинической картины. В 1841 г. Фердинанд Гебра (1816–1900), объединив две формы заболевания по Виллану в одну – psoriasis, положил конец двойственности терминологии при описании псориаза. Он указал, что различные формы сыпи при псориазе не дают основания для выделения самостоятельных болезней, т. к. являются следствием одного и того же патологического процесса. В последующем ученые разных стран Ф. Гебра, Г. Кёбнер, А. Полотебнов описали связь заболевания с состоянием внутренних органов и нервной системы [1, 2]. В дальнейшем отечественная дерматология пополнилась новыми сведениями о заболевании.

В соответствии с современными представлениями псориаз – один из самых распространенных хронических воспалительных дерматозов с преимущественным поражением кожи и, вероятно, генетически детерминированными иммунными нарушениями, которые реализуются под действием ряда триггерных факторов, манифестируя воспалительным процессом в дерме, сопровождаются стойким нарушением пролиферации и морфологической дифференцировки кератиноцитов [3]. В настоящее время известно более 100 триггерных факторов, способствующих появлению или обострению уже существующего псориаза у лиц с генетической предрасположенностью к нему [4, 5].

Сегодня псориаз рассматривают как системный патологический процесс, характеризующийся не только поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, но и нарушениями функционального и морфологического характера со стороны других органов и систем.

В последние десятилетия отмечается постоянный рост числа пациентов с псориазом. Заболевание входит

в группу наиболее распространенной дерматологической патологии, которой страдает от 0,1 до 5% населения земного шара [6–9], дебют которого приходится преимущественно на молодые годы (у большинства пациентов дерматоз манифестирует до 30 лет), а рецидивы наблюдаются на протяжении всей жизни [10]. Псориаз встречается примерно с одинаковой частотой у мужчин и женщин. У многих больных псориазом отмечается связь возникновения и обострений заболевания с временем года: чаще обострение заболевания происходит в холодный период, гораздо реже – летом, либо бывает не связанным со временем года. В дальнейшем эта зависимость может меняться [6, 11].

Для псориаза характерны многообразные клинические проявления: от единичных, обильно шелушащихся папул или бляшек розовато-красного цвета до эритродермии, псориазического артрита, генерализованного, или ограниченного, пустулезного псориаза. Псориазические папулы многообразны по своей величине, интенсивности воспалительной реакции, инфильтрации, которая может быть очень значительной и поражать любые участки кожного покрова. Высыпания преимущественно симметрично располагаются на разгибательных поверхностях конечностей, особенно в области локтевых и коленных суставов, крестца. Часто в патологический процесс вовлекаются ногтевые пластинки и опорно-двигательный аппарат. Очень редко поражается красная кайма губ и слизистые оболочки (наиболее часто встречается при пустулезном псориазе). Нередко вульгарный псориаз характеризуется поражением волосистой части головы [11, 12].

В соответствии с данными литературы, частота встречаемости псориаза волосистой части головы по сравнению с другими дерматозами подобной локализации составляет от 40 до 80% [12]. Примерно у 80% больных псориазом с поражением гладкой кожи наблюдается и поражение кожи волосистой части головы. При этом, по данным некоторых авторов, поражение волосистой части головы выявляется у 77% больных при стресс-индуцированной форме псориаза, у 89,3% больных – при инфекционно-обусловленной форме, у 90% больных – при аутоиммунном характере заболевания и у 65,5% больных – при спорадической форме псориаза [3, 6, 12, 13]. Известно, что в 25% случаев псориаз кожи волосистой части головы протекает изолированно, в особенности это касается детей и лиц молодого возраста, у которых псориаз волосистой части головы зачастую оказывается первым и единственным проявлением этого дерматоза [4]. Диагностика заболевания основывается на характерных клинических проявлениях: обилие резко отграниченных эритематозно-сквамозных высыпаний серебристо-белого цвета с четкими границами, приподнятых, постоянно зудящих и обильно шелушащихся, инфильтрированных крупных бляшек и мелких папул, нередко значительно выходящих далеко

за пределы границ роста волос (распространяющихся на кожу лица, височной области, ушных раковин, брови, заушную область и грудную клетку). Высыпания, как правило, симметричны. Одной из особенностей клинических проявлений псориаза на волосистой части головы является диффузное поражение больших участков кожи, сопровождающееся обильным шелушением без типичных эфлоресценций. Однако в большинстве случаев характерной клинической особенностью поражения этой зоны является наличие фестончатого края пораженного участка, который хорошо определяется по границе роста волос на лбу и височных областях и представляет собой ярко-розовый, резко отграниченный, выступающий над уровнем здоровой кожи гирляндобразный венчик псориатического бляшки.

Локализация процесса на волосистой части головы, особенно при дебюте, предполагает проведение дифференциальной диагностики с грибковыми поражениями и себорейным дерматитом. При поверхностной форме трихофитии волосистой части головы отмечаются характерные очаги в виде эритематозно-сквамозных пятен с обломанными волосами или «пеньками» волос. Подтверждают диагноз результаты исследования на патологические грибы. Себорейный дерматит волосистой части головы никогда не переходит на гладкую кожу и характеризуется отсутствием четко определяемой инфильтрации кожи – дифференциальная диагностика проводится посредством приема Картамышева: пальпация волосистой части головы осуществляется с закрытыми глазами, при этом по периферии псориатических бляшек появляется ощущение четких границ, определяется положительный симптом «ступеньки», что отличает процесс от себорейного дерматита [14, 15].

Хотя зуд не самый характерный симптом псориаза, однако, больные с псориазом волосистой части головы часто предъявляют жалобы на зуд различной интенсивности.

Общепринятой классификации псориаза не существует. Традиционно выделяют 4 типа псориаза:

- вульгарный псориаз;
- пустулезный псориаз;
- псориатическую эритродермию;
- псориатический артрит.

Существуют различные классификации вульгарного псориаза. Так, Л.Н. Машкиллейсон в 1965 г. среди прочих форм выделил себорейный псориаз (*psoriasis seborrhoica*) [1, 16]. Эта форма часто развивается у больных себорейей. В таких случаях клиническая картина псориаза может принимать своеобразный вид, напоминая до известной степени себорейную экзему. Это, естественно, в первую очередь касается излюбленных мест себорейного процесса – волосистой части головы, носогубных складок, складок за ушными раковинами, области груди, лица, лопаточной и подлопаточной областей спины, а также кожных складок и др. Псориатические чешуйки пропитываются кожным салом, склеиваются, удерживаются на поверхности бляшек, симулируя картину себорейной экземы. В таких случаях иногда границы псориатических высыпаний не столь отчетливо отграничены от здоровой кожи,

чешуйки не столь сухие и серебристо-белые, как это свойственно псориазу, а с примесью желтизны, характерно наличие на волосистой части головы большого количества чешуек, иногда полностью закрывающих псориатические высыпания [16, 17].

В зависимости от характера и объема распространения высыпаний на волосистой части головы в современной медицине выделяют 3 степени тяжести процесса:

1) легкая – площадь поражения волосистой части головы составляет менее 50%, отмечаются легкая эритема, легкое шелушение, незначительное утолщение или отсутствие инфильтрации, легкий зуд;

2) умеренная – поражено менее 50% волосистой части головы, отмечаются умеренная эритема, умеренное шелушение, умеренное утолщение (наличие инфильтрации), зуд от легкого до умеренного;

3) тяжелая – площадь поражения волосистой части головы составляет более 50%, выявляются выраженная эритема, выраженное шелушение, выраженное утолщение (интенсивная инфильтрация), зуд от умеренного до выраженного, появление зон выпадения волос, поражение не ограничивается зоной волосистой части головы (вовлечение зоны роста волос, лба и др.).

Известно, что 82% страдающих дерматозом пациентов испытывают постоянное чувство дискомфорта. Проблемы с работой отмечаются в 75% случаев, стойкая депрессия – в 54% случаев, снижение сексуальной активности – в 50%, мысли о суициде – в 20% случаев [15, 18].

Лечение больных псориазом волосистой части головы представляет большие трудности, т. к. эти участки кожного покрова имеют анатомо-физиологические особенности. Кожа волосистой части головы человека имеет целый ряд особенностей по сравнению с кожей других участков тела, в том числе высокую плотность волос – от 200 до 600 на см², с каждым из которых связано до пяти сальных желез, многочисленные, до 300 на см², потовые железы, активную васкуляризацию и иннервацию. Этими особенностями обусловлены функциональные характеристики кожи скальпа, например, пот способствует равномерному распределению кожного сала по коже волосистой части головы, что обеспечивает ее эластичность и вносит вклад в защиту от потери воды, а в сочетании с высоким уровнем васкуляризации – терморегуляцию. Одной из самых значимых особенностей кожи этой зоны является высокая плотность волос, более 90% которых находятся в стадии анагена. В 1988 г. R. Paus et al. впервые предположили наличие связи между воспалением при псориазе и цитокиновой сетью, секретируемой волосами в фазе анагена, предложив гипотезу об общих механизмах «включения» воспаления. Установлено, что при псориазе волосистой части головы отмечается двукратное увеличение продукции интерлейкина-8, дефенсинов $\beta 4$, кальцийсвязывающего белка S100 волосными фолликулами. Установлено, что 3 представителя семейства протеинов S100 участвуют в работе системы неспецифической защиты организма [15].

Таким образом, морфофункциональные особенности кожи волосистой части головы могут быть в числе факторов, которые определяют высокую частоту поражения кожи

скальпа при псориазе и определяют своеобразие клинических проявлений дерматоза. В частности, такие симптомы, как зуд и шелушение, при псориазе волосистой части головы регистрируются у пациентов чаще и имеют большую интенсивность, чем при других локализациях. Последнее обстоятельство приводит к расчесам и (или) попыткам удалить элементы кожных чешуек с волосистой части головы, тем самым провоцируя появление новых эфлоресценций по принципу изоморфной реакции. Кроме указанных особенностей, процесс отличается более выраженным воспалительным компонентом, чем на гладкой коже [19, 20].

Лечение псориаза чаще всего является комплексным и включает в себя общую и местную терапию, физиотерапевтические процедуры, фотохимиотерапию. Исходя из собственного опыта, можно отметить, что наибольшую трудность в плане выбора метода терапии как раз представляют «трудные» локализации вульгарного псориаза, в том числе волосистая часть головы [21, 22].

Несмотря на активное развитие в последние десятилетия аппаратных методов и системной фармакологии, местные лекарственные средства остаются очень важной составляющей успешного сопровождения дерматоза, а у пациентов с ограниченными формами псориаза они являются первой линией терапии [23, 24]. Оптимизация наружной терапии имеет решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов, их удовлетворенности от лечения и качества жизни.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов по наружной терапии псориаза 2023 г. [25] с проявлениями на волосистой части головы, к препаратам первой линии относятся топические глюкокортикостероиды в комбинации с салициловой кислотой в виде кремов, мазей, лосьонов. Современные требования к препаратам для лечения псориаза волосистой части головы, содержащим топические глюкокортикостероиды в комбинации с салициловой кислотой, предполагают, что эти препараты, помимо эффективности, должны иметь разнообразные лекарственные формы и быть безопасными и удобными в применении.

Всеми перечисленными свойствами обладает препарат Акридерм СК раствор (производитель Акрихин, Россия), содержащий в своем составе бетаметазона дипропионат и салициловую кислоту.

Компоненты раствора Акридерм СК оказывают следующее действие:

■ бетаметазона дипропионат (относится к III классу сильных кортикостероидов по европейской классификации) обладает выраженным противовоспалительным, иммуносупрессивным и антипролиферативным действием при незначительном минералокортикоидном эффекте; снижает образование, высвобождение и активность химических медиаторов воспаления (кинина, гистамина, липосомальных ферментов, простагландинов); ингибирует миграцию лейкоцитов и макрофагов к месту поражения, уменьшает вазодилатацию и повышенную проницаемость кровеносных сосудов этой области; ингибирует III и IV типы реакций гиперчувствительности, предотвращает доступ сенсибилизированных Т-лимфоцитов и макрофагов к клеткам-мишеням;

■ салициловая кислота, включенная в состав препарата, оказывает кератолитическое действие, облегчает более глубокое проникновение ГКС в кожу, оказывает сквамолитическое, противомикробное и противогрибковое действие и восстанавливает нормальное значение pH кожи.

Приводим собственные клинические наблюдения применения топического препарата раствора Акридерм СК в комплексном лечении пациентов с псориазом волосистой части головы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мужчина А. 29 лет, городской житель, обратился к дерматологу в консультативно-диагностическое отделение поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» с жалобами на высыпания на волосистой части головы и теле, сопровождающиеся умеренным зудом.

Анамнез: страдает псориазом более 10 лет. Состоит на диспансерном учете в ККВД с диагнозом «бляшечный псориаз». В течение последних лет получал ежегодное стационарное лечение: тиосульфат натрия, гепатопротекторы, наружно: топические препараты с глюкокортикостероидами, дегтем и цинком, несколько курсов ПУВА терапии с положительной динамикой.

Анамнез жизни: хронических заболеваний не выявлено. Операций и травм не было. Туберкулез, гепатиты отрицает. Наследственность отягощена (у отца псориаз). Вредные привычки отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

Общее состояние больного: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Правильного телосложения, умеренного питания. Рост 180 см, вес 75 кг. Температура тела 36,5 °С, ЧД 18 уд/мин, ЧСС 71 уд/мин, АД 120/85 мм рт. ст.

Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги, не увеличена. Стул, диурез в норме.

Специальный статус: кожные покровы вне высыпаний обычной окраски, сухие. Тургор и эластичность кожи в норме. Ногтевые пластины кистей с краевым онихолизисом.

Высыпания на коже представлены плоскими папулами с выраженной инфильтрацией и шелушением в области локтевых, коленных суставов, в области поясницы. На коже волосистой части головы обильные папулы с слиянием в фигурные бляшки с обильным шелушением (рис. 1). Лабораторные исследования: HBsAg – отрицательно, HCV – отрицательно; ВИЧ – отрицательно; антитела IgG и IgM к *Treponema pallidum* – отрицательно. В ОАК и БАК отклонений от референтных значений нет. Флюорография без очаговых и инфильтративных изменений.

Был выставлен клинический диагноз: «бляшечный псориаз волосистой части головы и гладкой кожи, прогрессирующая стадия».

Пациенту был рекомендован курс фотохимиотерапии (ПУВА) с использованием фотосенсибилизатора амифурина по схеме 3 раза в нед. – 20 процедур. Поскольку в фотоустановке кожа головы не подвергается фотолечению, то в качестве наружной монотерапии больному был

● **Рисунок 1.** Псориаз на коже волосистой части головы в прогрессирующей стадии с крупными бляшками с четкими границами, выраженной эритемой и десквамацией

● **Figure 1.** Scalp psoriasis at a progressive stage, presenting with large plaques with well-defined edges, marked erythema and desquamation



назначен раствор Акридерм СК на волосистую часть головы 1 раз в день – 20 дней. На кожу тела рекомендованы эмоленты с кератолитиками.

Повторный осмотр пациента через 3 нед. демонстрировал существенное улучшение (рис. 2) в виде практически полного купирования эритемы, значительного уменьшения зуда, ликвидации инфильтрации и существенного уменьшения шелушения. Рекомендовано продолжить поддерживающую терапию – раствор Акридерм СК 1–2 раза в нед. до 3 нед. в комбинации с шампунями, содержащими цинк, уход за кожей с использованием эмолентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Мужчина 42 лет, житель г. Барнаула, обратился к дерматологу в консультативно-диагностическое отделение поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» с жалобами на высыпания на волосистой части головы, сопровождающиеся интенсивным зудом.

Анамнез: страдает псориазом более 6 лет. В течение последних лет использовал топическую терапию – мази с глюкокортикостероидами, антигистаминные препараты, тиосульфат натрия.

Анамнез жизни: страдает артериальной гипертензией 2-й стадии, принимает гипотензивные препараты, отмечает периодические респираторные инфекции (3–4 раза в год). Операций и травм не было, туберкулез, гепатиты отрицает. Наследственность по кожной патологии не отягощена. Вредные привычки отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

Общее состояние больного: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Правильного телосложения, повышенного питания. Рост 175 см, вес 105 кг. Температура тела 36,8 °С, ЧД 20 уд/мин, ЧСС 70 уд/мин, АД 128/80 мм рт. ст.

Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги, не увеличена. Стул, диурез в норме.

● **Рисунок 2.** После 20 дней терапии псориаз на коже волосистой части головы в регрессирующую стадию с остаточными явлениями бледной эритемы, необильным шелушением

● **Figure 2.** After 20-day therapy, scalp psoriasis entered a regressive stage, presenting with residual traces of faded erythema and non-abundant desquamation



Специальный статус: кожные покровы вне высыпаний обычной окраски, сухие. Тургор и эластичность кожи в норме. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены.

Высыпания на коже носят ограниченный характер, локализуются на коже волосистой части головы и представлены крупными сливными бляшками с выраженной инфильтрацией и шелушением. Край бляшки выходит за линию роста волос (феномен «псориатической короны») (рис. 3). Лабораторные исследования: HBsAg – отрицательно, HCV – отрицательно; ВИЧ – отрицательно; антитела IgG и IgM к *Treponema pallidum* – отрицательно. В ОАК и БАК отклонений от референтных значений нет. Флюорография без очаговых и инфильтративных изменений.

Был выставлен клинический диагноз: «бляшечный псориаз волосистой части головы, прогрессирующая стадия».

Пациенту назначен раствор Акридерм СК 2 раза в день – 20 дней, затем перейти на 1 раз в день – еще 14 дней. Внутрь курс антигистаминных препаратов – левоцетиризин 10 мг 1 раз в сут. 14 дней, дезинтоксикационная терапия.

При повторном визите пациента через 30 дней на коже головы отмечается значительное улучшение (рис. 4) в виде почти полного отсутствия эритемы, инфильтрации и зуда. Рекомендовано продолжить уход за кожей с использованием эмолентов, дерматологических шампуней и применить поддерживающую терапию раствором Акридерм СК 2 раза в нед. в течение 1 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Мужчина 36 лет, житель Алтайского края, обратился за консультацией на кафедру дерматовенерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» с жалобами на зудящие высыпания на коже головы, за ушами.

Анамнез: первые проявления заболевания отмечает около 2 лет назад, когда появился первый элемент на коже головы в области лба, через 6 мес. высыпания

● **Рисунок 3.** Бляшечный псориаз волосистой части головы, прогрессирующая стадия, с крупными сливными бляшками с выраженной инфильтрацией и шелушением, феномен «псориатической короны»

● **Figure 3.** Plaque scalp psoriasis at a progressive stage, presenting with large confluent plaques with marked infiltration and desquamation, the phenomenon of “psoriatic crown”



● **Рисунок 4.** После 30 дней терапии псориаз на коже волосистой части головы в регрессирующую стадию с остаточными явлениями и умеренным шелушением

● **Figure 4.** After 30-day therapy, scalp psoriasis entered a regressive stage with residual traces and moderate desquamation



стали беспокоить и за ушными раковинами. Первое обращение к дерматологу спустя 1,5 года после начала высыпаний. Был выставлен диагноз: «псориаз волосистой части головы». Назначена местная терапия (ТКС и антигистаминные препараты внутрь). Эффективность назначенной терапии временная, постепенно очаг увеличивался, появилось мокнутие за ушами. Далее в лечении периодически использовал 2% салициловую мазь, топические глюкокортикоидные препараты, анилиновые красители. Настоящее ухудшение около 2 нед., провоцирующий фактор – эмоциональный стресс.

Анамнез жизни: из сопутствующих заболеваний ожирение 1-й ст., артериальная гипертензия 2-й ст., хронический холецистит, вне обострения. Постоянно принимает гипотензивные препараты. Операций и травм не было. Туберкулез, гепатиты отрицает. Наследственность по кожной патологии не отягощена. Вредные привычки отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

Общее состояние больного: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Правильного телосложения, повышенного питания. Рост 180 см, вес 121 кг. Температура тела 36,2 °С, ЧД 20 уд/мин, ЧСС 70 уд/мин, АД 118/82 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот

мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги, не увеличена. Стул, диурез в норме.

Специальный статус: кожные покровы вне высыпаний обычной окраски и влажности. Тургор и эластичность кожи в норме. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Высыпания локализуются на коже волосистой части головы в области лба и темени и представлены крупной бляшкой с выраженной инфильтрацией и шелушением. Край бляшки выходит за линию роста волос в области лба (феномен «псориатической короны»). За ушными раковинами плоские крупные папулы с серебристым шелушением и инфильтрацией (рис. 5).

Выставлен клинический диагноз: «бляшечный псориаз волосистой части головы, прогрессирующая стадия».

Назначено наружно – раствор Акридерм СК 2 раза в день – 20 дней, затем перейти на 1 раз в день – еще 14 дней. Шампуни, содержащие цинк, салициловую кислоту.

На промежуточном визите спустя 10 дней отмечалась позитивная динамика в виде выраженного уменьшения инфильтрации, эритемы и шелушения (рис. 6). Рекомендовано продолжить применение раствора Акридерм СК по назначенной схеме и добавить эмоленты для восстановления и увлажнения кожного покрова.

● **Рисунок 5.** Псориазные высыпания на коже головы и за ушными раковинами в прогрессирующую стадию до терапии

● **Figure 5.** Psoriatic rashes on the scalp and behind the ears at a progressive stage before therapy



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, продемонстрированные клинические случаи иллюстрируют разнообразное течение псориаза волосистой части головы у пациентов с различным стадией заболевания. Очень важным моментом является

● **Рисунок 6.** На 10-й день терапии выраженное уменьшение инфильтрации, эритемы и шелушения

● **Figure 6.** A marked decrease in infiltration, erythema and desquamation at day 10 of therapy



своевременное их лечение с воздействием на ведущие патогенетические аспекты дерматоза.

Использование в работе дерматолога местных препаратов с благоприятным профилем безопасности, проверенных временем и рутинной практикой, позволяет не только купировать местные клинические симптомы заболевания, но и улучшать качество жизни пациентов, страдающих псориазом с вовлечением кожи головы.

Поступила / Received 26.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024
Принята в печать / Accepted 14.03.2024

Список литературы / References

1. Терлецкий ОВ. Псориаз. Дифференциальная диагностика «псориазоподобных» редких дерматозов. Терапия: медицинский атлас. СПб.: ДЕАН; 2007. 510 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_003356191/.
2. Терлецкий ОВ, Разнатовский КИ, Григорьев ГИ. Псориаз. Руководство по диагностике и терапии разных форм псориаза и псориазического артрита. СПб.: ДЕАН; 2014. 485 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_007210893/.
3. Ortonne J, Chimenti S, Luger T, Puig L, Reid F, Trüeb RM. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(12):1435–1444. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03372.x>.
4. Ермилова АИ, Торшхоева РМ, Намазова-Баранова ЛС. Псориаз волосистой части головы: средства и методы лечения и ухода. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(3):52–55. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.681>.
5. Ермилова АИ, Торшхоева РМ, Намазова-Баранова ЛС. Psoriasis of the scalp: methods of treatment and care. *Current Pediatrics*. 2013;12(3):52–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.681>.
6. Ряпова ЭИ. Современное представление о псориазе. *Наукосфера*. 2021;3(2):33–35. Режим доступа: <http://nauko-sfera.ru/ens/archive/>.
7. Ряпова АИ. Contemporary conception about psoriasis. *Naukosfera*. 2021;3(2):33–35. (In Russ.) Available at: <http://nauko-sfera.ru/ens/archive/>.
8. Малова ИО. Псориаз волосистой части головы: современный подход к наружной терапии. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2012;3:54–56.
9. Malova IO. Psoriasis of the scalp: a modern approach to external therapy. *Dermatovenerology and dermatocosmetology*. 2012;3:54–56. (In Russ.)
10. Ермилова АИ. Клиника и современные методы лечения псориаза. *Доктор.Ру*. 2008;(2):53–57. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinka-i-sovremennye-metody-lecheniya-psoriaza>.
11. Ермилова АИ. Clinic and modern methods of psoriasis treatment. *Doctor.Ru*. 2008;(2):53–57. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinka-i-sovremennye-metody-lecheniya-psoriaza>.
12. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet*. 2003;361(9364):1197–1204. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12954-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12954-6).
13. Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилкестр БА, Паллер ЭС, Леффель ДД, Вольф К. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. М.: Издательство Панфилова; 2015. 1168 с. Режим доступа: <https://static.insales-cdn.com/files/1/1337/7488825/original/dfp.pdf>.
14. Беляев ГМ, Рыжко ПП. Псориаз. *Псориазическая артропатия: (этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика)*. М.: МЕДпресс-информ; 2005. 266 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_002686552/.
15. Костинский ГБ, Петровский ФИ, Кубанов АА. Лечение легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза активированным пиритионом цинка («Скин-кап») и качество жизни пациентов. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2012;(3):049–053. Режим доступа: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/uzdvk/uzd46iDermai3i2012i05.pdf.
16. Kostinskiy GB, Petrovskiy FI, Kubanov AA. Treatment of mild and moderate-severe papular-plaque psoriasis by the active zinc pyrithione (Skin-cap) and quality of life of patients. *Ukrainian Journal of Dermatology Venerology Cosmetology*. 2012;(3):049–053. (In Russ.) Available at: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/uzdvk/uzd46iDermai3i2012i05.pdf.

12. Bovenschen HJ, Van de Kerkhof PC. Treatment of scalp psoriasis with clobetasol-17 propionate 0.05% shampoo: a study on daily clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(4):439–444. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03436.x>.
13. Кунгуров НВ, Филимонкова НН, Тузанкина ИА. Псориазная болезнь. Екатеринбург; 2002. 193 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/010003_000061_fa76eeac235f5c38f3d5ec6aa3f59008/.
14. Хисматуллина ЗР, Альхашаш С. К вопросу о клиническом многообразии зооантропофильной трихофитии волосистой части головы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(3):120. <https://doi.org/10.17513/spno.29853>.
Hismatullina ZR, Alkhashash S. On the question of the clinical diversity of zooanthropophilic trichophytia of the scalp. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(3):120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.29853>.
15. Снарская ЕС. Топическая терапия псориаза волосистой части головы: от традиций к инновациям. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;17(2):25–29. Режим доступа: <https://rjvsd.com/1560-9588/article/view/36854>.
Snarskaya ES. Topical therapy for scalp psoriasis: from traditions to innovations. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(2):25–29. (In Russ.) Available at: <https://rjvsd.com/1560-9588/article/view/36854>.
16. Машкиллейсон ЛН. *Частная дерматология*. М.: Медицина; 1965. 522 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_006404060/.
17. Павлов СТ, Шапошников ОК, Самцов ВИ, Ильин ИИ. *Кожные и венерические болезни*. М.: Медицина; 1985. С. 183–189. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_001251088/.
18. Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F, Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(6):963–971. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.023>.
19. Бакулев АЛ, Кравченко СС. Псориаз волосистой части головы: новые возможности топической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013;(2):73–78. <https://doi.org/10.25208/vdv576>.
Bakulev AL, Kravchenya SS. Scalp psoriasis: new potential of the topical therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013;(2):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv576>.
20. Смирнова ИО, Желонкин АР, Хажомия КД, Владимирович ИС, Медецкая ОМ, Смирнова ОН, Пташников ПД. Патогенез и лечение псориаза волосистой части головы – факты, гипотезы, перспективы. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(19):56–62. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/patogenez_i_lechenie_psoariaza_volosistoy_chasti_golovy_fakty_gipotezy_perspektivy.html.
Smirnova IO, Zhelonkin AR, Khazhomiya KD, Vladimirova IZ, Medetskaya OM, Ptasnikova PD. Pathogenesis and treatment of scalp psoriasis – facts, hypotheses, prospects. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(19):56–62. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/patogenez_i_lechenie_psoariaza_volosistoy_chasti_golovy_fakty_gipotezy_perspektivy.html.
21. Жукова ОВ, Артемьева СИ. Комплексный уход за кожей при псориазе: эффективный контроль с помощью современных дерматокосметических средств. *Медицинский совет*. 2023;17(14):105–111. <https://doi.org/10.21518/ms2023-273>.
Zhukova OV, Artemyeva SI. Complex skin care for psoriasis: effective control with modern dermatocosmetic products. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(14):105–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-273>.
22. Круглова ЛС, Руднева НС, Бакулев АЛ, Хотко АА. Инверсный псориаз и псориаз «трудных» локализаций: эффективность нетакимаба. *Медицинский алфавит*. 2022;(27):14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-14-20>.
Kruglova LS, Rudneva NS, Bakulev AL, Khotko AA. Inverse psoriasis and psoriasis of 'difficult' localizations: Effectiveness of netakimab. *Medical Alphabet*. 2022;(27):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-14-20>.
23. Лукьянов АМ. Топическая терапия псориаза. Часть II. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2020;6(4):279–293. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.4.010>.
Lukyanov AM. Topical therapy for psoriasis. Part II. *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexopathology*. 2020;6(4):279–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.4.010>.
24. Лукьянов АМ. Топическая терапия псориаза. Часть I. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2020;6(1-2):35–54. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.1.6.007>.
Lukyanov AM. Topical psoriasis therapy. Part I. *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexopathology*. 2020;6(1-2):35–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2020.1.6.007>.
25. Кубанов АА, Бакулев АЛ, Карамова АЭ, Притуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ. и др. *Псориаз: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.

Информация об авторах:

Ковалёва Юлия Сергеевна, д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru

Комкина Наталья Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; komkina_ng@mail.ru

Information about authors:

Julia S. Kovaleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru

Natalia G. Komkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; komkina_ng@mail.ru

Кардиоэмболический инсульт и эндотелиальная дисфункция у мужчин 30–50 лет

Н.А. Пизов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>, pizov.n.a@gmail.com

Н.С. Баранова², <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>

¹ Клиническая больница № 2; 150030, Россия, Ярославль, Суздальское ш., д. 39

² Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Введение. Инсульт в молодом возрасте сопряжен с высокими социально-экономическими составляющими, и пациенты сталкиваются с пожизненными последствиями сосудистой катастрофы. Молодые пациенты с кардиоэмболическим инсультом составляют важную подгруппу пациентов с ишемическим инсультом во всем мире. Идентификация причин и факторов риска ишемического инсульта у молодых людей является ключом к оптимизации лечения и предотвращению рецидива.

Цель. Провести оценку факторов риска и состояние эндотелиальной функции у мужчин молодого возраста с кардиоэмболическим инсультом.

Материалы и методы. Клинико-инструментальное исследование было проведено 19 пациентам в возрасте 30–50 лет с кардиоэмболическим инсультом. Все пациенты поступили в сосудистый центр г. Ярославля до пандемии COVID-19. Использовались шкалы NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина и индекс мобильности Ривермид для оценки выраженности клинических симптомов и тяжести инсульта. Анализировались основные факторы риска развития ИИ, в том числе наличие источника кардиоэмболии высокого или среднего риска. Всем проводились нейровизуализация головного мозга, ультразвуковое исследование, электрокардиограмма, ЭХО-кардиоскопия, лабораторное исследование крови. Для оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии проводилась ультразвуковая манжеточная проба.

Результаты. Средний возраст пациентов с кардиоэмболическим инсультом составил $43,2 \pm 6,4$ года. Наиболее частыми источниками кардиоэмболии явились механические клапанные протезы (21,1%) и изолированная фибрилляция предсердий (42,0%). Другими часто выявляемыми факторами риска были артериальная гипертензия (73,7%), дислипидемия (42,1%), курение (52,6%) и перенесенный ранее острый инфаркт миокарда (42,1%). По данным ультразвуковой манжеточной пробы нормальная дилатация плечевой артерии отмечена в 26,3%, недостаточная дилатация – в 42,1% и вазоконстрикция – в 31,6%. Были выявлены статистически значимые ассоциации основных сосудистых факторов риска с сывороточными маркерами эндотелиальной дисфункции и показателями ультразвуковой манжеточной пробы.

Выводы. В этом исследовании мы продемонстрировали разнообразие факторов риска кардиоэмболического инсульта у молодых мужчин. Изменение образа жизни ответственно за возникновение традиционных факторов риска в молодом возрасте.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, мужчины, молодой возраст, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, ультразвуковая манжеточная проба, поток-опосредованная дилатация плечевой артерии

Для цитирования: Пизов НА, Баранова НС. Кардиоэмболический инсульт и эндотелиальная дисфункция у мужчин 30–50 лет. *Медицинский совет.* 2024;18(13):78–83. <https://doi.org/10.21518/ms2024-301>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardioembolic stroke and endothelial dysfunction in men aged between 30 and 50 years

Nikolai A. Pizov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>, pizov.n.a@gmail.com

Natalia S. Baranova², <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>

¹ Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoye Shosse, Yaroslavl, 150030, Russia

² Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Introduction. Stroke in young adults is associated with high-level socioeconomic components, and patients face the lifelong effects of the vascular catastrophe. Young patients with cardioembolic stroke make up an important subgroup of ischemic stroke patients globally. A key to optimizing treatment and preventing relapses is identifying the causes and risk factors for ischemic stroke in young adults.

Aim. To assess risk factors and endothelial function status in young men with cardioembolic stroke

Material and methods. A total of 19 patients aged 30–50 years with cardioembolic stroke underwent clinical and instrumental examinations. All patients were admitted to the Yaroslavl Vascular Center before the COVID-19 pandemic. The severity of clinical symptoms and stroke were assessed using the NIHSS scales, Modified Rankin Scale, and Rivermead Mobility Index. The main risk factors for IS including the presence of high- or moderate-risk sources of cardioembolism were reviewed. All patients underwent brain neuroimaging, ultrasound imaging, electrocardiogram, echocardiography, and laboratory blood testing. An ultrasound guided tourniquet test was performed to assess the brachial artery endothelial vasomotor function.

Results. The average age of patients with cardioembolic stroke was 43.2 ± 6.4 years. Mechanical valve prostheses (21.1%) and isolated atrial fibrillation (42.0%) are the most common sources of cardioembolism. Other commonly identified risk factors included hypertension (73.7%), dyslipidemia (42.1%), smoking (52.6%), and prior acute myocardial infarction (42.1%). The ultrasound guided tourniquet test showed normal dilation of the brachial artery in 26.3% patients, insufficient dilatation in 42.1% patients and vasoconstriction in 31.6% patients. Statistically significant associations between the main vascular risk factors, serum markers of endothelial dysfunction and ultrasound guided tourniquet test indices were identified.

Conclusion. This study demonstrated a variety of risk factors for cardioembolic stroke in young men. Lifestyle modification is responsible for the occurrence of traditional risk factors in young adults.

Keywords: cardioembolic stroke, men, young age, risk factors, endothelial dysfunction, ultrasound guided tourniquet test, flow-mediated dilation of the brachial artery

For citation: Pizov NA, Baranova NS. Cardioembolic stroke and endothelial dysfunction in men aged between 30 and 50 years. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-301>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) традиционно считается заболеванием лиц среднего и пожилого возраста. В литературе, посвященной ИИ у людей молодого возраста, нет единого возрастного ограничения для определения «молодой взрослый» [1–5]. Нижние возрастные ограничения варьируют от 15 до 18 лет [2]. Наиболее выраженные несоответствия связаны с верхним возрастным пределом для ИИ у молодых людей [2, 3, 5]. В недавних обзорах использовался предел в 45 лет [5] или 50 лет [1, 3].

Частота ИИ у молодых пациентов имеет глобальную тенденцию к росту с более высокой смертностью и заболеваемостью, а также риском рецидива [1]. Распространенность ИИ среди молодых людей в США составляет примерно 10–15% от всех инсультов [2, 5, 6]. Заболеваемость в Европе колеблется между 3,4–21,7 / 100,000 [4, 7]. Уровень заболеваемости инсультом у мужчин на 33% выше, чем у женщин [8]. Большую часть своей жизни мужчины имеют более высокий риск развития инсульта [9].

Кардиоэмболический инсульт (КЭ) – это подтип ИИ, на долю которого приходится 20% от общего числа случаев инсульта [10]. Хотя фибрилляция предсердий (ФП) считается одной из наиболее распространенных причин КЭ, различные другие причины включают острый инфаркт миокарда (ОИМ), инфекционный эндокардит, порок клапанов сердца и др. [11]. В недавно опубликованном исследовании с включением 200 пациентов с ИИ (средний возраст составил $41,37 \pm 6,99$ года) определенная причина инсульта была выявлена у 120 пациентов. Кардиоэмболические причины были наиболее распространенными среди этих пациентов (19%), за ними следовал атеросклероз крупных артерий (11,5%). Другие определенные этиологии были обнаружены у 27,5% пациентов [12]. Среди молодых пациентов КЭ выявляется по разным исследованиям в 4,8% в Китае [13], в 6,1% в Японии [14], в 15% в США [15], в 17,1% в Нидерландах [16], в 17,7% в Колумбии [17], в 19% в Тунисе [12], в 19% по данным метаанализа с включением 17 663 пациентов из 29 стран [18] и в 15,2% по нашим данным среди мужчин в возрасте 18–50 лет с четко установленным подтипом ИИ [19].

Цель – у мужчин молодого возраста с КЭ провести оценку факторов риска и состояние эндотелиальной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-инструментальное исследование было проведено 19 пациентам в возрасте 30–50 лет с КЭ, установленным согласно классификации TOAST [20]. Все пациенты поступили в сосудистый центр г. Ярославля до пандемии COVID-19. Были использованы общепринятые шкалы – National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), модифицированная шкала Ранкина (mRS) и индекс мобильности Ривермид для оценки выраженности клинических симптомов и тяжести инсульта [21–23].

Анализировались основные факторы риска развития ИИ [24, 25]:

- наличие источника кардиоэмболии высокого или среднего риска;
- артериальная гипертензия (АГ), когда систолическое артериальное давление было ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст. в хронической стадии, или прединсультное лечение гипотензивными препаратами;
- сахарный диабет (СД) при наличии концентрации глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или прединсультного лечения противодиабетическими препаратами;
- дислипидемия, когда в сыворотке крови натощак уровень триглицеридов (ТГ) был $> 1,7$ ммоль/л и уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,4$ ммоль/л или прединсультное лечение препаратами, снижающими уровень холестерина;
- предыдущее или текущее курение сигарет;
- привычное употребление алкогольных напитков, в том числе накануне развития инсульта;
- ожирение – при наличии индекса массы тела (ИМТ) ≥ 25 .

Согласно поставленной цели пациентам были проведены при поступлении нейровизуализация головного мозга, ультразвуковое исследование магистральных артерий головы и шеи (МАГ), электрокардиограмма (ЭКГ), ЭХО-кардиоскопия, лабораторное исследование крови. При исследовании показателей крови, отражающих эндотелиальную дисфункцию, оценивали уровень тканевого активатора плазминогена (t-PA), уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), уровень растворимого тромбомодулина (р-ТМ) и уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA).

Для оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии проводилась ультразвуковая манжеточная проба

(МП) с исследованием поток-опосредованной дилатации плечевой артерии (ПОДПЛА) [26]. На здоровой руке определяли диаметр плечевой артерии (ПЛА) (D исх) и исходную максимальную линейную скорость кровотока ($V_{\max 1}$), затем с помощью манжеты тонометра создавалось давление, превышающее исходное на 50 мм рт.ст., и сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 10–15 с измеряли $V_{\max 2}$ в ПЛА, через 60 с – ее конечный диаметр (D кон). Максимальный процент прироста средней скорости (прирост $V\%$) рассчитывали по формуле: $\text{прирост } V\% = (V_{\max 2} - V_{\max 1}) / V_{\max 1} \times 100\%$ [27]. По такой же формуле рассчитывали максимальный процент прироста диаметра ПЛА (прирост $D\%$). Нормальной реакцией считалась дилатация ПЛА на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, недостаточная вазодилатация регистрировалась при приросте диаметра от 3 до 10%, вазоконстрикция – при увеличении диаметра менее 2,9% [28].

Исследование было проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, протокол № 26 от 11.10.2018). Для всех пациентов было получено информированное согласие.

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics 27.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов с КЭ составил $43,2 \pm 6,4$ года (32–50). Первичный ИИ был у 14 мужчин (73,7%) и у 5 – повторный ИИ (26,3%). На момент поступления средний балл по шкале NIHSS составил $7,11 \pm 4,48$ балла (1–18), средний балл по шкале Рэнкин – $3,65 \pm 1,11$ балла (2–5), средний балл по шкале Ривермид – $4,88 \pm 4,73$ балла (0–14).

Основным сосудистым бассейном, в котором развивался ИИ, была средняя мозговая артерия (СМА) – у 13 пациентов (68,4%) и реже задняя мозговая артерия (ЗМА) – у 3 пациентов (15,8%), передняя мозговая артерия (ПМА) – у 2 пациентов (10,5%) и в вертебрально-базилярном бассейне (ВБС) – у 1 пациента (5,3%).

Среди источников кардиоэмболии высокого риска выявлялись механические клапанные протезы в 21,1% ($n = 4$), тромб в левом предсердии – в 5,3% ($n = 1$), тромб в левом желудочке – в 10,5% ($n = 2$) и инфекционный эндокардит – в 10,5% ($n = 2$). Среди источников кардиоэмболии среднего риска были трепетание предсердий в 5,3% ($n = 1$), изолированная ФП – в 42,0% ($n = 8$), стеноз митрального клапана с миксоматозной дегенерацией – в 5,3% ($n = 1$).

Основными факторами риска развития ИИ у пациентов с КЭ были АГ в 73,7% случаев, при этом гипотензивные препараты принимали только 2 человека (10,5%), дислипидемия – в 42,1%, курение – в 52,6%, регулярное употребление алкоголя – в 36,8%, ИМТ ≥ 25 – в 15,8%, СД II типа – в 10,5%, перенесенный ранее ОИМ – в 42,1%.

В данной группе сочетание источника кардиоэмболии высокого или среднего риска с 1 другим фактором риска было у 3 пациентов (15,8%), с 2 другими факторами – у 7 пациентов (36,8%), с 3 другими факторами – у 7 пациентов (36,8%) и с 4 другими факторами – у 2 пациентов (10,5%) (рисунок).

По данным ультразвукового исследования МАГ толщина комплекса интима-медиа (КИМ) в области бифуркации ОСА справа составила $0,89 \pm 0,13$ мм, слева – $0,9 \pm 0,3$ мм. Атеросклеротическое поражение было только у пациентов старше 41 года и включало наличие атеросклеротической бляшки в зоне бифуркации с двух сторон у 3 пациентов (15,8%), только справа – у 2 пациентов (10,5%); изолированный стеноз левой внутренней сонной артерии (ВСА) – у 1 пациента (5,3%), изолированный стеноз правой общей сонной артерии (ОСА) – у 2 пациентов (10,5%), изолированный стеноз левой ОСА – у 1 пациента (5,3%), двусторонние стенозы ОСА – у 1 пациента (5,3%) и сочетание двустороннего стеноза ОСА с односторонним стенозом ВСА – у 1 человека (5,3%). Все стенозы ВСА и ОСА были в 20–35%.

У пациентов с КЭ уровень t-PA составил $2,66 \pm 1,77$ нг/мл (0,19–5,34), уровень PAI-1 – $137,93 \pm 25,5$ нг/мл (80,2–180,6), уровень p-TM – $75,28 \pm 39,36$ пг/мл (25,35–173,59), уровень АДМА – $0,40 \pm 0,13$ мкмоль/л (0,14–0,75).

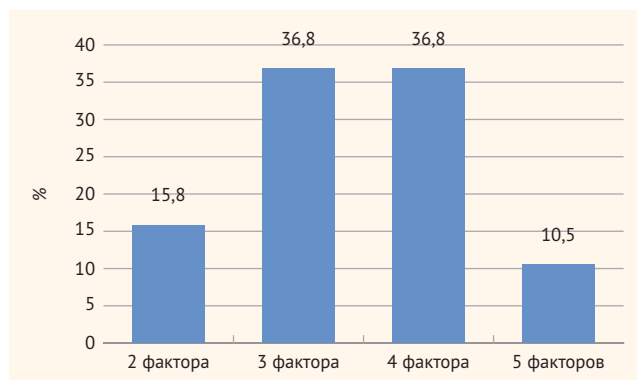
В группе пациентов с КЭ отмечена корреляция между уровнем PAI-1 и указанием на ранее перенесенный ИИ ($r = 0,590$, $p = 0,008$), между уровнем p-TM и наличием атеросклеротического поражения МАГ ($r = 0,501$, $p < 0,029$), между уровнем p-TM и более высоким баллом NIHSS при выписке ($r = 0,415$, $p \leq 0,05$), между уровнем АДМА и наличием АГ ($r = 0,339$, $p \leq 0,05$).

По данным ультразвуковой МП с исследованием ПОДПЛА у пациентов с КЭ $V_{\max 1}$ по ПЛА составила $62,0 \pm 6,0$ (54–70) см/с, D исх ПЛА – $4,45 \pm 0,29$ (4,0–5,1) мм, $V_{\max 2}$ – $126,0 \pm 16,0$ (98–158) см/с, D кон – $4,67 \pm 0,31$ (4,0–5,1) мм. Прирост средней скорости по ПЛА у пациентов составил $101,8 \pm 14,3\%$ (78,2–135,8%), а прирост диаметра после МП – $6,8 \pm 6,14\%$ (–4,3–15,9%). Нормальная дилатация ПЛА была у 5 пациентов (26,3%), недостаточная дилатация – у 8 пациентов (42,1%) и вазоконстрикция – у 6 пациентов (31,6%).

У пациентов с КЭ определены обратные корреляционные связи между приростом диаметра ПЛА и указанием на ранее перенесенный ИИ ($r = -0,473$, $p = 0,041$), между диаметром ПЛА в исходном состоянии и курением ($r = -0,445$, $p < 0,05$), между диаметром ПЛА в исходном состоянии и толщиной КИМ в области бифуркации ($r = -0,562$, $p = 0,012$).

● **Рисунок.** Частота встречаемости сочетания основных факторов риска развития кардиоэмболического инсульта

● **Figure.** Frequency of co-occurrence of the main risk factors for cardioembolic stroke



ОБСУЖДЕНИЕ

Инсульт остается серьезной проблемой во всем мире. Это заболевание является второй по значимости причиной смерти во всем мире после ишемической болезни сердца [29] и наиболее распространенной причиной инвалидности во всем мире [30]. Соответственно, показатель заболеваемости ИИ в 2019 г. составил 7,63 млн [31] и продолжает расти из-за роста распространенности сердечно-сосудистых заболеваний [32]. За последние несколько десятилетий число КЭ утроилось и, согласно прогнозам Соединенного Королевства, может снова утроиться к 2050 г. [33]. КЭ чаще возникает у более молодых (моложе 50 лет) и более пожилых (старше 75 лет) пациентов [34].

Среди наших пациентов КЭ наиболее часто развивался в бассейне СМА (68,4%), что сопоставимо с результатами других исследователей, показавших, что на бассейн СМА приходится 70% всех случаев ИИ [35].

Мерцательная аритмия – это расстройство сердечного ритма, которым страдают 33 млн человек во всем мире [36]. ФП ассоциируется с 3–5-кратным повышением риска инсульта [37]. По нашим данным, наличие ФП было наиболее частой причиной кардиоэмболии (42,0%). ОИМ является давно установленным фактором риска ИИ. В сериях случаев 1980-х гг. у 2,5% пациентов произошел инсульт в течение 4 нед. после ОИМ [38], что значительно выше фонового показателя заболеваемости в тот период [39]. Тем не менее инфаркт миокарда может быть причиной острого ИИ не только в острой фазе, но и в отдаленной перспективе [40, 41]. В нашей выборке указания на перенесенный ранее ОИМ отмечались в 42,1% случаев. Источником кардиоэмболии высокого риска в нашей группе были наличие механических клапанных протезов (21,1%) и инфекционный эндокардит (10,5%). Метаанализ исследований, опубликованных в период между 1985 и 1992 гг., показал, что пациенты с механическим клапаном сталкивались с 4,0% ежегодным риском инсульта [42]. Инфекционный эндокардит поражает примерно 1 из 10 000 человек в странах с высоким уровнем дохода [43]. Это относительно редкий фактор риска инсульта, но величина связи между инфекционным эндокардитом и инсультом значительно превышает величину более распространенных факторов риска инсульта. Примерно каждый пятый случай эндокардита осложняется инсультом [44].

Среди других факторов риска развития ИИ у пациентов с КЭ были АГ (73,7%), дислипидемия (42,1%), курение (52,6%) и регулярное употребление алкоголя (36,8%). Другие авторы также отмечают, что традиционные факторы риска, такие как АГ, дислипидемия, курение, чрезмерное употребление алкоголя нередко выявляются у молодых пациентов с ИИ [45–48].

Выявленная корреляция между уровнем р-ТМ и наличием атеросклеротического поражения МАГ также была отмечена и в других исследованиях [49–51].

N. Wu et al. в крупном метаанализе (27 исследований и 22 176 участников) показали, что повышенный уровень PAI-1 в значительной степени связан с повышенным риском развития ИИ у пациентов с ФП [52]. У наших

пациентов с КЭ отмечено значимое повышение PAI-1 ($137,93 \pm 25,5$ нг/мл) (диапазон нормальных значений концентрации PAI-1 от 6 до 85 нг/мл [53]). Настоящее исследование подтверждает связь между повышением уровня р-ТМ в плазме крови и острым ИИ. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [54, 55]. Исследования у пациентов с хронической ФП также показали, что уровни р-ТМ были выше у пациентов, чем в контрольной группе с синусовым ритмом [56], что имеет отношение к нашему выводу. Персистирующее гиперкоагуляционное состояние без суточных колебаний у пациентов с хронической ФП может способствовать высокому риску КЭ у этих пациентов.

АДМА является эндогенным ингибитором NO-синтазы и таким образом может вызвать эндотелиальную дисфункцию. В настоящее время выявлено, что повышенный уровень АДМА является признаком эндотелиальной дисфункции и может быть связан с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [57, 58]. Повышение уровня АДМА в плазме крови связано с гиперлипидемией, АГ, ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией, инсультом, терминальной стадией почечной недостаточности и СД [59]. В нашем исследовании отмечена ассоциация между уровнем АДМА и наличием АГ, что сопоставимо с другими результатами.

В нашей выборке молодых мужчин с КЭ ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции по результатам МП наблюдались в 73,7%. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации ПЛА у пациентов с ИИ показано нами у пациентов с лакунарным инсультом [60] и другими авторами при различных подтипах, в том числе и при КЭ [61–63]. У всех обследуемых нами пациентов наблюдалось 2 и более факторов риска развития ИИ. В многочисленных работах отмечена роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании атеросклероза, АГ, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и др., причем не только эндотелиальная дисфункция способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, но и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [64, 65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у мужчин в возрасте 30–50 лет с КЭ наиболее частым источником кардиоэмболии были ФП и ранее перенесенный ОИМ, которые у всех пациентов сочетались с другими факторами риска развития ИИ. На наличие эндотелиальной дисфункции указывало нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации ПЛА в 73,7% и увеличение уровней t-PA, PAI-1, р-ТМ и АДМА, которые ассоциировались с сосудистыми факторами риска развития ИИ. Выявленная высокая частота традиционных факторов риска у мужчин в возрасте 30–50 лет указывает на необходимость проведения индивидуализированной первичной и вторичной профилактики.



Поступила / Received 24.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.07.2024
Принята в печать / Accepted 12.07.2024

Список литературы / References

1. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):411–417. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322424>.
2. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):790–801. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30233-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30233-3).
3. Ekker MS, Jacob MA, van Dongen MME, Aarnio K, Annamalai AK, Arauz A et al. Global Outcome Assessment Life-long after stroke in young adults initiative-the GOAL initiative: study protocol and rationale of a multicentre retrospective individual patient data meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(11):e031144. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031144>.
4. Putaala J. Ischemic stroke in the young: current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J*. 2016;1(1):28–40. <https://doi.org/10.1177/2396987316629860>.
5. Yahya T, Jilani MH, Khan SU, Mszar R, Hassan SZ, Blaha MJ et al. Stroke in young adults: current trends, opportunities for prevention and pathways forward. *Am J Prevent Cardiol*. 2020;3:100085. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100085>.
6. Tibæk M, Dehlendorff C, Jørgensen HS, Forchhammer HB, Johnsen SP, Kammersgaard LP. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: a registry-based study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003158. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003158>.
7. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Nyland G, Myhr KM. Incidence and short-term outcome of cerebral infarction in young adults in western Norway. *Stroke*. 2002;33(8):2105–2108. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000023888.43488.10>.
8. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082–1090. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540781>.
9. Пизов НА, Пизова НВ. Острые нарушения мозгового кровообращения и пол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1-2):70–74. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171270-74>.
10. Pizov NA, Pizova NV. Sex differences in acute disturbances of cerebral blood circulation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171270-74>.
11. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(3):159–172. <https://doi.org/10.1097/00005792-200105000-00002>.
12. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(3):150–161. <https://doi.org/10.2174/157340310791658730>.
13. Turki D, Sakka S, Mbarek L, Triki F, Ben Jemaa M, Moalla K et al. Ischemic Stroke in Young Tunisian Adults. *Tunis Med*. 2024;102(4):217–222. <https://doi.org/10.62438/tunismed.v102i4.4460>.
14. Wang L, Ge J, Chen Y, Liu Y, Li C, Dong Y, Liu L, Xing Y. Predictors for the prognosis and recurrence of ischemic stroke among young Chinese patients: a cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(5):e052289. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052289>.
15. Ohya Y, Matsuo R, Sato N, Irie F, Nakamura K, Wakisaka Y et al. Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS ONE*. 2022;17(7):e0268481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268481>.
16. Dardick JM, Flomenbaum D, Labovitz DL, Cheng N, Liberman AL, Esenwa C. Associating cryptogenic ischemic stroke in the young with cardiovascular risk factor phenotypes. *Sci Rep*. 2021;11(1):275. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79499-1>.
17. Ekker MS, Verhoeven JJ, Schellekens MMI, Boot EM, van Alebeek ME, Brouwers PJAM et al. Risk Factors and Causes of Ischemic Stroke in 1322 Young Adults. *Stroke*. 2023;54(2):439–447. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.040524>.
18. Vargas-Murcia JD, Isaza-Jaramillo SP, Vallejo-Mesa DM, Carvajal-Muñoz D. Ischemic stroke in young patients in Medellín, Colombia. *BMC Neurol*. 2022;22(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02895-9>.
19. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A et al. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology*. 2022;98(6):e573–e588. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013195>.
20. Пизов НА, Баранова НС. Ишемический инсульт у мужчин 18–50 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3-2):5–11. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240325>.
21. Pizov NA, Baranova NS. Ischemic stroke in men 18–50 years of age. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(3-2):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240325>.
22. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>.
23. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989;46(6):660–662. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420080026>.
24. Gao Y, Wang Y, Li D, Zhao J, Dong Z, Zhou J et al. Disability assessment in stroke: Relationship among the pictorial-based Longshi Scale, the Barthel Index, and the modified Rankin Scale. *Clin Rehab*. 2020;35(4):606–613. <https://doi.org/10.1177/0269215520975922>.
25. Lennon S, Johnson L. The modified Rivermead Mobility Index: validity and reliability. *Disabil Rehabil*. 2000;22(18):833–839. <https://doi.org/10.1080/09638280050207884>.
26. Шамалов НА, Кустова МА. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(25):42–49. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-25-42-49>.
27. Shamalov NA, Kustova MA. Cryptogenic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(25):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-25-42-49>.
28. Максимова МЮ, Сазонова ВЮ. Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):38–44. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-38-44>.
29. Maksimova MY, Sazonova VY. Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-38-44>.
30. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f).
31. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Базарсадаева ТС, Салия НТ, Донаканян СА, Биниашвили МБ, Таскина ВЮ. Характеристика NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока при идиопатической фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2013;10(2):94–101. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2013.2.5>.
32. Bockeria LA, Bockeria OL, Bazarsadaeva TS, Salia NT, Donakanyan SA, Biniashvili MB, Taskina VY. Characteristics of no-dependent autoregulation of tissual blood flow at idiopathic atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii*. 2013;10(2):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/annaritm.2013.2.5>.
33. Прибылова НН, Беззубцева МВ, Прибылов СА, Барбашина ТА, Осипова ОА. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта. *Трудный пациент*. 2016;14(6-7):17–20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-gipertonicheskoy-boleznyu-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta>.
34. Pribylova NN, Bezzubtseva MV, Pribylov SA, Barbashina TA, Osipova OA. Endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and acute ischemic stroke. *Trudnyi Patsient*. 2016;14(6-7):17–20. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-gipertonicheskoy-boleznyu-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta>.
35. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maier B. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins*. 2018;63(828):24–27. <https://doi.org/10.1016/j.soin.2018.06.008>.
36. Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4334. <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>.
37. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
38. Arnalich-Montiel A, Burgos-Santamaría A, Pazo-Sayós L, Quintana-Villamandos B. Comprehensive Management of Stroke: From Mechanisms to Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5252. <https://doi.org/10.3390/ijms25105252>.
39. Yiin GSC, Howard DJ, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014;130(15):1236–1244. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942>.
40. Дамулин ИВ, Андреев ДА, Салпагарова ЗК. Кардиоэмболический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):80–86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-80-86>.
41. Damulin IV, Andreev DA, Salpagarova ZK. Cardioembolic stroke. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2015;7(1):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-80-86>.
42. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar P-G et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2429–2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804492>.
43. Hugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
44. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>.
45. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989;46(7):727–743. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2662950/>.

39. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, Coresh J. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014;312(3):259–268. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7692>.
40. Boivin-Proulx LA, Ieronig F, Demers SP, Nozza A, Soltani M, Ghersi I et al. Contemporary incidence and predictors of left ventricular thrombus in patients with anterior acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(4):558–565. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02158-8>.
41. Camaj A, Fuster V, Giustino G, Bienstock SW, Sternheim D, Mehran R et al. Left ventricular thrombus following acute myocardial infarction: JACCstate-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(10):1010–1022. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.011>.
42. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89(2):635–641. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.2.635>.
43. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):422–426. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0585>.
44. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272–2284. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813>.
45. Schwarzwald A, Fischer U, Seiffge D, Beyeler M, Scutelnic A, Kaesmacher J et al. Impact of sex in stroke in the young. *PLoS ONE*. 2023;18(3):e0274722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274722>.
46. Namaganda P, Nakibuuka J, Kaddumukasa M, Katabira E. Stroke in young adults, stroke types and risk factors: a case control study. *BMC Neurol*. 2022;22(1):335. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02853-5>.
47. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Lechawanich C, Pattaraarchachai J. Causes of ischemic stroke in young adults in Thailand: a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(3):247–250. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.004>.
48. Renna R, Pilato F, Proffice P, Della Marca G, Broccolini A, Morosetti R et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):E221–E227. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008>.
49. Salomaa V, Matei C, Aleksic N, Sansores-Garcia L, Folsom AR, Juneja H, Park E, Wu KK. Cross-sectional association of soluble thrombomodulin with mild peripheral artery disease; the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. 2001;157(2):309–314. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00729-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00729-2).
50. Kamtchum-Tatuene J, Mwangelika Kachingwe G, Mwandumba HC, Solomon T, Benjamin LA. Endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in Malawian adults: A cross-sectional study. *eNeurological Sci*. 2020;20:100252. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100252>.
51. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003;126(Pt 2):424–432. <https://doi.org/10.1093/brain/awg040>.
52. Wu N, Chen X, Cai T, Wu L, Xiang Y, Zhang M et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2015;31(3):278–286. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.002>.
53. Zhernoshekov DD, Zolotareva EN, Kondratuk AS. Structural and functional peculiarities of plasminogen activator inhibitor PAI-1. *Biopolymers and Cell*. 2010;26(4):255–264. Available at: https://www.researchgate.net/publication/46105902_Structural_and_functional_peculiarities_of_plasminogen_activator_inhibitor_PAI-1.
54. Dharmasaroja P, Dharmasaroja PA, Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(03):289–293. <https://doi.org/10.1177/1076029611432744>.
55. Zhang X, Hu Y, Hong M, Guo T, Wei W, Song S. Plasma thrombomodulin, fibrinogen, and activity of tissue factor as risk factors for acute cerebral infarction. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(2):287–292. <https://doi.org/10.1309/HB6AB1YR4DQUT5AU>.
56. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1926–1931. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00627-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00627-6).
57. Gać P, Poreba M, Jurdziak M, Trzmielewska E, Goćalska K, Derkacz A et al. Cardiovascular risk factors and the concentration of asymmetric dimethylarginine. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(1):63–70. <https://doi.org/10.17219/acem/111808>.
58. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, Alshuwayer N, Leiper F, Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2020;9(9):3026. <https://doi.org/10.3390/jcm9093026>.
59. Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE, Schmölzer I, Upson BM, Kapoor O et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2003;108(8):933–938. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085067.55901.89>.
60. Пизов НА, Баранова НС, Пизова НВ, Бакучева МВ. Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(10):614–619. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-1>.
61. Pizov NA, Baranova NS, Pizova NV, Bakucheva MV. Lacunar stroke in young male patients. *RMI. Medical Review*. 2023;7(10):614–619 (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-1>.
62. Lucas C, Lecroart JL, Gautier C, Leclerc X, Dautat M, Leys D, Deklunder G. Impairment of endothelial function in patients with spontaneous cervical artery dissection: evidence for a general arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(2-3):170–174. <https://doi.org/10.1159/000075787>.
63. Omisore AD, Ayoola OO, Ibitoye BO, Fawale MB, Adetiloye VA. Sonographic evaluation of endothelial function in brachial arteries of adult stroke patients. *J Ultrasound Med*. 2017;36(2):345–351. <https://doi.org/10.7863/jutra.16.03100>.
64. Домашенко МА, Четчин АО, Сулина ЗА. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;(2):73–81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/jwoqwb>.
65. Domashenko MA, Chechetkin AO, Suslina ZA. Ultrasound Endothelium Dysfunction Assessment in Patients with Acute Period of an Ischemic Insult. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2007;(2):73–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/jwoqwb>.
66. Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(4):699–728. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2956-z>.
67. Пизов АВ, Пизов НА, Скачкова ОА, Пизова НВ. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019;(6):154–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.
68. Pizov AV, Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):154–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Пизов
 Концепция и дизайн исследования – Н.А. Пизов, Н.С. Баранова
 Написание текста – Н.А. Пизов
 Сбор и обработка материала – Н.А. Пизов
 Обзор литературы – Н.А. Пизов
 Анализ материала – Н.А. Пизов
 Статистическая обработка – Н.А. Пизов
 Редактирование – Н.А. Пизов, Н.С. Баранова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Пизов, Н.С. Баранова

Информация об авторах:

Пизов Николай Александрович, заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции центральной нервной системы, Клиническая больница № 2; 150030, Россия, г. Ярославль, Суздальское ш., д. 39; pizov.n.a@gmail.com
Баранова Наталья Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Information about the authors:

Nikolai A. Pizov, Head of the Department of Rehabilitation of Patients with Central Nervous System Disorders, Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoye Shosse, Yaroslavl, 150030, Russia; pizov.n.a@gmail.com
Natalia S. Baranova, Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Contribution of authors:

Concept of the article – Nikolai A. Pizov
 Study concept and design – Nikolai A. Pizov, Natalia S. Baranova
 Text development – Nikolai A. Pizov
 Collection and processing of material – Nikolai A. Pizov
 Literature review – Nikolai A. Pizov
 Material analysis – Nikolai A. Pizov
 Statistical processing – Nikolai A. Pizov
 Editing – Nikolai A. Pizov, Natalia S. Baranova
 Approval of the final version of the article – Nikolai A. Pizov, Natalia S. Baranova

Инсомния – фактор,отягчающий течение сердечно-сосудистых заболеваний: современное понимание проблемы и пути решения

Р.Г. Есин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

О.Р. Есин¹, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, oleg_mdi@mail.ru

Д.Э. Эркинова¹, <https://orcid.org/0009-0000-6527-596X>, erkinova-dilya@mail.ru

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет Минобразования России; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме

Инсомния является распространенной и серьезной проблемой здравоохранения, ассоциированной со значительным и растущим бременем для здоровья. Около 10% взрослого населения страдает от хронической инсомнии, а 20% страдает от нее периодически. Инсомния ассоциирована с повышенным риском психических (депрессия, когнитивные нарушения), соматических (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, аритмии, нарушение метаболизма) и профессиональных проблем. В обзоре рассматриваются современные данные о влиянии инсомнии на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, показано негативное влияние инсомнии на ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию и нарушения ритма сердца. Высокая распространенность (40–80%) апноэ сна наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т. ч. с ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией, что приводит к неблагоприятным кардиологическим исходам. Негативным фактом является неуклонный (эпидемический) рост сердечно-сосудистых заболеваний среди молодых людей в возрасте от 18 до 50 лет, обусловленный изменением образа жизни и повышением уровня стрессорных факторов. У лиц с инсомнией значительно повышен риск инфаркта миокарда, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности от всех причин по сравнению со здоровыми людьми. Оптимальным препаратом для лечения инсомнии может быть доксиламин, особенно его наиболее легко титруемая форма – раствор в каплях. Препарат имеет высокий уровень безопасности и высокоэффективен при лечении инсомнии. Сопутствующим позитивным эффектом препарата может быть снижение интенсивности вестибулярных симптомов.

Ключевые слова: инсомния, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аритмия, доксиламин

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет-2030).

Для цитирования: Есин РГ, Есин ОР, Эркинова ДЭ. Инсомния – фактор, отягчающий течение сердечно-сосудистых заболеваний: современное понимание проблемы и пути решения. *Медицинский совет*. 2024;18(13):85–91. <https://doi.org/10.21518/ms2024-292>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomnia is an factor aggravating the course of cardiovascular diseases: modern understanding of the problem and ways of solution

Radiy G. Esin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

Oleg R. Esin¹, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, oleg_mdi@mail.ru

Dilnoza E. Erkinova¹, <https://orcid.org/0009-0000-6527-596X>, erkinova-dilya@mail.ru

¹ Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

² Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Insomnia is a common and serious health problem associated with a significant and growing health burden. About 10% of the adult population suffers from chronic insomnia, and 20% suffer from it periodically. Insomnia is associated with an increased risk of mental (depression, cognitive impairment), somatic (arterial hypertension, coronary heart disease, arrhythmias, metabolic disorders) and occupational problems. The review examines current data on the effect of insomnia on the course of diseases

of the cardiovascular system, showing the negative impact of insomnia on coronary heart disease, arterial hypertension and cardiac arrhythmias. A high prevalence (40–80%) of sleep apnea is observed in patients with cardiovascular disease, including coronary artery disease, atrial fibrillation, heart failure and hypertension, leading to adverse cardiac outcomes. A negative fact is the steady (epidemic) increase in cardiovascular diseases among young people aged 18 to 50 years, due to lifestyle changes and an increase in the level of stress factors. Individuals with insomnia have a significantly increased risk of myocardial infarction, cardiovascular mortality, cardiovascular disease morbidity, and all-cause mortality compared with healthy individuals. The optimal drug for the treatment of insomnia may be doxylamine, especially its most easily titrated form – a solution in drops. The drug has a high level of safety and is highly effective in the treatment of insomnia. A concomitant positive effect of the drug may be a decrease in the intensity of vestibular symptoms.

Keywords: insomnia, coronary heart disease, arterial hypertension, arrhythmia, doxylamine

Acknowledgment. This work was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

For citation: Esin RG, Esin OR, Erkinova DE. Insomnia is an factor aggravating the course of cardiovascular diseases: modern understanding of the problem and ways of solution. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-292>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наблюдая за реальной клинической практикой врачей терапевтического профиля, можно сделать огорчительный вывод о том, что подавляющее большинство практикующих врачей, собирая анамнез, забывают уточнить то, как у пациента проходит 1/3 жизни (сон), значимо влияющая на другие 2/3 жизни (бодрствование). Современная сомнология развивается стремительно, познавая механизмы сна и нарушений сна, их влияние на состояние бодрствования и обратное. Эти успехи, однако, сосуществуют с крайне недостаточным пониманием врачами влияния инсомнии на функцию многих органов и систем, патология которых клиницистами диагностируется в состоянии бодрствования, что приводит к ускользанию от внимания врача весьма важного патогенетического фактора, скрывающегося в ночи.

Целью настоящего исследования был анализ современной литературы о влиянии инсомнии на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и современные подходы к ее коррекции. Поиск осуществлялся по базам данных РИНЦ, «Российская медицина», Embase, Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, по ключевым словам «инсомния», «сон», «ишемическая болезнь сердца», «артериальная гипертензия», «аритмия», «кардиоваскулярные болезни», «доксиламин», глубина поиска составила 40 лет.

Сон составляет одну треть нашей жизни и играет решающую роль в поддержании здоровья человека. Однако многие люди испытывают нарушения сна на протяжении всей жизни. Согласно диагностическим критериям Международной классификации расстройств сна 3 (ICSD-3), нарушения сна подразделяются на семь основных категорий: инсомния, нарушения дыхания во сне, центральные гиперсомнические расстройства, нарушение циркадных ритмов сна и бодрствования, парасомнии, двигательные расстройства во сне [1]. Приблизительно 10–30% населения в целом страдают от инсомнии [2]. Около одного миллиарда взрослых (в возрасте 30–69 лет) страдают синдромом апноэ сна (САС), причем половина из них страдает

ОАС от умеренной до тяжелой степени [3], у трети пациентов с ОАС также наблюдается инсомния [4].

Инсомния характеризуется трудностью начала, продолжительности, поддержания или качества сна, несмотря на достаточную возможность для сна, что приводит к различным нарушениям в состоянии бодрствования [5]. Инсомния является наиболее распространенным расстройством сна в Соединенных Штатах Америки, от которого страдает около одной трети населения в целом. Согласно третьему изданию Международной классификации нарушений сна (ICSD-3), инсомния характеризуется трудностями засыпания, поддержания сна или плохим качеством сна. Эти симптомы возникают несмотря на наличие достаточных возможностей и обстоятельств для сна, что приводит к нарушению дневной активности. Хроническая инсомния может отрицательно влиять на здоровье, качество жизни, успеваемость, повышать риск дорожно-транспортных происшествий, снижать продуктивность на работе, повышать раздражительность и дневную сонливость. Инсомния также считается фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической боли, депрессии, тревоги, диабета, ожирения и астмы [6, 7]. Инсомния, характеризующаяся трудностью инициации и поддержания сна и часто сопровождающаяся дневной дисфункцией, является наиболее распространенным расстройством сна и вторым по распространенности психическим расстройством во всем мире [6]. Инсомнией страдают до 30% в общемировой популяции и, что тревожно, почти каждый второй (44%) пациент с ССЗ [8–10].

Инсомния рассматривается как состояние повышенной активности, вызванное физиологической активацией центральной нервной системы. Клинические признаки инсомнии включают проблемы с засыпанием, трудности с поддержанием сна, плохое качество и продолжительность сна, переменный сон (частые ночи лучшего сна и плохой сон), ранние утренние пробуждения, нарушение дневной активности (утомляемость, трудности с концентрацией внимания, расстройства настроения, дневная сонливость), снижение энергии и мотивации, повышенный

риск несчастных случаев и ошибок, поведенческие отклонения и постоянное беспокойство по поводу сна, вызывающее ухудшение симптомов [11]. Кратковременная инсомния часто вызывается известным стрессором и длится менее 3 мес.

Хроническая инсомния возникает не менее трех ночей в неделю в течение 3 мес. и более и характеризуется нарушением сна и бодрствования днем. Термин «другие инсомнии» используется, когда возникают трудности с засыпанием и поддержанием сна, но они не соответствуют критериям кратковременной или хронической инсомнии [6]. Инсомния обусловлена различными медицинскими, психиатрическими и другими проблемами, а также злоупотреблением психоактивными веществами [12].

Достаточно давно был установлен факт того, что инсомния приводит к долгосрочным негативным последствиям, таким как ухудшение качества жизни, психический стресс, напряжение, тревога, депрессия, когнитивная дисфункция, самолечение, суицидальные мысли и действия, повышенная смертность от сердечно-сосудистых причин [13, 14]. Среди лиц, страдающих инсомнией, высока распространенность гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16].

ИНСОМНИЯ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Современные данные показывают высокую распространенность нарушений сна среди пациентов с ССЗ [17]. В коллективной статье авторов разных стран подчеркнута эта глобальная проблема, которая обязывает кардиологов диагностировать нарушения сна у пациентов [18]. По их мнению, кардиологи обязаны распознавать нарушения сна у пациентов в клинической практике. Высокая распространенность (40–80%) САС наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. с ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий (ФП), сердечной недостаточностью (СН) и артериальной гипертензией, что приводит к неблагоприятным кардиологическим исходам [19]. Негативным фактом является неуклонный (эпидемический) рост ССЗ среди молодых людей в возрасте от 18 до 50 лет, обусловленный изменением образа жизни и повышением уровня стрессорных факторов [20].

Установлена ассоциация инсомнии с артериальной гипертензией [21], ИБС [22], СН [23], метаболическими нарушениями (сахарный диабет (СД)), другими ССЗ и смертностью от всех причин [24, 25].

Анализ, проведенный E. Ali et al., подтвердил, что у лиц с инсомнией значительно повышен риск инфаркта миокарда (48%), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (53%), заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями (14%) и смертности от всех причин (31%) по сравнению со здоровыми людьми [26]. Более того, сочетание инсомнии и сонных апноэ ассоциировано с более высоким риском ССЗ после поправки на иные факторы. Плохой сон увеличивает риск и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение рисков (ОР) – 1,67, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,27–2,19) [24, 27].

B. Yan et al. [28] также подтвердили, что низкая эффективность сна может значительно увеличивать смертность от ССЗ (ОР: 1,887, 95% ДИ: 1,224–2,909, $p < 0,05$).

В 2014 г. F. Sofi et al. опубликовали данные об увеличении риска сердечно-сосудистой заболеваемости/сердечно-сосудистой смертности на 45% у пациентов с инсомнией по сравнению со здоровыми субъектами [29]. Согласно результатам исследования, опубликованным в Европейском журнале профилактической кардиологии, инсомния считается подтвержденным фактором риска инфаркта миокарда (ИМ), при том что положительная связь наблюдалась между цереброваскулярными событиями и трудностями с засыпанием, с поддержанием сна и невосстанавливающим сном [30]. С этими данными согласуются результаты других метаанализов о повышении риска кумулятивной заболеваемости ССЗ у пациентов с инсомнией на 13% [31], по другим данным – на 31% [26]. Аналогичный вывод сделан Y. Kanno et al., которые оценили прогностическую значимость инсомнии среди пациентов с СН и показали, что частота серьезных сердечных событий была значительно выше среди пациентов с СН и инсомнией. Одной из причин этой ассоциации может быть повышение уровня ренина и альдостерона в этой когорте из-за активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что объясняет связь между инсомнией и серьезными сердечными событиями. Было показано, что у пациентов с СН и инсомнией активируется РААС и снижается толерантность к физической нагрузке [32].

Хорошо известно, что нарушение синхронизации между нормальным циркадным ритмом организма и его функциями в результате сменной работы, при которой человек подвергается воздействию света в неурочные часы, а также снижение или изменение режима сна, наблюдаемое при таких расстройствах сна, как инсомния и обструктивное апноэ во сне, ассоциированы с повышением риска ССЗ [33]. Подтип инсомнии (трудность инициации сна или утреннее пробуждение) может влиять на частоту возникновения САС [34]. K. Chung обнаружил, что нарушение поддержания сна и ранние утренние пробуждения являются наиболее распространенным подтипом инсомнии, связанным с САС [35].

Одна из гипотез рассматривает несколько механизмов ассоциации инсомнии и ССЗ, включая нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной оси (ГН), аномальную модуляцию автономной нервной системы, повышенную активность симпатической нервной системы (СНС), активацию системного воспаления/повышенный атерогенез [36–40].

Было показано, что хирургические пособия, которые увеличивают пространство дыхательных путей посредством операций по укреплению неба и радиочастотной абляции тканей неба, эффективно облегчают обструктивное апноэ во сне. Снижение частоты апноэ-гипноэ и пробуждений, связанных с этими процедурами, часто приводит к улучшению структуры и непрерывности сна, тем самым смягчая симптомы инсомнии у многих пациентов с обструктивным апноэ сна. Послеоперационное уменьшение инсомнии продемонстрировано

с использованием валидизированных шкал сна и инсомнии, что указывает на то, что эти вмешательства могут значительно улучшить качество сна и дневное функционирование в дополнение к устранению нарушений дыхания во сне [41].

Сердечная аритмия (нарушение частоты сердечных сокращений или ритма) ассоциирована со значительной смертностью и заболеваемостью [42–44]. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным типом аритмии, от которого страдают от 3 до 6,1 млн американцев [45]. ФП увеличивает риск инсульта, сердечной недостаточности и других осложнений и может привести к сердечной недостаточности, легочной эмболии и инсульту [46]. Исследования показали сильную корреляцию между дефицитом сна и нарушениями сердечного ритма [42].

Многочисленными исследованиями показана сильная корреляционная связь между инсомнией и ФП. Доказано, что регулярный режим сна и более высокие показатели сна сводят к минимуму частоту возникновения ФП, что подчеркивает важность гигиены сна. Возраст и пол, вероятно, влияют на связь между инсомнией и ФП, причем большая корреляция отмечается у мужчин и лиц с заболеванием периферических артерий [42].

Метаанализ и популяционные когортные исследования также указывают на связь между нарушениями сна, САС, инсомнией и повышением риска ФП. Медицинские работники должны включать оценку сна и вмешательства в стратегии управления сердечно-сосудистыми рисками, особенно для людей, страдающих инсомнией. Устранение нарушений сна и установление здорового режима сна потенциально могут снизить риск ФП и улучшить общее состояние сердечно-сосудистой системы [42].

Установлена двунаправленная связь между ССЗ и нарушениями сна [47, 48]. Немедикаментозные методы лечения, а именно физические упражнения, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии и постоянное положительное давление в дыхательных путях, улучшают прогноз пациентов с ССЗ. Качество сна определяет долгосрочные и краткосрочные исходы у пациентов с ССЗ [48].

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНСОМНИИ

Лечение инсомнии полимодально, оно включает немедикаментозные методы лечения (физические упражнения, когнитивно-поведенческую терапию), постоянное положительное давление в дыхательных путях при САС и медикаментозное лечение для повышения качества сна [49–51]. К сожалению, приверженность пациентов к модификации образа жизни низка либо по объективным, либо по субъективным причинам. В большинстве случаев ведущим методом коррекции инсомнии является фармакотерапия: агонисты бензодиазепиновых рецепторов, низкие дозы доксепина (трициклический антидепрессант), агонисты рецепторов мелатонина и двойные агонисты рецепторов орексина (DORA) (даридорексант, лемборексант и суворексант).

Клиницисты должны применять мультимодальный подход к лечению инсомнии, включая нефармакологические

вмешательства и фармакологическую терапию (при наличии показаний). Фармакологические агенты, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения инсомнии, включают агонисты бензодиазепиновых рецепторов (золпидем, зопиклон и залеплон), низкие дозы доксепина (трициклический антидепрессант), рамелтеон (агонист рецепторов мелатонина) и двойные агонисты рецепторов орексина (даридорексант, лемборексант и суворексант). Выбор фармакологического препарата должен основываться на сопутствующих заболеваниях пациента, целях и предпочтениях лечения, а также других клинических характеристиках [50].

Доксиламин в зарубежной практике используется для лечения тошноты и рвоты беременных, аллергического ринита и инсомнии. Он относится к классу антагонистов гистаминовых рецепторов H1 первого поколения. В США он доступен как лекарство, отпускаемое без рецепта. О высокой безопасности препарата также свидетельствует то, что доксиламина сукцинат в сочетании с пиридоксином одобрен FDA для лечения тошноты и рвоты беременных как препарат первой линии [52]. По классификации FDA доксиламин относится к классу «различные анксиолитики, седативные и снотворные средства», в которую входят анксиолитики, седативные и снотворные средства, которые уникальны по своему действию и несравнимы с любыми другими анксиолитиками, седативными и снотворными средствами, имеющимися в настоящее время на рынке. По своей структуре они не напоминают бензодиазепины или барбитураты. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для симптоматического лечения периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет (затруднение засыпания и ночные пробуждения).

Являясь представителем класса антигистаминных препаратов первого поколения, доксиламин оказывает свое действие путем конкурентного противодействия связыванию свободного гистамина в сайтах связывания H1-рецептора. Он блокирует действие гистамина на матку, желудочно-кишечный тракт, крупные кровеносные сосуды и бронхиальные мышцы. Доксиламин неселективно связывается с H1-рецепторами, как центральными, так и периферическими, способствуя седативному эффекту, что также делает его эффективным гипнотиком. В отечественной практике врачей-терапевтов и врачей-неврологов доксиламин показал себя эффективным и безопасным гипнотиком, успешно восстанавливающим сон как при эпизодической, так и при хронической инсомнии [53–56].

Доксиламин оказывает снотворное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Сокращает время засыпания, увеличивает длительность и качество сна при этом, что очень важно, не изменяет фазы сна. Доксиламин быстро и практически полностью абсорбируется сразу после перорального применения. Действие начинается в течение 30 мин, его продолжительность составляет 3–6 ч. Хорошо проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер.

Антихолинергический компонент действия доксиламина угнетает функцию лабиринта, блокирует триггерную

зону хеморецепторов и уменьшает вестибулярную стимуляцию [57], что позволяет рассматривать его как легкий вертиголитик, потенциально эффективный при лечении лабиринтного головокружения. Следует помнить, что доксиламин, как и все гипнотики и седативные препараты, может усугублять синдром САС, поэтому уточнение этого факта у пациента или осведомленного информанта является важным пунктом анамнеза и основанием для консультации специалиста-сомнолога.

Поскольку риск падений является одной из важных проблем пациентов старшей возрастной группы, прием препарата должен сочетаться с достаточным временем для сна. Однако значимым аспектом может быть нарушение равновесия при ночных пробуждениях и принятии вертикального положения. В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2020 г., изучалась возможная причинно-следственная связь между падениями у пациентов в возрасте ≥ 65 лет и применением антигистаминных препаратов первого поколения. Оценка включала данные 169 врачей, которые лечили в общей сложности 313 046 пациентов в течение предыдущих шести месяцев. Менее 10% из 9 922 упавших пациентов (940 пациентов, 9,5%) принимали антигистаминные препараты первого поколения. Почти в трех четвертях случаев падений (72,5%) отсутствовала причинно-следственная связь между приемом антигистаминных препаратов первого поколения и падением [58]. Проведенное в Германии пострегистрационное исследование безопасности доксиламина в отношении риска падений не выявило причинно-следственной связи между падениями у пациентов любой возрастной группы и применением доксиламина [59].

Очень удобной для титрования формой препарата является Валокордин-Доксиламин (капли д/приема

внутри 25 мг/1 мл: фл.-капельн. 20 мл или 50 мл 1 шт.) во флаконах-капельницах. Рекомендуемая разовая доза для лечения 22 капли перед сном. В зависимости от индивидуальной чувствительности препарат можно дозировать с весьма малым шагом, что представляет исключительное удобство для подбора индивидуальной дозы каждому пациенту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсомния является фактором, дестабилизирующим течение ССЗ (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушений ритма, в т.ч. фибрилляции предсердий), что приводит к эскалации терапии, направленной на дневные последствия инсомнии.

В повседневной практике врача-интерниста, врача-кардиолога следует использовать краткие опросники качества сна, которые заполняются самим пациентом и позволяют врачу вовремя диагностировать ночные события, прямо влияющие на дневные параметры здоровья.

Инсомнию следует рассматривать как отдельное состояние, даже если она возникает при сопутствующем диагнозе, таком как депрессия или тревога.

Оптимальным препаратом для лечения инсомнии может быть доксиламин, особенно его наиболее легко титруемая форма – раствор Валокордин-Доксиламин. Препарат имеет высокий уровень безопасности и высокоэффективен при лечении инсомнии. Сопутствующим позитивным эффектом препарата может быть снижение интенсивности вестибулярных симптомов.



Поступила / Received 04.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2024
Принята в печать / Accepted 08.07.2024

Список литературы / References

- Gauld C, Lopez R, Geoffroy PA, Morin CM, Guichard K, Giroux É et al. A systematic analysis of ICSD-3 diagnostic criteria and proposal for further structured iteration. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101439. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101439>.
- Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, Skene N, Bryois J, Hammerschlag AR, de Leeuw CA et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat Genet.* 2019;51(3):394–403. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0333-3>.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N 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>.
- Rissling MB, Gray KE, Ulmer CS, Martin JL, Zaslavsky O, Gray SL et al. Sleep Disturbance, Diabetes, and Cardiovascular Disease in Postmenopausal Veteran Women. *Gerontologist.* 2016;56(Suppl. 1):S54–66. <https://doi.org/10.1093/geront/gnv668>.
- Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics.* 2012;4:687–701. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0145-6>.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
- Kaur H, Spurling BC, Bolu PC. Chronic Insomnia. [Updated 2023 Jul 10]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136>.
- Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care.* 2016;5(4):780–784. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.201155>.
- Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2004;66(5):645–650. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000138126.90551.62>.
- Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* 2007;30(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.213>.
- Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5 Suppl):S7–S10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17824495>.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002;6(2):97–111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>.
- Bonnet M. Etiology of insomnia. *Sleep Medicine.* 2006;7(7):544. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.05.012>.
- Katz DA, McHorney CA. The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract.* 2002;51(3):229–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978233>.
- Ali E, Shaikh A, Yasmin F, Sughra F, Sheikh A, Owais R et al. Incidence of adverse cardiovascular events in patients with insomnia: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *PLoS ONE.* 2023;18(9):e0291859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291859>.
- Lechat B, Appleton S, Melaku YA, Hansen K, McEvoy RD, Adams R et al. Comorbid insomnia and sleep apnoea is associated with all-cause mortality. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2101958. <https://doi.org/10.1183/13993003.01958-2021>.
- Siebmans S, Johansson L, Sandberg J, Johansson P, Broström A. Experiences and Management of Incidents That Influence Sleep in Patients With Cardiovascular Disease and Insomnia. *J Cardiovasc Nurs.* 2020;35(4):364–374. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000626>.
- Pengo MF, Javaheri S, Sanchez-de-la-Torre M, Schwarz EI. What cardiologists should know about sleep. *Eur Heart J.* 2022;43(31):2911–2913. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac349>.
- Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2265–2275. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306187>.

20. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):230–240. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.154>.
21. Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health*. 2003;45(6):344–350. <https://doi.org/10.1539/joh.45.344>.
22. Coryell VT, Ziegelstein RC, Hirt K, Quain A, Marine JE, Smith MT. Clinical correlates of insomnia in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J*. 2013;54(5):258–265. <https://doi.org/10.1536/ihj.54>.
23. Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1382–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu019>.
24. Bertisch SM, Pollock BD, Mittleman MA, Buysse DJ, Bazzano LA, Gottlieb DJ, Redline S. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2018;41(6):zsy047. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy047>.
25. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601–608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>.
26. Ali E, Shaikh A, Yasmin F, Sughra F, Sheikh A, Owais R et al. Incidence of adverse cardiovascular events in patients with insomnia: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *PLoS ONE*. 2023;18(9):e0291859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291859>.
27. Huang BH, Duncan MJ, Cistulli PA, Nassar N, Hamer M, Stamatakis E. Sleep and physical activity in relation to all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality risk. *Br J Sports Med*. 2022;56(13):718–724. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104046>.
28. Yan B, Yang J, Zhao B, Fan Y, Wang W, Ma X. Objective Sleep Efficiency Predicts Cardiovascular Disease in a Community Population: The Sleep Heart Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e016201. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016201>.
29. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(1):57–64. <https://doi.org/10.1177/2047487312460020>.
30. He Q, Zhang P, Li G, Dai H, Shi J. The association between insomnia symptoms and risk of cardiocerebral vascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(10):1071–1082. <https://doi.org/10.1177/2047487317702045>.
31. Hu S, Lan T, Wang Y, Ren L. Individual Insomnia Symptom and Increased Hazard Risk of Cardiocerebral Vascular Diseases: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:654719. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.654719>.
32. Kanno Y, Yoshihisa A, Watanabe S, Takiguchi M, Yokokawa T, Sato A et al. Prognostic Significance of Insomnia in Heart Failure. *Circ J*. 2016;80(7):1571–1577. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0205>.
33. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ. Melatonin and cardiovascular disease: myth or reality? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(3):215–218. <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2011.10.009>.
34. Krell SB, Kapur VK. Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2005;9(3):104–110. <https://doi.org/10.1007/s11325-005-0026-x>.
35. Chung KF. Insomnia subtypes and their relationships to daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2005;72(5):460–465. <https://doi.org/10.1159/000087668>.
36. Grandner MA, Alfonso-Miller P, Fernandez-Mendoza J, Shetty S, Shenoy S, Combs D. Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(5):551–565. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000324>.
37. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1980–1985. <https://doi.org/10.2337/dc09-0284>.
38. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:143–172. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205>.
39. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859–2866. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.867>.
40. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):678–683. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.050>.
41. Maniati A, Di Luca M, Lechien JR, Iannella G, Grillo C, Grillo CM et al. Lateral pharyngoplasty vs. traditional uvulopalatopharyngoplasty for patients with OSA: systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2022;26(4):1539–1550. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02520-y>.
42. Bhatt P, Patel V, Motwani J, Choubey U, Mahmood R, Gupta V, Jain R. Insomnia and Cardiovascular Health: Exploring the Link Between Sleep Disorders and Cardiac Arrhythmias. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10):1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01939-x>.
43. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
44. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746–2751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu280>.
45. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e623–e644. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000568>.
46. Hald EM, Løchen ML, Mathiesen EB, Wilsaard T, Njølstad I, Brækkan SK, Hansen JB. Atrial fibrillation, venous thromboembolism, ischemic stroke, and all-cause mortality: The Tromsø study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(6):1004–1012. <https://doi.org/10.1002/rth2.12351>.
47. Sum-Ping O, Geng Y-J. Impact of sleep on cardiovascular health: a narrative review. *Heart and Mind*. 2022;6(3):120–126. https://doi.org/10.4103/hm.hm_29_22.
48. Zhang L, Li G, Bao Y, Liu M. Role of sleep disorders in patients with cardiovascular disease: A systematic review. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2024;21:200257. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200257>.
49. Полуктвот МГ, Пчелина ПВ. Хроническая инсомния: современная модель «трех П» и основанные на ней методы лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):141–147. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112141-147>.
50. Poluéktov MG, Pchelina PV. Chronic insomnia: treatment methods based on the current «3P» model of insomnia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):141–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112141-147>.
51. Shaha DP. Insomnia Management: A Review and Update. *J Fam Pract*. 2023;72(6 Suppl.):S31–S36. <https://doi.org/10.12788/jfp.0620>.
52. Курушина ОВ, Барулин АЕ, Багирова ДЯ. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике. *Медицинский совет*. 2019;6(20–26). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
53. Kurushina OV, Barulin AE, Bagirova DY. Modern approaches to the management of insomnia in general therapeutic practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;6(20–26). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
54. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):371. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1172-9>.
55. Бурчаков ДИ, Тардов МВ. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;2(45–53). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
56. Burchakov DI, Tardov MV. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;2(45–53). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
57. Мельников АЮ, Лаврик СЮ, Бикбулатова ЛФ, Рагинене ИГ, Иванова ЯА, Захаров АВ. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4-2):56–59. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59>.
58. Melnikov AY, Lavrik SY, Bikbulatova LF, Raginene IG, Ivanova YA, Zakharov AV. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(4-2):56–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59>.
59. Стрыгин КН. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4-2):73–82. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184273>.
60. Strigin KN. The role of central histamine receptor blockers in the treatment of insomnia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):73–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184273>.
61. Романов ДВ, Юзбашян ПГ. Острая инсомния: опыт применения доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;21(2):267–273. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273>.
62. Romanov DV, Iuzbashian PG. Acute insomnia: experience of treatment with doxylamine. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;21(2):267–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273>.
63. Brott NR, Reddivari AKR. Doxylamine. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551646>.
64. Gomez Perez S, Hassel I, Giesel B, Schweimer MT, Iwanowitsch A. Retrospective post-authorisation safety study investigating the relationship of first-generation antihistamines with sedative effect and the risk of falls in older patients. *Pharmazie*. 2020;75(12):666–670. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.0784>.
65. Gomez Perez S, Hassel I, Torben Schweimer M, Gilbert S, Iwanowitsch A. Post-authorisation safety study on doxylamine and fall risk – a patient survey in German pharmacies. *SelfCare*. 2024;14(1):9–20. Available at: <https://selfcarejournal.com/article/post-authorisation-safety-study-on-doxylamine-and-fall-risk-a-patient-survey-in-german-pharmacies>.

Вклад авторов:*Концепция и дизайн исследования – Р.Г. Есин**Написание текста – Р.Г. Есин**Сбор и обработка материала – О.Р. Есин, Д.Э. Эркинова**Обзор литературы – О.Р. Есин, Д.Э. Эркинова**Редактирование – Р.Г. Есин***Contribution of authors:***Study concept and design – Radiy G. Esin**Text development – Radiy G. Esin**Collection and processing of material – Oleg R. Esin, Dilnoza E. Erkinova**Literature review – Oleg R. Esin, Dilnoza E. Erkinova**Editing – Radiy G. Esin***Информация об авторах:**

Есин Радий Германович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; профессор кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет Минобрнауки России; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; radyesin@mail.ru

Есин Олег Радиевич, к.м.н., доцент кафедры прикладной и экспериментальной лингвистики и кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет Минобрнауки России; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; oleg_mdi@mail.ru

Эркинова Дилноза Эркин Кизи, студент лечебного факультета Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет Минобрнауки России; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; erkinova-dilya@mail.ru

Information about the authors:

Radiy G. Esin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology of the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; Professor of the Department of Neurology with Courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; radyesin@mail.ru

Oleg R. Esin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Applied and Experimental Linguistics and the Department of Neurology with courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; oleg_mdi@mail.ru

Dilnoza E. Erkinova, Student of the Faculty of Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; erkinova-dilya@mail.ru

Омализумаб – первый препарат генно-инженерной биологической терапии: новые ожидания и актуальность применения при бронхиальной астме

Н.П. Княжеская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

Е.В. Сафошкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-7709-6579>, safelena@yandex.ru

А.А. Камелева², <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>, yurenkova@mail.ru

А.С. Белевский¹, <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>, pulmobas@yandex.ru

Э.Х. Анаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>, el_anaev@hotmail.com

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

² Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

Признание того факта, что астма является сложным, многофакторным расстройством, привело к более серьезному фокусу на пациенте и на тех нарушениях его состояния, которые способствуют более или менее общей клинической выраженности заболевания. В патогенезе бронхиальной астмы определяются Т2- и не-Т2-эндотипы. Эндотип – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип бронхиальной астмы может лежать в основе нескольких фенотипов, так как является молекулярной основой фенотипов. Наиболее распространенным и очевидным фенотипом бронхиальной астмы является аллергический, или атопический. Открытие IgE стало новой эрой в понимании механизмов формирования аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы. Логично, что первым таргетным (целевым) препаратом для пациентов с тяжелой аллергической бронхиальной астмой стал омализумаб (анти-IgE-терапия). Клинические исследования убедительно продемонстрировали, что у пациентов с астмой, требующей терапии высокими дозами ингаляционных и (или) системных глюкокортикоидов, анти-IgE-терапия снижает частоту обострений, уменьшает степень тяжести астмы, а также позволяет отменять или значительно снижать дозы системных препаратов. Омализумаб уменьшает эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов, эозинофилию в мокроте, что коррелирует со снижением фракции выдыхаемого оксида азота. Его применение модифицирует тяжелое течение аллергической астмы у детей и взрослых, снижает толщину стенки бронхов, увеличивает их просвет, что клинически проявляется увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Также доказан противовоспалительный эффект омализумаба.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эндотип, фенотип, таргетная терапия, анти-IgE-терапия, омализумаб, эозинофилия мокроты, модификация болезни

Для цитирования: Княжеская НП, Сафошкина ЕВ, Камелева АА, Белевский АС, Анаев ЭХ. Омализумаб – первый препарат генно-инженерной биологической терапии: новые ожидания и актуальность применения при бронхиальной астме. *Медицинский совет.* 2024;18(13):92–98. <https://doi.org/10.21518/ms2024-249>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Omalizumab as the first drug of genetically engineered biological therapy: New expectations and relevance of use in bronchial asthma

Nadezhda P. Kniajeskaia^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

Elena V. Safoshkina¹, <https://orcid.org/0000-0002-7709-6579>, Safelena@yandex.ru

Anastasia A. Kameleva², <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>, yurenkova@mail.ru

Andrey S. Belevsky¹, <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>, pulmobas@yandex.ru

Eldar Kh. Anaev¹, <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>, el_anaev@hotmail.com

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

² City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Recognition of the fact that asthma is a complex, multifactorial disorder has led to a more serious focus on the patient and on those disorders of his condition that contribute to the more or less general clinical severity of the disease. Recognition of the fact that asthma is a complex, multifactorial disorder has led to a more serious focus on the patient and on those disorders of his condition that contribute to the more or less general clinical severity of the disease. So, in the pathogenesis

of bronchial asthma, T2 and non-T2 endotypes of asthma are determined. By definition, a disease endotype is a subtype of a disease determined by a unique or distinctive functional or pathophysiological mechanism. One endotype of asthma may underlie several phenotypes, since the endotype is the molecular basis of phenotypes. The most common and obvious phenotype of bronchial asthma is allergic or atopic. The discovery of IgE also opened a new era in the understanding of the mechanisms of the formation of allergic diseases, including asthma. It is logical that the first targeted (targeted) drug for patients with severe allergic bronchial asthma was omalizumab (anti-IgE therapy). Clinical studies have demonstrated conclusively that in patients with asthma requiring high-dose inhaled corticosteroids and/or systemic glucocorticosteroids, anti-IgE therapy reduces exacerbation rates, reduces asthma severity, and allows withdrawal or significant lower doses of systemic drugs. Omalizumab reduces eosinophilic infiltration of the submucosal layer of the bronchi, eosinophilia in sputum, which correlates with a decrease in the fraction of exhaled nitric oxide. Omalizumab modifies the severe course of allergic asthma in children and adults, reduces the thickness of the bronchial wall, increases the lumen of the bronchi (special CT studies), which is clinically manifested by an increase in FEV1. The anti-inflammatory effect of omalizumab has also been proven.

Keywords: bronchial asthma, endotypes, phenotypes, targeted therapy, anti-IgE therapy, omalizumab, sputum eosinophilia, disease modification

For citation: Kniajeskaia NP, Safoshkina EV, Kameleva AA, Belevsky AS, Anaev EK. Omalizumab as the first drug of genetically engineered biological therapy: New expectations and relevance of use in bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-249>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Древнегреческий врач Гиппократ впервые дал описание болезни под названием «астма» в IV в. до н. э. В переводе с греческого языка это слово означает «удушье». Гиппократ искал ответы на вопросы, почему возникает бронхиальная астма (БА) и как ее лечить. Он считал, что причинами возникновения БА являются различные явления, например, сырость, холод и другие факторы внешней среды [1]. Другой известный врач Ибн Сина (Авиценна) в X–XI вв. н. э. описал БА как хроническую болезнь, сопровождающуюся внезапными приступами удушья, которые своим спастическим характером похожи на приступы эпилепсии. Ван Гельмонт в XVI–XVII вв. отметил, что приступы БА провоцируются вдыханием домашней пыли и жареной рыбой, а также провел параллель между приступами астмы и дерматитом как различными проявлениями аллергической реакции. Таким образом, уже в Средние века была отмечена роль аллергии в развитии астмы и показана ее взаимосвязь с различными заболеваниями. Ван Гельмонт также предположил, что патологические процессы, связанные с БА, происходят в бронхах. Как показало время, блестящие догадки бельгийского ученого и врача были абсолютно правильными [1]. В 1698 г. Джон Флойер, английский врач и доктор медицины, впервые определил бронхоконстрикцию как причину появления свистящего дыхания. Ему также принадлежат описания приступов БА и их связь с потенциальными триггерами. Английский врач XIX в. Генри Хайд Солтер утверждал, что частые и тяжелые приступы удушья не могут долго существовать без нанесения необратимого повреждения легким, что в настоящее время известно как ремоделирование дыхательных путей. В первой половине XX в. американский врач Френсис Ракеманн был первым, кто подчеркнул гетерогенность астмы. Длительное время он был президентом Общества по изучению астмы и сопутствующих заболеваний и Американской ассоциации по изучению аллергии. Именно ему принадлежит описание двух клинических фенотипов БА: внешнего, предположительно

вызванного аллергенами и более молодым началом заболевания, и внутренней астмы, обусловленной факторами, свойственными самому организму. Второй фенотип также связан с более зрелым возрастом начала заболевания [2].

Признание того факта, что астма является сложным, многофакторным расстройством, привело к более серьезному фокусу на пациенте и различных нарушениях функционирования, которые способствуют более или менее общей клинической выраженности заболевания. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип – это молекулярная основа фенотипов¹ [3–5]. На сегодняшний день выделяют не только эозинофильный, но и неэозинофильный эндотип БА. Итак, в патогенезе БА определяются T2- и не-T2-эндотипы астмы. Согласно определению, эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. В GINA-2014 дано следующее определение БА: это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно диагностируется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, которые варьируют по времени суток и интенсивности, а также изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей² [6]. Это определение с фокусом на пациентов сохранено и в GINA-2023³ [7].

РОЛЬ IGE В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Открытие иммуноглобулина E (IgE) стало новой эрой в понимании механизмов формирования аллергических заболеваний, в том числе БА. IgE у больных аллергическими (атопическими) заболеваниями был одновременно

¹ GINA. The Global Asthma Report 2014. Available at: http://globalasthmareport.org/2014/Global_Asthma_Report_2014.pdf.

² Ibid.

³ 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

открыт двумя группами ученых под руководством К. Ishizaka (США) и S.G. Johansson (Швеция) в 1966 и 1967 гг. Было установлено, что при реакции гиперчувствительности немедленного типа в организме выявляются специфические антитела (реагины), обладающие способностью сенсибилизировать собственные ткани. Эти антитела не относились ни к одному из известных к тому времени классов Ig. Выделенный ими белок, имевший активность реагинов, был назван IgE. За его открытие исследователи были номинированы на получение Нобелевской премии, и хотя они ее не получили, с этого времени аллергология как клиническая дисциплина стала развиваться во всех странах мира.

Концентрация IgE в сыворотке крови здоровых людей в среднем составляет 0,25 мг/л, а у больных atopическими заболеваниями – в десятки и даже сотни раз больше [6–10]. Условием развития atopического заболевания является наследственно передающаяся предрасположенность к повышенной продукции IgE. В результате длительных наблюдений за значительной популяцией людей установлено, что вероятность заболеть аллергическим заболеванием прямо пропорциональна содержанию IgE в сыворотке крови новорожденного. Однако повышение уровня IgE не обязательно свидетельствует о наличии аллергического заболевания. Так, повышенный уровень IgE к наиболее распространенным антигенам обнаружен у 15% вполне здоровых лиц [11–13]. Следует помнить, что повышение IgE ассоциируется не только с аллергическими заболеваниями, но и с паразитарными инвазиями, что требует серьезного и взвешивающего анализа клинической ситуации с учетом возможности диагностики и дальнейшего лечения [14, 15]. Тем не менее повышение уровня IgE предусматривает поиск «виновных» аллергенов. Чаще всего для этого применяется метод постановки кожных скарификационных проб. Следует помнить, что при их проведении существует вероятность получения как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. Наиболее информативный из лабораторных методов из наиболее широко используемых для диагностики аллергии – это определение аллергенспецифических IgE. Однако обнаружение IgE-антител к определенному аллергену не говорит о его ответственности за клиническую симптоматику заболевания. Для выставления окончательного диагноза необходимо сопоставить клиническую картину с результатами лабораторных и инструментальных исследований [16, 17].

При аллергических заболеваниях, в том числе при БА, после первого контакта с аллергеном (антигеном) в ответ на него В-лимфоциты организма продуцируют специфические антитела класса IgE. При повторном контакте с ним концентрация IgE в сыворотке крови резко возрастает, Fc-фрагмент IgE соединяется с Fc-рецепторами – высокоаффинным FcR 1-го типа (FcεRI) на поверхности циркулирующих базофилов, дендритных клеток, клеток Лангерганса, в меньшей плотности и более низкой аффинностью – с рецептором FcεR 2-го типа (FcεRII) на В-клетках, моноцитах и эозинофилах. В результате антиген-активированные тучные клетки высвобождают биоактивные медиаторы

аллергии (гистамин, фактор некроза опухоли α, простагландин D2 и др.), которые способствуют формированию патологического процесса. При этом образовавшиеся антитела считаются ключевыми медиаторами патогенеза IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Сенсибилизация организма происходит в основном в лимфоидной ткани, однако IgE-продуцирующие В-клетки вырабатываются также в слизистой оболочке дыхательных путей. Продукция IgE (в дополнение к IgA) происходит в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и слизистой оболочке носа [18–21].

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время врачам важно научиться определять Т2- и не-Т2-эндотипы БА. Большинство из имеющих на сегодняшний день таргетных или генно-инженерных биологических препаратов назначаются только при Т2-эндотипе (реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб) [21]. И лишь один препарат, недавно зарегистрированный в России, предназначен для лечения тяжелой астмы независимо от фенотипа заболевания – тезепелумаб. Но первым из семейства генно-инженерной биологической терапии для лечения тяжелой аллергической астмы был препарат омализумаб (анти-IgE).

Анти-IgE (омализумаб) – пример фенотип-специфического лечения аллергической БА. Пациенты с тяжелой БА в 40–50% случаев относятся к фенотипу тяжелой atopической БА [22]. У таких пациентов наблюдается широкий спектр сенсибилизации к аллергенам, высокий уровень IgE в крови и сопутствующие заболевания – аллергический ринит, atopический дерматит и др. Именно тяжелая аллергическая астма является целевым фенотипом для анти-IgE-терапии в настоящее время [23–25]. Омализумаб стал препаратом, который рекомендован пациентам с неконтролируемой atopической БА. С июня 2003 г. омализумаб одобрен FDA (U.S. Food and Drug Administration) для лечения пациентов с аллергической (IgE-опосредованной) астмой среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля на базисной терапии ингаляционными глюкокортикоидами (ИГКС) и длительно действующими β₂-агонистами. В 2007 г. в России разрешено применение омализумаба у взрослых и детей старше 6 лет. Введение омализумаба в клиническую практику открыло новую эру терапии, ориентированной на конкретные фенотипы астмы.

Действие омализумаба направлено на рецептор-связывающую часть IgE, при этом препарат не связывает IgE, фиксированный на клетках. Поэтому омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов FcεRI на поверхности клеток, что усиливает эффект препарата путем значительного снижения дегрануляции тучных клеток. Таким образом, применение омализумаба способствует снижению экспрессии высокоаффинных

IgE-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также уровней решающих маркеров воспаления в слизистом и подслизистом слоях бронхов при atopической БА [26].

АТОПИЯ И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Синергетически развитию обострений астмы способствуют атопия и вирусные инфекции дыхательных путей. Омализумаб, связывая IgE, уменьшает плотность FcεRI на дендритных клетках, подавляет вирусиндуцированные обострения за счет восстановления синтеза интерферона-α плазматическими дендритными клетками, дефицит которых обнаружен у пациентов с аллергическими заболеваниями [27]. В недавнем исследовании P.W. Neumann et al. инокуляция риновирусом приводила к падению функции легких и увеличению эозинофилии крови и оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) у пациентов с atopической БА. Изменения были более заметными среди астматиков, у которых наблюдался высокий уровень общего сывороточного IgE. Анти-IgE-терапия уменьшала симптомы со стороны нижних дыхательных путей и улучшала показатели функции внешнего дыхания в острую фазу с наиболее выраженным эффектом в течение первых 4 дней вирусной инфекции. В течение первых 8 нед. пациенты, которые получали омализумаб, достигли лучшего контроля астмы: наблюдалось значительное снижение FeNO по сравнению с группой плацебо, уровень эозинофилии крови снизился в группе омализумаба уже к 4-му дню после инокуляции риновирусом [28].

Беременные женщины находятся в группе риска по вирусным обострениям БА, особенно вызванным вирусом гриппа. ИГКС уменьшают риск обострений астмы у беременных пациенток (уровень доказательности A), и базисная терапия жизненно необходима для поддержания контроля над заболеванием. Респираторные инфекции должны быть взяты под контроль у этой когорты пациентов. Неконтролируемое течение БА у матери прогнозирует риск раннего дебюта астмы у ребенка [29, 30]. Проведенные исследования показали, что лечение омализумабом пациентов с atopической БА уменьшает количество активированных эозинофилов, при этом интенсивность апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает. Также отмечено снижение инфильтрации тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов [31–33].

ВОЗМОЖНОСТЬ МОДИФИКАЦИИ ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Болезнь-модифицирующая терапия – это направленная на фундаментальные механизмы патогенеза БА и (или) патологические изменения в дыхательных путях терапия. В долгосрочной перспективе она должна достичь конечной цели – профилактики и излечения от астмы. Предварительные и очень обнадеживающие результаты получены по препарату омализумаб, который

применяется длительное время (более 20 лет) как в рамках клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике.

В одном из исследований изучалось влияние длительной анти-IgE-терапии на утолщение ретикулярной базальной мембраны (БМ) и эозинофильную инфильтрацию в биоптатах бронхов у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Толщину БМ и эозинофилы измеряли с помощью анализа изображений под световым микроскопом. Было получено значительное уменьшение толщины БМ и ее инфильтрации эозинофилами на фоне анти-IgE-терапии. Но корреляции между уменьшением эозинофилов и толщины БМ обнаружено не было [34, 35].

В исследовании с лабораторными животными изучалось влияние омализумаба на толщину БМ. У мышей, получавших анти-IgE-терапию одновременно с клещами домашней пыли, наблюдалось достоверное уменьшение воспаления в дыхательных путях в сравнении с мышами, получавшими только клещей домашней пыли или клещей + IgG, что подтверждено анализом мокроты и морфологическим исследованием базальной мембраны.

В исследовании M. Hoshino и J. Ohtawa пациентов с тяжелой персистирующей астмой, получавших базисную терапию (n = 14) и омализумаб (n = 14), сравнивали с пациентами с аналогичной базисной терапией без омализумаба (n = 16); исследование длилось 16 нед. С помощью компьютерной томографии (КТ) были оценены следующие размеры дыхательных путей: площадь стенки дыхательных путей, скорректированная на площадь поверхности тела; процентная площадь стенки; толщина стенки и площадь просвета в правом верхушечном сегментарном бронхе. Также оценивали долю эозинофилов в индуцированной мокроте, функцию легких и использовали опросник качества жизни при астме (AQLQ). В группе омализумаба отмечено значительное снижение толщины стенки бронхов, а также увеличение их просвета (n = 14). Также в этой группе было отмечено значительное снижение эозинофилии мокроты, увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 200 мл и улучшение показателей качества жизни по AQLQ, которые коррелировали с изменениями КТ-параметров бронхов [36]. Подобные результаты получены в исследовании T. Tajiri et al.: 31 пациент с тяжелой БА получал омализумаб в течение 39 нед. На фоне проводимой терапии отмечено изменение параметров КТ, отражающих снижение толщины стенки бронхов и увеличение их просвета. Эти изменения коррелировали со снижением фракции выдыхаемого оксида азота и уменьшением числа эозинофилов в мокроте. Эти данные свидетельствуют о том, что омализумаб уменьшает толщину стенки дыхательных путей и воспаление в них [37]. Полученные сведения дали возможность предположить, что анти-IgE-терапия может быть эффективным средством для улучшения функции легких и предотвращения структурных изменений у больных БА [36–38].

Вопрос о возможности омализумаба влиять на естественное течение БА остается актуальным и привлекает внимание огромного числа специалистов. M.D.C. Vennera et al. в открытом проспективном исследовании оценивали

устойчивость ответа у пациентов на фоне отмены омализумаба: 49 пациентов добровольно согласились прекратить лечение омализумабом после 6 лет терапии. Было введено понятие рецидива заболевания. Рецидив БА определяли как любое тяжелое обострение астмы, связанное с потерей контроля над астмой. Перенесли рецидив в течение первого года наблюдения 12 пациентов, 7 – в течение 13 и 48 мес. Эти результаты свидетельствуют о том, что 60% пациентов, принимавших омализумаб в течение 6 лет, сохраняют контроль астмы на протяжении 4 лет после отмены препарата [39].

В другом исследовании, которое проводилось у детей, также показана возможность модификации течения БА. Терапия омализумабом продолжалась в течение 1 года. После ее отмены наблюдение за детьми продолжалось в течение 4 лет. В первые 3 года у детей отсутствовали симптомы БА, потребность в ИГКС и препаратах по потребности соответствовала контролю над астмой. Полученные данные весьма оптимистичны, так как доказывают, что при помощи омализумаба возможно потенциально модифицировать естественное течение БА [40]. Эффективность омализумаба при тяжелой БА высокая и хорошо документирована, однако оптимальная продолжительность лечения остается неясной. Дальнейшие исследования, вероятно, ответят на эти важные вопросы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами на тучных клетках, базофилах и других участниках

аллергического воспаления 1-го типа. Лечение омализумабом приводит к уменьшению симптомов астмы, увеличению спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций. Особенно важно подчеркнуть безопасность омализумаба. Размеры образующихся комплексов «омализумаб – IgE» не активны, не влияя на комплемент и не представляя иммунотенной опасности [41, 42]. Таким образом, омализумаб следует рассматривать как препарат, обладающий противоаллергическим и противовоспалительным действием с высоким профилем безопасности.

При включении омализумаба в терапию пациентов с тяжелой атопической БА отмечено значительное снижение не только обострений заболевания, но и зависимости пациентов от постоянного приема оральных ГКС, оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов [42, 43]. Более 15 лет опыта применения препарата омализумаб и более 1,3 млн пациенто-лет экспозиции подтвердили безопасный профиль терапии [29]. Более того, препарат способствует модификации БА. Большой интерес представляет изучение его эффективности у пациентов с другими аллергическими заболеваниями и его болезнь-модифицирующего влияния на аллергическую БА в целом. Недавние исследования подтвердили, что омализумаб является эффективным решением при хронической идиопатической крапивнице [44, 45], аллергическом рините [46–48] и полипозе носа [49, 50].



Поступила / Received 10.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2024
Принята в печать / Accepted 05.06.2024

Список литературы / References

- Hippocrates. The sacred disease. In: *The genuine works of Hippocrates*. New York: Dover; 1868; pp. 355–370.
- Гармаш ВЯ, Куликов СА. История развития представлений о бронхиальной астме. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):298–307. <https://doi.org/10.23888/HMJ201862298-307>.
- Garmash VYa, Kulikov SA. The history of the concept of bronchial asthma. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):298–307. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ201862298-307>.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>.
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–1119. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61452-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61452-X).
- Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011;242(1):220–232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x>.
- Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99(6):1187–1198. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.99.6.1187>.
- Johansson SG. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*. 1967;290(7523):951–953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90792-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90792-1).
- Ishizaka K, Ishizaka T. IgE and reaginic hypersensitivity. *Ann N Y Acad Sci*. 1971;190:443–456. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1971.tb13554.x>.
- Johansson SG. Discovery and development of IgE assays. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(1 Suppl):60–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1997.tb01828.x>.
- Johansson SG. The History of IgE: From discovery to 2010. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(2):173–177. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0174-3>.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>.
- Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(16 Suppl):4–32. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x>.
- Halken S, Jacobsen HP, Høst A, Holmenlund D. The effect of hypo-allergenic formulas in infants at risk of allergic disease. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49(1 Suppl): S77–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8647067/>.
- Bell RG. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum. *Immunol Cell Biol*. 1996;74(4):337–345. <https://doi.org/10.1038/icb.1996.60>.
- Santiago HC, Nutman TB. Human Helminths and Allergic Disease: The Hygiene Hypothesis and Beyond. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(4):746–753. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0348>.
- Schoos AM, Chawes BL, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy*. 2015;70(1):41–48. <https://doi.org/10.1111/all.12523>.
- Nam YH, Lee SK. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):608–613. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.03.005>.
- Moñino-Romero S, Lexmond WS, Singer J, Bannert C, Amoah AS, Yazdanbakhsh M et al. Soluble FcεRI: A biomarker for IgE-mediated diseases. *Allergy*. 2019;74(7):1381–1384. <https://doi.org/10.1111/all.13734>.
- Krishnan KR, Peterson EL, Wegienka G, Havstad S, Johnson CC, Zoratti EM, Ownby DR. Pattern of allergen-specific IgE sensitization relative to total serum IgE concentration in young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(5):401–403. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.09.014>.
- Мачарадзе ДШ. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(2):121–127. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=357§ion=4881>.
- Macharadze DSh. Modern clinical aspects of total and specific IgE evaluation. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2017;96(2):121–127. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=357§ion=4881>.
- Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab,

- mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023–1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
22. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
 23. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Tommola M, Haanpää J, Kankaanranta H. Cluster Analysis on Longitudinal Data of Patients with Adult-Onset Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):967–978.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.027>.
 24. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med*. 2014;108(4):571–576. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.003>.
 25. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:49. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00442-0>.
 26. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):583–593. <https://doi.org/10.1164/rccm.200312-1651OC>.
 27. Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):408–416. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02191.x>.
 28. Heymann PW, Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Borish L, Murphy DD, Carper HT et al. Understanding the asthmatic response to an experimental rhinovirus infection: Exploring the effects of blocking IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):545–554. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.035>.
 29. Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I, Akdis CA, Alsalama M, Bavbek S et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(1):71–89. <https://doi.org/10.1111/all.14282>.
 30. Shakuntulla F, Chiarella SE. Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(12):3149–3155. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.08.013>.
 31. Van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2009;64(1):72–80. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01881.x>.
 32. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Kluckner AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1493–1499. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.028>.
 33. Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J, Seybold J, Kunkel G, Suttorp N, Noga O. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy*. 2006;61(9):1141–1144. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01180.x>.
 34. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L, Folli C, Chiappori A, Canonica GW. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(2):475–484. <https://doi.org/10.1177/039463201202500217>.
 35. Solidoro P, Patrucco F, de Blasio F, Brussino L, Bellocchia M, Dassetto D et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619841274. <https://doi.org/10.1177/1753466619841274>.
 36. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520–528. <https://doi.org/10.1159/000334701>.
 37. Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Oguma T, Otsuka K et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):470–475.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.004>.
 38. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy*. 2011;66(9):1142–1151. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x>.
 39. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax*. 2018;73(8):782–784. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210017>.
 40. Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Canonica GW. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):267–271. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000161>.
 41. Pelaia C, Calabrese C, Barbuti S, Busceti MT, Preiano M, Gallelli L et al. Omalizumab lowers asthma exacerbations, oral corticosteroid intake and blood eosinophils: Results of a 5-YEAR single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.002>.
 42. Metz M, Vadasz Z, Kocaturk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38–45. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08794-6>.
 43. Bernstein JA, Kavati A, Tharp MD, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, Abraham I. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(4):425–448. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1438406>.
 44. Goswamy VP, Lee KE, McKernan EM, Fichtinger PS, Mathur SK, Viswanathan RK. Omalizumab for treatment of idiopathic angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):605–611.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.07.017>.
 45. Vashisht P, Casale T. Omalizumab for treatment of allergic rhinitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(6):933–945. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.795943>.
 46. Zhang Y, Yan B, Zhu Z, Wang X, Song X, Zhu D et al. Efficacy and safety of stapokibart (CM310) in uncontrolled seasonal allergic rhinitis (MERAK): an investigator-initiated, placebo-controlled, randomised, double-blind, phase 2 trial. *eClinicalMedicine*. 2024;69:102467. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102467>.
 47. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.
 48. Naclerio RM, Baroody FM, Pinto JM. Should clinicians use omalizumab for the treatment of nasal polyps? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):247. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.001>.
 49. Labrosse R, Graham F, Des Roches A, Bégin P. The Use of Omalizumab in Food Oral Immunotherapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(3):189–199. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0420-z>.
 50. Naclerio RM, Baroody FM, Pinto JM. Should clinicians use omalizumab for the treatment of nasal polyps? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):247. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.П. Княжеская
 Концепция и дизайн исследования – Н.П. Княжеская
 Написание текста – Н.П. Княжеская, А.А. Камелева, Е.В. Сафoshкина
 Сбор и обработка материала – Н.П. Княжеская, А.А. Камелева, Е.В. Сафoshкина
 Обзор литературы – Н.П. Княжеская, Э.Х. Анаев
 Анализ материала – А.С. Белевский
 Редактирование – Э.Х. Анаев
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Белевский

Contribution of authors:

Concept of the article – Nadezhda P. Kniajeskaia
 Study concept and design – Nadezhda P. Kniajeskaia
 Text development – Nadezhda P. Kniajeskaia, Anastasia A. Kameleva, Elena V. Safoshkina
 Collection and processing of material – Nadezhda P. Kniajeskaia, Anastasia A. Kameleva, Elena V. Safoshkina
 Literature review – Nadezhda P. Kniajeskaia, Eldar Kh. Anaev
 Material analysis – Andrey S. Belevsky
 Editing – Eldar Kh. Anaev
 Approval of the final version of the article – Andrey S. Belevsky

Информация об авторах:

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; kniajeskaia@mail.ru

Сафошкина Елена Викторовна, врач-пульмонолог, соискатель кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; safelena@yandex.ru

Камелева Анастасия Андреевна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; yurenkova@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pulmobas@yandex.ru

Анаев Эльдар Хусеевич, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; eL_anaev@hotmail.com

Information about the authors:

Nadezhda P. Kniajeskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kniajeskaia@mail.ru

Elena V. Safoshkina, Pulmonologist, Applicant for the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; safelena@yandex.ru

Anastasia A. Kameleva, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; yurenkova@mail.ru

Andrey S. Belevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pulmobas@yandex.ru

Eldar Kh. Anaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; eL_anaev@hotmail.com

Обоснованность раннего применения комбинированных мукоактивных препаратов при респираторных инфекциях у детей

Л.С. Старостина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, Starostina-ls@yandex.ru

Л.И. Каржавина², karzhavina.lida@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1

² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Резюме

Согласно данным еженедельного национального бюллетеня по гриппу и острым респираторно-вирусным заболеваниям, а также по другим эпидемиологическим исследованиям заболеваемость острыми респираторно-вирусными инфекциями и гриппом по-прежнему удерживает лидирующее положение среди всех инфекционных болезней. Помимо повышенной температуры, самой частой жалобой и причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторной практике является кашель как симптом острой респираторной инфекции и как симптом осложнений. Среди осложнений острых респираторных инфекций наиболее часто встречаются именно бронхолегочные заболевания, такие как острый бронхит, хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь и др. Кашель появляется с первых дней болезни, выраженный, малопродуктивный в начале заболевания, иногда может сопровождаться парастеральной болью в результате сильных кашлевых толчков. Может наблюдаться синдром бронхиальной обструкции. Именно поэтому эффективное патофизиологическое лечение пациентов с острыми респираторными инфекциями является важнейшей задачей современной фармакотерапии. По данным исследований, наиболее выраженный мукоактивный эффект при синдроме кашля при острой респираторной инфекции оказывают комбинированные препараты. В статье рассмотрен механизм действия новой формы комбинированного препарата от кашля без сахара – раствор для приема внутрь, в состав которого входят такие активные компоненты, как бромгексина гидрохлорид, сальбутамола сульфат, гвайфенезин. В статье уделено внимание основным факторам выбора данного препарата, обоснованном временем начала действия действующих веществ, преобразований, а также необходимостью назначения терапии кашля в наиболее ранние сроки от начала заболевания.

Ключевые слова: кашель, комбинированные препараты, бромгексин, сальбутамола, гвайфенезин, мукоцилиарный клиренс, реснитчатый эпителий

Для цитирования: Старостина ЛС, Каржавина ЛИ. Обоснованность раннего применения комбинированных мукоактивных препаратов при респираторных инфекциях у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(13):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2024-334>

Благодарности. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Гленмарк».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The validity of the early use of combined mucoactive drugs in respiratory infections in children

Lada S. Starostina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, Starostina-ls@yandex.ru

Lydia I. Karzhavina², karzhavina.lida@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract

According to the Weekly National Bulletin on Influenza and SARS and other epidemiological studies, the incidence of SARS and influenza still holds a leading position among all infectious diseases. And, in addition to fever, the most common complaint and reason for seeking medical help in outpatient practice is cough, both as a symptom of acute respiratory infection (ARI) and as a symptom of complications. Among the complications of ARI, bronchopulmonary diseases such as acute bronchitis, chronic bronchitis, bronchiectasis, etc. are most common. Cough appears from the first days of the disease, pronounced, unproductive at the beginning of the disease, sometimes it can be accompanied by parasternal pain as a result of strong coughing shocks. Bronchial obstruction syndrome may be observed. That is why effective pathophysiological treatment of patients with ARI is the most important task of modern pharmacotherapy. According to research data, combined drugs have the most pronounced mucoactive effect in cough syndrome with ARI. The article considers the mechanism of action of the combined oral

drug, which contains such active ingredients as bromhexine hydrochloride, salbutamol sulfate, guaifenesin, the time of onset of action of these substances, transformations, as well as the need for cough therapy in the earliest possible time from the onset of the disease.

Keywords: cough, combined drugs, bromhexine, salbutamol, guaifenesin, mucociliary clearance, ciliated epithelium

For citation: Starostina LS, Karzhavina LI. The validity of the early use of combined mucoactive drugs in respiratory infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-334>

Acknowledgments. The article was prepared with support from Glenmark.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – это защитный рефлекс, который способствует выведению накопившегося секрета и инородных частиц из верхних и нижних отделов дыхательных путей [1–4]. Это является одной из основных функций кашля – защитной, и у здорового человека в течение дня наблюдается до 10–15 кашлевых толчков в день, на которые мы не обращаем внимания.

Кашель появляется с первых дней болезни, выраженный, малопродуктивный, иногда может сопровождаться парастернальной болью в результате сильных кашлевых толчков. Может наблюдаться синдром бронхообструкции. Аускультативно в легких выслушиваются сухие и влажные хрипы, нередко асимметричные. Без лечения кашель может сохраняться в течение нескольких недель [5].

ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Одним из важнейших механизмов естественной защиты респираторного тракта является работа функционально связанного комплекса – мукоцилиарной системы (МЦС), которая состоит из цилиарного эпителия, перилиарного слоя секрета и собственно слизи. Движение ресничек происходит в перилиарном слое. Выпрямляясь во время удара, реснички своими верхушками погружаются в слизь и проталкивают ее вместе с прилипшими к ней инородными частицами [6, 7]. При ОРИ острый воспалительный процесс вызывает грубые морфологические изменения слизистой оболочки и нарушение транспортной функции цилиарного эпителия. Отмечаются разрушение и слущивание эпителиальных клеток, ультраструктурные изменения реснитчатых клеток и самих ресничек, нарушение двигательной активности мерцательного эпителия, что приводит к нарушению функции МЦС. Уже через несколько часов после начала острого вирусного ринита отмечается резкое угнетение или прекращение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия [7]. При воспалительном процессе в трахеобронхиальном дереве компенсаторно увеличивается слизеобразование, происходит изменение состава и свойств секрета и мокроты (вязкости, эластичности, текучести), что приводит к ее застою в дыхательных путях и, как результат, к снижению уровня мукоцилиарного клиренса. Кроме всего прочего, при проникновении инфекционных агентов происходит нарушение

функции ресничек, их активности, что приводит к замедлению эвакуаторной функции, ухудшает мукоцилиарный клиренс. Все это активизирует кашель как ведущий защитный рефлекс, направленный на удаление из респираторного тракта мокроты и чужеродных частиц [8–11].

ВЫБОР ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рациональная противокашлевая терапия основывается в первую очередь на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля: отхождение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета – слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.; интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр. [12, 13]. У пациентов младше 5 лет сложно определить, является ли кашель продуктивным, т.к. дети в этом возрасте обычно не откашливают, а проглатывают мокроту [8].

Мукоактивные препараты являются основной стратегией в лечении острого бронхита. Применяются бромгексин, амброксол, N-ацетилцистеин, карбоцистеин, фитопрепараты (*табл.*).

Гиперпродукция вязкого бронхиального секрета нередко требует назначения нескольких мукоактивных препаратов с разными механизмами воздействия на бронхиальный секрет, т.к. и характер кашля (сухой, влажный), и реологические свойства мокроты (повышены вязкоэластические адгезивные свойства секрета или нарушен мукоцилиарный клиренс) могут меняться в процессе лечения острого респираторного заболевания и врач может столкнуться с проблемой неэффективности терапии монокомпонентными препаратами [16].

Необходимость одновременного приема нескольких лекарственных препаратов с соблюдением определенных условий (одновременно или раздельно, до или после еды и т.д.) заметно снижает комплаенс больных. Для исключения полипрагмазии обосновано применение фиксированных комбинаций [11, 17–19].

Применение фиксированных комбинаций позволяет повышать комплаентность пациентов, обеспечивая максимальную эффективность комплексной фармакотерапии с включением всех ее компонентов в единую дозированную лекарственную форму [1]. Имеются данные некоторых исследований, свидетельствующие тому, что при остром бронхите с продуктивным кашлем и с синдромом бронхиальной обструкции применение комбинированных

● **Таблица.** Мукоактивные препараты и их потенциальные механизмы действия [14, 15]

● **Table.** Mucoactive agents and their potential mechanisms of action

Мукоактивные препараты	Потенциальный механизм действия
Отхаркивающие средства	
Гипертонический физиологический раствор	Увеличивает объем секрета и/или гидратацию
Гвайфенезин	Стимулирует секрецию и снижает вязкость слизи
Мукорегуляторы (действуют на гелевый компонент бронхиального секрета)	
Карбоцистеин	Метаболизм клеток, продуцирующих слизь, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, модулирует выработку слизи
Антихолинергические средства	Уменьшает объем секреции мокроты
Муколитики (действуют на золевый компонент бронхиального секрета)	
N-Ацетилцистеин	Разрушает дисульфидные связи, связывающие полимеры муцина
	Антиоксидантное и противовоспалительное действие
N-Ацистелин	Увеличивает секрецию хлоридов и разрушает дисульфидные связи
Эрдостеин	Модулирует выработку слизи и увеличивает мукоцилиарный транспорт
Дорназа альфа	Гидролизует ДНК в слизи и снижает вязкость в легких
Гельсолин	Разрывает поперечные связи актиновых филаментов
Тимозин β4	Разрывает поперечные связи актиновых филаментов
Декстран	Разрушает водородные связи и увеличивает гидратацию секрета
Гепарин	Разрушает как водородные, так и ионные связи
Мукокинетики	
Бронхолитики	Улучшает очищение от кашля за счет увеличения потока выдоха Стимулируют мукоцилиарный клиренс
Поверхностно активные вещества	Уменьшает адгезивность мокроты/слизи
Бромгексин Амброксол	Стимулирует выработку сурфактанта и ингибирует нейронные натриевые каналы Стимулирует мукоцилиарный клиренс

средств, содержащих бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол, сопровождается более быстрым регрессом кашля [2, 7, 14, 20, 21–24].

Комбинация нескольких активных веществ в одном лекарственном препарате позволяет добиться большей эффективности терапии за счет разнонаправленного действия компонентов (на гелевый и золевый компоненты бронхиального секрета), а также повысить ее безопасность в связи с возможностью использования более низких дозировок в фиксированных комбинациях благодаря синергизму их воздействия [1, 8, 22, 25, 26].

ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА АСКОРИЛ

Почему именно такая комбинация препаратов? Во многих исследованиях была показана эффективность данной комбинации действующих веществ в составе препарата Аскорил и безопасность применения, а также удобный режим дозирования и удобные варианты лекарственных форм [20, 24, 27, 28]. Кроме этого, данный препарат снижает полипрагмазию [25, 26] при назначении лечения и повышает комплаентность маленьких пациентов и их родителей [1, 2, 8, 25, 26].

Для того чтобы лучше понимать получаемый эффект, стоит разобрать состав комбинированного препарата Аскорил, а также эффект каждого активного ингредиента. Учитывая, что это вещества разнонаправленного, но в то же время синергичного действия, необходимо учитывать время наступления эффекта каждого из действующих веществ.

В состав раствора для приема внутрь Аскорил без сахара входят такие активные компоненты, как бромгексина гидрохлорид, сальбутамол сульфат, гвайфенезин. Преимуществами состава и свойств Аскорила в форме раствора для приема внутрь без сахара является меньшее количество вспомогательных элементов, что может снизить риск возникновения аллергических реакций, и отсутствие сахара, при этом раствор имеет приятный вкус. Каждый ингредиент воздействует на застой мокроты (мукостаз) [4, 8, 18, 22, 23, 25, 26, 29] и нарушение проходимости дыхательных путей (обструкцию дыхательных путей) [8, 19, 22, 23, 29, 30], а при назначении в начале заболевания они могут предотвращать их развитие. Эффекты каждого из действующих веществ также хорошо изучены и описаны.

Одним из составляющих является *бромгексина гидрохлорид*. Он относится к группе вазидиноидов [14]. К этой же группе относится и его активный метаболит амброксол [14, 31]. Препараты этой группы повышают транспортабельность секрета за счет улучшения мукоцилиарного транспорта и механизмов кашля.

В соответствии с действующими рекомендациями бромгексина хлорид для перорального применения всасывается в желудочно-кишечном тракте почти полностью (99%) в течение 30 мин. При этом 10–15% принятого внутрь препарата выводится из организма в неизменном виде. Максимальная концентрация в крови достигается приблизительно через час после приема. Оставшийся объем бромгексина в процессе метаболизма подвергается N-деалкилированию и гидроксилированию с образованием амброксола в качестве основного метаболита [32]. Связывание бромгексина с белками плазмы происходит в печени, занимает около 12–15 ч вследствие медленной обратной диффузии из тканей¹ [33], т. е. при назначении пероральных форм препарата бромгексин следует учитывать время наступления эффекта – 2–5 дней [33–35].

Активный метаболит бромгексина – амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов

¹ Бромгексин, инструкция по применению. Режим доступа: <https://bromhexine.ru/instrukciya>.

и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета [3]. Еще одним из важных свойств амброксола является его способность стимулировать синтез сурфактанта альвеолярными пневмоцитами II порядка и клетками Клара [22, 35].

Кроме того, амброксол обладает противовоспалительным эффектом [7, 8, 20, 33–35]. Также показано, что амброксол способен значительно снижать гистамин-индуцированное сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей [7].

Сальбутамол входит в Примерный перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (21-й список Всемирной организации здоровья на 2019 г.)². Является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов. Хорошо известен своими свойствами: затрудняет высвобождение гистамина, лейкотриенов, простагландина и других биологически активных веществ из тучных клеток, т. е. обладает противовоспалительным эффектом. Подавляет и раннюю, и позднюю реактивность бронхов; предупреждает и купирует бронхоспазм, обусловленный воздействием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов, что приводит к снижению сопротивления в дыхательных путях, увеличивая объем форсированного выдоха (ОФВ₁) и жизненную емкость легких (ЖЕЛ) – бронходилатирующий эффект. Этот эффект, наверное, является самым ярким, видимым сразу. Поэтому стоит напомнить, что, помимо уже перечисленных свойств, сальбутамол улучшает отхождение мокроты, т.к. стимулирует выработку слизи и, что очень важно, перевод непродуктивного кашля в продуктивный. За счет влияния на митотическую активность стимулирует восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей, что улучшает мукоцилиарный клиренс, в постинфекционном периоде уменьшает проявление гиперреактивности бронхов. Он также способен увеличивать продукцию сурфактанта, который обладает бактерицидной и иммуномодулирующей функциями и стимулирует активность альвеолярных макрофагов, предупреждая присоединение и развитие вторичной бактериальной инфекции. Особенно следует подчеркнуть влияние β_2 -агонистов на мукоцилиарный клиренс за счет стимуляции β_2 -рецепторов, увеличения бронхиальной секреции и улучшения эвакуации измененной мокроты. Все это обеспечивает бронходилатирующий и мукокинетический эффект и способствует своевременному выведению мокроты [8, 22, 25]. При пероральном приеме сальбутамол хорошо всасывается. $C_{\max}$ составляет 30 нг/мл. В плазме определяется спустя 30 мин, а через 2 ч достигает максимального уровня. Продолжительность циркуляции в крови на терапевтическом уровне составляет 3–9 ч, затем концентрация постепенно снижается.

Самый известный эффект сальбутамол – бронхолитический, т.к. в терапевтических дозах оказывает выраженное стимулирующее действие на β_2 -адренорецепторы бронхов. Практически не оказывает действия

на β_1 -адренорецепторы сердца. В проведенных исследованиях применения ингаляций сальбутамол даже у новорожденных детей было отмечено, что ни частота сердечных сокращений, ни частота дыхания у наблюдаемых детей достоверно не изменялись [36].

Гвайфенезин обладает мукоактивным действием, быстро всасывается в кишечнике при приеме внутрь – 25–30 мин, эффект от применения однократной дозы – до 4 ч. В отличие от других действующих компонентов препарата Аскорил, гвайфенезин – вещество растительного происхождения. Основой для производства гвайфенезина послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева – *Guaiacum officinale* [22]. Комплексный эффект гвайфенезина заключается в стимуляции рецепторов слизистой оболочки желудка, при этом рефлекторно увеличивается секреция желез дыхательных путей. Гвайфенезин не только усиливает секрецию бронхиальных желез, но и ослабляет поверхностное натяжение и прилипание мокроты к слизистой бронхов, уменьшает ее адгезивность за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи. Кроме того, гвайфенезин повышает активность мерцательного эпителия и перистальтических движений бронхиол, способствуя продвижению мокроты по дыхательным путям и ее выведению. В результате увеличивается объем выводимой мокроты [8, 26, 28, 35, с. 104–111]. Из не основных, но значимых эффектов гвайфенезина стоит отметить уменьшение вегетативных нарушений, таких как нейроциркуляторная астенция, беспокойство, тревожность, ощущение сердцебиения, одышку и нарушение сна [25, 29, 30].

Многими авторами отмечается необходимость как можно более раннего начала терапии при ОРИ, т.к. респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность рецепторов подслизистого слоя бронхов, что вызывает повышение бронхиальной гиперреактивности и возникновение явлений бронхиальной обструкции как у взрослых, так и у детей. Однако у детей нарушение проходимости дыхательных путей возникает значительно быстрее: отек слизистой даже на 1 мм вызывает сужение просвета бронхов на 50%. При проведении исследования функции внешнего дыхания у детей с острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися кашлем, у 62% пациентов были выявлены признаки бронхиальной обструкции, причем клинические проявления отмечались только у 15% [27]. Приведенные данные указывают на нарушение проходимости дыхательных путей даже при отсутствии явных симптомов бронхиальной обструкции [8], что обосновывает необходимость назначения терапии, улучшающей проходимость дыхательных путей, и в частности сальбутамол, в комплексном препарате Аскорил.

В начале терапии Аскорилом при малом количестве откашливаемой мокроты тактика терапии нацелена на устранение нарушения проходимости дыхательных путей даже при отсутствии явных симптомов бронхиальной

² Всемирная организация здравоохранения. Примерный перечень основных лекарственных средств: 21-й перечень, 2019 г. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331990>.

обструкции, на увеличение образования легко отделяемого бронхиального секрета с помощью отхаркивающих препаратов (гвайфенезин действует на зольевый компонент бронхиального секрета в течение 3,5–4 ч после приема, разжижая мокроту и способствуя переходу непродуктивного кашля в продуктивный). Сальбутамол также тормозит выброс медиаторов воспаления, уменьшает отек в бронхах, а также уменьшает вязкость бронхиального секрета, активирует реснички мерцательного эпителия и способствует восстановлению мукоцилиарного клиренса. При этом постепенно развивается действие бромгексина и через 2–3 дня реализуется его эффект на восстановление мукоцилиарного клиренса, мокрота становится менее вязкой и облегчается ее выведение [37, 38]. Сальбутамол стимулирует рост мерцательного эпителия бронхов, а это очень важно для предупреждения развития подострого/хронического кашля в ситуациях оголения слизистой оболочки и замены реснитчатого эпителия безреснитчатым [22, 36].

Таким образом, наблюдается комплексное действие препарата Аскорил. В клинических исследованиях комбинированный препарат Аскорил показал быстрый (с 1-го дня лечения) клинический эффект благодаря фармакодинамическому синергизму компонентов, который проявляется в более быстром купировании дневного и ночного кашля, выздоровлении по сравнению с монокомпонентными препаратами и снижении потребности в назначении антибактериальных препаратов [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Входящие в состав раствора для приема внутрь Аскорил без сахара действующие вещества подобраны с учетом их фармакодинамических и фармакокинетических характеристик. Комбинация препаратов, входящих в препарат Аскорил (сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин), вступает в отношении потенцированного синергизма (фармакодинамическое усиление), в результате чего доза отдельных компонентов существенно снижена без ущерба для терапевтического эффекта и вследствие этого побочные отрицательные эффекты выражены значительно меньше.

Таким образом, применение раствора для приема внутрь Аскорил без сахара может и должно быть востребовано не только в клинических ситуациях, сопровождающихся сочетанием продуктивного кашля и бронхообструкции, но и в целом ряде других случаев, сопровождающихся образованием трудноотделяемого секрета. Также с учетом противовоспалительного эффекта компонентов, стимуляции синтеза сурфактанта, времени развития эффекта и патогенеза кашля имеет смысл назначать препарат Аскорил без сахара с самых первых дней ОРВИ как для уменьшения симптомов воспаления, так и для предупреждения развития бронхиальной обструкции и профилактики вторичных осложнений [8, 22].



Поступила / Received 15.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.07.2024

Принята в печать / Accepted 01.08.2024

Список литературы / References

1. Дроздов ВН, Сереброва НЮ, Воробьева ОА, Стародубцев АК, Добровольский ОВ. Современные возможности терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(17):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>. Dроздов ВН, Сереброва СЯ, Воробьева ОА, Стародубцев АК, Добровольский ОВ. Current opportunities for the treatment of respiratory diseases in paediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>.
2. Колосова НГ, Гребенева ИВ, Денисова ВД, Максимова ЕМ. Место комбинированных препаратов в терапии острого бронхита у детей. *Медицинский совет*. 2020;(10):42–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-42-47>. Kolosova NG, Grebeneva IV, Denisova VD, Maksimova EM. Place of combination drugs in the therapy of acute bronchitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-42-47>.
3. Зайцев АА. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонт? *Лечащий врач*. 2018;(10):22–27. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/10/15437097?ysclid=1z726un3qz312619625>. Zaitsev AA. Mucoactive cough therapy: what's is behind the horizon? *Lechaschi Vrach*. 2018;(10):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/10/15437097?ysclid=1z726un3qz312619625>.
4. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>. Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
5. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. 2022. 27 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/13/1385_kr22J00J06kMZ.pdf.
6. Новиков ЮК. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. *РМЖ*. 2007;(5):357. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/boleznidykhatelnynkh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/?ysclid=lym9kr9lxi965786252&utm_source=ya.ru&utm_medium=referral&utm_campaign=ya.ru&utm_referrer=ya.ru. Novikov Yu K. Mucociliary transport as the main mechanism of lung protection. *RMJ*. 2007;(5):357. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/boleznidykhatelnynkh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/?ysclid=lym9kr9lxi965786252&utm_source=ya.ru&utm_medium=referral&utm_campaign=ya.ru&utm_referrer=ya.ru.
7. Генне НА, Озерская ИВ, Малавина УС. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов. *РМЖ*. 2012;20(24):1222–1227. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Ciliarnyy_epitelyy_pri_respiratornyh_virusnyh_infekciyah_u_detey_Vliyaniye_lekarstvennyh_preparatov. Geppe NA, Ozerskaya IV, Malayvina US. Ciliary epithelium in respiratory viral infections in children. The effect of drugs. *RMJ*. 2012;20(24):1222–1227. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Ciliarnyy_epitelyy_pri_respiratornyh_virusnyh_infekciyah_u_detey_Vliyaniye_lekarstvennyh_preparatov.
8. Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ, Мельникова ИМ. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2019;(17):83–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>. Mizernitskiy YuL, Dorovskaya NL, Melnikova IM. Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>.
9. Волков КС, Нисевич ЛЛ, Намазова-Баранова ЛС, Филянская ЕГ, Алексеева АА, Баранник ВА. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):112–116. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.566>. Volkov KS, Nisevich LL, Namazova-Baranova LS, Filyanskaya EG, Alekseeva AA, Barannik VA. Cough in Children: Diagnostics and Management. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):112–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.566>.
10. Шмелева НМ. Применение комбинированного мукоурекулатора Аскорил при заболеваниях органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2012;84(10):86–90. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31155/>. Shmeleva NM. Use of the mucoregulator ascoril for respiratory diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2012;84(10):86–90. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31155/>.
11. Сорока НД. Динамика кашлевого синдрома при острых респираторных инфекциях у детей. Подходы к терапии малопродуктивного неэффективного кашля. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(8):25–29. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Dinamika_kashlevogo_sindroma_pri_ostryh_respiratornyh_infekciyah_u_detey_Podhody_k_terapii_maloproduktivnogo_neeffektivnogo_kashlya/. Soroka ND. Dynamics of Cough Syndrome in Acute Respiratory Infections in Children. Approaches to the Treatment of Unproductive Ineffective Cough. *RMJ. Medical Review*. 2019;(8):25–29. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Dinamika_kashlevogo_sindroma_pri_ostryh_respiratornyh_infekciyah_u_detey_Podhody_k_terapii_maloproduktivnogo_neeffektivnogo_kashlya/.

- ru/articles/pediatriya/Dinamika_kashlevogo_sindroma_pri_ostroyh_respiratornyh_infekciyah_u_detey_Podhody_k_terapii_maloproduktivnogo_neeffektivnogo_kashlya/.
12. Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85–91. Phttps://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91.
 - Zaitsev AA, Okovity SV. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(12):85–91. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
 13. Зайцев АА, Оковитый СВ, Крюков ЕВ. *Кашель*. М.; 2015. 60 с.
 14. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):127–133. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003510>.
 15. Старостина ЛС, Малахов АВ. Фитотерапия проявлений респираторных инфекций у детей. Сироп исландского мха – новая опция лечения сухого кашля. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023;(3):148–152. <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202399>.
 - Starostina LS, Malakhov AB. Phytotherapy of respiratory infections in children: Iceland moss syrup as a new treatment for dry cough. A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2023;(3):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202399>.
 16. Поморцева ИВ, Михайлов ИБ. Патофизиологические и фармакологические концепции в лечении бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет*. 2022;16(19):79–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.
 - Pomortseva IV, Mikhailov IB. Pathophysiological and pharmacological concepts in the treatment of bronchopulmonary diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.
 17. Малахов АВ, Дронов ИА, Шахназарова МД. Эффективность и безопасность комбинированного препарата (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) для лечения острых респираторных инфекций у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прул)*. 2016;(1):65–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-kombinirovannogo-preparata-bromgeksin-gvayfenezin-salbutamol-dlya-lecheniya-ostryh-respiratornyh-viewer>.
 - Malakhov AV, Dronov IA, Shakhnazarova MD. Efficacy and safety of using combined medication (bromhexine + guaifenesin + salbutamol) for treating the acute respiratory infections in children. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2016;(1):65–69. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-kombinirovannogo-preparata-bromgeksin-gvayfenezin-salbutamol-dlya-lecheniya-ostryh-respiratornyh-viewer>.
 18. Клячкина ИЛ, Синопальников АИ. Фиксированные комбинации мукоактивных препаратов в программе лечения кашля. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):74–82. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
 - Klyachkina IL, Sinopalnikov AI. Fixed combinations of mucoactive drugs in the cough treatment program. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(1):74–82. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
 19. Блохин БМ, Лобушкова ИП, Рошина АК, Кузнецов АЮ, Мирзоев ТХ. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. *РМЖ*. 2015;23(3):169–173. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Diagnostika_taktika_i_metody_lecheniya_kashlya_u_detey/.
 - Blokhin BM, Lobashkova IP, Roschina AK, Kuznetsova AYU, Mirzoev TH. Diagnosis, tactics and methods of treatment of cough in children. *RMJ*. 2015;23(3):169–173. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Diagnostika_taktika_i_metody_lecheniya_kashlya_u_detey/.
 20. Оковитый СВ, Зайцев АА, Анисимова НА. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020;(10):6–10. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2020/10/15437711>.
 - Okovity SV, Zaitsev AA, Anisimova NA. Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs. *Lechaschi Vrach*. 2020;(10):6–10. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2020/10/15437711>.
 21. Зайцев АА. Острый бронхит: клинические рекомендации. *Медицинский совет*. 2020;(17):27–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>.
 - Zaitsev AA. Acute bronchitis: clinical guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>.
 22. Старостина ЛС. Место комбинированных мукоактивных препаратов в терапии острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):225–233. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-225-233>.
 - Starostina LS. The place of combined mucoactive drugs in the treatment of acute respiratory infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-1):225–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-225-233>.
 23. Зайцев АА, Лещенко ИВ, Есаулова НА, Викторова ИА. Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, по сравнению с комбинацией бромгексина/гвайфенезина/сальбутамала в фиксированных дозах при лечении продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):236–242. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202099>.
 - Zaitsev AA, Leshchenko IV, Esaulova NA, Viktorova IA. Evaluation of the Efficacy and Safety of a Combination Drug Containing Ambroxol, Guaifenesin, Levosalbutamol Versus a Fixed-dose Combination of Bromhexine/Guaifenesin/Salbutamol in the Treatment of Productive Cough in Adult Patients with Acute Bronchitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(3):236–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202099>.
 24. Савенкова МС, Окунева ИН, Душкин РВ. Выбор лекарственных препаратов и оценка эффективности лечения ОРВИ у детей и взрослых в период эпидемии COVID-19. *Поликлиника*. 2023;(5):16–23. Режим доступа: https://poliklin.ru/imagearticle/2023-5-1%20Terapevt/page%2016-23%20Poliklinika_5-1_Terapevt_2023.pdf.
 - Savenkova MS, Okuneva IN, Dushkin RV. Choice of medicines and evaluation of the effectiveness of treatment of acute respiratory viral infections in children and adults during the COVID-19 epidemic. *Poliklinika*. 2023;(5):16–23. (In Russ.) Available at: https://poliklin.ru/imagearticle/2023-5-1%20Terapevt/page%2016-23%20Poliklinika_5-1_Terapevt_2023.pdf.
 25. Поморцева ИВ, Михайлов ИБ. Патофизиологические и фармакологические концепции в лечении бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет*. 2022;16(19):79–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.
 - Pomortseva IV, Mikhailov IB. Pathophysiological and pharmacological concepts in the treatment of bronchopulmonary diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.
 26. Клячкина ИЛ. Раннее лечение простуды – профилактика постинфекционного кашля. *РМЖ*. 2016;24(16):1051–1058. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya.
 - Klyachkina IL. Early treatment of colds is the prevention of post-infectious cough. *RMJ*. 2016;24(16):1051–1058. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya.
 27. Геппе НА, Селиверстова НА, Браера ТТ, Утюшева МГ, Малышев ВС. Особенности комбинированной терапии острых респираторных заболеваний у детей с контролем функции легких методом бронхофонографии. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4(4):71–76. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2009/tom-4-nomer-4/10661>.
 - Geppe NA, Seliverstova NA, Braera TT, Yutyusheva MG, Malyshev VS. Features of combined therapy of acute respiratory diseases in children with lung function control by bronchophonography. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2009;4(4):71–76. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2009/tom-4-nomer-4/10661>.
 28. Дронов ИА, Шаталина СИ. Роль симптоматической терапии респираторных инфекций дыхательных путей у детей в предупреждении и преодолении лекарственной устойчивости микроорганизмов. *Фарматека*. 2017;(11):46–51. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35241>.
 - Dronov IA, Shatalina SI. The role of symptomatic therapy of respiratory tract infections in children in preventing and overcoming drug resistance of microorganisms. *Farimateka*. 2017;(11):46–51. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35241>.
 29. Княжеская НП, Боков ЕВ, Татарский АР. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ*. 2017;(11):46–51. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyy_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii.
 - Knyazheskaya NP, Bokov EV, Tatarsky AR. The combined drug Ascoril in the treatment of cough and bronchial obstruction. *RMJ*. 2017;(11):46–51. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyy_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii.
 30. Геппе НА, Колосова НГ, Денисова АР, Денисова ВД, Глухова МВ, Лиханов АВ. Подходы к терапии бронхиальной обструкции у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(5):68–73. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-68-73>.
 - Geppe NA, Kolosova NG, Denisova AR, Denisova VD, Glukhova MV, Likhonov AV. Principles of therapy of bronchial obstruction in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-68-73>.
 31. Albrecht HH, Dicpinigaitis PV, Guenin EP. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:31. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-68-73>.
 32. Syalov SA, Varsegov IS, Ulyanovskii NV, Lebedev AT, Kosyakov DS. Mucolytic Drugs Ambroxol and Bromhexine: Transformation under Aqueous Chlorination Conditions. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5214. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-68-73>.
 33. Зайцев АА, Лещенко ИВ. *Острый бронхит*. М.: Медконгресс. 2022. 84 с.
 34. Ключников СО. Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей. *РМЖ*. 2013;21(24):1193–1197. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_u_chasto_boleyuschih_detey_1/.
 - Klyuchnikov SO. Treatment of cough in acute respiratory viral infections in frequently ill children. *RMJ*. 2013;21(24):1193–1197. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_u_chasto_boleyuschih_detey_1/.

35. Синопальников АИ, Клячкина ИЛ. Муколитики и отхаркивающие средства. В: Чучалин АГ (ред.). *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания*. М.: Литтерра; 2004.
36. Балашова ЕД, Дементьева ГМ, Кушнарева МВ, Кузнецова ЛК, Витушко СА, Аксенов АН. Клиническая эффективность ингаляционной небулайзерной терапии салбутамолом в сочетании с будесонидом у новорожденных с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, протекающей с бронхообструктивным синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;53(1):31–36. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/klinicheskaya-effektivnost-ingalyatsionnoy-nebulayzernoy-terapii-salbutamolom-v-sochetanii-s-budesonidom-u-novorozhdennyh-s-ivl.pdf>. Balashova ED, Dementieva GM, Kushnareva MV, Kuznetsova LC, Vitushko SA, Aksenov AN. Clinical efficacy of inhaled nebulizer therapy with salbutamol in combination with budesonide in newborns with ventilator-associated pneumonia with bronchoobstructive syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;53(1):31–36. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/klinicheskaya-effektivnost-ingalyatsionnoy-nebulayzernoy-terapii-salbutamolom-v-sochetanii-s-budesonidom-u-novorozhdennyh-s-ivl.pdf>.
37. Сергиенко АВ, Ивашев МН. Фармакодинамический синергизм Аскорила. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;(11-1):38. Режим доступа: <https://expeducation.ru/article/view?id=8286>. Sergienko AV, Ivashev MN. Pharmacodynamic synergism of Ascoril. *International Journal of Experimental Education*. 2015;(11-1):38 (In Russ.) Available at: <https://expeducation.ru/article/view?id=8286>.
38. Геппе НА, Селиверстова НА, Утюшева МГ. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;(26):58–62. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/7bf/7bf6c3cd9cd6ea6445a001af1fe1c5ab.pdf>. Geppe NA, Seliverstova NA, Utyusheva MG. The use of combination therapy in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2011;(26):58–62. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/7bf/7bf6c3cd9cd6ea6445a001af1fe1c5ab.pdf>.

Информация об авторах:

Старостина Лада Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, педиатр, пульмонолог Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1; Starostina-ls@yandex.ru
Каржавина Лидия Ивановна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, педиатр, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; karzhavina.lida@mail.ru

Information about the authors:

Lada S. Starostina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases at the N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Pediatrician, Pulmonologist at the Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Starostina-ls@yandex.ru
Lydia I. Karzhavina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Pediatrician, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; karzhavina.lida@mail.ru

Частота и особенности аллергических заболеваний при экологической патологии

Е.В. Болотова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

А.В. Дудникова, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

В.В. Оноприев, <https://orcid.org/0000-0002-6676-5247>, onoprievvv@ksma.ru

Л.В. Батракова, <https://orcid.org/0000-0002-3688-6064>, batrakovalv@ksma.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. Изучение влияния токсикантов внешней среды на частоту аллергических заболеваний является значимой медико-социальной проблемой.

Цель. Изучить частоту и особенности аллергической патологии у пациентов с синдромом множественной химической чувствительности (МХЧ).

Материалы и методы. Проанкетированы при помощи опросника QEESI 468 амбулаторных пациентов, проходивших профилактический медицинский осмотр (мужчины – 232, средний возраст $34,2 \pm 9,3$ года и женщины – 236, средний возраст $42,9 \pm 13,8$ года). Статистическая обработка проведена с использованием статистической программы MedCalc.

Результаты. Частота МХЧ составила 211 человек (45,1%). Аллергические заболевания зарегистрированы у 21,0 % (102) пациентов: аллергический ринит – у 24 (44,4%), бронхиальная астма – у 13 (22,2%), пищевая аллергия – у 9 (16,6%), atopический дерматит – у 8 (14,8%) пациентов. Выявлены достоверные различия по субшкале влияния на жизнь у пациентов с бронхиальной астмой ($p = 0,01$), пищевой аллергией ($p = 0,01$), atopическим дерматитом ($p = 0,01$). Средние баллы по всем пунктам опросника у пациентов с МХЧ и аллергическими заболеваниями были значимо выше, чем у группы с изолированным синдромом МХЧ ($p = 0,01$). Среди пациентов с аллергией число женщин было достоверно выше (74,9% против 25,1%, $p = 0,01$), женщины чаще имели высокие баллы по каждой из трех субшкал по сравнению с мужчинами: 25% против 10% ($p = 0,001$) – по химической непереносимости, 29% против 10% ($p = 0,001$) – по тяжести симптомов и 22% против 5% ($p = 0,001$) – по влиянию на жизнь.

Выводы. У 25,6% пациентов с МХЧ имелись аллергические заболевания: бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, atopический дерматит. Выявлены достоверные различия по субшкале влияния на жизнь у пациентов с бронхиальной астмой, пищевой аллергией и atopическим дерматитом.

Ключевые слова: множественная химическая чувствительность, аллергический ринит, астма, пищевая аллергия, atopический дерматит

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научно-инновационного проекта № НИП-20.1/67.

Для цитирования: Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Оноприев ВВ, Батракова ЛВ. Частота и особенности аллергических заболеваний при экологической патологии. *Медицинский совет.* 2024;18(13):108–113. <https://doi.org/10.21518/ms2024-271>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The frequency and features of allergic diseases in environmental pathology

Elena V. Bolotova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Vladimir V. Onopriev, <https://orcid.org/0000-0002-6676-5247>, onoprievvv@ksma.ru

Lubov V. Batrakova, <https://orcid.org/0000-0002-3688-6064>, batrakovalv@ksma.ru

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. The study of the influence of environmental toxicants on the incidence of allergic diseases is a significant medical and social problem.

Aim. To study the frequency and characteristics of allergic pathology in patients with multiple chemical sensitivity syndrome (MCH).

Materials and methods. Using the QEESI questionnaire, 468 outpatients undergoing a preventive medical examination were surveyed (232 men, mean age 34.2 ± 9.3 years and 236 women, mean age 42.9 ± 13.8 years). Statistical processing was carried out using the statistical program MedCalc. The relationships and differences in the indicators were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The frequency of MCH was 211 people (45.1%). Allergic diseases were found in the study in 21.0% (102) of patients: allergic rhinitis in 24 (44.4%), asthma in 13 (22.2%), food allergy in 9 (16.6%), atopic dermatitis in 8 (14.8%) patients. Significant

differences in the subscale of the effect on life were revealed in patients with bronchial asthma ($p = 0.01$), food allergies ($p = 0.01$), atopic dermatitis ($p = 0.01$). The average scores on all points in patients with MCH and allergic diseases were significantly higher than in the group with isolated MCH syndrome ($p = 0.01$). Among patients with allergies, the number of women was significantly higher (74.9% vs. 25.1%, $p = 0.01$), women more often had high scores for each of the three subscales compared with men: 25% vs. 10% ($p = 0.001$) for chemical intolerance, 29% vs. 10% ($p = 0.001$) in terms of severity of symptoms and 22% versus 5% ($p = 0.001$) in terms of impact on life.

Conclusion. 25.6% of patients with HCV had allergic diseases: asthma, allergic rhinitis, food allergies, and atopic dermatitis. Significant differences in the subscale of life effects in patients with bronchial asthma, food allergies and atopic dermatitis were revealed.

Keywords: multiple chemical sensitivity, allergic rhinitis, asthma, food allergy, atopic dermatitis

Acknowledgments. The study conducted was financially supported by the Kuban Science Foundation under Research and Innovation Project No. NIP-20.1/67.

For citation: Bolotova EV, Dudnikova AV, Onopriev VV, Batrakova LV. The frequency and features of allergic diseases in environmental pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-271>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Повышение уровня жизни населения, как правило, связано с повышением антропогенной и техногенной нагрузки на природную среду, источником которой являются объекты промышленности, энергетики, транспорта, капитального строительства, агропромышленного комплекса и коммунального хозяйства, приводящие к загрязнению атмосферного воздуха, водных и земельных ресурсов [1]. В этой связи особенно актуальным является изучение влияния токсикантов внешней среды на организм человека. Множественная химическая чувствительность (МХЧ) является новой медицинской проблемой во всем мире. МХЧ – это клинический синдром, представляющий собой полиорганные и психологические симптомы, вызванные хроническим воздействием различных химических веществ в низких концентрациях [1, 2]. Несмотря на то что многие пациенты во всем мире страдают от МХЧ, диагноз остается спорным, поскольку клинические проявления МХЧ отличаются от прямой токсичности химических веществ [3]. Первоначальное воздействие высокой концентрации химического вещества-триггера является важным, но не решающим, и не все начальные симптомы МХЧ связаны с воздействием химических веществ в высоких концентрациях [4–6]. Механизмы развития МХЧ до конца не изучены. Согласно теории потери толерантности, вызванной токсикантами, различные виды химических веществ могут быть ответственны за появление симптомов МХЧ, т. к. первоначальное химическое воздействие вызывает потерю толерантности [7]. Механизмы со стороны центральной нервной системы могут быть задействованы у пациентов, предъявляющих жалобы на соматоформные симптомы, такие как синдром хронической усталости и фибромиалгия [8].

Несмотря на то что не существует международных диагностических критериев МХЧ, для его диагностики во всем мире наиболее часто используется опросник чувствительности к воздействию химических веществ в повседневной жизни и чувствительности к этим химическим веществам (опросник QEESI) [9]. Данный опросник валидирован во многих странах и успешно используется для

диагностики и изучения распространенности МХЧ [10, 11]. Несмотря на то что большинство людей подвергаются воздействию низких концентраций различных химических веществ в своей повседневной жизни, исследования распространенности и/или возможных факторов влияния МХЧ в нашей стране отсутствуют. В Краснодарском крае уровень загрязнения атмосферного воздуха вредными и загрязняющими веществами определяют объемы выбросов загрязняющих веществ от стационарных и передвижных источников¹. Техногенные изменения климата и глобальное потепление увеличивают продолжительность и интенсивность пыления растений в данном регионе [12]. Именно поэтому **целью** нашего исследования стало изучение частоты и особенностей аллергической патологии у пациентов с синдромом множественной химической чувствительности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в рамках проекта НИП 20.1/67, поддержанного Кубанским научным фондом. Целью проекта стала разработка информационной системы для сбора, хранения, анализа и представления количественных результатов клинических, физиологических, биохимических исследований, направленных на выявление действия распространенных экологических загрязнителей.

Наше исследование носит пилотный характер. Перед началом исследования проведена языковая валидация опросника QEESI экспертами КубГМУ (кафедра лингвистики). На пилотной выборке (37 человек) произведен расчет коэффициента α -Кронбаха (0,78). Полученная величина коэффициента α -Кронбаха сопоставима с данными, полученными для официальной версии опросника, и характеризует высокое внутреннее постоянство его русской версии, т. е. высокую точность получаемых результатов.

В нашем пилотном исследовании использован анализ по трем субшкалам QEESI (химическая непереносимость, тяжесть симптомов и влияние на повседневную жизнь):

¹ Министерство природных ресурсов Краснодарского края. Режим доступа: <https://mpr.krasnodar.ru/ob-okruzhayushchey-srede/o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy/ezhgodnyy-doklad-o-sostoyanii-prirodopolzovaniya-i-okhrane-okruzhayushchey-sredy-krasnodarskogo-kra?ysclid=luggp0bs0mn283865381>.

1) шкала химической непереносимости, состоящая из десяти структурно различных классов химических веществ, которым пациенты с синдромом МХЧ часто приписывают свои симптомы: выхлопы дизельных или газовых двигателей (продукты сгорания нефтехимической продукции), табачный дым, инсектициды (пестициды), пары бензина (топливо), краски или разбавители для красок (растворители), чистящие средства, такие как дезинфицирующие средства или отбеливатель (структурно разнообразные очищающие вещества), отдушки, свежая смола или асфальт (полимерные ароматические соединения), лак для ногтей, жидкость для снятия лака или лак для волос, новая мебель, ковры (ароматизатор/растворитель), мягкие пластиковые занавески для душа или салон новых автомобилей (растворители, пластификаторы, формальдегид); 2) шкала тяжести симптомов, отражающая жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата, дыхательных путей/слизистых оболочек, сердца/грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, когнитивные, аффективные, нервно-мышечные, кожные, мочеполовые и другие симптомы; 3) шкала воздействия на повседневную жизнь, включающая оценку отрицательного влияния химической или пищевой гиперчувствительности на каждый из десяти аспектов жизни человека: питание, способность работать или посещать школу, выбор домашней обстановки, выбор одежды, умение водить машину или путешествовать, выбор средств личной гигиены, таких как косметика или дезодоранты, способность находиться среди других и получать удовольствие от общественной деятельности, выбор хобби или отдыха, отношения с супругом и семьей и способность выполнять домашние дела. Каждый пункт анализируемых шкал включает рейтинговую шкалу от 0 до 10 баллов, суммируемую для получения общего балла от 0 до 100. Авторами шкалы QEESI были определены критерии для трех уровней оценки симптомов: низкий (0–19 баллов), средний (20–39 баллов) и высокий (40–100 баллов) [9, 10].

В рамках исследования были протестированы 468 пациентов (мужчины – 232, средний возраст $34,2 \pm 9,3$ года и женщины – 236, средний возраст $42,9 \pm 13,8$ года), проходивших профилактический медицинский осмотр в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ с февраля по апрель 2023 г. При наличии сопутствующих заболеваний пациенты были направлены на консультацию к профильным специалистам. Посредством разработанной нами программы данные собирались телеметрически через смартфоны, а затем экспортировались в электронную таблицу Excel.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на обработку персональных данных, участие в исследовании, медицинское вмешательство. На заседании Независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России №126 от 05.10.2023 одобрен протокол исследования.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы MedCalc. Оценку статистической значимости различий двух или нескольких

относительных показателей (частот, долей) проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Показатели представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) 25 и 75 перцентиля при непараметрическом. Связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

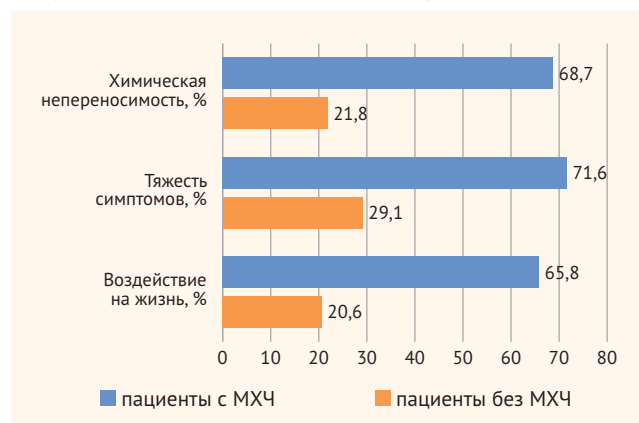
Доля обследованных, у которых сумма баллов превысила порог в 40 баллов, составила 211 человек (45,1%), из которых 98 (46,4%) достигли или превысили пороговое значение в любых двух из трех субшкал. Пациенты с МХЧ имели достоверно более высокие показатели по субшкалам химической непереносимости (68,7% против 21,8%, $p = 0,001$), тяжести симптомов (71,6% против 29,1%, $p < 0,001$) и влияния на жизнь (65,8% против 20,6%, $p < 0,001$), чем в группе без МХЧ (*рис.*).

Гендерные различия не достигли статистической значимости среди пациентов исследования по субшкалам химической непереносимости (43% и 24% соответственно, $p = 0,114$) или тяжести симптомов (60% и 59% соответственно, $p = 0,575$), но женщины чаще имели высокие баллы по субшкале воздействия на жизнь (57% и 29% соответственно, $p = 0,033$).

В целом по выборке 381 (81,4%) пациент отметили свой статус как работающие, 81 (17,3%) – как временно безработные (студенты, женщины в декретном отпуске и т. д.), 6 (1,3%) – постоянно не работали. Статистических различий в результатах QEESI между работающими и неработающими не было: по шкале химической непереносимости 22% против 24% ($p = 0,268$), шкале тяжести симптомов – 25% против 34% ($p = 0,112$) и шкале воздействия на жизнь – 19% против 24% ($p = 0,349$) соответственно. Различия в результатах по субшкалам анкеты QEESI между работающими пациентами без МХЧ и пациентами с МХЧ были недостоверны: по шкале химической

● **Рисунок.** Результаты тестирования по QEESI ($n = 468$)

● **Figure.** The results of the QEESI testing ($n = 468$)



непереносимости – 14% против 23% ($p = 0,268$), по шкале тяжести симптомов – 15% против 23% ($p = 0,112$) и шкале воздействия на жизнь – 19% против 21% ($p = 0,381$) соответственно.

Аллергические заболевания встречались в исследовании у 21,0 % (102) пациентов в целом по выборке. Среди пациентов с МХЧ частота аллергических заболеваний составила 25,6% (54 пациента), среди пациентов без МХЧ – 17,5% (48). Средние баллы по всем пунктам у пациентов с МХЧ и аллергическими заболеваниями были значительно выше, чем у группы с изолированным синдромом МХЧ ($p = 0,01$) (табл. 1). Частота синдрома МХЧ без учета пациентов с аллергическими заболеваниями составила 32,3%. Частота аллергических заболеваний была выше среди пациентов с МХЧ по сравнению с пациентами без МХЧ, однако различия не были статистически значимыми (25,6% vs 17,5%, $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,069$).

Среди аллергических заболеваний зарегистрированы: аллергический ринит – у 24 (44,4%), астма – у 13 (22,2%), пищевая аллергия – у 9 (16,6%), контактный дерматит – у 8 (14,8%) пациентов. Статистически значимых различий

при сравнении результатов по субшкалам «химическая непереносимость» и «тяжесть симптомов» между пациентами с этими заболеваниями получено не было. Выявлены достоверные различия по субшкале влияния на жизнь у пациентов с бронхиальной астмой ($p = 0,01$), пищевой аллергией ($p = 0,01$), атопическим дерматитом ($p = 0,01$) (табл. 2).

Среди пациентов с аллергией число женщин было достоверно выше (74,9% против 25,1%, $p = 0,01$), женщины чаще имели высокие баллы по каждой из трех субшкал по сравнению с мужчинами: 25% против 10% ($p = 0,001$) – по химической непереносимости, 29% против 10% ($p = 0,001$) – по тяжести симптомов и 22% против 5% ($p = 0,001$) – по влиянию на жизнь.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота МХЧ в настоящем исследовании составила 45,1%. В ряде других исследований, где использовалась анкета QEESI, частота составила 20,3% – в США и 21,7% – в Корее [13, 14]. В исследованиях с использованием других диагностических критериев сообщалось

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

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

Показатели	Группы			p
	Всего 468 пациентов			
	Пациенты с МХЧ (n = 211)		Группа 3, пациенты без МХЧ (n = 257)	
	Группа 1, пациенты с синдромом МХЧ (n = 157)	Группа 2, пациенты с синдромом МХЧ и аллергическими заболеваниями (n = 54)		
Средние баллы по всем шкалам QESSI, M(SD)	46,6 (6,7)	53,4 (9,9)	18,3 (5,9)	*0,57 **0,002 ***0,001
Средние баллы по шкале химической непереносимости опросника QESSI, M (SD)	48,4 (9,1)	63,1 (9,7)	23,3 (5,1)	*0,07 **0,01
Баллы по шкале тяжести симптомов опросника QESSI, M (SD)	43,3 (3,1)	73,3 (9,8)	21,3 (4,1)	*0,06 **0,01
Баллы воздействия на повседневную жизнь опросника QESSI, M (SD)	42,2 (8,2)	67,1 (8,5)	19,3 (2,9)	*0,07 **0,01
Мужчины, абс. (%)	62 (39,5)	14 (25,9)	156 (60,7)	0,001
Женщины абс. (%)	95 (60,5)	40 (74,1)	101 (39,3)	0,04
Возраст, лет, M (SD)	37,3 (7,9)	39,1(8,7)	38,9 (8,9)	0,07

Примечание: *достоверность различий между 1-й и 2-й группами; **достоверность различий между 2-й и 3-й группами; ***достоверность различий между 1-й и 3-й группами.

● **Таблица 2.** Анализ полученных данных по субшкалам анкеты QEESI у пациентов с аллергическими заболеваниями

● **Table 2.** Analysis of the obtained data for the subscales of the QEESI questionnaire in patients with allergic diseases

Субшкала QEESI	Заболевания											
	Бронхиальная астма (n = 13)		p	Аллергический ринит (n = 24)		p	Атопический дерматит (n = 8)		p	Пищевая аллергия (n = 9)		p
	Симптомы МХЧ	есть, %		нет, %	есть, %		нет, %	есть, %		нет, %	есть, %	
Химическая непереносимость	53,8	46,2	0,81	54,1	45,8	0,98	62,5	37,5	0,6	44,4	55,6	0,6
Тяжесть симптомов	61,4	38,6	0,61	50	50	1,0	50	50	1,0	66,7	33,3	0,5
Влияние на жизнь	69,2	30,7	0,01	62,5	37,5	0,54	75	25	0,01	77,8	22,2	0,01

о распространенности 15,9, 12,5 и 11,2% – в США, а также о распространенности 9% в Германии [15–17]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в Соединенных Штатах и Японии распространенность МХЧ составляет от 8 до 33%, в Австралии – 15,9%, Финляндии и Дании – до 15,8%, а при анализе в отдельных когортах достигает 39% у лиц трудоспособного возраста, подвергающихся воздействию повышенной влажности на рабочем месте (исследование SAMDAW 2021 [16, 18, 19]. Отмечается, что за последнее десятилетие распространенность диагностированного синдрома МХЧ в США увеличилась более чем на 300% [17].

Известно, что МХЧ и аллергические заболевания связаны друг с другом, и эти ассоциации были зарегистрированы в исследованиях зарубежных авторов [18–20]. В нашем исследовании средние баллы по шкале QESSI у пациентов с МХЧ и аллергией были выше, чем в группе с изолированной МХЧ, также зафиксировано ее большее влияние на жизнь. Одно из возможных объяснений заключается в том, что восприятие химического воздействия у пациентов с аллергией было выше, чем у участников без аллергии. В целом симптомы аллергического заболевания дыхательных путей могут усугубиться, когда пациенты подвергаются воздействию холодного и сухого воздуха, загрязнителей воздуха и химических веществ окружающей среды. Летучие органические соединения и фталаты являются хорошо известными химическими раздражителями у пациентов с бронхиальной астмой [21].

У пациентов с МХЧ часто могут наблюдаться полиорганные и психологические симптомы. Кроме того, общие соматические симптомы, на которые они жалуются,

включают симптомы со стороны центральной нервной системы (например, головную боль, усталость и когнитивный дефицит), скелетно-мышечные, желудочно-кишечные и дерматологические симптомы [22, 23]. Поскольку не существует универсальных диагностических критериев или тестов для выявления МХЧ, пациенты с такими жалобами могут быть направлены к врачу-аллергологу.

Наше исследование имело ограниченную статистическую мощность из-за небольшого числа участников. Необходимы дальнейшие исследования для получения репрезентативных эпидемиологических данных о распространенности МХЧ на уровне регионов страны, уточнения механизмов и взаимосвязи между аллергическим заболеванием и МХЧ.

ВЫВОДЫ

1) Частота синдрома МХЧ, по данным анкетирования, составила 45,5%, из которых у 25,6% имелись аллергические заболевания.

2) Среди аллергических заболеваний регистрировались астма (22,2%), аллергический ринит (44,4%), пищевая аллергия (16,6%), контактный дерматит (14,8%).

3) Выявлены достоверные различия по субшкале влияния на жизнь у пациентов с бронхиальной астмой ($p = 0,01$), пищевой аллергией ($p = 0,01$), atopическим дерматитом ($p = 0,01$).



Поступила / Received 08.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2024

Принята в печать / Accepted 28.06.2024

Список литературы / References

- Andersson L, Claeson A-S, Dantoft TM, Skovbjerg S, Lind N, Nordin S. Chemosensory perception, symptoms and autonomic responses during chemical exposure in multiple chemical sensitivity. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;89(1):79–88. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1053-y>.
- Haanes JV, Nordin S, Hillert L, Withöft M, van Kamp I, van Thriel C, Van den Bergh O. "Symptoms associated with environmental factors" (SAEF) – Towards a paradigm shift regarding "idiopathic environmental intolerance" and related phenomena. *J Psychosom Res*. 2020;131:109955. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.109955>.
- Baliatsas C, van Kamp I, Swart W, Hooiveld M, Yzermans J. Noise sensitivity: Symptoms, health status, illness behavior and co-occurring environmental sensitivities. *Environ Res*. 2016;150:8–13. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.029>.
- Karvala K, Sainio M, Palmquist E, Claeson A-S, Nyback M-H, Nordin S. Building-Related Environmental Intolerance and Associated Health in the General Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):2047. <https://doi.org/10.3390/ijerph15092047>.
- Hetherington L, Battershill J. Review of evidence for a toxicological mechanism of idiopathic environmental intolerance. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(1):3–17. <https://doi.org/10.1177/0960327112457189>.
- Schmiedchen K, Driessen S, Oftedal G. Methodological limitations in experimental studies on symptom development in individuals with idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) – A systematic review. *Environ Health*. 2019;18:88. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0519-x>.
- Dantoft TM, Skovbjerg S, Andersson L, Claeson A-S, Lind N, Nordin S, Brix S. Inflammatory Mediator Profiling of n-butanol Exposed Upper Airways in Individuals with Multiple Chemical Sensitivity. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0143534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143534>.
- Miller CS, Prihoda TJ. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): A standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health*. 1999;15(3-4):370–385. <https://doi.org/10.1177/074823379901500311>.
- Claeson A-S, Gouveia-Figueira S, Häggström J, Fowler CJ, Nording ML. Levels of oxylipins, endocannabinoids and related lipids in plasma before and after low-level exposure to acrolein in healthy individuals and individuals with chemical intolerance. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2017;121:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.06.004>.
- Viziano A, Micarelli A, Pasquantonio G, Della Morte D, Alessandrini M. Perspectives on multisensory perception disruption in idiopathic environmental intolerance: A systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91(8):923–935. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1346-z>.
- Tran MTD, Skovbjerg S, Arendt-Nielsen L, Christensen KB, Elberling J. A randomised, placebo-controlled trial of transcranial pulsed electromagnetic fields in patients with multiple chemical sensitivity. *Acta Neuropsychiatr*. 2016;29(5):267–277. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.51>.
- Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Шульженко ЛВ. Актуальность применения биологической терапии у пациентов с характерным для юга России спектром сенсibilизации. *Астма и аллергия*. 2023;1(1):25–29. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/25-29_AA1_23.pdf.
- Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Шульженко ЛВ. The relevance of the use of biological therapy in patients with a sensitization spectrum characteristic of the south of Russia. *Asthma and Allergies* 2023;1(1):25–29. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/25-29_AA1_23.pdf.
- Damiani G, Alessandrini M, Caccamo D, Cormano A, Guzzi G, Mazzatenta A et al. Italian expert consensus on clinical and therapeutic management of multiple chemical sensitivity (MCS). *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11294. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111294>.
- Viziano A, Micarelli A, Pasquantonio G, Della-Morte D, Alessandrini M. Perspectives on Multisensory perception disruption in idiopathic environmental intolerance: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;91(8):923–935. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1346-z>.
- Hojo S, Mizukoshi A, Azuma K, Okumura J, Mizuki M, Miyata M. New criteria for multiple chemical sensitivity based on the Quick Environmental exposure and sensitivity inventory developed in response to rapid changes in ongoing chemical exposures among Japanese. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0215144. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215144>.

16. Nynäs P, Vilpas S, Kankare E, Karjalainen J, Lehtimäki L, Numminen J et al. Multiple Chemical Sensitivity in Patients Exposed to Moisture Damage at Work and in General Working-Age Population-The SAMDAW Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12296. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312296>.
17. Lu X, Hisada A, Anai A, Nakashita C, Masuda S, Fujiwara Y et al. Study of the correlation between multiple chemical sensitivity and personality using the quick environmental exposure sensitivity inventory questionnaire and the temperament and character inventory. *J Occup Environ Med*. 2020;62(7):348–354. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001899>.
18. Steinemann A. National Prevalence and Effects of Multiple Chemical Sensitivities. *J Occup Environ Med*. 2018;60(3):e152–e156. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001272>.
19. Karvala K, Sainio M, Palmquist E, Nyback M, Nordin S. Prevalence of various environmental intolerances in a swedish and finnish general population. *Environ Res*. 2018;161:220–228. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.014>.
20. Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H et al. Chemical intolerance: Involvement of brain function and networks after exposure to extrinsic stimuli perceived as hazardous. *Environ Health Prev Med*. 2019;24(1):61. <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0816-6>.
21. Nordin S. Mechanisms underlying nontoxic indoor air health problems: A review. *Int J Hyg Environ Health*. 2020;226:113489. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113489>.
22. Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. Multiple Chemical Sensitivity Syndrome (MCS) – Suggestions for an extension of the US MCS-case definition. *Int J Hyg Environ Health*. 2005;208(3):141–151. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2005.01.017>.
23. Palmer RF, Jaén CR, Perales RB, Rincon R, Forster JN, Miller CS. Three questions for identifying chemically intolerant individuals in clinical and epidemiological populations: The Brief Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (BREESI). *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0238296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238296>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Болотова**
 Концепция и дизайн исследования – **В.В. Оноприев**
 Написание текста – **А.В. Дудникова**
 Сбор и обработка материала – **А.В. Дудникова, Л.В. Батракова**
 Обзор литературы – **А.В. Дудникова**
 Анализ материала – **Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, В.В. Оноприев, Л.В. Батракова**
 Статистическая обработка – **А.В. Дудникова**
 Редактирование – **Е.В. Болотова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Болотова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Bolotova**
 Study concept and design – **Vladimir V. Onopriev**
 Text development – **Anna V. Dudnikova**
 Collection and processing of material – **Anna V. Dudnikova, Lubov V. Batrakova**
 Literature review – **Anna V. Dudnikova**
 Material analysis – **Elena V. Bolotova, Anna V. Dudnikova, Vladimir V. Onopriev, Lubov V. Batrakova**
 Statistical processing – **Anna V. Dudnikova**
 Editing – **Elena V. Bolotova**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Bolotova**

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:

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; SPIN-код: 4412-3236; bolotowa_e@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна, к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; SPIN-код: 7480-1992; avdudnikova@yandex.ru

Оноприев Владимир Владимирович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, начальник научно-организационного управления, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; SPIN-код: 5631-6667; onoprievvv@ksma.ru

Батракова Любовь Викторовна, старший преподаватель кафедры профильных гигиенических дисциплин, эпидемиологии и общей гигиены, инженер по планированию научно-исследовательских работ I категории научно-организационного управления, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; SPIN-код: 4412-3236; batrakovalv@ksma.ru

Information about the authors:

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy No. 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova, Cand. Sci. (Med.), General Practitioner of the Highest Qualification Category of the Clinic, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; avdudnikova@yandex.ru

Vladimir V. Onopriev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Functional Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Head of the Scientific and Organizational Department, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; onoprievvv@ksma.ru

Lubov V. Batrakova, Senior Lecturer at the Department of Specialized Hygienic Disciplines, Epidemiology and General Hygiene, Research Planning Engineer of the I Category of Scientific and Organizational Management, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; batrakovalv@ksma.ru

Семаглутид: воздействие на пищевое поведение

В.В. Горбань, К.А. Арзуманян, М.Ю. Костюлина, Д.А. Михайленко, И.С. Хвостикова[✉], Irina.khvastikova@mail.ru, Е.Д. Шкоркина
Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. Препараты из группы агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 первоначально предполагалось использовать для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Однако при их применении был отмечен эффект заметного снижения массы тела, что расширило список показаний, и сейчас данные препараты назначают лицам с ожирением независимо от наличия сахарного диабета. На российском рынке Семавик (семаглутид) зарекомендовал себя как эффективное средство лечения ожирения.

Цель. Оценить влияние семаглутида на пищевое поведение в процессе снижения массы тела.

Материалы и методы. Поиск литературных источников проводился по базам данных PubMed и Google Scholar. Отбор публикаций проводился по принципу открытого свободного доступа, по анализу аннотаций и оценке релевантности.

Результаты. Для обзора было отобрано 35 статей: 7 русскоязычных и 28 иностранных источников. Данные подавляющего большинства публикаций показывают, что семаглутид для снижения массы тела назначается в дозе 0,5–2,4 мг в неделю подкожно – курсом до 68 нед. В альтернативных случаях препарат принимают перорально. Максимальное снижение массы тела составляло 9,6–17,4% от исходной массы тела. Наиболее частыми осложнениями были желудочно-кишечные расстройства, но лишь для небольшого числа пациентов они стали поводом отказаться от продолжения терапии. В испытаниях препарата отмечается сокращение суммарной калорийности питания при отсутствии внешних ограничений в пище.

Выводы. Назначение семаглутида сопровождается усилением самоконтроля при приеме пищи. Самоконтроль распространяется не только на питание, но и на употребление алкоголя. Примерно половина пациентов указывает на повышение качества жизни. Активация метаболизма, по всей видимости, связана со снижением инсулинорезистентности, увеличением концентрации инсулина, влиянием на эффекты кортизола и воздействием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось.

Ключевые слова: ожирение, диабет, переедание, семаглутид, глюкагоноподобный пептид-1

Для цитирования: Горбань ВВ, Арзуманян КА, Костюлина МЮ, Михайленко ДА, Хвостикова ИС, Шкоркина ЕД. Семаглутид: воздействие на пищевое поведение. *Медицинский совет.* 2024;18(13):115–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-268>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Semaglutide: effects on eating behavior

Vitaly V. Gorban, Kamilla A. Arzumanyan, Margarita Yu. Kostyulina, Dmitry A. Mikhaylenko,
Irina S. Khvastikova[✉], Irina.khvastikova@mail.ru, Ekaterina D. Shkorkina
Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Drugs from the group of glucagon-like peptide-1 receptor agonists were originally intended to be used to treat patients with type 2 diabetes mellitus. However, with their use, a noticeable weight loss effect was noted, which expanded the list of indications and currently these drugs are prescribed to obese individuals, regardless of the presence of diabetes mellitus. On the Russian market, semavik (semaglutide) has established itself as an effective treatment for obesity.

Aim. To assess the effect of semaglutide on eating behavior in the process of weight loss.

Materials and methods. The literature search was carried out using the PubMed and Google Scholar databases. The selection of publications was carried out according to the principle of open free access, analysis of abstracts and assessment of relevance.

Results. A total of 35 articles were selected for review: 7 Russian-language articles and 28 foreign sources. Data from the vast majority of publications show that semavik for weight loss is prescribed at a dose of 0.5–2.4 mg per week subcutaneously for a course of up to 68 weeks. In alternative cases, the drug is taken orally. The maximum weight loss was 9.6–17.4% of initial body weight. The most common manifestation of complications was gastrointestinal disorders, but only for a small number of patients did they become a reason to refuse to continue therapy. In trials of the drug, a reduction in the total calorie intake was noted in the absence of external dietary restrictions.

Conclusion. The prescription of semavik is accompanied by increased self-control when eating. Self-control extends not only to food, but also to drinking alcohol. Approximately half of patients indicate an improved quality of life. Activation of metabolism appears to be associated with a decrease in insulin resistance, an increase in insulin concentrations, an effect on the effects of cortisol, and an effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Keywords: obesity, diabetes, overeating, semaglutide, glucagon-like peptide-1

For citation: Gorban VV, Arzumanyan KA, Kostyulina MYu, Mikhaylenko DA, Khvastikova IS, Shkorkina ED. Semaglutide: effects on eating behavior. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-268>.

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

ВВЕДЕНИЕ

К алиментарным нарушениям относят патологию с избыточным или недостаточным по калорийности потреблением пищи, а также с существенным отклонением пищевого рациона от сбалансированной диеты. Одной из наиболее распространенных причин переизбытка служит психогенная (компульсивная, гиперфагическая) реакция на стресс, известное расстройство приема пищи, приводящее к избыточному питанию, увеличению массы тела и ожирению. Ситуация может усугубляться имеющимися обменными нарушениями. Лечение психогенного переизбытка в основном находится в компетенции двух специалистов: психиатров (в легких случаях психологов) и диетологов. Необходим анализ условий или триггерного механизма, запускающего переизбыток. Часто проблему пытаются решить путем замещения – увеличения числа других видов удовольствия, подвижными играми, активацией социальной жизни и т. д. Если ожирение происходит на фоне стресса, то возможно назначение антидепрессантов и препаратов для похудения. В последние годы для лечения ожирения нередко назначают семаглутид, который укорачивает периоды переизбытка и способствует снижению массы тела [1]. Из-за санкционного режима импортный семаглутид (оземпик) на российском рынке был замещен препаратом Семавик (действующее вещество – семаглутид, ГЕРОФАРМ, Россия). Сравнительное клиническое исследование препарата Семавик и импортного семаглутида показало их биологическую эквивалентность и безопасность российского аналога [2].

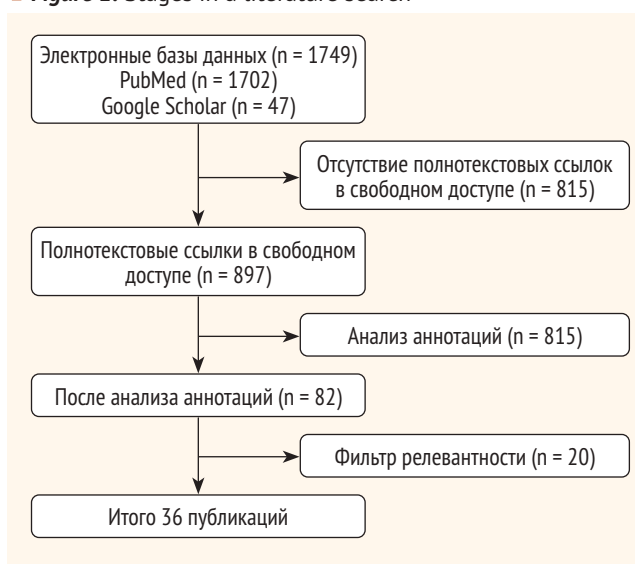
Целью настоящей работы стало исследование действия семаглутида на организм и поведение человека, проходящего курс снижения массы тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для написания обзора был проведен поиск литературы в базах данных PubMed и Google Scholar. Использовали поисковые фразы «семавик», «оземпик» и «ozempic». Основные этапы поиска представлены на рис. 1.

В конечном итоге в список литературы вошло 35 источников: 7 русскоязычных и 28 англоязычных публикаций.

● **Рисунок 1.** Этапы поиска литературных источников
● **Figure 1.** Stages in a literature search



РЕЗУЛЬТАТЫ

Из всех отобранных публикаций 36 источников представляли собственные клинические исследования (включая ретроспективные обсервационные) и работы с использованием животных моделей. Остальные источники являлись обзорными статьями, обобщающими основные закономерности, связанные с использованием семаглутида, как препарата для снижения массы тела.

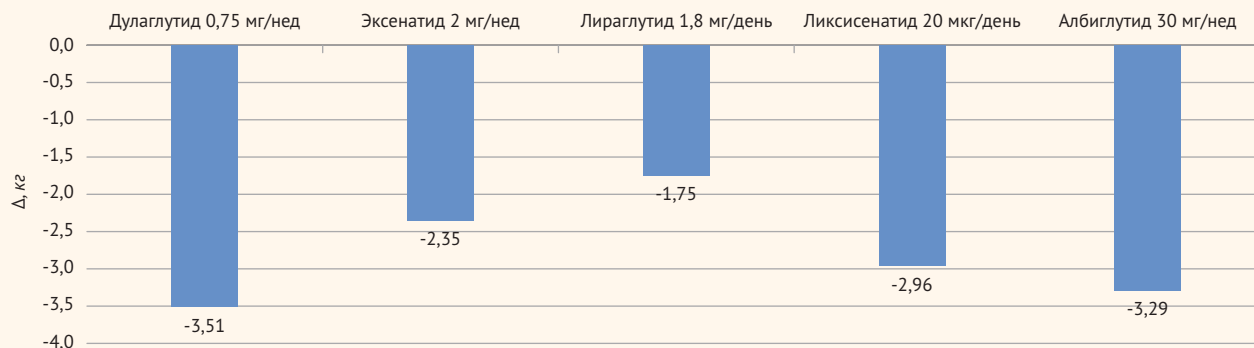
Характеристика препарата семаглутид

Семаглутид является аналогом естественного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) человека с выраженной структурной (94%) гомологией. Модификация молекулы препарата позволяет использовать его 1 раз в неделю в виде инъекций. Препарат семаглутид эффективнее других аналогов ГПП-1 в отношении нормализации массы тела у пациентов с диабетом (рис. 2) [3].

Препараты агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) являются приоритетными в лечении пациентов с избыточной массой тела на фоне СД. Ассоциация ADA (American Diabetes Association) актуализирует роль арГПП-1

● **Рисунок 2.** Разница в динамике снижения массы тела (кг) при приеме семаглутида (1 мг в неделю) и других арГПП-1 в сочетании с пероральными сахаропонижающими препаратами в конце лечения [3]

● **Figure 2.** Difference in weight loss changes (kg) while taking semaglutide (1 mg per week) and other GLP-1 receptor antagonists combined with oral sugar-lowering agents at the end of treatment [3]



в лечении рассматриваемой группы пациентов, наряду с медикаментозной терапией и психологической поддержкой. Увеличение концентрации ГПП-1 под влиянием арГПП-1 приводит к подавлению аппетита, уменьшению общего объема и частоты приемов пищи [4]. Семаглутид имеет низкую молекулярную массу: это позволяет ему проникать в мозг и участвовать в регуляции аппетита и насыщении [3].

Влияние семаглутида на снижение массы тела

В основе лечения ожирения лежит коррекция образа жизни, связанная с нормализацией пищевого рациона и увеличением физической активности. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев этого недостаточно для достижения явных результатов и пациенту назначают лекарственную терапию. В РФ зарегистрированы такие препараты для лечения ожирения, как лираглутид, сибутрамин, редуксин (метформин + сибутрамин), орлистат [5]. В США функционирует наиболее обширный рынок фармацевтических средств для снижения массы тела. Управление по пищевым и лекарственным продуктам (FDA) к настоящему моменту разрешило к применению ряд препаратов для похудения, включая орлистат, фентермин/топирамат, налтрексон/бупропион и арГПП-1 лираглутид и семаглутид. Последний получил одобрение FDA в 2021 г. Результаты программы клинических испытаний III фазы STEP (The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) продемонстрировали, что семаглутид способствует клинически значимой потере массы тела у лиц с ожирением в сравнении с плацебо [6].

В настоящее время получено большое число доказательств снижения массы тела у пациентов, хотя изначально предполагалось, что препарат будет использоваться как гипогликемический агент. Семаглутид демонстрирует гораздо более высокую гипогликемическую активность по сравнению с другими аналогами (лираглутид, дулаглутид, эксенатид и др.). При добавлении к терапии базальным инсулином и пероральным сахаропонижающим препаратами инъекционного семаглутида в дозе 0,5 мг отмечался заметно лучший контроль гликемии и снижение уровня HbA_{1c}, чем в сочетании с другими препаратами группы арГПП-1. В дозе 1,0 мг семаглутид превосходил все препараты из группы арГПП-1 по уровню контроля гликемии [3].

Лечение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) семаглутидом с метформином на протяжении 16 нед. приводило к уменьшению массы тела в среднем с $87,3 \pm 1,2$ кг до $79,8 \pm 0,9$ кг, окружности талии – с 87 ± 2 см до $82 \pm 1,2$ см [7]. Снижение общей массы тела и массы жировой ткани включает механизм активации сигнала насыщения и уменьшения влияния голода, а также усиление контроля приема пищи и снижение тяги к пище (и особенно к жирной пище). Предположительно, за счет уменьшения массы тела возрастает инсулинорезистентность [8, с. 171–178].

В исследовании J. Blundell et al. анализировались эффекты 12-недельного лечения семаглутидом подкожно 1 раз в неделю с увеличением дозы до 1,0 мг у лиц ($n = 30$) с ожирением. После стандартного завтрака инъекция семаглутида (по сравнению с плацебо) приводила к приему

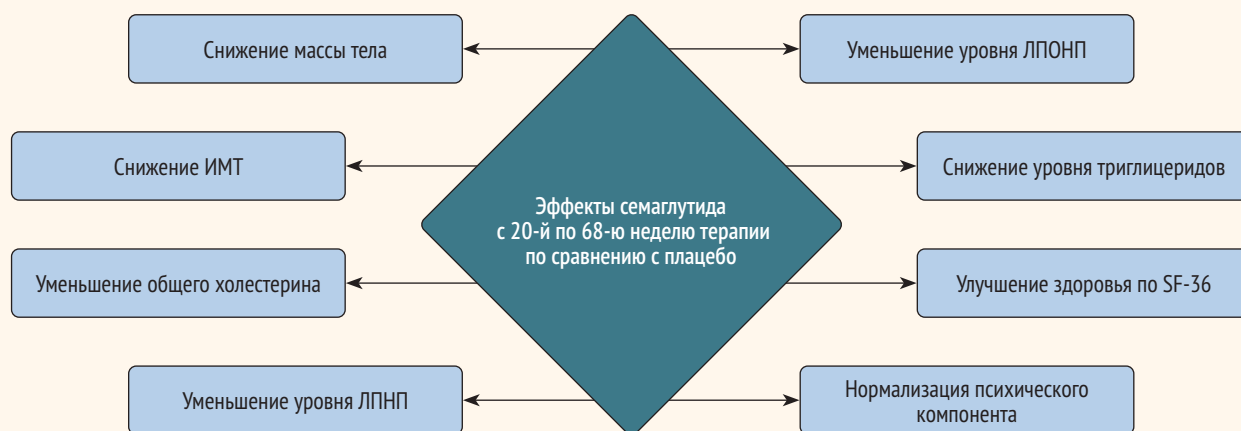
меньшего числа пищевых калорий во время обеда при отсутствии ограничений в пище (-1255 кДж; $p < 0,0001$), во время ужина ($p = 0,0401$) и перекусов ($p = 0,0034$). Это способствовало снижению энергоемкости пищи на 24% при отсутствии ограничений в диете (-3036 кДж, или 725 ккал; $p < 0,0001$). Введение семаглутида было связано с меньшим чувством голода и тяги к еде, лучшим контролем над приемом пищи и меньшим предпочтением продуктов с высоким содержанием жиров [9].

Семаглутид в дозе 2,4 мг последовательно демонстрировал клинически значимое снижение массы тела во всех исследованиях STEP 3 (эффект лечения семаглутидом у лиц с ожирением, $n = 611$), а долгосрочная эффективность и безопасность были подтверждены на срок до 2 лет [10]. IIIa-фаза клинической программы STEP заключалась в проверке эффекта семаглутида на этапе длительной терапии (2,4 мг в неделю) для продолжительного снижения массы тела у лиц с ожирением. Исследование проводилось в течение 68 нед. с участием 902 человек с ИМТ выше 30 кг/м^2 . Снижение массы тела с 20-й по 68-ю нед. составило $-7,9\%$ против $+6,9\%$ в группе плацебо ($p < 0,001$). Окружность талии уменьшилась в среднем на 9,7 см (рис. 3) [11]. В обзоре N. Bergman et al. показано, что назначение семаглутида в дозе 2,4 мг связано со средней потерей массы тела на 14,9–17,4% у лиц с избыточной массой тела или ожирением (без диабета) от исходного уровня до 68 нед. [12].

В программе STEP1 ($n = 1961$) оценивали последствия отмены семаглутида (2,4 мг в неделю, 68 нед.) для массы тела пациентов. Сразу после окончания курса введения препарата снижение массы тела в группе семаглутида и плацебо составило, соответственно, $-17,6\%$ и $-2,0\%$. К 120-й нед. потерянный вес восстановился на 11,6% и 1,9% соответственно, что привело к чистым потерям массы тела в $-5,6\%$ и $-0,1\%$ [13]. В IIIb-фазе программы STEP ($n = 338$) сравнивали эффекты семаглутида (1,7–2,4 мг в неделю) и лираглутида (3 мг в день) в течение 68-недельной терапии у 338 пациентов с избыточной массой тела или ожирением. К лечению добавлялись диета и физические нагрузки. Среднее изменение массы тела по сравнению с исходным составило $-15,8\%$ при приеме семаглутида против $-6,4\%$ при приеме лираглутида. При этом нежелательные желудочно-кишечные явления отмечались у 84,1% в группе семаглутида и у 82,7% – в группе лираглутида [14].

STEP 1, 3 и 4 представляют собой 3-ю фазу 68-недельных двойных слепых рандомизированных многоцентровых многонациональных исследований с разным дизайном. В STEP 1 и 3 участники были рандомизированы (2:1) на прием семаглутида 2,4 мг подкожно один раз в неделю или плацебо, а также изменение образа жизни (STEP 1) или интенсивную поведенческую терапию (STEP 3) в течение 68 нед. В STEP 4 участники меняли образ жизни на протяжении всего исследования и первоначально получали семаглутид подкожно в течение 20-недельного вводного периода. Участники, достигшие поддерживающей дозы 2,4 мг к 16-й нед. и продолжающие получать ее на 20-й нед., были рандомизированы (2:1) для продолжения

- **Рисунок 3.** Основные достоверные ($p < 0,05$) эффекты семаглутида в сравнении с плацебо с 20-й по 68-ю нед. терапии [11]
 ● **Figure 3.** Primary significant ($p < 0.05$) effects of semaglutide vs placebo from week 20 to week 68 on therapy [11]



приема семаглутида или перехода на плацебо с 20-й по 68-ю нед. с последующим наблюдением в течение 7 нед. По результатам III фазы испытаний семаглутида в программе STEP (STEP 1, 3 и 4, $n = 3375$) значительно больше участников с исходным преддиабетом имели нормогликемию на 68-й нед. при приеме семаглутида по сравнению с плацебо (шаг 1 – 84,1% vs 47,8%; шаг 3 – 89,5% vs 55,0%; шаг 4 – 89,8% vs 70,4%, $p < 0,0001$). Меньшее количество участников с исходной нормогликемией имело преддиабет на 68-й нед. при приеме семаглутида по сравнению с плацебо (шаг 1 – 2,9% vs 10,9%; шаг 3 – 3,2% vs 5,8%; шаг 4 – 1,1% vs 5%) [15]. Семаглутид (2,4 мг в неделю) оказался эффективным для снижения массы тела у подростков ($n = 201$) с ИМТ ≥ 95 процентиля и избыточным весом ≥ 85 процентиля. Препарат вызвал значительное снижение массы тела (-16,1% vs 0,6% в группе плацебо) к концу 68-й нед. тестирования [16]. Прием семаглутида характеризовался большей частотой нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (62% и 42%).

Семаглутид оказался эффективным как в виде инъекций, так и при пероральном применении. Подкожное введение семаглутида снижало массу тела больше, чем все протестированные аналоги, тогда как пероральный семаглутид снижал массу тела больше, чем ситаглиптин и лираглутид, и в такой же степени, как эмпаглифлозин [17].

При отсутствии эффекта (или недостаточном эффекте) от бариатрической хирургии показано назначение семаглутида ($64,7 \pm 47,6$ мес.), который приводил к относительной потере массы тела на $10,3 \pm 5,5\%$ через полгода от начала терапии [18]. Сравнение долгосрочных эффектов бариатрической хирургии и приема семаглутида показало, что в первом случае наблюдалась более высокая эффективность в снижении массы тела и лечении осложнений, вызванных ожирением, таких как диабет. Тем не менее бариатрическая хирургия является инвазивным методом и несет высокий риск осложнений [19].

Показано, что через 3 мес. после курса семаглутида масса телесного жира, массовый процент жира и масса скелетных мышц снизились. При этом процент скелетных мышц не изменился [20]. На животных моделях было

показано, что семаглутид значительно снижает массу тела и накопленный внутримышечный жир, способствует синтезу мышечного белка, увеличивает относительную долю скелетных мышц, улучшает мышечную функцию, повышая метаболизм мышц [21].

Назначение семаглутида улучшает постпрандиальный метаболизм глюкозы и липидов, а также замедляет опорожнение желудка. Последнее обстоятельство может отодвигать по времени следующий прием пищи и/или делать следующий прием менее калорийным. Кривая концентрации постпрандиальной глюкозы (0–5 ч) была значительно ниже в группе семаглутида по сравнению с плацебо (расчетный коэффициент = 0,71, $p < 0,0001$). Аналогичная картина наблюдалась для концентрации постпрандиального глюкагона, улучшался липидный профиль [22]. Нормализация уровня глюкозы, в свою очередь, может снижать концентрацию в крови инсулина, способствующего синтезу липидов. Таким образом, опосредованно осуществляется нормализующее воздействие на массу тела.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании были получены схожие выводы. Прием семаглутида привел к снижению постпрандиальных уровней глюкозы (-1,34 ммоль/л), инсулина (-921 пмоль ч/л), С-пептида (-1,42 нмоль ч/л) [23]. Частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме семаглутида (2,4 мг) была выше, чем в группе плацебо, чаще всего наблюдались тошнота (43,9% vs 16,1%); диарея (29,7% vs 15,9%); рвота (24,5% vs 6,3%) и запор (24,2% vs 11,1%). Тяжелые формы нежелательных явлений встречались только в 1,9% случаев. От приема семаглутида отказались 4,3% пациентов [24].

Возможности управления пищевым поведением с помощью семаглутида

Каждый человек характеризуется собственной характерной реакцией на стресс (копинг-стратегией). Еда может быть одним из способов снижения остроты проблемы, регулируя эмоциональную сферу. Пищевым поведением называют ценностное отношение к пище, ее приему, а также стереотип питания в обычной жизни и на фоне стресса. Для людей с нарушением пищевого поведения

в структуре копинг-стратегий доминируют бегство и дистанцирование, т. е. преобладает отрицание проблемы, отвлекаясь от нее едой [25]. В связи с этим привлекательной перспективой представляется использование лекарственных препаратов для изменения пищевого поведения.

На животных моделях было показано, что семаглутид способен менять пищевое поведение, уменьшая потребность в пище и вызывая потерю массы тела без снижения энергозатрат. Семаглутид напрямую проникал в ствол мозга, ядро перегородки, гипоталамус, но не мог преодолеть гематоэнцефалический барьер. Препарат взаимодействовал с мозгом через околожелудочковые структуры и несколько участков, примыкающих к желудочкам. Семаглутид индуцировал центральную активацию гена *c-Fos* в 10 областях мозга (включая задний мозг, на который непосредственно воздействует семаглутид) и вторичные области без прямого взаимодействия с рецептором ГПП-1 (латеральное парабрахияльное ядро). Активация *c-Fos* приводит к прекращению приема пищи, контролируемому нейронами в латеральном парабрахияльном ядре. Кроме того, повышалась регуляция пролактин-рилизинг-гормона и тирозингидроксизалы (участвует в синтезе катехоламинов) в постермной области. Вероятно, семаглутид снижает массу тела за счет прямого взаимодействия с различными популяциями рецепторов к ГПП-1 и влияния на активность нервных путей, участвующих в приеме пищи, вознаграждении и расходе энергии. Предположительно, семаглутид может влиять на потребление пищи как гедонистическими, так и гомеостатическими путями [26].

Эффект воздействия арГПП-1 не до конца изучен. Значительную роль играет L-популяция энтероэндокринных клеток (ЭЭК), способная вырабатывать ГПП-1. Все гормоны, продуцируемые ЭЭК, передают сигнал от кишечника к мозгу и стимулируют рецепторы, расположенные в околожелудочковых ядрах мозга (не блокируемые гематоэнцефалическим барьером). Влияние ГПП-1 на потребление пищи требует работы интактного блуждающего нерва. Нокдаун и нокаут рецепторов ГПП-1 показывают, что эффекты ГПП-1, контролирующие уровень глюкозы, зависят от экспрессии рецепторов к ГПП-1 в периферических нейронах. Люди, подвергшиеся стволовой ваготомии, не реагируют на арГПП-1 снижением потребления пищи, опорожнением желудка, секрецией глюкагона или увеличением секреции инсулина поджелудочной железы [27].

В исследовании M. Friedrichsen et al. изучалось влияние семаглутида (2,4 мг 1 раз в неделю, 20 нед.) на пищевое поведение 72 взрослых пациентов с ожирением. Для оценки аппетита участников использовали анкеты по контролю питания (CoEQ), а потребление энергии измеряли во время обеда «вволю» без каких-либо внешних ограничений в пище. Результаты исследования показали, что потребление энергии «вволю» было на 35% ниже в группе семаглутида, чем при приеме плацебо (1736 vs 2676 кДж, $p < 0,0001$). Семаглутид уменьшал чувство голода и потребность в пище, увеличивал чувство сытости по сравнению с плацебо, улучшал пищевой контроль ($p < 0,02$) [28].

Пероральная форма семаглутида также эффективно влияла на пищевое поведение. В двойном слепом

плацебо-контролируемом исследовании 15 пациентов с СД2 получали перорально семаглутид 3–14 мг (постепенное повышение дозы) один раз в день 12 нед. После стандартного завтрака потребление энергии было ниже на 38,9% при пероральном применении семаглутида, чем в группе плацебо (-5096 кДж, $p = 0,0001$). После завтрака, богатого жирами, в группе семаглутида отмечались меньшая тяга к еде и лучший контроль над приемом пищи. Снижение массы тела у принимающих семаглутид составило в среднем 2,7 кг (vs 0,1 кг в группе плацебо). Прием семаглутида приводил к общему увеличению сытости, к улучшению контроля над приемом пищи [29].

Семаглутид способен уменьшать когнитивную дисфункцию и оказывать нейропротекторное действие [30]. Улучшение когнитивных свойств под влиянием семаглутида способно объяснять усиление пищевого контроля.

Анализ содержания 12 136 комментариев к препаратам группы арГПП-1 (в т. ч. к препарату семаглутид) на 3 интернет-сайтах показал, что большинство представленных совпадений касались проблем, связанных со сном (в т. ч. бессонницей), тревогой, депрессией, и проблемами психического здоровья в целом. После начала приема препарата потеря массы тела была связана либо с заметным улучшением, либо ухудшением настроения, увеличением/снижением тревожности/бессонницы и с лучшим контролем над рядом зависимостей [31].

Существует мнение о том, что препараты арГПП-1 являются антидепрессантами. Возможно, значительное снижение массы тела само по себе оказывает антидепрессивное действие [32]. Кроме того, арГПП-1 могут нивелировать действие гормона стресса кортизола, который снижает секрецию ГПП-1 в L-клетках кишечника [33]. Это может приводить к дополнительному антидепрессивному действию. Вероятно, арГПП-1 способны влиять на систему дофаминавого вознаграждения и снижают тягу к еде и алкоголю [34].

Кроме потери массы тела на 9,6–17,4% на протяжении 68-недельного курса терапии, семаглутид вызывал улучшение кардиометаболических и психосоциальных показателей. Семаглутид в сочетании с поведенческой терапией вызвал большую потерю массы тела (-16%), чем в группе плацебо ($-5,7\%$), где проводилась только поведенческая терапия [35]. Такой результат может быть обусловлен лучшей модуляцией пищевого поведения под влиянием инъекций препарата. Также отмечалось, что семаглутид повышает качество жизни у 40–50% пациентов [36].

ОБСУЖДЕНИЕ

Для людей с нарушением пищевого поведения в структуре копинг-стратегий доминируют бегство и дистанцирование, т. е. преобладает отрицание проблемы, отвлекаясь от нее едой [25]. В связи с этим одним из подходов к лечению может стать переключение внимания с еды на другие виды удовольствий. Тем не менее в сложных случаях прибегают к лекарственной терапии ожирения.

Анализ данных литературных источников показывает, что семаглутид является актуальным препаратом в лечении ожирения. Помимо потери массы тела на 9,6–17,4%

от исходной величины после 68-недельной терапии, семаглутид положительно влияет на кардиометаболические и психосоциальные показатели [35]. У пациентов с ожирением, принимающих семаглутид, наблюдалось уменьшение влияния голода [8], уменьшение объема и частоты приемов пищи [4]. При приеме семаглутида пациенты отмечают усиление самоконтроля не только в отношении пищи, но и в отношении вредных привычек [34]. Таким образом, имеет место усиление самоконтроля вообще, а не только лишь самоконтроля, связанного с пищей. Вероятно, на энергетическое ограничение влияет система дофаминавого вознаграждения, которую активирует семаглутид. Кроме того, семаглутид способен нейтрализовать некоторые эффекты кортизола, который часто запускает патогенез ожирения [33]. Немаловажным результатом приема семаглутида является улучшение качества жизни у большинства пациентов, что может быть связано с потерей массы тела.

Препарат семаглутид оказался эффективным как при подкожных инъекциях, так и при пероральном применении. Преимущество семаглутида заключалось в том, что препарат вызывает снижение массы тела преимущественно за счет жировой ткани, в то время как мышцы не затрагивались. Попутно наблюдалось улучшение функции мышц за счет активации синтеза мышечного белка и локального метаболизма [21].

Выводы

В заключение мы пришли к следующим выводам:

1) 68-недельный курс инъекций семаглутида (0,5–2,4 мг/нед) приводит к снижению массы тела на 9,6–17,4% от исходной величины;

2) семаглутид действует подобно естественному глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1) человека и способствует активации в 10 областях мозга гена c-Fos, который приводит к прекращению приема пищи, контролируемому нейронами в латеральном парабрахимальном ядре;

3) в основе действия семаглутида лежат не только метаболические влияния, но и изменение пищевого поведения, проявляющиеся в ускорении насыщения, уменьшении частоты приема пищи, снижении общей калорийности пищи без внешних ограничений.

Таким образом, семаглутид (Семавик) является многообещающим препаратом для снижения массы тела, исследования его эффективности все еще продолжаются. Обнаружены существенные метаболические изменения, возникающие под влиянием данного препарата, включая нормализацию жирового и углеводного обмена, улучшение структуры тела, снижение удельного веса жировой ткани.

Поступила / Received 06.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2024

Принята в печать / Accepted 14.06.2024



Список литературы / References

1. Тычинин НВ, Кинешов ЕО. Алиментарные биокорректоры в повседневной пище. В: *Продовольственная безопасность: научное, кадровое и информационное обеспечение: сборник научных статей и докладов VIII Международной научно-практической конференции ВГУИТ. Воронеж, 16–18 декабря 2021 года*. Воронеж: Воронежский государственный университет инженерных технологий; 2022. С. 275–279. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/guvmf>.
2. Демидова ТЮ, Титова ВВ, Скуридина ДВ. Преимущества агонистов глюкагоноподобного пептида в свете профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(4):18–25. <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-4-23>. Demidova TYu, Titova VV, Skuridina DV. Advantages of glucagon-like peptide agonists in the light of prevention of cardiovascular and renal complications. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(4):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-4-23>.
3. Карпов ЮА, Старостина ЕГ. Семаглутид (Оземпик) с точки зрения эндокринолога и кардиолога: возможности аналогов глюкагоноподобного пептида-1 далеко не исчерпаны. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2019;4(3):3–19. Режим доступа: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=4&issueid=482&artid=5986>. Karpov YuA, Starostina EG. Semaglutide (Ozempic) from the point of view of an endocrinologist and cardiologist: the possibilities of analogues of glucagon-like peptide-1 are far from exhausted. *Atmosphere. Cardiology News*. 2019;4(3):3–19. (In Russ.) Available at: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=4&issueid=482&artid=5986>.
4. Аметов АС. Комплексная метаболическая протекции как современная стратегия управления сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология: новости, мнение, обучение*. 2021;10(2):93–104. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-93-104>. Ametov AS, Tsygankova OV. Complex metabolic protection as a modern strategy for the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):93–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-93-104>.
5. Аметов АС, Галиева МА, Оздемирова КР. Современные возможности терапии пациентов с ожирением и избыточной массой тела в условиях новой реальности. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2023;12(2):41–46. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-2-41-46>. Ametov AS, Galieva MA, Ozdemirova KR. Modern possibilities of therapy for obese and overweight patients in the new reality. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2023;12(2):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-2-41-46>.
6. Шабутдинова ОР, Даутов АР, Самков АА, Кононенко АВ, Саргалиев АФ, Давлетшин АР и др. Семаглутид – эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследования SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(3):68–82. <https://doi.org/10.14341/probl13197>. Shabutdinova OR, Dautov AR, Samkov AA, Kononenko AV, Sargaliev AF, Davletshin AR et al. Semaglutide – effectiveness in weight loss and side effects when used according to studies by SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(3):68–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13197>.
7. Медведева ЕВ. Семаглутид и его влияние на сердечно-сосудистую систему у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением в реальной клинической практике. *Атеросклероз*. 2021;17(3):64–66. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-3-64-66>. Medvedev EV. Semaglutide and its effect on the cardiovascular system in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity in real clinical practice. *Atherosclerosis*. 2021;17(3):64–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-3-64-66>.
8. Завырылина ПН, Денисова СВ, Береговых СВ, Третьяк ВМ, Халахин ВВ, Шоева СА. Сравнительная характеристика побочных эффектов медикаментозной терапии ожирения. В: Федорова ЮС, Халахин ВВ (ред.). *Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы: материалы II Международной научно-практической конференции. Часть 1. Кемерово, 20–30 ноября 2022 г.* Кемерово: КеМГМУ; 2022. С. 171–178. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sdlnmq>.
9. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpested JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1242–1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>.
10. Fornes A, Huff J, Pritchard RI, Godfrey M. Once-Weekly Semaglutide for Weight Management: A Clinical Review. *J Pharm Technol*. 2022;38(4):239–246. <https://doi.org/10.1177/87551225221092681>.
11. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414–1425. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>.

12. Bergmann NC, Davies MJ, Lingway I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(1):18–35. <https://doi.org/10.1111/dom.14863>.
13. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(8):1553–1564. <https://doi.org/10.1111/dom.14725>.
14. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Soring R et al. STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(2):138–150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>.
15. Perreault L, Davies M, Frias JP, Laursen PN, Lingway I, Machineni S et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care.* 2022;45(10):2396–2405. <https://doi.org/10.2337/dc21-1785>.
16. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2245–2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208601>.
17. Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:645617. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645617>.
18. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhofer SM et al. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery – a Retrospective Analysis. *Obes Surg.* 2022;32(10):3280–3288. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06211-9>.
19. Klair N, Patel U, Saxena A, Patel D, Ayesha IE, Monson NR, Ramphall S. What Is Best for Weight Loss? A Comparative Review of the Safety and Efficacy of Bariatric Surgery Versus Glucagon-Like Peptide-1 Analogue. *Cureus.* 2023;15(9):e46197. <https://doi.org/10.7759/cureus.46197>.
20. Ozeki Y, Masaki T, Kamata A, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M et al. The Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist Semaglutide on Body Composition in Elderly Obese Diabetic Patients: A Pilot Study. *Medicines (Basel).* 2022;9(9):47. <https://doi.org/10.3390/medicines9090047>.
21. Ren Q, Chen S, Chen X, Niu S, Yue L, Pan X et al. An Effective Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Semaglutide, Improves Sarcopenic Obesity in Obese Mice by Modulating Skeletal Muscle Metabolism. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:3723–3735. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S381546>.
22. Dahl K, Brooks A, Almazedi F, Hoff ST, Boschini C, Baekdal TA. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(7):1594–1603. <https://doi.org/10.1111/dom.14373>.
23. Hjersted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):610–619. <https://doi.org/10.1111/dom.13120>.
24. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingway I et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(1):94–105. <https://doi.org/10.1111/dom.14551>.
25. Ким КВ. Взаимосвязь типов пищевого поведения и копинг-стратегий личности. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Педагогика. Психология. Философия.* 2021;4(4):113–117. Режим доступа: <https://www.ppfsvf.ru/jour/article/view/145>. Kim KV. The relationship between eating behavior types and personality coping strategies. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Series: Pedagogics. Psychology. Philosophy.* 2021;4(4):113–117. (In Russ.) Available at: <https://www.ppfsvf.ru/jour/article/view/145>.
26. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Ronne J, Alanentalo T, Baquero AF et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5(6):e133429. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429>.
27. Barton JR, Londregan AK, Alexander TD, Entezari AA, Covarrubias M, Waldman SA. et al. Enterendocrine cell regulation of the gut-brain axis. *Front Neurosci.* 2023;17:1272955. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1272955>.
28. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):754–762. <https://doi.org/10.1111/dom.14280>.
29. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Baekdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):581–588. <https://doi.org/10.1111/dom.14255>.
30. Wang L, Ding J, Zhu C, Guo B, Yang W, He W et al. Semaglutide attenuates seizure severity and ameliorates cognitive dysfunction by blocking the NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in pentylenetetrazole-kindled mice. *Int J Mol Med.* 2021;48(6):219. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5052>.
31. Arillotta D, Floresta G, Guirguis A, Corkery JM, Catalani V, Martinotti G et al. GLP-1 Receptor Agonists and Related Mental Health Issues; Insights from a Range of Social Media Platforms Using a Mixed-Methods Approach. *Brain Sci.* 2023;13(11):1503. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111503>.
32. Cooper DH, Ramachandra R, Ceban F, Di Vincenzo JD, Rhee TG, Mansur RB et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists as a protective factor for incident depression in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2023;164:80–89. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.041>.
33. Kuckuck S, van der Valk ES, Scheurink AJW, Voorn B, Lier AM, Visser JA et al. Glucocorticoids, stress and eating: The mediating role of appetite-regulating hormones. *Obes. Rev.* 2023;24:e13539. <https://doi.org/10.1111/obr.13539>.
34. Chuong V, Farokhnia M, Khom S, Pince CL, Elving SK, Vlkolinsky R et al. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight.* 2023;8(12):e170671. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.170671>.
35. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Clinical Insight on Semaglutide for Chronic Weight Management in Adults: Patient Selection and Special Considerations. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:4449–4461. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S365416>.
36. Ojeniran M, Dube B, Paige A, Ton J, Lindblad AJ. Semaglutide for weight loss. *Can Fam Physician.* 2021;67(11):842. <https://doi.org/10.46747/cfp.6711842>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Горбань, К.А. Арзуманян, И.С. Хвостикова

Концепция и дизайн исследования – В.В. Горбань, К.А. Арзуманян, И.С. Хвостикова

Написание текста – В.В. Горбань, К.А. Арзуманян, М.Ю. Костюлина, Д.А. Михайленко, И.С. Хвостикова, Е.Д. Шкоркина

Сбор и обработка материала – В.В. Горбань, К.А. Арзуманян, М.Ю. Костюлина, Д.А. Михайленко, И.С. Хвостикова, Е.Д. Шкоркина

Обзор литературы – К.А. Арзуманян, М.Ю. Костюлина, Д.А. Михайленко, И.С. Хвостикова, Е.Д. Шкоркина

Анализ материала – В.В. Горбань, К.А. Арзуманян, М.Ю. Костюлина, Д.А. Михайленко, И.С. Хвостикова, Е.Д. Шкоркина

Редактирование – В.В. Горбань, К.А. Арзуманян, М.Ю. Костюлина, Д.А. Михайленко, Е.Д. Шкоркина

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Горбань

Contribution of authors:

Concept of the article – Vitaly V. Gorban, Kamilla A. Arzumanyan, Irina S. Khvostikova

Study concept and design – Vitaly V. Gorban, Kamilla A. Arzumanyan, Margarita Yu. Kostyulina

Text development – Vitaly V. Gorban, Kamilla A. Arzumanyan, Margarita Yu. Kostyulina, Dmitry A. Mikhaylenko, Irina S. Khvostikova, Ekaterina D. Shkorkina

Collection and processing of material – Vitaly V. Gorban, Kamilla A. Arzumanyan, Margarita Yu. Kostyulina, Dmitry A. Mikhaylenko, Irina S. Khvostikova, Ekaterina D. Shkorkina

Literature review – Kamilla A. Arzumanyan, Margarita Yu. Kostyulina, Dmitry A. Mikhaylenko, Irina S. Khvostikova, Ekaterina D. Shkorkina

Material analysis – Vitaly V. Gorban, Kamilla A. Arzumanyan, Margarita Yu. Kostyulina, Dmitry A. Mikhaylenko, Irina S. Khvostikova, Ekaterina D. Shkorkina

Editing – Vitaly V. Gorban, Kamilla A. Arzumanyan, Margarita Yu. Kostyulina, Dmitry A. Mikhaylenko, Ekaterina D. Shkorkina

Approval of the final version of the article – Vitaly V. Gorban

Информация об авторах:

Горбань Виталий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/000-0001-8665-6796>; SPIN-код: 6305-6187; gorbanvv@mail.ru

Арзуманян Камилла Артемовна, студент лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8739-6340>; SPIN-код: 4987-1460; arzumanyan.kamilla@mail.ru

Костюлина Маргарита Юрьевна, студент педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0009-0006-8167-6601>; kostyulina00@mail.ru

Михайленко Дмитрий Александрович, студент лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0009-0009-9797-0890>; mihaylenko.dima00@mail.ru

Хвостикова Ирина Сергеевна, студент лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0009-0005-9679-7791>; Irina.khvastikova@mail.ru

Шкоркина Екатерина Дмитриевна, студент педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0009-0008-8296-2604>; keatshshk@icloud.com

Information about authors:

Vitaly V. Gorban, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy with a course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>; gorbanvv@mail.ru

Kamilla A. Arzumanyan, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8739-6340>; SPIN-код: 4987-1460; arzumanyan.kamilla@mail.ru

Margarita Yu. Kostyulina, Student of the Pediatric Faculty, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-8167-6601>; kostyulina00@mail.ru

Dmitry A. Mikhaylenko, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9797-0890>; mihaylenko.dima00@mail.ru

Irina S. Khvastikova, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-9679-7791>; Irina.khvastikova@mail.ru

Ekaterina D. Shkorkina, Student of the Pediatric Faculty, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8296-2604>; keatshshk@icloud.com

Применение упадацитиниба у ребенка с рефрактерным течением язвенного колита

А.С. Потапов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>, potapov@nczd.ru

А.Е. Пушкарева², <https://orcid.org/0000-0002-0661-2556>, annpushka1243@mail.ru

А.В. Винокурова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3977-0657>, vinokurova.av@nczd.ru

М.О. Прохоренкова², <https://orcid.org/0000-0002-1198-0396>, mo.ostrovskaya@gmail.com

А.Е. Красновидова², <https://orcid.org/0000-0003-0250-343x>, krasnovidova_a_e@staff.sechenov.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

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

Резюме

Упадацитиниб – селективный ингибитор янус-киназ, относящийся к группе таргетных иммуносупрессоров или селективных иммунодепрессантов, который стал новой стратегией при иммуноопосредованных заболеваниях. Ранее в литературе встречались в основном клинические примеры и исследования на взрослых пациентах с воспалительными заболеваниями кишечника, в педиатрической практике данный опыт крайне мал. Препарат зарегистрирован на территории России для лечения язвенного колита и болезни Крона у взрослых. Применение у детей все еще остается off-label из-за отсутствия рандомизированных исследований. В представленном клиническом случае данный препарат назначался мальчику 15 лет при рефрактерном течении язвенного колита, который ранее потерял ответ на ингибитор фактора некроза опухоли. Терапия ведолизумабом и тофацитинибом также не была успешной. Учитывая предыдущий неудачный опыт, ребенку с рефрактерным течением язвенного колита был назначен упадацитиниб в дозе 45 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед., далее предлагалось переходить на поддерживающую дозировку – 15 мг 1 раз в сутки. Без системного применения глюкокортикоидов у пациента сохранялись жалобы, клинико-лабораторные и эндоскопические изменения, но на терапии упадацитинибом мальчик смог от них отказаться. Данный пример демонстрирует положительную динамику по данным клинической, лабораторной и эндоскопической картины на фоне применения селективного ингибитора янус-киназ. Все больше клинических примеров с применением ингибиторов янус-киназ демонстрируют необходимость проведения клинических исследований в педиатрической группе пациентов с рефрактерным течением воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, ингибитор янус-киназ, таргетные иммуносупрессоры, селективные иммунодепрессанты, малые молекулы, биологическая терапия, упадацитиниб

Для цитирования: Потапов АС, Пушкарева АЕ, Винокурова АВ, Прохоренкова МО, Красновидова АЕ. Применение упадацитиниба у ребенка с рефрактерным течением язвенного колита. *Медицинский совет*. 2024;18(13):124–129. <https://doi.org/10.21518/ms2024-281>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of upadacitinib in a child with refractory ulcerative colitis

Alexander S. Potapov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>, potapov@nczd.ru

Anna E. Pushkareva², <https://orcid.org/0000-0002-0661-2556>, annpushka1243@mail.ru

Anna V. Vinokurova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3977-0657>, vinokurova.av@nczd.ru

Marina O. Prokhorenkova², <https://orcid.org/0000-0002-1198-0396>, mo.ostrovskaya@gmail.com

Anastasia E. Krasnovidova², <https://orcid.org/0000-0003-0250-343X>, krasnovidova_a_e@staff.sechenov.ru

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Upadacitinib is a selective Janus kinase inhibitor that belongs to the group of targeted immunosuppressors or selective immunosuppressants, has emerged as a new strategy for immune-mediated diseases. Previously, clinical cases and studies on adult patients with inflammatory bowel disease were mostly found in the literature; in paediatric practice, this experience is very limited. Use in children is still off-label due to the lack of randomized trials. In the presented clinical case, this drug was prescribed to a 15-year-old boy for a refractory course of ulcerative colitis that had previously lost response to anti-TNF, therapy with vedolizumab and tofacitinib was also failed. Given the unsuccessful previous treatment experience, a child with refractory ulcerative colitis was prescribed upadacitinib. The drug was prescribed at a dose of 45 mg once a day for 8 weeks, then it was suggested to switch to a maintenance dose of 15 mg once a day. Without systemic glucocorticosteroid use, the patient's

complaints, clinical, laboratory, and endoscopic changes persisted, but on upadacitinib therapy the boy was able to discontinue glucocorticosteroid. This example illustrates the positive dynamics according to clinical, laboratory and endoscopic data on the background of selective inhibitor of Janus kinases. A growing number of clinical cases using Janus kinase inhibitors show the need for clinical trials in a pediatric group of patients with refractory inflammatory bowel disease.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Janus kinase inhibitor, targeted immunosuppressants, selective immunosuppressants, small molecules, biological therapy, upadacitinib

For citation: Potapov AS, Pushkareva AE, Vinokurova AV, Prokhorenkova MO, Krasnovidova AE. Use of upadacitinib in a child with refractory ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-281>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Целью современного фармакологического лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является достижение и поддержание ремиссии, хотя она достигается не у всех пациентов [1]. В терапии язвенного колита (ЯК) применяются 5-аминосалицилаты, системные или топические стероиды, иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, меркаптопурин и циклоспорин), а также генно-инженерные биологические препараты и малые молекулы (таргетные иммуносупрессоры или селективные иммунодепрессанты) [2]. За последние 20 лет появление препаратов моноклональных антител стало инновацией в лечении ВЗК. Было установлено, что фактор некроза опухоли (ФНО) является одним из ключевых цитокинов, инициирующих и поддерживающих воспаление кишечника при ВЗК, а ингибиторы ФНО были признаны биологическими препаратами первой линии для лечения умеренного и тяжелого ЯК. В настоящее время в клинической практике при ЯК у детей доступны два типа анти-ФНО-препаратов – инфликсимаб и адалимумаб, связывающиеся с растворимыми и мембранно-прикрепленными ФНО в иммунных клетках [3]. Эти моноклональные антитела доказали высокую эффективность в клиническом лечении ЯК путем блокирования и нейтрализации активности ФНО.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, инфликсимаб и адалимумаб считаются первой линией терапии при непрерывном или гормонозависимом течении ЯК и болезни Крона у детей. Также рекомендовано переходить на терапию адалимумабом при потере ответа на инфликсимаб у данных пациентов. Несмотря на высокую эффективность анти-ФНО-агентов, примерно у 1/3 пациентов не наблюдается улучшения клинических признаков или симптомов после индукционной фазы, что определяется как первичный неответ [4]. Кроме того, вторичная потеря ответа, определяемая как возникновение и ухудшение симптомов, может произойти во время поддерживающей терапии у пациентов с предшествующей ремиссией. Это может привести к повышению дозировок и сокращению интервалов введения или прекращению приема препарата у 1/2 пациентов из-за отсутствия эффекта от проводимого лечения [5].

При недостаточной эффективности, несмотря на оптимизацию терапии, или при развитии побочных эффектов применяются препараты второго ряда с другими механизмами действия. Ведолизумаб, гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1, является первым биологическим препаратом, обладающим селективным действием на кишечник. Он ингибирует интегрин $\alpha 4\beta 7$ – гликопротеин

клеточной поверхности, в разной степени экспрессируемый на циркулирующих В- и Т-лимфоцитах, тем самым препятствуя перемещению лимфоцитов из кровеносных сосудов в кишечник [6]. Ведолизумаб широко используется во взрослой практике, а в педиатрической остается off-label и применяется в основном при первичном отсутствии ответа или его потере на анти-ФНО-препараты. Данные об эффективности и безопасности ведолизумаба у детей накапливаются, и, несмотря на отсутствие регистрации препарата для применения у детей, опубликовано значительное количество работ по его применению у детей с ЯК [7].

Устекинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против общей субъединицы p40 интерлейкина-12 и 23 [8]. Также относится к препаратам второй линии, и его применение также остается off-label при ВЗК у детей. Важно отметить, что все перечисленные препараты воздействуют на определенную мишень в патологическом процессе, но не способны полностью заблокировать путь воспаления, а также вводятся парентерально, из-за чего возрастает количество госпитализаций и снижается адаптация и социализация пациентов, особенно если речь идет о педиатрических пациентах. Также имеются данные о снижении клинической активности на каждый последующий биологический препарат.

Ингибиторы янус-киназ (JAK), которые относятся к группе таргетных иммуносупрессоров или селективных иммунодепрессантов, стали новой стратегией при иммуноопосредованных заболеваниях. Четыре представителя семейства JAK – JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа-2 – входят в состав трансмембранных цитокиновых рецепторных комплексов, которые активируются при связывании лиганда, что приводит к активации сигнальных трансдукторов – активаторов транскрипции [9, 10]. Путь JAK играет важную роль во врожденном, адаптивном иммунитете и кроветворении, участвуя в таких клеточных процессах, как рост, выживание, дифференцировка и миграция клеток [11, 12]. Исходя из этого, ингибирование JAK-пути было изучено для лечения многочисленных аутоиммунных заболеваний. В России два ингибитора JAK – тофацитиниб, упадацитиниб – уже одобрены для лечения ЯК. Преимущество малых молекул также заключается в том, что их принимают в виде таблеток, что сокращает количество госпитализаций у пациентов [13].

Упадацитиниб является селективным обратимым ингибитором JAK1 [13, 14], который играет важную роль в передаче цитокинами сигналов воспаления, в то время как JAK2 важен для созревания эритроцитов, JAK3 принимает участие в иммунном надзоре и регуляции функции

лимфоцитов. Он является более мощным ингибитором JAK1, чем JAK2 и JAK3. Ингибирование JAK1 моделирует передачу сигналов JAK зависимых цитокинов, лежащих в основе воспалительной реакции, признаков и симптомов ВЗК [15].

В марте 2022 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration) одобрило применение пероральной формы упадацитиниба для взрослых с активной формой ЯК [16–19]. Данная терапия применима в том числе у пациентов, у которых наблюдался неадекватный ответ или непереносимость одного или нескольких блокаторов ФНО. В России препарат зарегистрирован к применению при ЯК и болезни Крона в возрасте 18 лет и старше и вошел в недавно принятые Минздравом России клинические рекомендации по язвенному колиту у взрослых, однако назначение упадацитиниба в педиатрической практике для лечения ВЗК остается off-label. Опубликовано ограниченное количество работ по применению упадацитиниба у детей и подростков с ЯК, подтверждающих эффективность препарата у этой группы пациентов [20–25].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик, 15 лет, болен с июня 2020 г. (с 13 лет), когда впервые появились жалобы на снижение аппетита, слабость, примесь крови в стуле. Обращался за медицинской помощью по месту жительства, где был установлен диагноз «анальная трещина» и назначена местная терапия без эффекта. В августе 2020 г. к жалобам добавились боль в животе, слабость и нарастала примесь крови в стуле. Был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение по месту жительства. В клиническом анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз ($11,41 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитоз ($536 \times 10^9/\text{л}$), а в биохимическом анализе отмечалось повышение С-реактивного белка (СРБ) до 30 мг/л. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) утолщение стенок сигмовидной и прямой кишки. По результатам проведенной эзофагогастродуоденоскопии рефлюкс-эзофагит IIA степени, полип кардиоэзофагеального перехода, поверхностный гастрит, поверхностный дуоденит. По данным колоноскопии на протяжении прямой и сигмовидной кишки просвет сужен, в просвете кровь, слизь, гной, гаустрация отсутствует, сосудистый рисунок не прослеживается. Слизистая осмотренных участков резко гиперемирована, отечная, с множественными эрозиями и язвами различной формы, покрытыми фибринозно-некротическими наложениями. Здесь же островки грануляции по типу псевдополипов. В вышележащих отделах гаустрация сохранена, обычная, сосудистый рисунок не изменен. Слизистая терминального отдела подвздошной кишки визуально не изменена. При гистологическом исследовании биопсии хронический катаральный энтерит, криптит высокой степени активности. Ребенку был установлен диагноз «ЯК, тотальный, высокой степени активности (по PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) 40 баллов)». Назначена терапия месалазином, метилпреднизолоном, эзомепразолом, метронидазолом.

В марте 2022 г. повторно обращался в отделение гастроэнтерологии по месту жительства. С учетом сохранявшейся эндоскопической активности в терапию был

добавлен азатиоприн. В апреле того же года ребенок вновь поступил с жалобами на жидкий стул до 8 раз с примесью крови, периодические боли в животе, сниженный аппетит. В клиническом и биохимическом анализе – без признаков воспалительной активности, но по результатам УЗИ ОБП сохранялось утолщение стенок сигмовидной и прямой кишки. Пациенту была проведена антибактериальная терапия и добавлены системные глюкокортикоиды (ГКС).

В июне 2022 г. впервые обратился в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) здоровья детей с жалобами на периодическую боль в животе. В лабораторных исследованиях – без воспалительной активности. Фекальный кальпротектин 372,46 мкг/г. По результатам колоноскопии очаговые изменения сосудистого рисунка (обеднение, деформация), умеренная контактная кровоточивость слизистой оболочки толстой кишки. Катаральный проктит. Терапию было решено продолжить, добавлена местная терапия месалазином. Однако улучшений не отмечалось, участился стул с примесью крови, появились подъемы температуры, преимущественно в ночное время, ребенок похудел на 5 кг. В декабре 2022 г. пациент обращался с теми же жалобами. В клиническом анализе крови наблюдалась анемия до 105 г/л, лейкоцитоз – $13,94 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $644 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 56 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение СРБ до 128,64 мг/л, снижение железа – 1,63 мкмоль/л, повышение фекального кальпротектина – более 1000 мкг/г. По данным УЗИ ОБП утолщение толстой кишки на всем протяжении. На ректосигмоскопии язвенный проктосигмоидит, левосторонний ЯК. Учитывая обострение ЯК и наличие гормонорезистентности, инициирована терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг по схеме 0/2/6–8 нед. и продолжена терапия азатиоприном. В межгоспитальный период состояние оставалось стабильным, однако при снижении дозы системных ГКС до 10 мг появились жалобы на жидкий стул с примесью крови, в связи с этим доза преднизолона была увеличена до 20 мг/сут, однако жалобы сохранялись. Возникли жалобы на повышение температуры тела, ночные дефекации.

В феврале 2023 г. повторно госпитализировался в НМИЦ здоровья детей. В клиническом анализе крови сохранялась анемия легкой степени, выраженный лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ до 59 мм/ч. Повышение СРБ до 86,45 мг/л, снижено сывороточное железо. Концентрация инфликсимаба не определялась. Фекальный кальпротектин – более 1000 мкг/г. На УЗИ сохраняются УЗ-признаки колита (более выраженные изменения – в левых отделах). С учетом наличия признаков обострения ЯК в виде выраженного ухудшения клинической картины, системной активности в виде повышения показателей основных маркеров воспаления, низкой эффективности проводимой генно-инженерной терапии на основе ингибиторов ФНО-α было решено отменить инфликсимаб и назначить биологический препарат с селективным воздействием на толстый кишечник ведолизумаб 300 мг по схеме 0/2/6 и затем 1 раз в 8 нед. Терапия азатиоприном и преднизолоном с постепенным снижением также была продолжена.

В апреле 2023 г. ребенок повторно поступил в НМИЦ здоровья детей с усилением жалоб на фоне снижения

дозировки преднизолона до 24 мг. В клиническом и биохимическом анализе крови также сохранялась воспалительная активность. Фекальный кальпротектин высокий – 1800 мкг/г. Ректосигмоскопия: язвенно-геморрагический проктосигмоидит с массивным выпотом фибрина и контактной кровоточивостью слизистой оболочки. Зона воспалительного сужения – на границе сигмовидной и нисходящей кишки (рис. 1). С учетом наличия признаков обострения ЯК по данным эндоскопического исследования, низкой эффективности проводимой генно-инженерной терапии ведолизумабом было принято решение о назначении ингибитора янус-киназ тофацитиниба в дозе 10 мг 2 р/сут. Терапию ведолизумабом было решено продолжить. На момент последней госпитализации (в мае – июне 2023 г.) состояние ребенка оценивалось как тяжелая атака (65 баллов по PUCAI). Госпитализировался в отделение гастроэнтерологии с жалобами на периодическую боль в животе, подъем температуры тела до 38,9 °С, возникшие на фоне снижения дозы системных ГКС, учащенный стул до 7 раз в сутки, кашицеобразный или полуоформленный с примесью крови, сыпь на лице и боль в суставах. Сохраняется анемия легкой степени, лейкоцитоз до $19,56 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз до $689 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 57 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение СРБ до 40,43 мг/л. В коагулограмме повышение фибриногена до 6,56 г/л и D-димера – до 471 нг/мл. Фекальный кальпротектин без положительной динамики на фоне проводимой терапии – 1800 мкг/г. По УЗИ сохранялись признаки колита. По данным МР-энтерографии признаки панколита, сигмоидита, проктита с выраженной активностью процесса (слоистое накопление контрастного вещества, ограничение диффузии), сужение просвета пораженных отделов кишечника. С учетом наличия признаков обострения ЯК по данным клинической картины, лабораторной диагностики, гормонозависимого течения заболевания, низкой эффективности проводимой генно-инженерной терапии на основе ингибиторов ФНО- α , генно-инженерной терапии ведолизумабом, отсутствия эффекта от проводимой терапии азатиоприном, тофацитинибом был назначен упадацитиниб в дозе 45 мг/сут в течение 8 нед.

Через 3 мес. пациент планово поступил в отделение гастроэнтерологии с жалобами на периодическую боль в животе. Клиническая активность оценивалась на 15 баллов по PUCAI, стул нормализовался, в нем исчезла примесь крови. В клиническом и биохимическом анализе крови – без признаков воспалительной активности: лейкоциты $6,89 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 3 мм/ч, СРБ 1,55 мг/л, анемия купирована – гемоглобин 125 г/л. В коагулограмме нет данных о гипо- или гиперкоагуляции. Фекальный кальпротектин

218,87 мкг/г. Колоноскопия: эндоскопическая картина наиболее вероятно соответствует постязвенным изменениям при ЯК (рис. 2). Терапия упадацитинибом позволила ребенку отказаться от применения системных ГКС.

Данный клинический случай продемонстрировал успешное применение упадацитиниба у ребенка с ЯК с ранее неэффективной терапией анти-ФНО, ведолизумабом и тофацитинибом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует ограниченное количество лекарств, одобренных FDA и EMA (European Medicines Agency) для применения в детской практике при ВЗК. На территории Российской Федерации также существует немного групп биологических препаратов и малых молекул, одобренных для применения в педиатрии при ВЗК. Пациентам с рефрактерным ВЗК иногда может потребоваться несколько курсов системных ГКС для купирования обострения, и они подвержены риску развития многочисленных побочных эффектов, связанных с длительным применением стероидов. Пациент прошел 5 курсов системных ГКС, невозможность отмены гормонов, отсутствие эффекта от 5-аминосалицилатов, терапию иммуносупрессантами и двумя биологическими препаратами. В итоге мальчик быстро ответил на упадацитиниб, смог отказаться от ГКС и до сих пор находится в стадии ремиссии.

Из-за относительно ограниченного количества исследований по применению новых биологических препаратов в детской практике по сравнению с их использованием

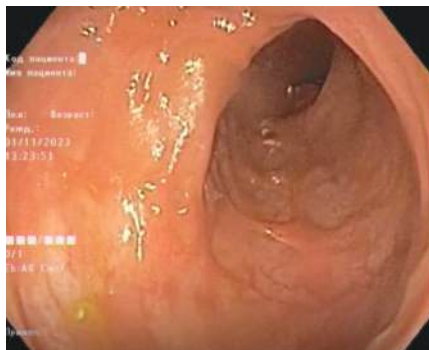
● **Рисунок 1.** Язвенно-геморрагический проктосигмоидит с массивным выпотом фибрина при язвенном колите

● **Figure 1.** Ulcerohemorrhagic proctosigmoiditis with massive fibrin deposition in ulcerative colitis



● **Рисунок 2.** Постязвенные изменения в виде псевдополипов при язвенном колите

● **Figure 2.** Pseudopolyps exhibiting the post-ulcerative changes in ulcerative colitis



у взрослых определение недостаточной концентрации и идеальных уровней в дозировании основывается на взрослых пациентах и не всегда подходит детям. Несмотря на применение инфликсимаба и хорошую переносимость лекарственного препарата, у нашего пациента сохранялась выраженная клиническая активность, наиболее характерным признаком которой была кровь в стуле. Повторная колоноскопия в это время показала продолжающееся воспаление, что подтвердило отсутствие ответа на инфликсимаб и еще больше подкрепило решение о начале терапии ведолизумабом. Инициация ведолизумабом прошла без побочных эффектов. Терапия им также не была успешной у данного пациента, что потребовало поиска альтернатив, так как от оперативного лечения родители отказались. Пациенту и его родителям была предложена терапия тофацитинибом для купирования обострения, которая также не была успешной.

Решение о начале терапии упадацитинибом было основано на его эффективности у взрослых пациентов с ЯК, у которых после лечения препаратами – ингибиторами янус-киназ улучшились показатели по шкале Мейо и эндоскопические показатели. Важно отметить, что применение ингибиторов янус-киназ при воспалительных заболеваниях у детей является off-label. Родителями было подписано информированное добровольное согласие, проведена врачебная комиссия. У пациента были результаты, схожие с теми, что описаны в исследованиях для взрослых. Быстрый ответ на лечение упадацитинибом, который еще не одобрен

в педиатрии, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения безопасности и эффективности препарата у рефрактерных детей с ВЗК, включая пациентов с острым или тяжелым колитом. У данного пациента на терапии упадацитинибом удалось отказаться от системных стероидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение упадацитиниба позволило достигнуть клинко-лабораторной и эндоскопической ремиссии заболевания и избежать хирургического лечения у пациента с неэффективностью предшествовавших схем иммуносупрессивной и биологической терапии. Ингибиторы JAK также способны снизить потребность в длительном применении стероидов у данной категории пациентов и могут устранить необходимость в проведении колэктомии в связи с рефрактерностью заболевания. Следует отметить достижение быстрого терапевтического эффекта и таблетированную форму приема препарата, что особенно важно в педиатрической практике. Безусловно, еще недостаточно данных для широкого применения упадацитиниба при ВЗК в педиатрической практике, однако полученные результаты свидетельствуют о его высокой эффективности и требуют дальнейшего изучения.



Поступила / Received 05.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2024
Принята в печать / Accepted 01.07.2024

Список литературы / References

- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769–784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.
- Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2017;357:j2505. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2505>.
- Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):989–997. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw053>.
- Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colomel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(1):e135. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.63>.
- Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):302–310. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000536>.
- Dulai PS, Mosli M, Khanna R, Levesque BG, Sandborn WJ, Feagan BG. Vedolizumab for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *Pharmacotherapy*. 2015;35(4):412–423. <https://doi.org/10.1002/phar.1561>.
- Hajjat TM, Mosha M, Whaley KG, Rosen MJ, Suppa C, Markowitz J et al. Vedolizumab Experience in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Observational Study. *Crohns Colitis*. 2021;3(3):otab039. <https://doi.org/10.1093/crocol/otab039>.
- Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, Cua DJ. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21(7):719–729. <https://doi.org/10.1038/nm.3895>.
- Kim JW, Kim SY. The Era of Janus Kinase Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11322. <https://doi.org/10.3390/ijms222111322>.
- De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):885–893. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx003>.
- Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(7):693–703. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1291342>.
- Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*. 2013;76:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.06.007>.
- Núñez P, Quera R, Yarus AJ. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. *Drugs*. 2023;83(4):299–314. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01840-5>.
- Garrido I, Lopes S, Macedo G. Hit the Road JAK! The Role of New Oral Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(12):2010–2022. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab037>.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2123–2138.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.047>.
- Irani M, Fan C, Glassner K, Abraham BP. Clinical Evaluation of Upadacitinib in the Treatment of Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC): Patient Selection and Reported Outcomes. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023;16:21–28. <https://doi.org/10.2147/CEG.S367086>.
- Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffladen J, Greenbloom S et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00581-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5).
- D'Haens G, Panés J, Louis E, Lacerda A, Zhou Q, Liu J, Loftus EV Jr. Upadacitinib Was Efficacious and Well-tolerated Over 30 Months in Patients With Crohn's Disease in the CELEST Extension Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2337–2346.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.030>.
- Chugh R, Braga-Neto MB, Fredrick TW, Ramos GP, Terdiman J, El-Nachef N et al. Multicentre Real-world Experience of Upadacitinib in the Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2023;17(4):504–512. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac157>.
- Miller M, Patel AS, Pasternak B. Rescue therapy with upadacitinib in medically refractory pediatric ulcerative colitis. *JPGN Rep*. 2024;5(2):197–199. <https://doi.org/10.1002/jpr.3.12067>.
- Kontaki E, Merchant A, Gaynor E, Kiparissi F. P494 Efficacy and safety of Upadacitinib in moderate to severe paediatric Crohn's disease and ulcerative colitis in a tertiary Paediatric IBD (PIBD) centre – A case series. *J Crohns Colitis*. 2024;18(1 Suppl.):i986. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad212.0624>.
- Spencer EA, Bergstein S, Dolinger M, Pittman N, Kellar A, Dunkin D, Dubinsky MC. Single-center Experience With Upadacitinib for Adolescents With Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;izad300. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad300>.
- Collen LV. Rapid Clinical Remission With Upadacitinib in a Pediatric Patient With Refractory Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(7):1175–1176. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad048>.
- Martinez-Vinson C, Lengliné H, Viala J. G-PP225 Upadacitinib: The Robert Debré Experience. *JPGN Rep*. 2024;5(1 Suppl.):S767. <https://doi.org/10.1002/jpr.3.12073>.
- Nedelkopoulou N, Sharma S. G-EPV158 Upadacitinib For Difficult-To-Treat Paediatric Ibd; A Single Centre Experience. *JPGN Rep*. 2024;5(1 Suppl.):S519. <https://doi.org/10.1002/jpr.3.12073>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.С. Потапов, А.В. Винокурова, М.О. Прохоренкова

Написание текста – А.Е. Пушкарёва, А.С. Потапов

Сбор и обработка материала – А.В. Винокурова, А.Е. Пушкарёва

Обзор литературы – А.С. Потапов, А.Е. Пушкарёва, А.Е. Красновидова

Анализ материала – А.С. Потапов, А.Е. Пушкарёва, А.В. Винокурова, М.О. Прохоренкова

Редактирование – А.С. Потапов, А.Е. Пушкарёва

Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Потапов, А.Е. Пушкарёва, А.В. Винокурова, М.О. Прохоренкова, А.Е. Красновидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander S. Potapov, Anna V. Vinokurova, Marina O. Prokhorenkova

Text development – Anna E. Pushkareva, Alexander S. Potapov

Collection and processing of material – Anna E. Pushkareva, Anna V. Vinokurova

Literature review – Alexander S. Potapov, Anna E. Pushkareva, Anastasia E. Krasnovidova

Material analysis – Alexander S. Potapov, Anna E. Pushkareva, Anna V. Vinokurova, Marina O. Prokhorenkova

Editing – Alexander S. Potapov, Anna E. Pushkareva

Approval of the final version of the article – Alexander S. Potapov, Anna E. Pushkareva, Anna V. Vinokurova, Marina O. Prokhorenkova, Anastasia E. Krasnovidova

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

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

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация о авторах:

Потапов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника у детей, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии 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; potapov@nczd.ru

Пушкарёва Анна Евгеньевна, врач-педиатр, ординатор, старший лаборант кафедры педиатрии и детской ревматологии 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; annpushka1243@mail.ru

Винокурова Анна Валерьевна, врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; vinokurova.av@nczd.ru

Прохоренкова Марина Олеговна, врач-педиатр, аспирант, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии 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; mo.ostrovskaya@gmail.com

Красновидова Анастасия Евгеньевна, врач-педиатр, аспирант, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии 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; krasnovidova_a_e@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Alexander S. Potapov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Inflammatory Bowel Diseases in Children, Head of the Gastroenterology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; potapov@nczd.ru

Anna E. Pushkareva, Pediatrician, Resident, Senior Laboratory Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; annpushka1243@mail.ru

Anna V. Vinokurova, Pediatrician, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; vinokurova.av@nczd.ru

Marina O. Prokhorenkova, Pediatrician, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mo.ostrovskaya@gmail.com

Anastasia E. Krasnovidova, Pediatrician, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; krasnovidova_a_e@staff.sechenov.ru

Пациент и глюкометр: как можно улучшить самоконтроль гликемии?

Ю.А. Кононова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6531-767X>, yukonon@mail.ru

А.Ю. Бабенко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

В.Б. Бреговский², <https://orcid.org/0000-0002-5285-8303>, dfoot.tdc@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Городской консультативно-диагностический центр №1; 1194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10д

Резюме

Данный обзор посвящен описанию проблем, с которыми сталкиваются пациенты с сахарным диабетом (СД) при самоконтроле гликемии, и вариантам их решения. Представлен обзор факторов, влияющих на приобретение и выбор глюкометра, на использование мобильных приложений для контроля СД, на приверженность самоконтролю СД. Описаны такие факторы, влияющие на выбор глюкометра, как точность, объем образца крови и аспекты, от которых они зависят. Представлены исследования, изучавшие такую опцию, как настройка индивидуального целевого диапазона гликемии, ее преимущество для улучшения показателей углеводного обмена. Рассмотрены факторы, определяющие эффективность и приверженность лечению при использовании мобильных приложений для контроля СД (функция напоминаний в мобильных приложениях). В статье даны некоторые наиболее важные для пациентов характеристики системы для измерения уровня глюкозы крови Contour®Plus ONE (Контур Плюс Уан), которая состоит из глюкометра Contour®Plus ONE (Контур Плюс Уан), тест-полосок Contour®Plus (Контур Плюс), приложения Contour™Diabetes (Контур Диабитис), облака Contour™Cloud (Контур). Описаны нюансы использования глюкометра и приложения, которые позволяют сделать их применение для самоконтроля уровня глюкозы максимально комфортным и эффективным для врача и пациента. Обозначены психологические факторы, влияющие на приверженность самоконтролю гликемии. Кроме того, в статье представлено краткое описание современного состояния проблемы неинвазивной глюкометрии и перечислены некоторые разработки последних лет. Среди представленных последних разработок – устройства на основе электрохимических методов (гибкие сенсоры, измеряющие уровень глюкозы в поте на поверхности кожи, в слюне, в слезе), а также устройства, измеряющие уровень глюкозы крови в сосудах с помощью оптических, электромагнитных и микроволновых методов.

Ключевые слова: глюкометр, тест-полоски, сахарный диабет, самоконтроль уровня глюкозы крови, гликемия, глюкоза крови, выбор глюкометра, приложение, приверженность

Для цитирования: Кононова ЮА, Бабенко АЮ, Бреговский ВБ. Пациент и глюкометр: как можно улучшить самоконтроль гликемии? *Медицинский совет*. 2024;18(13):130–137. <https://doi.org/10.21518/ms2024-259>.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке компании «Асцензия Диабетическая продукция». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Patient and glucometer: how can glucose self-monitoring be improved?

Yulia A. Kononova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6531-767X>, yukonon@mail.ru

Alina Yu. Babenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

Vadim B. Bregovskiy², <https://orcid.org/0000-0002-5285-8303>, dfoot.tdc@gmail.com

¹ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² City Consulting and Diagnostic Center No. 1; 10d, Siqueiros St., St Petersburg, 1194354, Russia

Abstract

This review describes the challenges faced by patients with diabetes in self-monitoring of glycemia and their solutions. An overview of factors influencing the purchase and selection of a glucometer, the use of mobile applications for diabetes mellitus (DM) control, and adherence to DM self-monitoring is presented. Factors influencing glucometer choice such as accuracy, blood sample volume, and the aspects on which they depend are described. Studies investigating such an option as setting an individual glycemic target range and its advantage in improving carbohydrate metabolism are presented. The factors that determine effectiveness and adherence when using mobile apps for DM control, the function of reminders in mobile apps are considered. The article gives some of the most important features of the Contour®Plus ONE blood glucose measurement system for patients, which consists of the Contour®Plus ONE glucometer, Contour®Plus test strips, Contour™Diabetes app, Contour™Cloud. The nuances of glucometer use and applications that make their combination for self-monitoring of glucose levels as comfortable and effective as possible for the physician and the patient are described. The article identifies psychological factors influencing adherence to glycemic self-control. In addition, the article presents a brief description of the current state of the problem

of non-invasive glucometry and lists some developments in recent years. Among the presented recent developments are devices based on electrochemical methods (flexible sensors measuring glucose levels in sweat on the skin surface, in saliva, in tears), as well as devices measuring blood glucose levels in blood vessels using optical, electromagnetic and microwave methods.

Keywords: glucose meter, test strips, diabetes mellitus, self-monitoring of blood glucose, glycemia, blood glucose, glucose meter selection, application, commitment

For citation: Kononova YuA, Babenko AYu, Bregovskiy VB. Patient and glucometer: how can glucose self-monitoring be improved? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):130–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-259>.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of Ascenzia Diabetic Products company. This did not influence the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Измерение уровня глюкозы – рутинная процедура, с которой ежедневно сталкиваются пациенты с сахарным диабетом (СД) [1]. Выбор наиболее подходящего глюкометра может оказаться непростой задачей для пациентов, учитывая широкий ассортимент приборов разных производителей. Исследование мотивации пациентов и факторов, влияющих на выбор глюкометра и на приверженность самоконтролю гликемии, является важным вопросом, который может позволить повысить качество выполнения пациентами рекомендаций по самостоятельному измерению уровня глюкозы крови и улучшить контроль СД [1]. Мы провели поиск опубликованных исследований, изучавших эту проблему.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОКУПКУ И ВЫБОР ГЛЮКОМЕТРА

Так, согласно одному из исследований, проведенному в 2021 г. в России, где дети и подростки с диагнозом СД 1-го типа самостоятельно или с помощью родителей отвечали на вопросы о выборе глюкометра в анкете, наиболее частыми факторами, которыми они руководствовались при выборе глюкометра, является точность (этот фактор в анкете выбрали 71,0% опрошенных) и размер капли (выбрали 44,9% опрошенных). Также частыми вариантами выбора в анкетах оказались такие характеристики, как объем памяти, размер глюкометра, наличие мобильного приложения, хотя и в меньшей степени, чем первые два признака. Подсветка, удобный прокалыватель, индикатор батареек, возможность добора крови оказались наименее популярными вариантами ответа в этом исследовании [2].

По результатам одного из зарубежных исследований, проведенных на взрослых пациентах с СД 2-го типа с неудовлетворительным уровнем гликированного гемоглобина, после амбулаторного или стационарного лечения из 527 респондентов только чуть больше половины (54,08%) приобрели глюкометры. Факторами риска отказа пациента от покупки глюкометра были отсутствие инсулинотерапии и неосведомленность о необходимости самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови [3].

Точность

Согласно российским клиническим рекомендациям индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической

точности. При уровне глюкозы плазмы < 5,6 ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на $\pm 0,8$ ммоль/л, при уровне глюкозы плазмы $\geq 5,6$ ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на $\pm 15\%$. Девяносто девять процентов результатов должны быть в пределах зон А и В консенсусной сетки ошибок Паркса [1]. Точность глюкометра может быть особенно важна при низких уровнях глюкозы крови, где небольшие ошибки в измерениях могут оказать существенное влияние на исходы [4].

При измерении уровня глюкозы с помощью разных глюкометров имеется погрешность по сравнению с лабораторной оценкой [5, 6]. На точность глюкометров могут влиять разные параметры, например гипогликемия, уровень гемоглобина [6], гипоксемия, прием высоких доз витамина С [7], обезвоживание, ошибки при использовании глюкометра [8].

В исследовании, где сравнивалась точность 17 различных глюкометров девяти производителей, абсолютная величина относительной погрешности измерения (MARD – Mean absolute relative difference) варьировалась в широких пределах, составляя от 5,6 до 20,8%. Кроме того, в гипогликемическом диапазоне точность глюкометров была ниже, чем при нормогликемии. В этом исследовании в образцах с низким уровнем гемоглобина в крови точность большинства глюкометров статистически значимо не отличалась от точности в образцах с нормальным уровнем гемоглобина [6].

Еще одним фактором, влияющим на точность некоторых глюкометров, является гематокрит, причем погрешность наблюдается особенно при низких и высоких уровнях гематокрита. В исследовании [9] анализировались характеристики глюкометра с функцией коррекции гематокрита. По результатам в образцах крови с уровнем гематокрита от 28 до 50% глюкометр с функцией коррекции гематокрита продемонстрировал лучшие показатели точности, чем глюкометры без этой функции.

Кроме того, на точность измерения влияют ошибки при измерении уровня глюкозы, которые часто допускают пациенты [10], в т. ч. связанные с неправильным хранением тест-полосок, влиянием веществ на коже пациента, выбором места для забора крови. Эти факторы и правильные действия, которые помогут избежать неточных результатов измерений, представлены в *таблице*. Они взяты из статьи для пациентов, опубликованной на сайте одной из зарубежных клиник [8].

- **Таблица.** Факторы, влияющие на точность измерения глюкозы, связанные с действиями пациента
- **Table.** Factors that affect the blood glucose meter accuracy related to the patient's actions

Факторы, влияющие на точность	Решения
Проблемы с тест-полосками	Выбросить поврежденные или просроченные тест-полоски. Хранить полоски в закрытом контейнере, беречь их от влаги и сырости. Убедиться, что полоски предназначены для вашего конкретного глюкометра
Экстремальные температуры	Хранить глюкометр и тест-полоски при комнатной температуре
Алкоголь, грязь или другие вещества на вашей коже	Прежде чем прокалывать кожу, тщательно вымыть и высушить руки и место тестирования водой с мылом. Не использовать дезинфицирующее средство для рук перед тестированием. В случае использования спиртовых салфеток дать месту полностью высохнуть, прежде чем прокалывать его
Место забора крови	Если вы используете для тестирования место, отличное от кончика пальца, и считаете, что показания глюкометра неверны, нужно повторить тест, используя кровь из кончика пальца. Результаты, полученные из образцов крови из других мест, не так точны, как образцы из кончиков пальцев, когда уровень глюкозы в крови быстро повышается или снижается

Объем образца крови

По информации, представленной Американской диабетологической ассоциацией, необходимый размер образца капли крови глюкометров различных производителей составляет от 0,4 до 1,5 мкл¹. Этот параметр оказался важным при выборе глюкометра пациентами [2]. От этой характеристики отчасти зависит комфорт пациента при измерении уровня глюкозы, поскольку от необходимого объема крови зависит глубина прокола. Если крови требуется меньше, то процедура может быть менее болезненной.

Возможность добора крови

Некоторые глюкометры имеют функцию добора крови, что важно учитывать для правильного использования глюкометра: наносить дополнительное количество крови на тест-полоску можно только в том случае, если глюкометр имеет такую опцию. Если эта функция не предусмотрена, наносить дополнительное количество крови на тест-полоску не следует, т. к. это может повлиять на точность измерения [8]. Использование глюкометров с возможностью добора крови позволяет экономить тест-полоски.

Настройка индивидуального целевого диапазона гликемии

В настоящее время существуют глюкометры с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии [1]. Эта функция помогает пациентам интерпретировать результаты измерения уровня глюкозы и действовать в соответствии с ними. На первый взгляд, такое простое дополнение глюкометра, как цветное изображение диапазона гликемии, может существенно повысить качество самоконтроля уровня глюкозы. Так, по результатам одного из исследований, переход пациентов на использование глюкометра с индикатором цветового диапазона уровня гликемии привел к улучшению гликемического контроля по сравнению с использованием глюкометров без такого индикатора: после 12 нед. использования глюкометра с этой функцией у пациентов снизился уровень гликированного гемоглобина. Особенно выраженным эффект оказался у пациентов с СД 1-го типа [11]; в другом исследовании оценивался уровень удовлетворенности от

самоконтроля гликемии при использовании глюкометра с цветовым индикатором целевого диапазона у пациентов с СД 2-го типа – результаты исследования показали значимое улучшение по таким показателям, как доверие, эмоциональная нагрузка [12].

МОБИЛЬНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ

Сегодня существует большое количество мобильных приложений, помогающих пациентам в контроле СД. Автоматическая передача данных с глюкометра в приложение на смартфоне может иметь преимущества по сравнению с самостоятельным ведением дневника или самостоятельным внесением результатов измерения в приложение на смартфоне.

Многие исследования показали преимущества использования мобильных приложений для контроля СД [13–16].

Эффективность и приверженность при использовании мобильных приложений

В исследовании, проведенном в России, оценивались показатели углеводного обмена при использовании глюкометра с мобильным приложением и без него. После 14 дней наблюдения были продемонстрированы преимущества использования глюкометра с мобильным приложением у пациентов с СД 1-го и 2-го типа [13].

Эффективность применения мобильных приложений для самоконтроля СД проводилась и в зарубежных исследованиях. В одном из них участники из группы, которые использовали мобильное приложение, показали статистически достоверное большее улучшение показателей углеводного обмена, чем в контрольной группе. Показатели удовлетворенности лечением и мотивации к соблюдению режима лечения увеличились в большей степени в группе вмешательства по сравнению с группой контроля. Влияние использования мобильного приложения на гликемический контроль было более значительным среди более молодых пациентов и при более высоком исходном уровне гликированного гемоглобина [14].

В другом исследовании [16] большинство пользователей приложений, страдающих СД 2-го типа, по результатам опроса ответили, что использование приложений могло им улучшить самоконтроль гликемии и здоровье.

¹ American Diabetes Association. Consumer Guide. Available at: <https://consumerguide.diabetes.org/collections/meters>.

Тот факт, что приложение было рекомендовано медицинскими работниками, повышал удовлетворенность пациентов от использования приложения. Интересно, что все пациенты, не использующие приложение, никогда не обсуждали эту концепцию с медицинскими работниками.

Факторами, способствующими использованию приложения (повышавшими приверженность к использованию), были визуальное представление тенденций, интуитивная навигация в приложении и удобство. Факторами, снижавшими приверженность к использованию приложений, были недостаток знаний и осведомленности участников о приложениях как инструментах улучшения медицинской помощи, непонимание последствий неконтролируемой гликемии, недостаточная технологическая грамотность или практические ограничения, такие как проблемы связи в сельской местности [16]. В другом исследовании проводился анализ обратной связи после использования пациентами одного из мобильных приложений для контроля СД, участникам исследования задавался вопрос, будут ли они использовать приложение ежедневно. В ответ большинство участников отказались или выразили неуверенность в том, что они будут это делать, ссылаясь на такие причины, как напряженный образ жизни и слишком часто повторяющиеся данные, которые нужно вводить. В опросе участники также выразили обеспокоенность по поводу того, подойдет ли приложение для пожилых пациентов, которые могут испытывать трудности при использовании новых технологий. Другие опасения включали риск нарушения конфиденциальности данных пациентов. Несмотря на эти опасения, участники заявили, что они хотели бы, чтобы члены их семей и друзья, в т. ч. пациенты с СД, и даже люди, не страдающие СД, использовали приложение для мониторинга уровня глюкозы [17].

Функция напоминаний

Использование напоминаний можно отнести к одному из способов улучшения приверженности пациентов. В англоязычной литературе для таких приемов иногда используется интересный термин “nudging”, что означает «мягкое подталкивание локтем с целью привлечения внимания; мягкое убеждение или поощрение»². В качестве таких методов «привлечения внимания» пациентов в исследованиях используются SMS-напоминания [18], напоминания в приложениях [16, 17]. Так, в систематическом обзоре исследований, изучавших способы улучшения приверженности пациентов с СД, было показано, что напоминания, наряду с использованием геймификации (применение игровых методик) [19]), продемонстрировали большую эффективность по сравнению с другими методами [17].

В другом исследовании у женщин с гестационным СД напоминания о необходимости проверки уровня глюкозы в крови в группе, где пациенткам давалась положительная обратная связь по уровню глюкозы, которую сообщали женщины, наблюдалось небольшое, статистически незначимое увеличение процента выполнения измерений уровня глюкозы от рекомендуемого количества (увеличение с 93 до 97%) [18].

Передача данных и проверка дневников

Наличие у современных глюкометров функции беспроводной передачи данных об уровне глюкозы крови в установленное на смартфон пациента приложение для использования в т. ч. при дистанционном наблюдении медицинским специалистом, родственником обозначено в российских клинических рекомендациях [1].

Проверка дневников пациента врачами имеет большое значение: есть данные о том, что осознание пациентами важности самоконтроля уровня глюкозы коррелировало с частотой, с которой врачи проверяли дневники пациентов [20].

СИСТЕМА ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ КОНТУР ПЛЮС УАН

Система включает глюкометр Контур Плюс Уан, тест-полоски Контур Плюс, приложение Контур Диабитис, облако Контур для хранения данных.

Точность

Глюкометр Контур Плюс Уан превосходит минимальные требования стандарта ISO 15197:2013. Точность продемонстрирована даже при более жестком диапазоне отклонений, чем требует ISO 15197:2013, с 95% результатов в пределах $\pm 0,52$ ммоль/л или $\pm 9,4\%$ (в сравнении с результатами YSI анализатора)³.

Объем образца крови и функция добора крови

Для глюкометра Контур Плюс Уан необходимый объем образца крови для измерения – 0,6 мкл. Тест-полоска разработана таким образом, что кровь легко втягивается в кончик. Технология Second-Chance® (Второй Шанс) позволяет дополнительно нанести кровь на ту же тест-полоску, если первого образца крови недостаточно. Время для дополнительного нанесения крови составляет 60 сек.⁴

Другие характеристики глюкометра, важные для пациентов [2]:

Глюкометр имеет компактные размеры – 97 мм (длина) x 28 мм (ширина) x 14,9 мм (высота), его масса составляет 36 г.

Память глюкометра позволяет сохранить 800 последних результатов измерения. Неограниченное количество показаний уровня глюкозы в крови напрямую синхронизируется с облаком Контур (Contour™ Cloud).

Срок службы батареек составляет примерно 1000 измерений (в течение 1 года эксплуатации средней интенсивности, по 3 измерения в день)⁵.

ПРИЛОЖЕНИЕ КОНТУР ДИАБИТИС

Глюкометр Контур Плюс Уан предназначен для использования с приложением Контур Диабитис, установленным на смартфоне или планшете. Приложение Контур Диабитис позволяет выполнить исходную настройку глюкометра; добавить примечания после теста, поясняющие полученные результаты (перечислить блюда,

² Cambridge Dictionary. Available at: <https://dictionary.cambridge.org/ru/словарь/английский/nudge>.

³ Контур Плюс Уан. Система для измерения уровня глюкозы в крови. Руководство пользователя. Режим доступа: https://www.meddom.ru/Contour_plus_one_instruction.pdf.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

содержащие углеводы, отметить изменения в приеме лекарственных препаратов, добавить фото блюда, занести в дневник увеличение или уменьшение физической активности); установить напоминания о необходимости теста; просмотреть простые диаграммы результатов измерения за один день или другой период времени; поделиться отчетами; просмотреть результаты, полученные натошак, до еды, после еды, а также общие результаты в форме суточной диаграммы; изменить настройки глюкометра при необходимости. Приложение Контур Диабитис автоматически отображает результаты, позволяет сохранять в дневнике примечания, отображает результаты измерения и сравнивает их с целевыми значениями, выявляет тренды и предлагает полезные подсказки, помогающие контролировать диабет⁶.

Настройка индивидуальных целевых значений гликемии

Пациенту предлагаются диапазоны целевых значений (5 градаций: критически высокое значение, высокое значение после еды/общее, высокое значение до еды или натошак, низкое значение, критически низкое значение. Пациенту предлагаются пороговые значения для целевых и критических значений, но их можно изменить. Диапазон выше целевых значений обозначен желтым цветом, ниже целевых – красным, в пределах целевых значений – зеленым цветом. Цветовая подсветка отображается в приложении и соответствующим цветом подсвечивается порт глюкометра. В исходном состоянии подсветка в соответствии с диапазоном целевых значений на глюкометре включена. Если эта функция включена, порт для тест-полосок подсвечивается в соответствии с диапазоном целевых значений цветом, соответствующим результату измерения⁷.

Если при измерении уровня глюкозы глюкометром Контур Плюс Уан было получено значение, выходящее за пределы целевого диапазона гликемии, то после синхронизации с приложением Контур Диабитис приложение предлагает пациенту подсказки к действию, помогающие контролировать СД⁸.

Функция напоминаний

В приложении можно установить напоминание для следующих действий: прием препарата, запись данных в дневник, измерение уровня глюкозы. Напоминание о проверке уровня глюкозы можно поставить на определенное время или установить напоминание «после проверки уровня глюкозы перед приемом пищи». В последнем случае пациент может выбрать время, через которое приложение будет напоминать о необходимости проверки глюкозы: через 30 мин, час, 90 мин или 2 ч. При внесении показателей уровня глюкозы приложение предлагает установить напоминание для следующей проверки уровня глюкозы через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч.

Передача данных и дневники

Результаты измерения глюкозы с глюкометра Контур Плюс Уан автоматически передаются на смартфон или планшет по беспроводной связи Bluetooth®. В дневнике в приложении хранятся результаты измерения уровня

глюкозы в крови и примечания, которые пациент внес к данным результатам. Отчеты из приложения можно отправить на электронную почту или распечатать. Функция отчетов предоставляет достоверную информацию, которая синхронизируется непосредственно из приложения.

ОБУЧЕНИЕ САМОКОНТРОЛЮ

Обучение пациентов, бесспорно, является важнейшей частью лечения СД [1]. Недостаток знаний пациента о самоконтроле уровня глюкозы может привести к отсутствию выполнения этой процедуры и ухудшению контроля СД [21]. В реальной клинической практике полноценное обучение не всегда возможно [3]. Дополнительные функции глюкометров, такие как настройка индивидуального целевого уровня гликемии с цветной подсветкой целевого диапазона, функции приложения, такие как напоминания, подсказки к действию, не могут заменить, но, на наш взгляд, могут значительно помочь обучению пациентов контролю СД.

Психологические факторы приверженности самоконтролю уровня глюкозы

Помимо выбора оптимального глюкометра, на успешный самоконтроль гликемии влияет и такой фактор, как взаимодействие врача и пациента. Доступность поддержки, оказываемой пациентам со стороны медицинского персонала, являлась одним из ключевых элементов успеха в достижении хорошего гликемического контроля [22]. Согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации 2024 г., для поддержки самоконтроля диабета следует использовать определенные поведенческие стратегии, которые включают мотивационные беседы [23, 24], постановку целей и планирование действий [24–26], решение проблем [27], отслеживание или самоконтроль поведения с или без обратной связи со стороны медицинского работника [28].

Подробная статья, посвященная способам улучшения приверженности пациентов с СД самоконтролю гликемии, была опубликована Американской диабетологической ассоциацией в 2006 г. [29]. В ней описана модель взаимодействия с пациентом, ориентированная на пациента и признающая автономию больного как эффективный способ улучшения приверженности. Эта модель признает приоритет принятия решений пациентом. Согласно такому подходу, чтобы улучшить соблюдение рекомендаций или приверженность пациента с СД, следует сначала отказаться от концепции заставить пациента соблюдать или лучше соблюдать режим лечения [30]. Это требует признания ответственности пациентов за самоконтроль СД. Медицинским работникам предложено несколько конкретных стратегий, которые могут помочь пациентам изменить поведение: установление взаимопонимания, выражающее искренний интерес к пациентам; обоснование рекомендуемого лечения; поощрение пациентов выражать свои опасения и использование методов активного слушания, такие как открытые вопросы, разъяснения, рефлексивные утверждения и итоговые утверждения. Эффективные способы снижения сопротивления,

⁶ Контур™Плюс УАН. Система для измерения уровня глюкозы в крови. Руководство пользователя. Режим доступа: https://www.meddom.ru/Contour_plus_one_instruction.pdf.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

с которыми могут столкнуться врачи, включают упор на личный выбор и на контроль пациента, переоценку готовности пациентов к изменениям. Иногда для снижения сопротивления врачу предлагается отступить и присоединиться к решениям пациента [29].

Предсказать лучшее соблюдение режима лечения могут такие представления пациента о здоровье, как осознание серьезности заболевания, понимание риска осложнений и эффективности последовательного лечения [29, 31]. Пациенты хорошо соблюдают режим лечения, когда схема лечения имеет для них смысл, когда она кажется эффективной, когда они уверены, что польза превышает затраты, когда они чувствуют, что имеют возможность добиться успеха при использовании предложенного режима лечения, и когда их окружение поддерживает поведение, связанное с режимом лечения [29]. Исследования показали важную роль семейных отношений в лечении СД: низкий уровень конфликтов, высокий уровень сплоченности, поддержки, связанной с заболеванием, со стороны супругов и других членов семьи, влияет на лучшее соблюдение режима [32]. Затруднять эффективность самоконтроля уровня глюкозы у пациента могут наличие депрессии, тревожности [28, 29].

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИНВАЗИВНЫМ ИЗМЕРЕНИЕМ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

Было показано, что необходимость контроля уровня глюкозы сопряжена для пациентов с некоторыми неблагоприятными моментами. Так, в исследовании, изучавшем влияние самоконтроля уровня глюкозы на психическую сферу и качество жизни, было показано, что 46,0% пациентов с диабетом 1-го типа и 37,5% пациентов с диабетом 2-го типа сообщили о болезненности для них процедуры измерения уровня глюкозы. Эти пациенты показали значительно более высокие баллы по опроснику для оценки нарушений настроения, более низкие показатели качества жизни, связанного с терапией диабета, и более высокий уровень гликированного гемоглобина по сравнению с теми участниками, кто не сообщал о болезненности для них измерения глюкозы. При этом количество ежедневных измерений уровня глюкозы в обеих группах было сопоставимым. Кроме того, субъективное ощущение болезненности процедуры влияло на то, насколько важным пациенты считали контроль глюкозы: для пациентов, сообщавших о болезненности измерений, контроль глюкозы был значительно менее важным [20].

Пациенты с СД нередко проявляют интерес к возможности неинвазивной глюкометрии, чтобы избежать многократных проколов кожи для измерения глюкозы.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ НЕИНВАЗИВНОГО ИЗМЕРЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ

На сегодняшний день в российских и зарубежных клинических рекомендациях в качестве средств самоконтроля гликемии присутствует только измерение уровня глюкозы крови и исследование уровня глюкозы

в интерстициальной жидкости с помощью непрерывного мониторингирования уровня глюкозы. При оценке уровня глюкозы в интерстициальной жидкости с помощью систем непрерывного мониторингирования также требуется одновременное проведение контроля уровня глюкозы крови для оценки точности и/или калибровки данных мониторингирования и решения вопроса о коррекции лечения [1, 33, 34].

Однако идея неинвазивной глюкометрии, позволяющая избежать прокола кожи, является привлекательной для многих исследователей, и с конца XX в. предпринимаются усилия по разработке устройств мониторинга уровня глюкозы в крови, не требующие забора крови [35]. Основными препятствиями в этой области являются точность, удобство использования и возможность применения устройства в домашних условиях [36]. В настоящее время большинство неинвазивных методов мониторинга уровня глюкозы в крови основаны на количественном определении молекул глюкозы, которые проявляют различные характеристики в различных частотах электромагнитных волн. Хотя эти методы позволяют осуществлять количественное определение уровня глюкозы в реальном времени, они не обеспечивают такого же уровня точности, как традиционные электрохимические глюкометры [37].

Одним из направлений развития неинвазивной глюкометрии является определение уровня глюкозы в других биологических жидкостях, помимо крови (пот, слюна, слеза) [38–41]. Разрабатываются гибкие неинвазивные датчики, которые прикрепляются к коже и измеряют концентрацию глюкозы в поте электрохимическими методами [42, 43]. Недостатками этих сенсоров являются высокие требования к материалам и высокая стоимость [35]. Также в литературе представлена информация о разработках гибкого электрохимического биосенсора для одновременного обнаружения лактата и глюкозы в слюне [44, 45].

Для неинвазивной глюкометрии с помощью спектроскопии ближнего инфракрасного диапазона доступными являются области с богатыми кровеносными сосудами и тонкой кожей, слизистая оболочка рта, язык, пальцы. Недостатками таких датчиков является то, что они легко подвержены влиянию изменений окружающей среды (температура, влажность, давление), а также перекрывающиеся спектры, которые затрудняют точное извлечение информации о содержании глюкозы [35]. Одна из разработок для непрерывного мониторингирования уровня глюкозы крови на основе использования ближнего инфракрасного диапазона описана в исследовании C. Srichan et al. [45].

Неинвазивное определение уровня глюкозы в крови в сосудах эпидермальных тканей было выполнено с использованием системы электромагнитных датчиков. Такая система была разработана для непрерывного мониторингирования уровня глюкозы крови с поверхности кожи [46]. Недостатком системы является высокая стоимость [35].

На поверхности пальца определение уровня глюкозы описано с помощью микроволновой технологии. Однако этот тип датчика имеет низкую точность [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор подходящего глюкометра и использование мобильных приложений для контроля гликемии является важной задачей для пациента. Система для измерения уровня глюкозы крови Контур Плюс Уан, включающая глюкометр Контур Плюс Уан, тест-полоски Контур Плюс, приложение Контур Диабитис и облако Контур, отвечает наиболее частым запросам пациентов и требованиям к глюкометрам, описанным в российских клинических рекомендациях. На приверженность самоконтролю пациентов с СД влияют многие аспекты, в т. ч. психологические факторы, включающие взаимодействие врача с пациентом. Улучшить приверженность пациента самоконтролю

СД можно с помощью выбора наиболее подходящей стратегии общения с пациентом. В будущем применение неинвазивных методов определения уровня глюкозы, вероятно, сможет помочь повысить удовлетворенность пациентов при глюкометрии и улучшить контроль СД, поэтому разработка неинвазивных методов, на наш взгляд, является многообещающим направлением. На сегодняшний день точность является одной из проблем неинвазивной глюкометрии, и измерение уровня глюкозы глюкометром остается основным рекомендуемым средством самоконтроля СД.



Поступила / Received 27.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2024
Принята в печать / Accepted 11.06.2024

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. М.; 2023. 234 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- 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>.
- Pan BL, Pan YT, Gao ZH, Tung TH. Blood glucose meter buying behavior of diabetic patients: factors influencing purchase. *Front Public Health*. 2022;10:880088. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.880088>.
- Pardo S, Shagininian RM, Simmons DA. Accuracy beyond ISO: introducing a new method for distinguishing differences between blood glucose monitoring systems meeting ISO 15197:2013 accuracy requirements. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(3):650–656. <https://doi.org/10.1177/1932296818762509>.
- Ogunbosi BO, Jarrett OO, Orimadegun AE, Ayoola OO, Osinusi K. Comparison of point-of-care glucometers and laboratory based glucose oxidase test in determining blood glucose levels. *Niger J Paediatr*. 2022;49(3):266–271. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313981>.
- Ekhlaspour L, Mondesir D, Lautsch N, Balliro C, Hillard M, Magyar K et al. Comparative accuracy of 17 point-of-care glucose meters. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):558–566. <https://doi.org/10.1177/1932296816672237>.
- Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1):97–112. <https://doi.org/10.2337/dc22-S007>.
- Castro MR. *Blood glucose monitors: what factors affect accuracy?* Mayo Clinic; 2023. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/expert-answers/blood-glucose-monitors/faq-20057902>.
- Dunseath GJ, Bright D, Luzio SD. Comparative accuracy evaluation of a blood glucose meter with novel hematocrit correction technology, with three currently used commercially available blood glucose monitoring systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(3):568–574. <https://doi.org/10.1177/1932296818821389>.
- Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Rittmeyer D, Pleus S, Haug C. Accuracy evaluation of four blood glucose monitoring systems in the hands of intended users and trained personnel based on ISO 15197 requirements. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(4):246–254. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0341>.
- Grady M, Katz LB, Levy BL. Use of blood glucose meters featuring color range indicators improves glycemic control in patients with diabetes in comparison to blood glucose meters without color (ACCENTS Study). *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(6):1211–1219. <https://doi.org/10.1177/1932296818775755>.
- Al Hayek A, Alwin Robert A, Al Dawish M. Patient satisfaction and clinical efficacy of novel blood glucose meters featuring color range indicators in patients with type 2 diabetes: a prospective study. *Cureus*. 2020;12(10):e11195. <https://doi.org/10.7759/cureus.11195>.
- Черникова НА, Григорьева МА. Современные подходы к управлению гликемией у пациентов с сахарным диабетом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(9):592–597. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-9-6>.
Chernikova NA, Grigorieva MA. Current approaches to glycemic management in patients with diabetes mellitus. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(9):592–597. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-9-6>.
- Yang Y, Lee EY, Kim HS, Lee SH, Yoon KH, Cho JH. Effect of a mobile phone-based glucose-monitoring and feedback system for type 2 diabetes management in multiple primary care clinic settings: cluster randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(2):e16266. <https://doi.org/10.2196/16266>.
- Kwan YH, Ong ZQ, Choo DYX, Phang JK, Yoon S, Low LL. A mobile application to improve diabetes self-management using rapid prototyping: iterative co-design approach in Asian settings. *Patient Prefer Adherence*. 2023;17:1–11. <https://doi.org/10.2147/PPA.S386456>.
- Jeffrey B, Bagala M, Creighton A, Leavey T, Nicholls S, Wood C et al. Mobile phone applications and their use in the self-management of Type 2 Diabetes Mellitus: a qualitative study among app users and non-app users. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:84. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0480-4>.
- Kwan YH, Cheng TY, Yoon S, Ho LYC, Huang CW, Chew EH et al. A systematic review of nudge theories and strategies used to influence adult health behaviour and outcome in diabetes management. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):450–460. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.04.002>.
- Blair RA, Horn CE, Dias JM, McDonnell ME, Seely EW. Development and Usability of a Text Messaging Program for Women With Gestational Diabetes: Mixed Methods Study. *JMIR Hum Factors*. 2022;9(1):e32815. <https://doi.org/10.2196/32815>.
- Варенина ЛП. Геймификация в образовании. *Историческая и социально-образовательная мысль*. 2014;6(6-2):314–317. https://doi.org/10.17748/2075-9908-2014-6-6_2-314-317.
Varenina NP. Gamification in education. *Historical and Socio-Educational Idea*. 2014;6(6-2):314–317. (In Russ.) https://doi.org/10.17748/2075-9908-2014-6-6_2-314-317.
- Tanaka N, Yabe D, Murotani K, Ueno S, Kuwata H, Hamamoto Y et al. Mental distress and health-related quality of life among type 1 and type 2 diabetes patients using self-monitoring of blood glucose: A cross-sectional questionnaire study in Japan. *J Diabetes Investig*. 2018;9:1203–1211. <https://doi.org/10.1111/jdi.12827>.
- Pan BL, Breton MD, Kovatchev BP. Impact of blood glucose self-monitoring errors on glucose variability, risk for hypoglycemia, and average glucose control in type 1 diabetes: an in silico study. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):562–570. <https://doi.org/10.1177/193229681000400309>.
- Resource utilization and costs of care in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1995;18(11):1468–1478. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.11.1468>.
- Berhe KK, Geburu HB, Kaysay HB. Effect of motivational interviewing intervention on HbA1C and depression in people with type 2 diabetes mellitus (systematic review and meta-analysis). *PLoS ONE*. 2020;15(10):e0240839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240839>.
- Liang W, Lo SHS, Tola YO, Chow KM. The effectiveness of self-management programmes for people with type 2 diabetes receiving insulin injection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14636. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14636>.
- Rosales CB, Denman CA, Bell ML, Cornejo E, Ingram M, Del Carmen Castro Vázquez M et al. Diabetes for cardiovascular disease prevention in México: a cluster-randomized behavioural clinical trial. *Int J Epidemiol*. 2021;50(4):1272–1282. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab072>.
- Van Rhoon L, Byrne M, Morrissey E, Murphy J, McSharry J. A systematic review of the behaviour change techniques and digital features in technology-driven type 2 diabetes prevention interventions. *Digit Health*. 2020;6:2055207620914427. <https://doi.org/10.1177/2055207620914427>.
- Fitzpatrick SL, Schumann KP, Hill-Briggs F. Problem solving interventions for diabetes self-management and control: a systematic review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(2):145–161. <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2012.12.016>.
- Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(1):77–110. <https://doi.org/10.2337/dc24-S005>.
- Alan M. Delamater; Improving Patient Adherence. *Clin Diabetes*. 2006;24(2):71–77. <https://doi.org/10.2337/diaclin.24.2.71>.

30. Funnell MM, Anderson RM. The problem with compliance in diabetes. *JAMA*. 2000;284(13):1709. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015809>.
31. Calderon C, Carrete L, Vera-Martinez J, Gloria-Quintero ME, Romero-Figueroa MDS. A Social Marketing Intervention to Improve Treatment Adherence in Patients with Type 1 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3622. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073622>.
32. Delamater AM, Jacobson AM, Anderson BJ, Cox D, Fisher L, Lustman P et al. Psychosocial therapies in diabetes: report of the Psychosocial Therapies Working Group. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1286–1292. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.7.1286>.
33. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(1):111–125. <https://doi.org/10.2337/dc24-S006>.
34. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(1):126–144. <https://doi.org/10.2337/dc24-S007>.
35. Wu J, Liu Y, Yin H, Guo M. A new generation of sensors for non-invasive blood glucose monitoring. *Am J Transl Res*. 2023;15(6):3825–3837. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37434817>.
36. Gusev M, Poposka L, Spasevski G, Kostoska M, Koteska B, Simjanoska M et al. Noninvasive glucose measurement using machine learning and neural network methods and correlation with heart rate variability. *J Sensors*. 2020;1(1):1–13. <https://doi.org/10.1155/2020/9628281>.
37. Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):971–980. <https://doi.org/10.1177/193229680900300446>.
38. Moyer J, Wilson D, Finkelshtein I, Wong B, Potts R. Correlation between sweat glucose and blood glucose in subjects with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(5):398–402. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22376082>.
39. Heikenfeld J. Non-invasive analyte access and sensing through eccrine sweat: challenges and outlook circa 2016. *Electroanalysis*. 2016;28(12):1242–1249. <https://doi.org/10.1002/elan.201600018>.
40. Amer S, Yousuf M, Siddiqui PQ, Alam J. Salivary glucose concentrations in patients with diabetes mellitus – a minimally invasive technique for monitoring blood glucose levels. *Pak J Pharm Sci*. 2001;14(1):33–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16414850>.
41. Liu C, Sheng Y, Sun Y, Feng J, Wang S, Zhang J et al. A glucose oxidase-coupled DNAzyme sensor for glucose detection in tears and saliva. *Biosens Bioelectron*. 2015;70:455–461. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.03.070>.
42. Lin YC, Rinawati M, Chang LY, Wang YX, Wu YT, Yen YH et al. A non-invasive wearable sweat biosensor with a flexible N-GQDs/PANI nanocomposite layer for glucose monitoring. *Sens Actuators B Chem*. 2023;133617. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2023.133617>.
43. Yu M, Li YT, Hu Y, Tang L, Yang F. Gold nanostructure-programmed flexible electrochemical biosensor for detection of glucose and lactate in sweat. *J Electroanal Chem*. 2021;882:115029. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2021.115029>.
44. Liu M, Yang M, Wang M, Wang H, Cheng J. A flexible dual-analyte electrochemical biosensor for salivary glucose and lactate detection. *Biosensors (Basel)*. 2022;12(4):210. <https://doi.org/10.3390/bios12040210>.
45. Srichan C, Srichan W, Danvirutai P, Ritsongmuang C, Sharma A, Anutrakulchai S. Non-invasively accuracy enhanced blood glucose sensor using shallow dense neural networks with NIR monitoring and medical features. *Sci Rep*. 2022;12(1):1769. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05570-8>.
46. Hanna J, Bteich M, Tawk Y, Ramadan AH, Dia B, Asadallah FA et al. Noninvasive, wearable, and tunable electromagnetic multisensing system for continuous glucose monitoring, mimicking vasculature anatomy. *Sci Adv*. 2020;6(24):eaba5320. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba5320>.
47. Mohammadi P, Mohammadi A, Demir S, Kara A. Compact size, and highly sensitive, microwave sensor for non-invasive measurement of blood glucose level. *IEEE Sensors Journal*. 2021;21(14):16033–16042. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2021.3075576>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ю. Бабенко

Концепция и дизайн исследования – А.Ю. Бабенко

Написание текста – Ю.А. Кононова

Сбор и обработка материала – Ю.А. Кононова

Обзор литературы – Ю.А. Кононова

Анализ материала – Ю.А. Кононова, В.Б. Бреговский

Редактирование – А.Ю. Бабенко, В.Б. Бреговский

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ю. Бабенко, В.Б. Бреговский

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina Yu. Babenko

Study concept and design – Alina Yu. Babenko

Text development – Yulia A. Kononova

Collection and processing of material – Yulia A. Kononova

Literature review – Yulia A. Kononova

Material analysis – Yulia A. Kononova, Vadim B. Bregovskiy

Editing – Alina Yu. Babenko, Vadim B. Bregovskiy

Approval of the final version of the article – Alina Yu. Babenko, Vadim B. Bregovskiy

Информация об авторах:

Кононова Юлия Алексеевна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории преддиабета и других метаболических нарушений Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; yukonon@mail.ru

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории диабетологии, руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; alina_babenko@mail.ru

Бреговский Вадим Борисович, д.м.н. врач кабинета «Диабетическая стопа», Городской консультативно-диагностический центр №1; 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10д; dfoot.tdc@gmail.com

Information about the authors:

Yulia A. Kononova, Researcher at the Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Disorders of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; yukonon@mail.ru

Alina Yu. Babenko, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Research Laboratory of Diabetology, Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Professor of the Department of Endocrinology at the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; alina_babenko@mail.ru

Vadim B. Bregovskiy, Dr. Sci. (Med.), Doctor of the Diabetic Foot Office, City Consulting and Diagnostic Center No. 1; 10d, Siqueiros St., St Petersburg, 1194354, Russia; dfoot.tdc@gmail.com

Ситаглиптин – ведущий препарат в лечении сахарного диабета 2-го типа, проверенный временем

И.В. Кононенко[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>, Kononenko.Irina@endocrincentr.ru

О.М. Смирнова, <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>, dr_smr@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа занимают ведущее место в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД) во всем мире благодаря патогенетически обоснованному механизму действия, низкому риску гипогликемических состояний и хорошей переносимости. На сегодняшний день это самый многочисленный класс сахароснижающих препаратов. Первый представитель данного класса – ситаглиптин является наиболее изученным и вместе с тем остается самым перспективным препаратом. Он может назначаться как на старте терапии, так и в дальнейшем в комбинации с другими классами сахароснижающих препаратов, в т. ч. с производными сульфонилмочевины. Глюкагоноподобный пептид-1 и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, концентрация которых в крови увеличивается под действием иДПП-4, усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина путем активации сигнального пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в панкреатических β -клетках, при этом цАМФ играет критическую роль в повышении чувствительности β -клеток к глюкозе. Ситаглиптин имеет убедительную доказательную базу сердечно-сосудистой безопасности. Эффективность препарата сопоставима с эффективностью производных сульфонилмочевины. Вместе с тем низкий риск гипогликемических состояний и отсутствие побочных действий создают определенные преимущества применения данного препарата у пожилых пациентов. Активное применение препарата у пациентов с сахарным диабетом в Японии связано с преобладанием нарушения секреции в патогенезе заболевания и эффективностью иДПП в этой этнической группе. Плейотропные свойства препарата продолжают изучаться. Положительные эффекты ситаглиптина при коронавирусной инфекции могут быть связаны с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами препарата. Рассматриваются возможности препарата в терапии иммуноопосредованных состояний, а также нейροпротективные свойства в профилактике и лечении болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, эффективность, безопасность, гипогликемические состояния, плейотропные эффекты

Для цитирования: Кононенко ИВ, Смирнова ОМ. Ситаглиптин – ведущий препарат в лечении сахарного диабета 2-го типа, проверенный временем. *Медицинский совет.* 2024;18(13):138–145. <https://doi.org/10.21518/ms2024-256>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sitagliptin is a time-tested leading drug in the treatment of type 2 diabetes

Irina V. Kononenko[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>, Kononenko.Irina@endocrincentr.ru

Olga M. Smirnova, <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>, dr_smr@mail.ru

Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Dipeptidyl peptidase type 4 (DPP-4) inhibitors hold leadership positions in the treatment of type 2 diabetes worldwide due to their pathogenetically substantiated mechanism of action, low risk of hypoglycemic states and good tolerability. Today, they represent the largest class of glucose-lowering medicines. Sitagliptin, the first antidiabetic agent from this class, is the best known one and along with that remains the most promising medicine. It can be prescribed either as the initial treatment or later in a combination with other classes of hypoglycemic drugs, including sulfonylurea derivatives. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), which blood concentrations increase under the effect of DPP-4 inhibitors, enhance glucose-stimulated insulin secretion through activating the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathway in pancreatic β -cells, meanwhile cAMP plays a critical role in an increase in β -cell sensitivity to glucose. Sitagliptin is an antidiabetic agent with significant data on cardiovascular safety. The efficacy of the drug is broadly similar to that of sulfonylurea derivatives. At the same time, the low risk of hypoglycemic states and the absence of side effects create certain advantages of using this drug in elderly patients. Active use of the drug in patients with diabetes in Japan is associated with the predominance of secretory disorders in the pathogenesis of the disease and the efficacy of DPP inhibitors in this ethnic group. The pleiotropic properties of the drug continue to be studied. The positive effects of sitagliptin in coronavirus infection may be associated with the anti-inflammatory and immunomodulatory properties of the drug. The potential of the drug in the treatment of immune-mediated conditions, as well as its neuroprotective properties in the prevention and treatment of Alzheimer's disease, are considered.

Keywords: diabetes mellitus type 2, sitagliptin, efficiency, safety, hypoglycemic conditions, pleiotropic effects

For citation: Kononenko IV, Smirnova OM. Sitagliptin is a time-tested leading drug in the treatment of type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):138–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-256>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (глиптины) – современные сахароснижающие препараты, характеризующиеся умеренной сахароснижающей активностью, низким риском развития гипогликемических состояний, отсутствием влияния на массу тела и хорошей переносимостью.

Механизм действия препаратов связан с ингибированием фермента дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4), что увеличивает время действия инкретинов, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). В организме человека под действием ДПП-4 происходит физиологическая деградация гормонов инкретинового ряда – ГПП-1 и ГИП, секретируемых L- и K-клетками кишечника [1]. В физиологических условиях ГПП-1 имеет короткое время полувыведения, всего около 1–2 мин, при этом только 25% активного ГПП-1 достигает печени и около 10–15% распределяется в плазме [2]. В результате действия иДПП-4 уровень ГПП-1 в плазме увеличивается в 2–4 раза.

Сахароснижающее действие ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4) реализуется за счет продления эффектов инкретинов. Препараты усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют секрецию глюкагона, глюкогенолиз в печени, способствуют регенерации и дифференциации островковых β -клеток. Препараты не влияют на моторику желудка и не оказывают влияния на массу тела [3]. ИДПП-4 не проникают через гематоэнцефалический барьер, однако они способны усиливать центральное действие ГПП-1 за счет повышения его концентрации в крови.

Общим фрагментом международных непатентованных названий является «глиптин», в связи с чем всю группу иДПП-4 принято называть глиптинами. На сегодняшний день существуют 17 препаратов данной группы [4]. Несмотря на одинаковое действие, препараты различаются селективностью в отношении изоформ ДПП-4, метаболизмом и фармакокинетическим профилем, что обуславливает их индивидуальные преимущества. Глиптины разделяют на несколько групп в зависимости от химической структуры, кроме того, препараты делят на 3 группы в зависимости от режимов их связывания в активном центре ДПП-4. Класс 3 обладает самой высокой ингибирующей активностью по отношению к ДПП-4. Представители данного класса (сита- и тенеглиптин) взаимодействуют не только с S1- и S2-участками ДПП-4 (как класс 1), но и с экстенсивным подсайтом S2.

МЕСТО ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 4-ГО ТИПА В АЛГОРИТМАХ ЛЕЧЕНИЯ СД2

Российские и зарубежные консенсусы по лечению сахарного диабета 2-го типа (СД2) рекомендуют индивидуализированный подход, включающий научно обоснованные рекомендации по питанию и физической активности и выбор терапии

с учетом наличия сопутствующей коморбидной патологии. На протяжении многих лет метформин рассматривался в качестве препарата первой линии, при этом традиционная интенсификация терапии предполагала поэтапное добавление второго препарата для достижения целевого уровня гликемического контроля. Вместе с тем у многих пациентов с СД2 на момент назначения второго препарата уже наблюдаются очень высокие уровни HbA1c, что указывает на необходимость более ранней интенсификации лечения [5].

Исследование VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of type 2 diabetes) на примере назначения комбинации препарата иДПП-4 с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной терапией метформином с последующим присоединением иДПП-4 убедительно доказало, что в дебюте заболевания у пациентов с СД2 без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня [6]. Результаты данного и последовавших за ним исследований привели к тому, что в настоящее время в клинических рекомендациях по лечению СД2 у взрослых ранняя комбинированная терапия рекомендуется у части пациентов с СД2 для достижения стабильных целевых показателей гликемического контроля и получения дополнительных преимуществ [7]. Индивидуализация препаратов второй линии зависит от ряда факторов, включая стоимость, массу тела, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и риск гипогликемии. У пациентов с указаниями на высокий риск АССЗ или уже имеющиеся АССЗ, ХСН, ХБП рекомендуется включать в схему лечения агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях. К высокому риску АССЗ относится: возраст ≥ 55 лет с наличием стеноза коронарных или каротидных артерий, артерий нижних конечностей или гипертрофия левого желудочка.

Ингибиторы ДПП-4 могут использоваться как в виде монотерапии (как правило, при непереносимости или наличии противопоказаний для применения метформина) в дополнение к модификации образа жизни, так и в составе комбинированной двойной и тройной терапии, в т. ч. с инсулином. Несомненным преимуществом иДПП-4 является низкий риск гипогликемических состояний и отсутствие влияния на массу тела (не вызывают прибавки массы тела).

Помимо комбинации с метформином, иДПП-4 могут назначаться в составе двойной и тройной комбинации практически со всеми препаратами, за исключением арГПП1 и инсулина короткого и ультракороткого действия [8].

Нарушение секреции инсулина, наряду с инсулинорезистентностью, составляет основу патогенеза СД2. Дисфункция β -клеток генетически обусловлена и наблюдается задолго

до манифестации заболевания. При СД2 отмечаются следующие дефекты секреции инсулина: нарушение содружественного функционирования отдельных островков бета-клеток (отсутствие осцилляторных колебаний), потеря ранней фазы секреции инсулина, снижение базальной и стимулированной концентрации инсулина в плазме, избыточная секреция прогормонов (проинсулина) и прогрессирующее снижение способности секреции инсулина со временем. Патогенетический подход в лечении СД2 предполагает сохранение массы и функции бета-клеток, снижение глюконеогенеза и повышение усвоения глюкозы тканями. Поэтому препараты, регулирующие секрецию инсулина, являются неотъемлемым компонентом сахароснижающей терапии СД2.

Как известно, действие производных сульфонилмочевины (ПСМ) связано с прямым воздействием на K_{ATP} -каналы β -клетки и не зависит от уровня глюкозы в крови. ПСМ связываются с SUR-субъединицей K_{ATP} -каналов, что приводит к «закрытию» калиевых каналов, деполяризации мембран и секреции инсулина.

Влияние иДПП-4 на секрецию инсулина существенно отличается от действия ПСМ. Мишенью для ГПП-1 является ГПП-1-рецептор, принадлежащий к семейству G-протеиновых рецепторов (англ. G-protein coupled receptors, GPCRs) [9]. ГПП1 и ГИП, концентрация которых в крови увеличивается под действием иДПП-4, усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина (СГСИ) путем активации сигнального пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в панкреатических β -клетках, при этом цАМФ играет критическую роль не только в усилении СГСИ, но и в индукции реактивности (чувствительности) β -клеток к глюкозе [10]. В экспериментальных работах на культурах клеток панкреатических островков крысы было показано, что ГПП-1 модулирует активность K_{ATP} -каналов и повышает тем самым чувствительность клеток к действию глюкозы. Повышение концентрации глюкозы от 2,8 до 12,5 ммоль/л не запускало секрецию инсулина в перфузируемой поджелудочной железе мыши, однако добавление аналога цАМФ или ГПП-1 восстанавливало секрецию [11]. Установлено, что цАМФ действует на разных стадиях процесса секреции инсулина, при этом ГПП-1 и ГИП усиливают как первую, так и вторую фазу СГСИ в перфузируемой поджелудочной железе.

Различные механизмы воздействия на β -клетку указывают на возможность и целесообразность комбинации иДПП с ПСМ для усиления секреции инсулина. Добавление иДПП-4 к производным сульфонилмочевины способствует снижению секреции глюкагона, повышает чувствительность β -клеток к глюкозе, вызывает усиление секреторного ответа при наличии «вторичной резистентности к ПСМ» и может быть рекомендовано для достижения гликемического контроля при СД2, однако данная комбинация сопряжена с повышением риска гипогликемий, что требует коррекции доз ПСМ.

Ингибиторы иДПП-4 являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире. Ретроспективный анализ данных электронных медицинских карт 10 256 пациентов с СД2 в Германии и Великобритании показал, что в качестве препаратов второй линии при неэффективности метформина наиболее часто назначались иДПП-4 (30,7%) и ПСМ (40,9%) [5].

Столь широкое применение иДПП-4 во многом определяется хорошей переносимостью препаратов. иДПП-4 могут применяться на всех стадиях ХБП, включая терминальную, однако требуется титрация дозы. Применяются без коррекции дозы: линаглиптин и гемиглиптин — вплоть до стадии С5, эвоглиптин — до стадии С4 включительно. Продолжают изучаться возможные нефропротективные свойства глиптинов.

Препараты с осторожностью назначаются при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина), хронической сердечной недостаточности (саксаглиптин), противопоказаны при кетоацидозе, беременности и лактации. Препараты следует с осторожностью назначать пациентам с панкреатитом в анамнезе. Хотя дискуссия относительно потенциального увеличения риска панкреатита и рака поджелудочной железы при применении инкретиновой терапии продолжается, на сегодняшний день не установлена причинно-следственная связь между препаратами на основе инкретина и развитием панкреатита. В случае развития симптомов панкреатита препараты следует отменить [12].

Ряд исследователей отмечает связь иДПП-4 с воспалительными заболеваниями кожи. Высказываются предположения, что при воспалительных заболеваниях кожи ингибирование ДПП-4 может иметь как потенциальную пользу, так и вред [13, 14]. В одной из работ терапия иДПП-4 (вилдаглиптин и линаглиптин) была ассоциирована с 3-кратным повышением риска буллезного пемфигоида [15].

Одним из наиболее частых побочных действий препаратов отмечают явления назофарингита и обострение инфекции верхних дыхательных путей¹.

СИТАГЛИПТИН – ПЕРВЫЙ И НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ КЛАССА ГЛИПТИНОВ

Ситаглиптин является высокоактивным и высокоселективным ингибитором ДПП-4, улучшает функции β -клеток поджелудочной железы, а также гликемический контроль (уровень глюкозы натощак и после приема пищи у пациентов с СД2) [16].

Известно, что ДПП-4 принадлежит к семейству гомологичных дипептидаз, включающему также ДПП-8, -9 и -2, FAP- α (Fibroblast Activation Protein alpha) [17]. Функция ферментов различна и до конца не ясна. При этом ингибирование ДПП-8 и ДПП-9 в экспериментах у животных ассоциировалось с повышением смертности, развитием ретикулоцитопении, увеличением селезенки и поражением желудочно-кишечного тракта [4]. Избирательные ингибиторы ДПП-2 также вызывали ретикулоцитопению. Степень аминокислотной идентичности ДПП-4 с родственными ферментами варьируется от 26 (с ДПП-8) до 52% (с FAP- α). Высокая селективность препарата в отношении именно ДПП-4 важна для минимизации риска побочных эффектов.

Ситаглиптин одобрен более чем в 130 странах мира в качестве монотерапии и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами для лечения взрослых пациентов с СД2 и доказал свою эффективность и безопасность у широкого

¹ <https://www.rlsnet.ru/drugs/sitagliptin>.

круга пациентов с СД2, включая пациентов с ожирением, пожилых людей, пациентов с почечной недостаточностью и пациентов с установленными сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями (ССЗ). В исследовании G. Derosa эффективность ситаглиптина у пациентов с СД2 изучалась на протяжении 5 лет [18]. Начиная с 2008 г. у 624 пациентов с СД2 и неудовлетворительным гликемическим контролем (216 пациентов получали метформин (МФ), 206 сульфонилмочевину, 202 пиоглитазон) к текущей терапии был добавлен ситаглиптин в дозе 100 мг/сут.

Полученные комбинации ситаглиптина сравнивали с данными 620 пациентов соответствующего пола, возраста, продолжительности диабета, которые получали комбинации препаратов ПСМ + МФ, пиоглитазон + МФ, пиоглитазон + ПСМ. Полученные результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

- ситаглиптин обладает эффективностью и безопасностью на долгосрочной основе,
- положительные эффекты ситаглиптина, продемонстрированные в более коротких исследованиях, сохраняются также спустя 5 лет терапии,
- на протяжении 5 лет терапии добавление ситаглиптина к метформину приводит к более выраженному снижению HbA1c по сравнению с ПСМ,
- добавление ситаглиптина к текущей сахароснижающей терапии приводит к снижению HbA1c, ИМТ, глюкозы плазмы натощак (ГПН), постприандальной глюкозы (ППГ) и инсулинемии натощак в долгосрочной перспективе по сравнению с другими схемами лечения,
- у пациентов, принимавших ПСМ, наблюдалась более высокая частота гипогликемии по сравнению с группой ситаглиптина.

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что сахароснижающая эффективность ситаглиптина аналогична эффективности ПСМ [19].

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СИТАГЛИПТИНА

Ситаглиптин был первым препаратом из группы глиптинов, зарегистрированным в России в 2007 г. В 2008 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) выпустило руководство по оценке безопасности таблетированных сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистых рисков в пре- и постмаркетинговых исследованиях². После опубликования этого руководства число исследований по оценке кардиологической безопасности увеличилось в два раза. Также в течение первых 36 мес. после его выхода среднее число пациентов, включенных в исследование по оценке сердечно-сосудистых рисков, увеличилось в 6 раз.

Как покажут дальнейшие события, именно результаты этих исследований продемонстрируют не только безопасность, но и особые преимущества таких классов

сахароснижающих препаратов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Однако первыми в 2013 г. были опубликованы результаты постмаркетинговых исследований по оценке влияния иДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы, а именно алоглиптина (EXAMINE – Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs Standard of Care in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) и саксаглиптина (SAVOR-TIMI 53 – Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction). Исследование EXAMINE продемонстрировало отсутствие влияния алоглиптина на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов (n = 5 380) с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в сравнении с плацебо. Результаты же исследования SAVOR-TIMI вызвали определенную настороженность: в группе саксаглиптина достоверно большее число больных было госпитализировано из-за прогрессирования симптомов сердечной недостаточности [20]. В связи с этим большое внимание было приковано к результатам TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin) – исследования для оценки сердечно-сосудистых исходов при приеме ситаглиптина.

Исследование TECOS (NCT00790205) – одно из самых масштабных исследований в диабетологии, в котором приняло участие 14 671 пациент с СД2 [21]. Пациенты получали ситаглиптин в дозе 100 мг/сут или плацебо при добавлении к используемой в течение не менее 3 мес. схеме сахароснижающей терапии (пероральные сахароснижающие препараты ± инсулинотерапия). Медиана длительности терапии в исследовании составила 3 года. В исследование были включены пациенты старше 50 лет с подтвержденными в анамнезе сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них инфаркт миокарда в анамнезе отмечался у 42,7% из группы ситаглиптина и 42,5% из группы плацебо, чрескожные коронарные вмешательства – 38,9 и 40,1%, аортокоронарное шунтирование – 25,2 и 24,8%, застойная сердечная недостаточность – 17,8 и 18,3% соответственно.

Результаты исследования показали, что ситаглиптин не уступал и не превосходил плацебо с точки зрения риска развития 4-балльного неблагоприятного сердечного события (первичной комбинированной конечной точки), включавшего: сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. В рамках анализа вторичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) ситаглиптин также не уступал и не превосходил плацебо. Терапия ситаглиптином не сопровождалась повышением риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Таким образом, результаты исследования TECOS убедительно доказали, что терапия ситаглиптином у пациентов с СД с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике не сопровождается увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, т. е. безопасна.

² FDA Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.

ПРИМЕНЕНИЕ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Несмотря на то что ИНГЛТ-2 и арГПП-1 показали значимые преимущества у лиц с АССЗ (а ИНГЛТ-2 и при ХСН и ХБП), назначение препаратов данных классов у пожилых пациентов сопряжено с риском развития осложнений. Так, снижение массы тела, характерное для арГПП-1, может быть нежелательным у лиц пожилого возраста. Инъекционный путь введения может вызывать определенные затруднения. У пожилых пациентов выше риск развития гиповолемии и ортостатической гипотензии при приеме ИНГЛТ-2. При этом иДПП-4 характеризуются рядом преимуществ, важных для пожилых пациентов: низким риском гипогликемии и возможностью применения при любой стадии ХБП. Препараты безопасны в отношении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Большинство исследований последних лет, посвященных изучению эффективности и безопасности иДПП-4 в реальной клинической практике, проведены в Японии. Традиционно в Японии именно иДПП-4 являются наиболее часто назначаемыми препаратами как первой линии, так и при интенсификации терапии [22]. Необходимость назначения препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, связана с особенностями патогенеза СД у жителей Японии, а именно преобладанием механизмов дисфункции β -клеток, а не инсулинорезистентности.

Так, в проводимое в Японии многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование были включены амбулаторные пациенты с СД2 в возрасте 65–80 лет с умеренно контролируемым уровнем гликемии ($HbA1c$ 7,4–10,4%). Участники были рандомизированы на группу ситаглиптина ($n = 88$), которые получали ситаглиптин в качестве начального или дополнительного противодиабетического препарата, и контрольную группу ($n = 88$), которые его не получали. Средний возраст ($\pm SD$) составил $70,6 \pm 3,9$ и $71,9 \pm 4,4$ года в группах ситаглиптина и контрольной группе соответственно. Добавление ситаглиптина привело к значительному снижению ГПН, уровней $HbA1c$ и гликированного альбумина. При этом не было выявлено различий в частоте побочных эффектов. Был сделан вывод, что лечение ситаглиптином эффективно улучшило гликемический профиль без каких-либо серьезных побочных эффектов у пожилых пациентов с СД2 [23].

В другом рандомизированном исследовании сравнивали монотерапию ситаглиптином и ПСМ у пациентов с СД2 старше 60 лет, ранее не принимавших сахароснижающие препараты. Назначение ситаглиптина или глимегирида пожилым пациентам с СД2 привело к значительному снижению уровня $HbA1c$ по сравнению с исходным. Исследование продемонстрировало не меньшую эффективность ситаглиптина по сравнению с глимегепридом по первичной конечной точке. Ситаглиптин приводил к значительно более низкой частоте несерьезных гипогликемий, чем глимегеприд, в течение 52 нед. (4,7% против 16,1%; $p = 0,002$). Исследование показало не меньшую эффективность монотерапии ситаглиптином в плане контроля гликемии и более высокую безопасность по сравнению с монотерапией ПСМ [24].

В исследовании DIVERSITY-CVR [25] изучалось влияние дапаглифлозина и ситаглиптина на гликемический контроль

и вариабельность гликемии (время в целевом диапазоне (TIR), показатель гликемического контроля). В проспективное рандомизированное многоцентровое исследование были включены 340 японских пациентов с СД2 на ранней стадии. В качестве первичных конечных точек оценивалось: $HbA1c < 7,0\%$, потеря массы тела $\geq 3,0\%$ и частота гипогликемий. Результаты исследования показали, что ситаглиптин значительно превосходил дапаглифлозин по достижению уровня $HbA1c < 7,0\%$ в группе с более низким индексом массы тела (ИМТ) (71,1% против 43,6%; $p < 0,05$) без существенных различий в других подгруппах. В группе с более низким ИМТ частота достижения TIR $> 70\%$ после 24-недельного лечения была значительно выше при приеме ситаглиптина, чем дапаглифлозина (91,9% против 69,4%; $p < 0,05$). Напротив, дапаглифлозин превосходил ситаглиптин в достижении TIR $> 70\%$ в группе с более высоким ИМТ (85,7% против 52,9%; $p < 0,01$). Таким образом, у японских пациентов с СД2 на ранней стадии применение ситаглиптина ассоциировалось с улучшением TIR у пациентов с более низким ИМТ. Дапаглифлозин был эффективен у пациентов с более высоким ИМТ.

ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДЫ

Для изучения влияния иДПП-4 на жировой обмен у больных СД2 было проведено пострегистрационное, рандомизированное, двойное слепое исследование в 2 параллельных группах [26]. В сравнении с монотерапией МЕТ терапия ситаглиптином в комбинации с МЕТ сопровождалась не только улучшением метаболического контроля, но и достоверно более значимым снижением концентрации ЛПНП и ТГ, снижением уровня лептина и повышением уровня адипонектина. Кроме того, добавление ситаглиптина приводило к снижению инсулинорезистентности (IP) и улучшению функциональной активности β -клеток поджелудочной железы.

Еще в одном многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании [27] проводилась оценка влияния иДПП-4 на липидный обмен у пациентов с СД2.

Пациенты с СД2 с $HbA1c$ 6,9–8,9%, получавшие ПСМ, были случайным образом распределены либо в группу ситаглиптина, либо в группу, не принимавшую ситаглиптин. Параметры метаболизма глюкозы и липидов, включая аполипопротеины (апо), стерин и альбумин мочи; их оценивали исходно, через 3 и 6 мес. лечения. В общей сложности 164 пациента завершили 6-месячное наблюдение ($n = 81$ для ситаглиптина и $n = 83$ для неситаглиптина). Уровень $HbA1c$ снизился в группе ситаглиптина, но не в группе, не принимавшей ситаглиптин. Уровни сывороточного ТГ и общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП не изменились ни в одной группе. Уровни апо В-48, апо CII и апо CIII снизились в группе ситаглиптина, но не в группе, не принимавшей ситаглиптин. Изменение уровня альбумина в моче значительно различалось между группами с предпочтительным изменением в группе ситаглиптина. В обеих группах не наблюдалось изменений уровня стерина в сыворотке крови. Был сделан вывод, что лечение ситаглиптином в течение 6 мес. улучшает метаболизм глюкозы и хиломикрона и снижает уровень атерогенных липопротеинов в плазме у больных СД2.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

ДПП-4 — мембранный фермент, экспрессируется клетками эндотелия сосудов, легких, почек, печени, тонкого кишечника и сердца, а также клетками иммунной системы. Является неспецифической протеазой, гидролизующей пептидную связь с С-конца пролина. Расщепляет широкий спектр субстратов, включая факторы роста, нейропептиды (нейропептид Y, BNP), хемокины (stromal-cell derived factor-1 α — SDF-1 α) и вазоактивные пептиды [28]. Ряд экспериментальных работ указывают на то, что ДПП-4 можно рассматривать как новый адипокин, продуцируемый дифференцированными адипоцитами, обладающий аутокринными и паракринными эффектами, приводящими к инсулинорезистентности. Добавление ДПП-4 к культуре клеток жировой ткани, скелетных мышц и гладкомышечным клеткам приводило к ухудшению передачи инсулинового сигнала [29].

ДПП-4 существует в двух формах: трансмембранный белок и растворимая форма, циркулирующая в крови.

ДПП-4, именуемый также CD26, экспрессируется на поверхности клеток иммунной системы: Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, дендритных клетках и макрофагах. Это во многом может объяснять противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства препаратов иДПП-4, однако плеiotропные действия иДПП-4 требуют дальнейшего изучения [30].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что иДПП-4 проявляет множество дополнительных эффектов, которые в совокупности способствуют снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек. Среди плеiotропных свойств иДПП-4 выделяют адипопротекцию, нейропротекцию, ренопротекцию, васкуло- и кардиопротекцию [31]. ИДПП-4 способствует восстановлению эндотелия, предотвращая деградацию субстрата SDF-1 α (stromal cell-derived factor 1 α), тем самым усиливая поступление эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга в пораженные участки эндотелия.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СИТАГЛИПТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Множество работ, посвященных изучению влияния терапии ДПП-4 на клинические исходы у пациентов с COVID-19, демонстрируют противоречивые результаты. Это может быть связано с различными системными плеiotропными эффектами разных ингибиторов ДПП-4. Ситаглиптин является одним из лучших ингибиторов ДПП-4, обладающих противовоспалительным и антитромботическим действием. В опубликованном в 2022 г. обзоре с использованием электронных баз данных Pubmed и Google Scholar представлен анализ исследований, обсуждающих роль ситаглиптина для пациентов с COVID-19 [32].

В обзор было включено 14 статей, 9 из которых подтвердили пользу ситаглиптина при лечении COVID-19, в то время как в трех других исследованиях ситаглиптин считался бесполезным или даже рискованным, а одно исследование было нейтральным в своих выводах в отношении

использования ситаглиптина при COVID-19. Авторами были сделаны предварительные выводы, что ситаглиптин обладает противовоспалительными, антифибротическими и антиапоптотическими свойствами; такие эффекты могут быть полезны для снижения риска заражения COVID-19. Кроме того, авторы отмечают, что ситаглиптин обладает хорошей безопасностью и значительными преимуществами в снижении смертности среди пациентов с СД при COVID-19. Однако для подтверждения этих преимуществ необходимы дальнейшие клинические исследования.

Положительные эффекты ситаглиптина при коронавирусной инфекции могут быть связаны с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами препарата. Ситаглиптин может блокировать взаимодействие между кавеолином-1 (CAV-1), интегральным белком на мембране гладкомышечных клеток, макрофагов и эндотелиальных клеток, и DPP4 на антигенпредставляющих клетках [33], проявляя противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства за счет подавления активации ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B) и экспрессии воспалительных цитокинов [34, 35]. Кроме того, ингибирование DPP4 ситаглиптином облегчало гистологические проявления повреждения легких за счет ингибирования провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6. Кроме того, было обнаружено, что ситаглиптин повышает уровень противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10. Таким образом, противовоспалительное действие ситаглиптина может быть эффективным для предотвращения ухудшения функции легких и возможного прогрессирования обширного повреждения тканей, которые могут возникнуть в результате цитокинового шторма, вызванного сверхактивным иммунным ответом при SARS-CoV. Таким образом, эти эффекты ситаглиптина могут способствовать улучшению прогноза пациента при использовании на ранних стадиях заболевания (во время госпитализации).

ПРИМЕНЕНИЕ СИТАГЛИПТИНА В ТЕРАПИИ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Как известно, CD26 широко экспрессируется в иммунных клетках, таких как Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, дендритные клетки и макрофаги, и выполняет костимулирующую функцию при активации Т-клеток. В модели на мышах снижение экспрессии CD26 предотвращало реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), но сохраняло эффекты «трансплантат против опухоли». В связи с этим изучается возможность применения ингибитора CD26 в качестве терапии иммуноопосредованных заболеваний. В нерандомизированном исследовании с участием 36 пациентов было показано, что ситаглиптин в сочетании с такролимусом и сиролимусом приводил к низкой частоте развития острой РТПХ II–IV степени к 100-му дню после миелоаблативной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (NCT02683525) [36, 37].

Регистрируемые плеiotропные эффекты ситаглиптина указывают на необходимость их дальнейшего изучения, в т. ч. важность идентификации белков, связывающих ситаглиптин. В проведенном исследовании с применением масс-спектрометрии и изотопного анализа на культуре клеток было

обнаружено семь мишеней с высокой степенью достоверности, которые могут взаимодействовать с ситаглиптином. Результаты исследования демонстрируют потенциал ситаглиптина в регуляции глюконеогенеза и в разработке противоопухолевых препаратов [38].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СИТАГЛИПТИНА: В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Последние научные сообщения свидетельствуют о благоприятных эффектах ситаглиптина при состояниях, связанных с нейровоспалением, с особым акцентом на болезнь Альцгеймера [39].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о влиянии препарата на воспалительную реакцию в области головного мозга. Так, было показано, что ситаглиптин снижал уровни провоспалительных факторов: TNF- α (фактор некроза опухоли α), IL-6 (интерлейкин-6), IL-17 (интерлейкин-17) и CD-163 (кластер дифференцировки 163) – и способствовал повышению уровня противовоспалительных факторов: IL-10 (интерлейкина-10) и TGF- β (трансформирующего фактора роста β). Кроме того, ситаглиптин продемонстрировал антиоксидантные и антиапоптотические свойства путем изменения уровней глутамата и глутатиона в области гиппокампа у мышей.

Было отмечено, что ситаглиптин уменьшает накопление β -амилоида в структурах головного мозга на экспериментальных моделях деменции Альцгеймера. Этот эффект может быть связан с концентрацией SDF-1 α (фактора 1 α , полученного из стромальных клеток). Введение ситаглиптина вызвало значительное улучшение результатов тестов минипсихологического обследования, используемых для оценки деменции [40].

Инсулинорезистентность головного мозга и амилоидогенез являются основными патологическими особенностями снижения когнитивных функций, связанных с диабетом, и развития болезни Альцгеймера (БА). Все больше данных свидетельствует о том, что поддержание контроля уровня глюкозы у пациентов с СД полезно для предотвращения

развития болезни Альцгеймера. ИДПП-4 в недавних исследованиях показали нейропротекторный потенциал, что позволяет рассматривать возможность применения данных препаратов для профилактики и лечения БА. Помимо эффективности в контроле уровня глюкозы, ИДПП-4 обеспечивают нейрокогнитивные преимущества за счет: прямого снижения, уменьшения отложения и гиперфосфорилирования тау-белка; увеличения экспрессии и биодоступности нейропротекторных субстратов, таких как GLP-1, GIP, SDF-1 α и NPY; противовоспалительного, антиоксидантного и антиапоптотического действия. Эти свойства в совокупности способствуют уменьшению нейродегенерации и обеспечивают прямую защиту от нейротоксичности, вызванной β -амилоидом А β . Однако для получения окончательного заключения о возможности применения ИДПП-4 для профилактики и лечения БА необходимы рандомизированные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря удобному режиму приема один раз в день, низкому потенциалу фармакокинетических взаимодействий между лекарственными средствами и хорошим профилям эффективности и безопасности, включая сердечно-сосудистую безопасность, ситаглиптин остается ведущим препаратом в лечении пациентов с СД2 [41]. Удобный прием препарата 1 раз в сутки способствует высокой приверженности пациентов соблюдению рекомендаций врача. Существующие фиксированные комбинации МЕТ и ситаглиптина рекомендованы к применению в режиме 2 раза в день во время еды с постепенным увеличением дозы с целью минимизации возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина. В настоящее время завершается исследование 3-й фазы рандомизированного контролируемого исследования эффективности и безопасности фиксированной тройной комбинации дапаглифлозин + ситаглиптин + метформин пролонгированного действия для лечения пациентов с СД2 [42].



Поступила / Received 27.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2024
Принята в печать / Accepted 11.06.2024

Список литературы / References

1. Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. DPP4 in Diabetes. *Front Immunol*. 2015;6:386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00386>.
2. Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(7):823–832. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.11.028>.
3. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1335–1343. <https://doi.org/10.2337/dc07-0228>.
4. Куркин ДВ, Бакулин ДА, Морковин ЕИ, Сtryгин АВ, Горбунова ЮВ, Волотова ЕВ и др. Физиология, фармакология и перспективы применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4. *Фармация и фармакология*. 2023;11(1):19–47. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-1-19-47>. Kurkin DV, Bakulin DA, Morkovin EI, Strygin AV, Gorbunova YuV, Volotova EV et al. Physiology, pharmacology and prospects for dipeptidylpeptidase-4 inhibitors use. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2023;11(1):19–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-1-19-47>.
5. Khunti K, Godec TR, Medina J, Garcia-Alvarez L, Hiller J, Gomeset MB et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):389–399. <https://doi.org/10.1111/dom.13083>.
6. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
7. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):410–417. <https://doi.org/10.1111/dom.12233>.
8. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова АЮ (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск*. М.; 2023. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
9. Yasuda K, Inagaki N, Yamada Y, Kubota A, Seino S, Seino Y. Hamster gastric inhibitory polypeptide receptor expressed in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells: its structure and functional properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205(3):1556–1562. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2844>.
10. Дедов ИИ, Смирнова ОМ, Кононенко ИВ. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):23–31. <https://doi.org/10.14341/DM2015323-31>.

- Dedov II, Smirnova OM, Irina KV. New concepts of glucose-induced insulin secretion in the development of type 2 diabetes: clinical implications. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(3):23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2015323-31>.
11. Fujimoto W, Miki T, Ogura T, Zhang M, Seino Y, Satin LS, Nakaya H. Niflumic acid-sensitive ion channels play an important role in the induction of glucose-stimulated insulin secretion by cyclic AMP in mice. *Diabetologia*. 2009;52(5):863–872. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1306-y>.
 12. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290>.
 13. Tasic T, Bäumer W, Schmiedl A, Schwichtenhövel F, Pabst R, Raap U et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(8):1098–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03778.x>.
 14. Charitaki E, Damianakis N, Garbidaki A, Stamataki E, Liapis K, Papadaki A, Tzanakis I. DPP4 Inhibitor-Induced Bullous Pemphigoid in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Clinical Case Series. *Nephron*. 2023;147(2):97–102. <https://doi.org/10.1159/000525520>.
 15. Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA Dermatol*. 2018;154(10):1152–1158. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2352>.
 16. Kushwaha RN, Haq W, Katti SB. Discovery of 17 Gliptins in 17-Years of Research for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Synthetic Overview. *Chemistry & Biology Interface*. 2014;4(3):137–162.
 17. Jia J, Martin TA, Ye L, Jiang WG. FAP- α (Fibroblast activation protein- α) is involved in the control of human breast cancer cell line growth and motility via the FAK pathway. *BMC Cell Biol*. 2014;15:16. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-15-16>.
 18. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacol Res*. 2015;100:127–134. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.019>.
 19. Sharma M, Beckley N, Nazareth I, Petersen I. Effectiveness of sitagliptin compared to sulfonylureas for type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017260. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017260>.
 20. Scherthaner G, Sattar N. Lessons from SAVOR and EXAMINE: some important answers, but many open questions. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):430–433. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.02.011>.
 21. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2013;166(6):983–989. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.003>.
 22. Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, Oh A, Hiroi S, Onishi Y et al. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(3):e025806. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025806>.
 23. Nagao M, Sasaki J, Sugihara H, Tanimura-Inagaki K, Harada T, Sakuma I, Oikawa S; STREAM Study Investigators. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: the STREAM study. *Sci Rep*. 2023;13(1):134. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27301-9>.
 24. Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, Ohsugi M, Kitaoka M, Satoh J et al. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged ≥ 60 years (START-J trial). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1188–1192. <https://doi.org/10.1111/dom.12933>.
 25. Takuma K, Fuchigami A, Shigiyama F, Kumashiro N, Hirose T. Comparison of the effects of sitagliptin and dapagliflozin on time in range in Japanese patients with type 2 diabetes stratified by body mass index: A sub-analysis of the DIVERSITY-CVR study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(8):2131–2141. <https://doi.org/10.1111/dom.15089>.
 26. Аметов АС, Гусенбекова ДГ. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на жировой обмен у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):85–89. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014814>.
 27. Tanimura-Inagaki K, Nagao M, Harada T, Sugihara H, Moritani S, Sasaki J et al.; SLIM Study Investigators. Sitagliptin improves plasma apolipoprotein profile in type 2 diabetes: A randomized clinical trial of sitagliptin effect on lipid and glucose metabolism (SLIM) study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108119>.
 28. Aror AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(4):H477–H492. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00209.2014>.
 29. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(7):1917–1925. <https://doi.org/10.2337/db10-1707>.
 30. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107503. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>.
 31. Avogaro A, Fadini GP. The pleiotropic cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(8):1686–1695. <https://doi.org/10.1111/bcp.13611>.
 32. Mikhael EM, Ong SC, Sheikh Ghadzi SM. Efficacy and Safety of Sitagliptin in the Treatment of COVID-19. *J Pharm Pract*. 2023;36(4):980–987. <https://doi.org/10.1177/08971900221102119>.
 33. Mozafari N, Azadi S, Mehdi-Alamdari S, Ashrafi H, Azadi A. Inflammation: A bridge between diabetes and COVID-19, and possible management with sitagliptin. *Med Hypotheses*. 2020;143:110111. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110111>.
 34. Dastan F, Abedini A, Shahabi S, Kiani A, Saffaei A, Zare A. Sitagliptin Repositioning in SARS-CoV-2: Effects on ACE-2, CD-26, and inflammatory cytokine storms in the lung. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2020;19(Suppl. 1):10–12. <https://doi.org/10.18502/ijaa.v19i1.s1.r1.2849>.
 35. Strollo R, Pozzilli P. DPP4 inhibition: Preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3330. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3330>.
 36. Farag SS, Abu Zaid M, Schwartz JE, Thakrar TC, Blakley AJ, Abonour R et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition for Prophylaxis of Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(1):11–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027372>.
 37. Martin PJ. Sitagliptin to Prevent Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(1):70–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2032581>.
 38. Wang XN, Sim BR, Chen H, Zheng YX, Xue JB, Wang L et al. Identification of sitagliptin binding proteins by affinity purification mass spectrometry. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2022;54(10):1453–1463. <https://doi.org/10.3724/abbs.2022142>.
 39. Wiciński M, Wódkiewicz E, Skupski M, Walczak M, Socha M, Malinowski B, Pawlak-Osińska K. Neuroprotective Activity of Sitagliptin via Reduction of Neuroinflammation beyond the Incretin Effect: Focus on Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6091014. <https://doi.org/10.1155/2018/6091014>.
 40. Jiang X, Li J, Yao X, Ding H, Gu A, Zhou Z. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: a narrative review. *Front Pharmacol*. 2024;15:1361651. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1361651>.
 41. Scott LJ. Sitagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2017;77:209–224. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0686-9>.
 42. Sahay RK, Giri R, Shembalkar JV, Gupta SK, Mohan B, Kurmi P et al. Fixed-Dose Combination of Dapagliflozin + Sitagliptin + Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Poorly Controlled with Metformin: Phase 3, Randomized Comparison with Dual Combinations. *Adv Ther*. 2023;40(7):3227–3246. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02523-z>.

Информация об авторах:

Конonenko Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры диabetологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Kononenko.Irina@endocrincentr.ru

Смирнова Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; dr_smr@mail.ru

Information about the authors:

Irina V. Kononenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Diabetology and Dietetics of the Institute of Higher and Further Professional Education, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Kononenko.Irina@endocrincentr.ru

Olga M. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; dr_smr@mail.ru

Сверхбыстрые инсулины: фармакологические свойства и их влияние на клинические аспекты

Л.А. Суплотова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotovala@mail.ru

А.Ш. Тилкиян, <https://orcid.org/0009-0007-2125-5263>, tilkiyan1234@gmail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Целью современной инсулинотерапии, применяемой при лечении сахарного диабета, является имитация физиологической секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железой. Новый сверхбыстрый аналог инсулина аспарт (СБДиАсп) демонстрирует более быстрое начало и более короткую продолжительность действия по сравнению с аналогом инсулина ультракороткого действия аспарт (ИУКД аспарт), что обосновывает возможность введения инсулина непосредственно перед приемом пищи, что способствует улучшению гликемического контроля за счет регулирования постпрандиального уровня глюкозы, улучшая качество жизни пациентов. Проведен литературный поиск за период с 2012 по 2023 г. в электронных базах PubMed, Elibrary.ru, Cochrane library научной информации эффективности и безопасности СБДиАсп в сравнении с ИУКД аспарт. При применении СБДиАсп отмечено снижение риска поздней постпрандиальной гипогликемии за счет увеличения скорости абсорбции и более раннего окончания сахароснижающего эффекта. Рассмотрена проблема использования СБДиАсп в нашей стране, решаемая допуском на рынок биоподобных лекарственных препаратов (биосимиляров). Показано, что зарегистрированный в РФ биосимиляр СБДиАсп (РинФаст® Ник) отечественного производства признан взаимозаменяемым с оригинальным СБДиАсп (Фиасп®) по био- и терапевтической эквивалентности, иммунной безопасности, хорошей переносимости, а также соответствует нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям. Доказана точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании нового биосимиляра в помпах. Следовательно, СБДиАсп может быть рекомендован для всех пациентов, в том числе и детей, нуждающихся в прандиальном компоненте инсулинотерапии.

Ключевые слова: сверхбыстрый инсулин аспарт, постпрандиальная гипергликемия, безопасность, эффективность, сахарный диабет, биосимиляр, помпа

Для цитирования: Суплотова ЛА, Тилкиян АШ. Сверхбыстрые инсулины: фармакологические свойства и их влияние на клинические аспекты. *Медицинский совет*. 2024;18(13):146–154. <https://doi.org/10.21518/ms2024-262>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ultrafast-acting insulin: pharmacological properties and their impact on clinical aspects

Lyudmila A. Suplotova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotovala@mail.ru

Alina Sh. Tilkiyan, <https://orcid.org/0009-0007-2125-5263>, tilkiyan1234@gmail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

The goal of modern insulin therapy used in the treatment of diabetes mellitus is to mimic physiologic insulin secretion by pancreatic beta cells. The new ultrafast-acting insulin analog aspart (UFAiAsp) demonstrates a faster onset and shorter duration of action compared to the ultra-short-acting insulin analog aspart (USAiAsp), which substantiates the possibility of insulin administration immediately before meals, which helps to improve glycemic control by regulating postprandial glucose levels, improving patients' quality of life. We conducted a literature search for the period from 2012 to 2023 in the electronic databases PubMed, Elibrary.ru, and Cophrane library of scientific information on the efficacy and safety of ultrafast-acting insulin aspart in comparison with USAiAsp. With the use of UFAiAsp, a reduced risk of late postprandial hypoglycemia due to increased absorption rate and earlier termination of the sugar-lowering effect was observed. The problem of using ultrafast-acting insulin aspart in our country, which is solved by the admission of biosimilar drugs (biosimilars) to the market, is considered. It was shown that the domestically produced biosimilar UFAiAsp (RinFast® Nick) registered in the Russian Federation is recognized as interchangeable with the original UFAiAsp (Fiasp®) in terms of bio- and therapeutic equivalence, immune safety, good tolerability, and also meets the specification norms when used for continuous subcutaneous infusion in terms of physicochemical parameters. Dosing accuracy and absence of occlusions in the systems over 72 hours with the new biosimilar in pumps have been proven. Consequently, UFAiAsp can be recommended for all patients, including children, who require the prandial component of insulin therapy.

Keywords: ultra-fast-acting insulin aspart, postprandial hyperglycemia, safety, efficacy, diabetes mellitus, biosimilar, pump

For citation: Suplotova LA, Tilkiyan ASH. Ultrafast-acting insulin: pharmacological properties and their impact on clinical aspects. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):146–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-262>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Важным аспектом в терапии сахарного диабета (СД) является снижение постпрандиального уровня глюкозы (ППГ) для оптимизации общего гликемического контроля и достижения гликемических целей [1]. Контроль ППГ у пациентов с СД в режимах базис-болюсной терапии предполагает введение инсулина короткого или ультракороткого действия перед приемом пищи с профилем абсорбции, который имитирует эндогенную секрецию инсулина после приема пищи в здоровом состоянии [2]. Многие пациенты с СД используют минимальный интервал между введением инсулина и началом приема пищи или вообще не используют его, однако, наибольшее снижение ППГ достигается при введении инсулинов за 10–30 мин до еды, в соответствии с утвержденными инструкциями [3]. Ранее разработанные аналоги инсулина ультракороткого действия (ИУКД) (инсулин аспарт, инсулин лизпро и инсулин глулизин) обеспечивают более быстрое всасывание и более раннее начало снижения уровня глюкозы крови, что приводит к улучшению контроля ППГ по сравнению с человеческим инсулином короткого действия [4]. Однако скорость их всасывания недостаточна для оптимизации ППГ при введении инсулина в начале приема пищи [2]. Чаще наибольшее снижение ППГ достигается при введении инсулинов за 15–30 мин до еды [3], в соответствии с утвержденными инструкциями, а также для простоты и исходя из практических соображений многие пациенты с СД используют минимальный интервал между введением инсулина и началом приема пищи или вообще не используют его [5].

В 2017 г. свершился прорыв в разработке инсулина сверхбыстрого действия, демонстрирующего еще более быстрое начало и более короткую продолжительность действия по сравнению с аналогом ИУКД и, соответственно, более точно воспроизводящего естественный физиологический секреторный ответ инсулина у человека без СД после приема пищи. Данные эффекты представляются возможными благодаря добавлению вспомогательных веществ: никотинамида и L-аргинина в сверхбыстродействующем инсулине аспарт (Фиасп®), трепростинила и цитрата натрия в сверхбыстродействующем инсулине лизпро (Люмжев®) [2].

В настоящее время проблема доступности зарубежных лекарственных препаратов дает стимул российским фармацевтическим компаниям разрабатывать и выводить на рынок разные по спектру действия биоаналоги инсулина. Отечественное производство позволяет увеличить надежность обеспечения пациентов препаратами, увеличить конкуренцию производителей, повысить доступность препаратов инсулина для пациентов с СД. В связи с этим фармацевтической компанией ООО «ГЕРОФАРМ» разработан биоаналог сверхбыстродействующего инсулина аспарт – РинФаст® Ник. Наличие в составе никотинамида приводит к более быстрому началу действия инсулина после введения, в качестве компонента для обеспечения стабильности молекулы используется L-лизин моногидрохлорид. Сравнительное исследование

фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и безопасности позволяет выявить возможные различия оригинального препарата и его биоаналога [4]. В данном литературном обзоре проводится сравнительный анализ ФК- и ФД-параметров действующих веществ препаратов РинФаст® Ник (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Фиасп® («Ново Нордиск А/С», Дания), а также их безопасность и переносимость (включая местную).

СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ: ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт (СБДиАсп) – инновационный препарат, обладающий более высокой биодоступностью и, следовательно, более ранним началом действия по сравнению с ИУКД аспарт, что клинически проявляется выраженным сахароснижающим эффектом в первые 30 мин после инъекции препарата [6, 7]. Высокая биодоступность СБДиАсп была достигнута за счет добавления двух вспомогательных веществ – никотинамида (витамин В3) и L-аргинина. При этом никотинамид обеспечивает более быстрое всасывание инсулина после подкожного введения препарата за счет увеличения скорости диссоциации в подкожно-жировой клетчатке гексамера до мономеров, соответственно, никотинамид способствует трансэндотелиальному транспорту иАсп, а L-аргинин обеспечивает стабильность состава молекулы, за счет снижения агрегации инсулина в растворах с высокой ионной силой [8]. Никотинамид и L-аргинин включены в базу данных FDA США (Food and Drug Administration) неактивных ингредиентов в препаратах для инъекций в более высоких концентрациях, чем в сверхбыстродействующем инсулине аспарт, и в базу данных безопасных пищевых веществ¹. Локальные побочные эффекты никотинамида в месте инъекции маловероятны, т. к. было показано, что период полувыведения никотинамида из подкожного депо у свиней составляет всего ~5 мин. Аминокислота L-аргинин содержится в пище, богатой белками, и было показано, что применение ее в виде пищевых добавок, в 5–10 раз превышающее среднесуточное потребление с пищей, безопасно и хорошо переносится [9].

ФД и ФК СБДиАсп (Фиасп®) были исследованы в объединенном анализе на основе 6 клиничко-фармакологических исследований, которые включали в себя 218 взрослых пациентов с СД 1-го типа (СД1) [10–15], и на основе 1 исследования, которое включало 61 пациента с СД 2-го типа (СД2) [16]. Фармакокинетический профиль (начало появления инсулина в кровотоке) смещен влево в случае СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт (4 против 9 мин) во всех исследованиях у пациентов как с СД1, так и с СД2 (рис. 1), свидетельствуя о том, что фармакокинетический профиль СБДиАсп более близко имитирует физиологическую секрецию эндогенного инсулина по сравнению с ранее разработанными ИУКД. Также среди взрослых с СД1 начало появления СБДиАсп в кровотоке

¹ US FDA. Inactive ingredient search for approved drug products. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>.

происходило на ~5 мин раньше, время до достижения 50% максимальной концентрации (t ранняя 50% C_{max}) было на ~10 мин короче, а время до достижения максимальной концентрации (t_{max}) было на 7 мин короче по сравнению с ИУКД аспарт. В объединенном анализе взрослых с СД1 было отмечено более выраженное действие в течение первых 2 ч после введения СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт [17]. В течение 30 мин после инъекции концентрация СБДиАсп была в 2 раза выше по сравнению с иАсп. У пациентов с СД2 более раннее начало действия и больший сахароснижающий эффект также были продемонстрированы для СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт [18]. Время появления в кровотоке было на 1,2 мин раньше, t ранняя 50% C_{max} – на 8,5 мин короче, а концентрация в течение первых 30 мин после инъекции (AUC иАсп, 0–30 мин) – на 89% больше при применении СБДиАсп по сравнению с иАсп. Отмечалось увеличение скорости абсорбции СБДиАсп и более раннее окончание сахароснижающего эффекта (на 14-й мин) по сравнению с иАсп, потенциально снижающий риск поздней постпрандиальной гипогликемии [19].

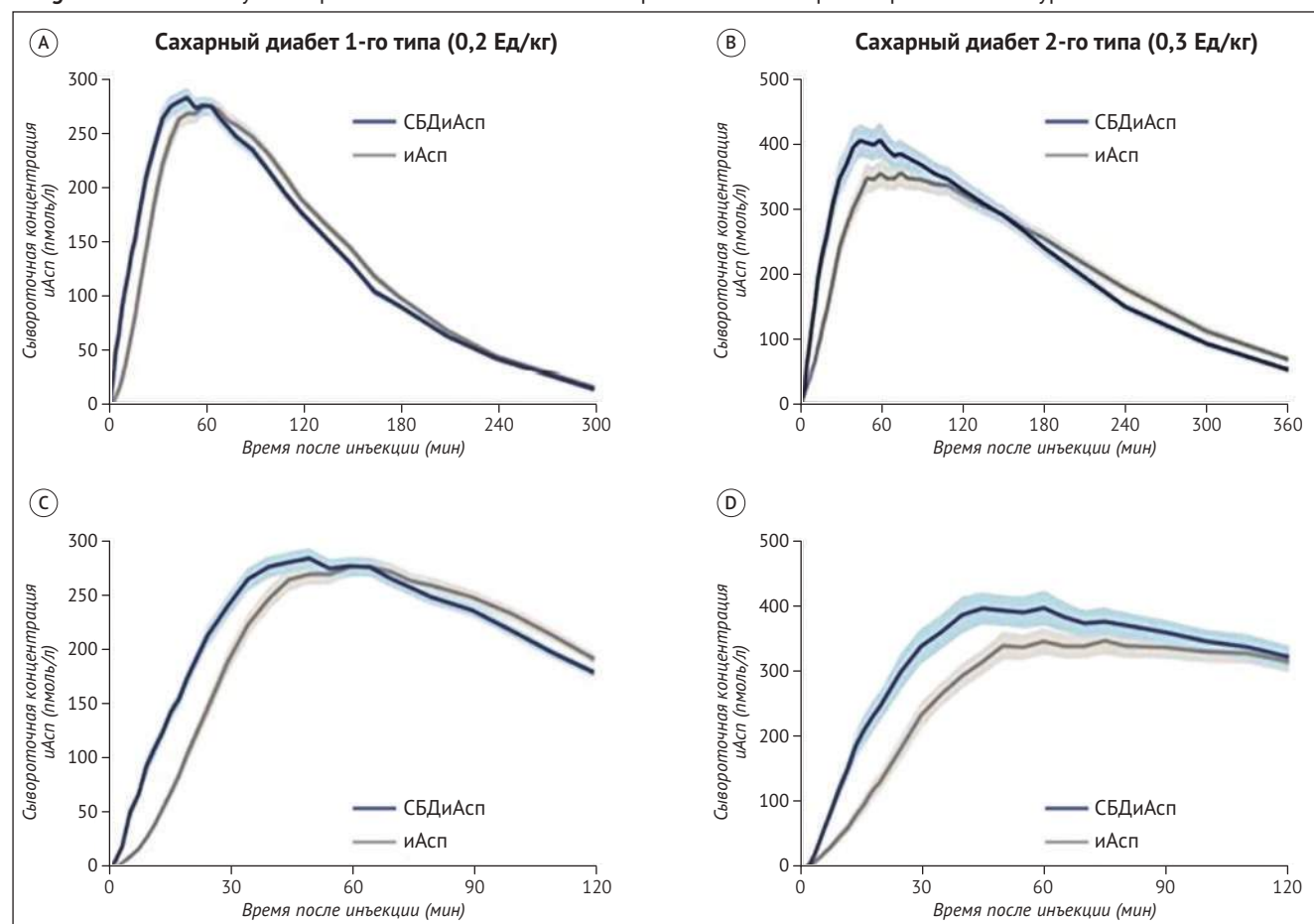
СБДиАсп разработан для более быстрой абсорбции иАсп после подкожного введения. Фармакокинетический и фармакодинамический профили СБДиАсп смещены влево по сравнению с иАсп в разных популяциях

(взрослые с СД1 или СД2). Фармакологические характеристики СБДиАсп обеспечивают лучший контроль ППГ и гликированного гемоглобина по сравнению с иАсп, а также гибкость введения инъекций СБДиАсп, Фиасп® может быть введен непосредственно перед приемом пищи или вскоре (в течение 20 мин) после приема пищи, когда это необходимо. Таким образом, СБДиАсп в большей степени способен удовлетворить потребности пациентов с СД в инсулине с фармакокинетическим профилем, который приближается к секреции инсулина здоровой поджелудочной железой [20].

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ БИОСИМИЛЯРОВ

Проблема доступности зарубежных лекарственных препаратов дает стимул российским фармацевтическим компаниям разрабатывать и выводить на рынок разные по спектру действия биоаналоги инсулина [9]. В связи с этим разработан биоаналог СБДиАсп – РинФаст® Ник. Наличие в составе никотинамида приводит к более быстрому началу действия инсулина после введения, т. к. вызывает транзиторную локальную вазодилатацию, что повышает абсорбцию препарата в месте инъекции, в качестве компонента для обеспечения стабильности

- **Рисунок 1.** Фармакодинамические профили при применении инсулина аспарт по сравнению со сверхбыстродействующим инсулином аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа
- **Figure 1.** Pharmacodynamic profiles of administration of IAsp versus faster aspart in patients with type 1 and 2 diabetes



молекулы используется аминокислота L-лизина моногидрохлорид, которая снижает агрегацию инсулина в растворах с высокой ионной силой. Это позволяет пациентам производить инъекции инсулина непосредственно перед едой или сразу после приема пищи [6]. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов определяют регуляторные органы. В РФ взаимозаменяемость определяется Министерством здравоохранения РФ на основе заключения комиссии экспертов по проведению экспертизы лекарственных средств (ЛС) о взаимозаменяемости с последующим размещением в специальном перечне Государственного реестра ЛС. Все требования национальных и международных регуляторных органов направлены на соблюдение принципов безопасности и эффективности биоподобных препаратов [6, 7].

Биоэквивалентность биосимиляра – это достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при применении лекарственного препарата (ЛП), имеющих одно международное непатентованное наименование (МНН), в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения [5]. Доказательство биоэквивалентности биосимиляра и референтного препарата является крайне важным для определения дальнейшей судьбы воспроизводимого биологического средства. При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции, в том числе у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с недостаточностью функции почек, печени и т.д.), экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Биоэквивалентность и взаимозаменяемость – не тождественные понятия. Доказательство биоэквивалентности уже существующему оригинальному препарату является «пропуском» для одобрения биосимиляра к клиническому применению [5]. В клиническом аспекте взаимозаменяемость означает, что замена оригинального препарата на биосимиляр не приведет к ухудшению результатов лечения, а все клинические эффекты оригинального препарата будут воспроизведены биоподобным препаратом. Это позволяет с меньшими финансовыми потерями достигать клинических эффектов, сопоставимых с эффектами референтного (оригинального) препарата.

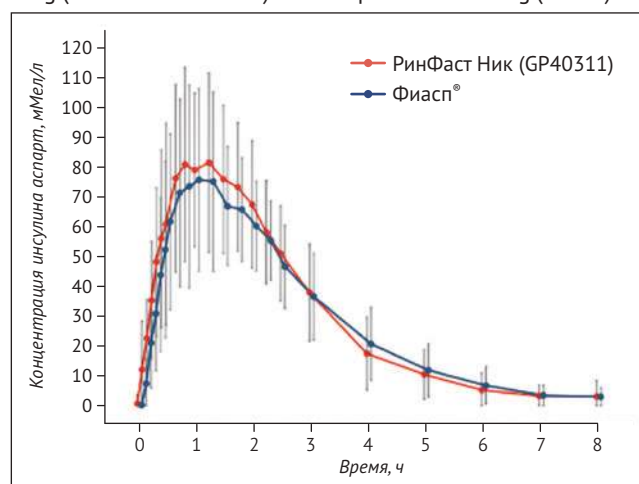
В соответствии с принятыми как за рубежом, так и в России нормативными требованиями к изучению фармакологических свойств биосимиляров инсулина

было проведено клиническое двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование ФК и ФД с участием 36 добровольцев мужского пола европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет, сравнивающее РинФаст® Ник и Фиасп®, в котором представлены усредненные профили ФК-кривых действующего вещества тестируемого препарата и препарата сравнения (СБДиАсп) в плазме крови добровольцев в линейных координатах (рис. 2). 90%-е доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений основных ФК-параметров действующего вещества тестируемого препарата и препарата сравнения составили для AUCins.0-t – 97,45–109,71%, для Cins.max – 105,66–123,15%. Полученный 90%-й ДИ для инсулина аспарт лежит в установленных допустимых пределах 80,00–125,00% (табл. 1). В ходе оценки ФД показателей (t, GIRmax, AUCGIR0-1, AUCGIR0-3, AUCGIR0-5, tGIRmax и tGIRlag) была доказана сопоставимость параметров действия тестируемого и референтного препаратов. Графическое представление данных демонстрирует, что усредненные ФД-профили тестируемого препарата и препарата сравнения имеют совпадающие формы (рис. 3) [4].

Следовательно, препараты РинФаст® Ник и Фиасп® являются биоаналогичными (биоподобными) и фармакокинетический профиль СБДиАсп лучше соответствует постпрандиальной секреции эндогенного инсулина у здоровых людей как в ранней, так и в поздней фазах.

● **Рисунок 2.** Усредненные фармакокинетические кривые «концентрация – время» тестируемого препарата GP40311 (инсулин РинФаст® Ник) и препарата сравнения Фиасп® (n = 36)

● **Figure 2.** Averaged concentration-time curves of GP40311 test drug (RinFast® Nk insulin) and Fiasp® reference drug (n = 36)



● **Таблица 1.** Значения рассчитанного 90%-го доверительного интервала для показателей AUCins.0-t и Cins.max инсулина аспарт

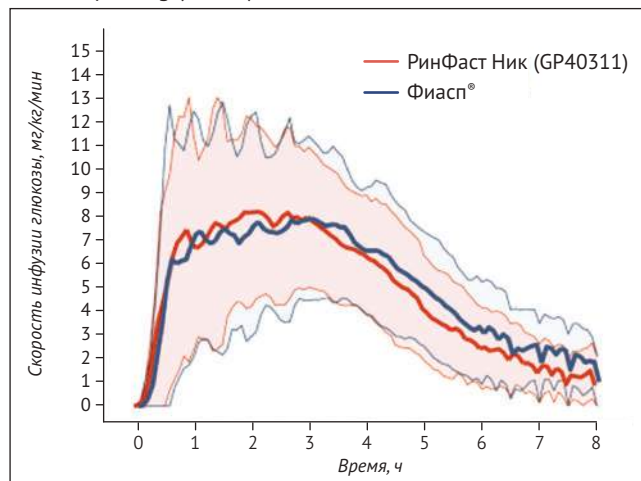
● **Table 1.** Computed 90% confidence interval values for AUCins.0-t and Cins.max of insulin aspart

Параметр	Отношение геометрически средних Т/Р	90%-й ДИ		Допустимые значения для 90%-го ДИ	CV, %
		Нижняя граница	Верхняя граница		
AUCins.0-t	1,03	97,45	109,71	80–125	14,96
Cins.max	1,14	105,66	123,15	80–125	19,4

Примечание. ДИ – доверительный интервал; Т – тестируемый препарат; Р – референтный препарат; CV – коэффициент вариации.

● **Рисунок 3.** Усредненные фармакодинамические профили после подкожного введения тестируемого препарата GP40311 (инсулин РинФаст® Ник) и препарата сравнения Фиасп® (n = 36)

● **Figure 3.** Averaged pharmacodynamic profiles after subcutaneous injection of GP40311 test drug (RinFast® Nik insulin) and Fiasp® drug (n = 36)



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ В РАЗНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Безопасность сравниваемых препаратов оценивается на протяжении всего исследования – с момента первого введения исследуемого препарата по возникновению и развитию нежелательных явлений (НЯ), регистрируемых прежде всего по жалобам добровольцев, а также по данным физикального осмотра, результатам оценки жизненно важных показателей, лабораторного и инструментального обследований.

Проведен анализ результатов исследований Onset III фазы, изучавших эффективность и безопасность СБДиАсп (Фиасп®) с препаратами сравнения у пациентов с СД1 (табл. 2): СБДиАсп как часть базис-болюсного режима с инсулином длительного действия детемир в течение 52 нед. и в 26-нед. исследовании с инсулином сверхдлительного действия деглудек [21, 22]. Через 52 нед. наблюдения было показано значительное снижение прироста ППГ вместе со стандартной пищевой нагрузкой в группе СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт через 1 и 2 ч после еды в обоих исследованиях и через 30 мин в 26-нед. исследовании. Отмечено снижение HbA1c на 0,15% в группе СБДиАсп после 26 нед. и на 0,10% после 52 нед. [21, 22]. Частота тяжелых или подтвержденных гипогликемий была абсолютно аналогична для СБДиАсп и ИУКД аспарт в обоих исследованиях. В исследовании “GoBolus”, проведенном с участием взрослых пациентов с СД1 в Германии, продемонстрировано улучшение контроля ППГ на фоне применения СБДиАсп. Его результаты показали не только статистически значимое улучшение показателя HbA1c [23], но также заметное улучшение показателя времени в целевом диапазоне (TIR) на 24-й нед. без увеличения периодов в диапазоне гипогликемии. Сокращение периода гипергликемии и увеличение показателя TIR, вероятно, связаны со снижением ППГ. В клинических исследованиях с продолжительностью 26 и 16 нед. сравнивали СБДиАсп (Фиасп®) и ИУКД аспарт как часть базис-болюсного режима у пациентов с СД2 [24, 25]. Прирост ППГ через 1 ч после приема пищи был ниже в группе СБДиАсп по сравнению с группой получавших ИУКД аспарт при сопоставимом контроле HbA1c (т.е. подобно пациентам с СД1). В 16-недельном исследовании наблюдалась достоверно более низкая частота тяжелых или подтвержденных гипогликемий, в то время как в 26-недельном исследовании была сопоставима для СБДиАсп и ИУКД аспарт [26].

● **Таблица 2.** Резюме результатов исследований III фазы сверхбыстродействующего инсулина аспарт с препаратами сравнения по эффективности и частоте гипогликемий

● **Table 2.** Summary of efficacy and hypoglycaemia results in phase III trials with faster aspart

Название исследования	Популяция	Продолжительность лечения	Препарат сравнения	HbA1c, %	ΔППГ 1 ч, ммоль/л	ΔППГ 2 ч, ммоль/л	Тяжелая гипогликемия
Инсулинотерапия в режиме множественных инъекций							
Onset 1 [21]	СД1	26 нед. ББ (детемир)	иАсп	-0,15; не уступает, достоверно	-1,18;	-0,67;	НО
Onset 1 [20]	СД1	52 нед. ББ (детемир)	иАсп	-0,10; достоверно	-0,91;	-0,42;	21
Onset 2 [23]	СД2; базальный инсулин + ПССП	26 нед. ББ (гларгин) + ПССП	иАсп	-0,02; не уступает	-0,59;	-0,36;	25
Onset 3 [24]	СД2; базальный инсулин + ПССП	18 нед. ББ + метформин	Базальный инсулин + метформин	-0,94; превосходит	НО	НО	789
Onset 8 [26]	СД1	26 нед. ББ (деглудек)	иАсп	-0,02; не уступает	-0,90;	-0,35;	НО
Onset 9 [25]	СД2; ББ	16 нед. ББ (деглудек) + метформин	иАсп	0,04; не уступает	-0,40;	НО	НО

Примечание. ББ – базис-болюсная терапия; ΔППГ 1 ч – прирост постприанальной гликемии через 1 ч; ΔППГ 2 ч – прирост постприанальной гликемии через 2 ч; HbA1c – гликированный гемоглобин; иАсп – инсулин аспарт; НО – не определено; ПССП – пероральный сахароснижающий препарат.

Также в 18-нед. многоцентровом рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что добавление СБДиАсп к базальному инсулину и метформину у пациентов с СД2 эффективно улучшало гликемический контроль. Наблюдалось снижение уровня HbA1c и улучшение гликемии в среднем на 2,48 ммоль/л (самостоятельно измеренного уровня глюкозы) через 2 ч после приема пищи [27]. Хотя ожидаемо при добавлении СБДиАсп к базальному инсулину наблюдалось увеличение частоты гипогликемических реакций по сравнению с группой, получавшей только базальный инсулин. Тем не менее частота гипогликемических эпизодов не отличалась от наблюдаемых в других исследованиях при назначении базис-болюсного режима инсулинотерапии при СД2 [28–31].

Особого внимания заслуживают данные по эффективности и безопасности СБДиАсп у пациентов с СД1 в педиатрической популяции (1–17 лет). В 26-нед. исследовании сравнивали СБДиАсп с аналогом ИУКД аспарт в режиме многократных инъекций инсулина, в качестве базального компонента применялся инсулин сверхдлительного действия деглудек. Результаты исследования убедительно подтвердили эффективность новой формы инсулина в целом для педиатрической популяции, а полученные данные были сопоставимы с аналогичными исследованиями у взрослых с СД1. В группе СБДиАсп прирост ППГ через 1 ч был значимо меньше при ее оценке во время всех приемов пищи и HbA1c статистически достоверно снижался на 0,17% больше и при этом без увеличения частоты тяжелых или подтвержденных гипогликемий [32, 33].

Результат анализа данных о безопасности при однократном введении препаратов РинФаст® Ник и Фиасп® показал, что существенных различий в возникновении НЯ не было зарегистрировано. Связь с применением препарата исследования была в 1 случае определенная (в группе препарата Фиасп®), в 4 случаях при использовании препарата сравнения Фиасп® и 3 случаях при использовании тестируемого препарата инсулин РинФаст® Ник – вероятная. Все НЯ были легкой степени тяжести и завершились выздоровлением без осложнений. Таким образом, препараты РинФаст® Ник и Фиасп® признаны биоаналогичными и одинаково безопасными. Анализируемое исследование, доказавшее биоэквивалентность препаратов РинФаст® Ник и Фиасп®, также полностью соответствует требованиям в отношении экстраполяции данных по клинической эффективности и безопасности и исключает необходимость исследования препарата РинФаст® Ник в детской популяции [4].

Таким образом, ускоренные фармакологические свойства СБДиАсп были убедительно подтверждены во всех исследованиях, изучавших различные когорты пациентов с СД. Результаты анализов показали, что приближение фармакокинетического профиля СБДиАсп к физиологической секреции эндогенного инсулина, характерной для здоровых людей, приводит к более низким уровням ППГ и HbA1c по сравнению с ИУКД аспарт. При этом у пациентов отмечалось улучшение качества жизни за счет появления «окна возможности» по времени введения инсулина, привязанного к приему пищи.

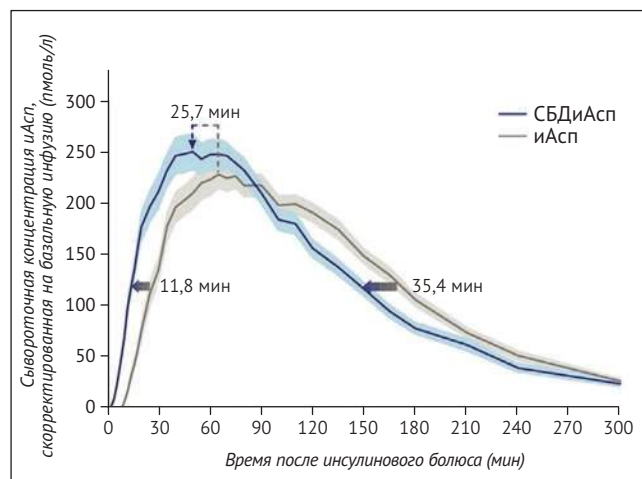
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СВЕРХБЫСТРОГО ИНСУЛИНА АСПАРТ ПРИ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ ИНСУЛИНА

Непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ) с использованием инсулиновой помпы становится все более популярным вариантом лечения для детей и взрослых с СД1 [34]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований применение НПИИ связано с улучшением гликемического контроля и снижением частоты эпизодов гипогликемии по сравнению с множественными ежедневными инъекциями инсулина [35]. Однако некоторые данные показывают, что, несмотря на использование инсулиновой помпы с устройствами для непрерывного мониторинга (НМГ) или без них, только 30% взрослых с СД1 достигают уровня HbA1c < 7,0% [36]. Несмотря на развитие технологий и совершенствование инсулиновых помп, существует ряд проблем, к которым относятся расчет скорости / доз базальной и болюсной инфузий инсулина, вариабельность действия и тип используемого инсулина [37]. Также неисправность помпы, инфузионная окклюзия или несвоевременная замена инфузионной системы могут повлиять на скорость всасывания инсулина и, следовательно, приводить к необъяснимой гипергликемии, кетозу или диабетическому кетоацидозу [38].

Усовершенствованная фармакокинетика сверхбыстродействующих инсулинов может дать потенциальные преимущества для контроля гликемии у пациентов с СД1 при его использовании в инсулиновой помпе [39]. Результаты 6-недельного исследования, включавшего 37 пациентов, продемонстрировали аналогичную совместимость СБДиАсп (Фиасп®) и ИУКД аспарт в помповой инсулинотерапии [40]. Итоги исследования показали, что на фоне использования СБДиАсп начало действия и эффект снижения уровней ППГ произошли на 35-й и 24-й мин раньше по сравнению с ИУКД аспарт (рис. 4) [41]. В результате клинического исследования инсулина РинФаст® Ник, проведенного на таких инсулиновых помпах, как MiniMedTM 640G, MiniMed Paradigm REAL-Time, Accu-Chek® Combo, было показано, что относительная погрешность объемной скорости потока для инсулиновой помпы MinimedTM 640G составила 2,8%, для помпы Minimed Paradigm® REAL-Time – 3,3% и для Accu-Chek® Combo – 3,8%. В процессе исследования инсулина РинФаст® Ник при использовании вышеуказанных помп значения pH находились в пределах спецификации на исследуемый препарат, отклонение среднего показателя в каждой серии ЛП не превышало 1,18, 1,18 и 0,81% соответственно. Относительное стандартное отклонение (RSD) по показателю количественного определения инсулина аспарт при использовании в помпе MiniMedTM 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time не превышало 0,83%, в помпе Accu-Chek® Combo – 1,2% для всех серий. При исследовании примесей с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу аспарт, в используемых помпах показано, что инсулин РинФаст® Ник стабилен по данному показателю в течение 72 ч. Во время испытания на протяжении 72 ч сигнала опасности окклюзии не было, что

● **Рисунок 4.** Средние 5-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови в зависимости от времени введения болюсной дозы

● **Figure 4.** Key pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster aspart administered via continuous subcutaneous insulin infusion



позволяет сделать вывод об отсутствии склонности к катетерной окклюзии в течение рекомендованного интервала замены инфузионной системы [4]. Причины установленных различий между подкожным введением и введением через НПИИ до конца не изучены, одна из гипотез состоит в том, что непрерывная подача никотинамида при НПИИ дополнительно увеличивает скорость диссоциации мономеров инсулина, тем самым увеличивая скорость раннего всасывания СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт [42]. Также возможно, что меньший объем инсулина в подкожном депо, вводимого через НПИИ по сравнению с болюсной инъекцией, способствует ускоренной фармакокинетике СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт. Использование СБДиАсп в помпах за счет его улучшенных ФК-характеристик считается перспективным в качестве хорошего контроля постпрандиальной гликемии у пациентов с СД [39, 40]. Оригинальный СБДиАсп в 6-недельном исследовании показал хорошую совместимость при применении в помпах и отсутствие микроскопически подтвержденных окклюзий инфузионного набора [4]. Биосимиляр РинФаст® Ник совместим с используемыми в клинической практике в нашей стране помпами, что позволяет применять его в качестве постоянной подкожной инфузии и обеспечивать лучший контроль постпрандиальной гликемии у пациентов.

Ввиду того что отечественный СБДиАсп (РинФаст® Ник) биоаналогичен оригинальному СБДиАсп (Фиасп®), он может использоваться в помпах, а также соответствует нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям: рН, количественное определение инсулина аспарт, содержание примесей. Также установлена точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании препарата в помпах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сверхбыстродействующие инсулины имеют большой потенциал в улучшении постпрандиальной гликемии у пациентов с СД 1-го и 2-го типа за счет своих фармакологических характеристик, разработаны для более быстрой абсорбции инсулина аспарт после подкожного введения и при НПИИ. Таким препаратом в РФ является инсулин РинФаст® Ник – биосимиляр СБДиАсп с доказанной био- и терапевтической эквивалентностью, иммунной безопасностью, хорошей переносимостью, признанный взаимозаменяемым с оригинальным инсулином Фиасп®. Фармакокинетический профиль СБДиАсп смещен влево и лучше соответствует постпрандиальной секреции эндогенного инсулина у здоровых людей как в ранней, так и в поздней фазах по сравнению с доступными в настоящее время аналогами ИУКД действия. Это подчеркивает возможность применения СБДиАсп в непосредственной связи с приемом пищи: за 0–2 мин и через 20 мин после начала приема пищи без ухудшения гликемического профиля, приводя к улучшению качества жизни пациентов. Безопасность СБДиАсп доказана, нежелательные явления были легкой степени тяжести и завершились выздоровлением без осложнений. При использовании отечественного препарата РинФаст® Ник установлено, что он соответствует нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям, доказана точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании нового биосимиляра в помпах. Следовательно, СБДиАсп может быть рекомендован для всех пациентов, в том числе и детей, нуждающихся в прандиальном компоненте инсулинотерапии.



Поступила / Received 25.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2024

Принята в печать / Accepted 15.06.2024

Список литературы / References

- Хаар Х, Хайзе Т. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт: фармакокинетические и фармакодинамические свойства и их влияние на клинические эффекты. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):140–160. <https://doi.org/10.14341/DM12357>.
Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):140–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12357>.
- Демидова ТЮ, Измайлова МЯ. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – от портрета инсулина к портретам пациентов. *Медицинский совет*. 2021;7(8):8–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-8-16>.
Demidova TY, Izmaylova MY. Fast-acting insulin aspart – from insulin portraits to patient portraits. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;7(8):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-8-16>.
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, Jacobsen JB, Nosek L, Zijlstra E, Haahr H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(6):649–660. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0473-5>.
- Саверская ЕН, Кокшарова ЕО, Носков СМ, Заикин ПГ, Банко ВВ, Арефьева АН. Результаты оценки биоподобия препаратов инсулина аспарт отечественного и зарубежного производства с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмп и исследования применения нового сверхбыстродействующего отечественного биосимиляра в помпах. *Медицинский совет*. 2024;18(1):43–50. <https://doi.org/10.21518/ms2024-023>.
Saverskaya EN, Koksharova EO, Noskov SM, Zaikin PG, Banko VV, Arefeva AN. Results of biosimilar assessing of insulin aspart preparations of Russian

- and foreign production using the hyperinsulinemic euglycemic clamp method and studying the use of a new ultra-fast-acting Russian biosimilar in pumps. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):43–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-023>.
5. Булгакова СВ, Саверская ЕН, Шаронова ЛА, Долгих ЮА, Косарева ОВ. Биосимильный аналог инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость. *Медицинский совет*. 2022;16(23):207–214. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.
 6. Bulgakova SV, Saverskaya EN, Sharonova LA, Dolgikh YA, Kosareva OV. Biosimilar of analogue of insulin glargine: proven safety, effectiveness, interchangeability. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):207–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.
 7. Evans M, Wilkinson M, Giannopolou A. Fast-Acting Insulin Aspart: The Rationale for a New Mealtime Insulin. *Diabetes Ther*. 2019;10(5):1793–1800. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00685-0>.
 8. Evans M, Ceriello A, Danne T, De Block C, DeVries JH, Lind M et al. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2039–2047. <https://doi.org/10.1111/dom.13798>.
 9. McNeal CJ, Meiningner CJ, Reddy D, Wilborn CD, Wu G. Safety and effectiveness of arginine in adults. *J Nutr*. 2016;146(12):2587S–2593S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.234740>.
 10. Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, Povlsen GK, Seested T, Ribel U et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res*. 2019;36(3):49. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>.
 11. Billion L, Charleer S, Registrar VLI, Registrar SMJ, Registrar VKJ, De Block N et al. Glucose control using fast-acting insulin aspart in a real-world setting: A 1-year, two-centre study in people with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(12):2716–2727. <https://doi.org/10.1111/dom.14527>.
 12. Dutta D, Mohindra R, Mahajan K, Sharma M. Performance of Fast-Acting Aspart Insulin as Compared to Aspart Insulin in Insulin Pump for Managing Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2023;47(1):72–81. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0035>.
 13. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, Mosenzon O, Rose L, Liang B et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2885–2893. <https://doi.org/10.1111/dom.13545>.
 14. Lind M, Catrina SB, Ekberg NR, Gerward S, Halasa T, Hellman J et al. Fast-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes in Real-World Clinical Practice: A Noninterventional, Retrospective Chart and Database Study. *Diabetes Ther*. 2023;14(9):1563–1575. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01444-y>.
 15. Каронова ТЛ, Майоров АЮ. Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимильного инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом. *Медицинский совет*. 2022;16(10):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
 16. Karonova TL, Mayorov AY. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
 17. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА, Майоров АЮ, Галстян ГР, Видулова ОК. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимильных инсулинов. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
 18. Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Mayorov AY, Galstyan GR, Vikulova OK. Russian association of endocrinologists draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
 19. Shiramoto M, Nishida T, Hansen AK, Haahr H. Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: Faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):303–310. <https://doi.org/10.1111/jdi.12697>.
 20. Haahr H, Pieber TR, Mathieu C, Gondolf T, Shiramoto M, Erichsen L, Heise T. Clinical Pharmacology of Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Measured as Free or Total Insulin Aspart and the Relation to Anti-Insulin Aspart Antibody Levels in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(5):639–649. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0718-6>.
 21. Pieber TR, Svehlikova E, Brunner M, Halberg IB, Due Thomsen KM, Haahr H. Fast-acting insulin aspart in people with type 2 diabetes: Earlier onset and greater initial exposure and glucose-lowering effect compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2068–2075. <https://doi.org/10.1111/dom.13767>.
 22. Hövelmann U, Heise T, Nosek L, Sassenfeld B, Thomsen KMD, Haahr H. Pharmacokinetic Properties of Fast-Acting Insulin Aspart Administered in Different Subcutaneous Injection Regions. *Clin Drug Investig*. 2017;37(5):503–509. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0499-y>.
 23. Koufakis T, Dhatriya KK, Kotsa K. Potential Role of Ultrafast-acting Insulin Analogues in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):e4259–e4260. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac301>.
 24. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148–1155. <https://doi.org/10.1111/dom.13205>.
 25. Russell-Jones D, Bode BW, de Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel group trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943–950. <https://doi.org/10.2337/dc16-1771>.
 26. Danne T, Schweitzer MA, Keuthage W, Kipper S, Kretschmar Y, Simon J et al. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(3):203–212. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0360>.
 27. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):951–957. <https://doi.org/10.2337/dc16-1770>.
 28. Lane WS, Favaro E, Rathor N, Jang HC, Kjærsgaard MIS, Oviedo A et al. A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec With or Without Metformin, in Adults With Type 2 Diabetes (ONSET 9). *Diabetes Care*. 2020;43(8):1710–1716. <https://doi.org/10.2337/dc19-2232>.
 29. Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, Demissie M, Tamer SC, Piletič M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1389–1396. <https://doi.org/10.1111/dom.12955>.
 30. Svehlikova E, Mursic I, Augustin T, Magnes C, Gerring D, Jezek J et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Three Different Formulations of Insulin Aspart: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study in Men With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):448–455. <https://doi.org/10.2337/dc20-1017>.
 31. Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(1):57–69. <https://doi.org/10.1586/17434440.2016.1109442>.
 32. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):729–740. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1415>.
 33. Wei J, Wang Y. Effectiveness of Faster Aspart versus Insulin Aspart in Children with Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2024;53(1):23–34. <https://doi.org/10.18502/ijph.v53i1.14680>.
 34. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe HP, Renard E, DeVries JH et al. A randomized, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):961–967. <https://doi.org/10.1111/dom.13610>.
 35. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, Sach-Friedl S, Erichsen L, Basu R, Haahr H. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1615–1622. <https://doi.org/10.1111/dom.13270>.
 36. Ozer K, Cooper AM, Ahn LP, Waggonner CR, Blevins TC. Fast Acting Insulin Aspart Compared with Insulin Aspart in the Medtronic 670G Hybrid Closed Loop System in Type 1 Diabetes: An Open Label Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(4):286–292. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0500>.
 37. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L, Bode B. Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):145–151. <https://doi.org/10.1177/1932296817730375>.
 38. Beck RW, Russell SJ, Damiano ER, El-Khatib FH, Ruedy KJ, Balliro C, Li Z, Calhoun P. A Multicenter Randomized Trial Evaluating Fast-Acting Insulin Aspart in the Bionic Pancreas in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(10):681–696. <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0167>.
 39. Yadav A, Kumar R, Dayal D, Yadav J, Pattanaik S, Patil A. Effect of Postmeal Fast-Acting Insulin Aspart Injection on the Frequency of Hypoglycemia among Pre-School Children with Type 1 Diabetes: An Open-Label, Cross-Over, Randomized Control Trial. *Indian J Pediatr*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04844-x>.
 40. Senior P, Hramiak I. Fast-Acting Insulin Aspart and the Need for New Mealtime Insulin Analogues in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes:

- A Canadian Perspective. *Can J Diabetes*. 2019;43(7):515–523. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.01.004>.
38. Haahr H, Pieber TR, Mathieu C, Gondolf T, Shiramoto M, Erichsen L, Heise T. Clinical Pharmacology of Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Measured as Free or Total Insulin Aspart and the Relation to Anti-Insulin Aspart Antibody Levels in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(5):639–649. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0718-6>.
39. Paquot N, Scheen AJ. Faster aspart insulin (FIASP®). *Rev Med Liege*. 2018;73(4):211–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676875/>.
40. Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):903–910. <https://doi.org/10.1111/pedi.12506>.
41. Wong EY, Kroon L. Ultra-Rapid-Acting Insulins: How Fast Is Really Needed? *Clin Diabetes*. 2021;39(4):415–423. <https://doi.org/10.2337/cd20-0119>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.А. Суплотова
 Концепция и дизайн исследования – Л.А. Суплотова
 Написание текста – А.Ш. Тилкиян, Л.А. Суплотова
 Сбор и обработка материала – А.Ш. Тилкиян
 Обзор литературы – А.Ш. Тилкиян, Л.А. Суплотова
 Анализ материала – А.Ш. Тилкиян, Л.А. Суплотова
 Редактирование – Л.А. Суплотова, А.Ш. Тилкиян
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.А. Суплотова

Contribution of authors:

Concept of the article – Lyudmila A. Suplotova
 Study concept and design – Lyudmila A. Suplotova
 Text development – Alina Sh. Tilkiyan, Lyudmila A. Suplotova
 Collection and processing of material – Alina Sh. Tilkiyan
 Literature review – Lyudmila A. Suplotova, Alina Sh. Tilkiyan
 Material analysis – Alina Sh. Tilkiyan, Lyudmila A. Suplotova
 Editing – Lyudmila A. Suplotova, Alina Sh. Tilkiyan
 Approval of the final version of the article – Lyudmila A. Suplotova

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Тилкиян Алина Шухратовна, клинический ординатор курса эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tilkiyan1234@gmail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Alina Sh. Tilkiyan, Clinical Resident of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tilkiyan1234@gmail.ru

Нарушение функции щитовидной железы при беременности: когда и кого лечить?

Ю.А. Долгих[✉], yulyadoll@mail.ru, С.В. Булгакова, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, П.Я. Мерзлова, Д.П. Курмаев

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

Резюме

Щитовидная железа является важным органом эндокринной системы. Ее гормоны оказывают свое влияние на все органы и системы человека. Среди нарушений функции щитовидной железы наиболее распространенным вариантом является первичный гипотиреоз. Так как во время беременности щитовидная железа матери претерпевает изменения и повышается потребность в тиреоидных гормонах, то риск гипотиреоза повышается. Особое внимание следует уделять женщинам, являющимся носителями антитиреоидных антител, т.к. вероятность нарушения функции щитовидной железы во время беременности у них выше. В связи с этим таким пациенткам в каждом триместре беременности должна исследоваться функция щитовидной железы. Известно, что гипотиреоз, как манифестный, так и субклинический, оказывает негативное влияние на исходы беременности и психофизическое развитие ребенка в последующем. При явном гипотиреозе повышается риск преждевременных родов, артериальной гипертензии, преэклампсии и других осложнений, поэтому лечение гипотиреоза во время беременности должно начинаться незамедлительно. Основой лечения данной патологии является назначение заместительной терапии L-тироксинем сразу в полной заместительной дозе. Женщинам, которые уже принимали препарат до беременности, доза L-тироксина увеличивается на 20–30% с началом гестации. Также во время беременности может наблюдаться снижение тиреоидных гормонов, как правило, тироксина (Т4св) при нормальном ТТГ. Данное состояние называется изолированной гипотироксинемией. Ее причинами могут быть недостаточное потребление йода, а также повышенный уровень тироксинсвязывающего глобулина. Его повышение приводит к увеличению концентрации общих фракций гормонов Т4 и Т3, но при этом занижается истинный уровень Т4св. Изолированная гипотироксинемия не требует лечения при нормальных уровнях ТТГ.

Ключевые слова: гипотиреоз, изолированная гипотироксинемия, беременность, психофизическое развитие ребенка, L-тироксин

Для цитирования: Долгих ЮА, Булгакова СВ, Шаронова ЛА, Косарева ОВ, Тренева ЕВ, Мерзлова ПЯ, Курмаев ДП. Нарушение функции щитовидной железы при беременности: когда и кого лечить? *Медицинский совет*. 2024;18(13):156–163. <https://doi.org/10.21518/ms2024-253>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thyroid dysfunction during pregnancy: when and whom to treat?

Yulia A. Dolgikh[✉], yulyadoll@mail.ru, Svetlana V. Bulgakova, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Polina Ya. Merzlova, Dmitriy P. Kurmayev

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

Abstract

The thyroid gland is an important organ of the endocrine system. Its hormones influence all human organs and systems. Among thyroid dysfunctions, the most common variant is primary hypothyroidism. Since during pregnancy the mother's thyroid gland undergoes changes and the need for thyroid hormones increases, the risk of hypothyroidism increases. Particular attention should be paid to women who are carriers of antithyroid antibodies, as they are more likely to have thyroid dysfunction during pregnancy. In this regard, such patients should have their thyroid function examined in each trimester of pregnancy. It is known that hypothyroidism, both manifest and subclinical, has a negative impact on pregnancy outcomes and the subsequent psycho-physical development of the child. With obvious hypothyroidism, the risk of premature birth, arterial hypertension, preeclampsia and other complications increases. Therefore, treatment for hypothyroidism during pregnancy should begin immediately. The basis of treatment for this pathology is the prescription of replacement therapy with L-thyroxine immediately in a full replacement dose. For women who were already taking the drug before pregnancy, the dose of L-thyroxine increases by 20-30% with the onset of gestation. Also during pregnancy, there may be a decrease in thyroid hormones, usually thyroxine (T4w), with normal TSH. This condition is called isolated hypothyroxinemia. Its causes may be insufficient iodine intake, as well as increased levels of thyroxine-binding globulin. Its increase leads to an increase in the concentration of the total fractions of the hormones T4 and T3, but at the same time the true level of T4fr is underestimated. Isolated hypothyroidism does not require treatment if TSH levels are normal.

Keywords: hypothyroidism, isolated hypothyroxinemia, pregnancy, psycho-physical development of the child, L-thyroxine

For citation: Dolgikh YuA, Bulgakova SV, Sharonova LA, Kosareva OV, Treneva EV, Merzlova PYa, Kurmayev DP. Thyroid dysfunction during pregnancy: when and whom to treat? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):156–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-253>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Щитовидная железа (ЩЖ) является важным органом эндокринной системы. Тиреоидные гормоны (ТГ) оказывают свое влияние на все органы и системы человека. Нарушение функции ЩЖ является одной из частых эндокринных патологий и может проявляться в виде гиперфункции (тиреотоксикоза) или гипофункции (гипотиреоза).

Среди всех заболеваний ЩЖ чаще всего встречается гипотиреоз, который может быть первичным или вторичным. У подавляющего большинства пациентов (около 95% случаев) наблюдается первичный гипотиреоз. В этом случае патологический процесс локализуется непосредственно в самой ЩЖ. Основная причина первичного гипотиреоза среди взрослых пациентов – это хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ). При данном заболевании на фоне аутоиммунного воспаления ЩЖ происходит постепенное снижение ее функции. Среди других причин первичного гипотиреоза выделяют также оперативные вмешательства на щитовидной железе и терапию радиоактивным йодом.

В качестве диагностики гипотиреоза используют определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свободных фракций тироксина (Т4св) и трийодтиронина (Т3св). При первичном манифестном гипотиреозе наблюдается повышение уровня ТТГ и снижение Т4св и Т3св. Выделяют также субклинический гипотиреоз (СГ), при котором на фоне повышенного ТТГ наблюдаются нормальные уровни Т4св и Т3св.

Формированию нарушений функции ЩЖ во время беременности способствует ряд физиологических особенностей.

Физиология ЩЖ матери и плода во время беременности. Во время беременности в больших количествах начинает вырабатываться хорионический гонадотропин (ХГЧ). Он активирует рецепторы к ТТГ на клетках ЩЖ, что приводит к резкому усилению продукции ТГ. Поэтому в конце первого триместра (между 8-й и 14-й нед.) отмечено транзиторное повышение уровня свободных гормонов ЩЖ [1]. В результате наблюдается снижение содержания ТТГ в сыворотке, т. е. происходит частичное торможение гипофиза [2]. В первом триместре (примерно на 10-й нед.) беременности уровень ХГЧ достигает пика, а уровень ТТГ, напротив, минимального значения. Далее, по мере увеличения срока беременности (после 20-й нед.) уровень ХГЧ снижается и становится стабильным, а концентрация ТТГ возвращается к нормальной [1].

Также во время беременности повышается уровень тироксин-связывающего глобулина (ТСГ). Это обусловлено увеличением периода его полураспада, а также стимулирующим влиянием эстрогенов, уровень которых в период гестации увеличивается в несколько раз [3, 4], поэтому с увеличением срока гестации содержание ТСГ увеличивается. В результате повышается уровень общих фракций гормонов Т4 и Т3 [5], но при этом происходит занижение истинного уровня Т4св при нормальных показателях ТТГ. Это является одной из причин изолированной гипотироксинемии во II и III триместрах беременности.

Периферический метаболизм ТГ при беременности изменяется, т. к. происходит усиление активности

процесса дейодирования. Существует три типа дейодиназ, активность двух из которых (II и III типы) увеличивается в начале периода гестации. Дейодиназа типа II осуществляет превращение Т4 в Т3, а дейодиназа типа III осуществляет трансформацию ТГ в биологически неактивные метаболиты [6]. В результате усиливается процесс обмена ТГ (повышается скорость деградации и производства ТГ), что среди других факторов способствует дополнительному увеличению потребности в ТГ и к дополнительной стимуляции ЩЖ беременной женщины.

Гормоны матери частично переходят через плацентарный барьер. В плаценте была продемонстрирована экспрессия по меньшей мере шести различных типов мембранных переносчиков гормонов щитовидной железы: MCT8, MCT10, LAT1, LAT2, Oatpla2 и Oatp4a1 [7]. Эти белки способствуют обмену ТГ между матерью и плодом в первые недели беременности и, по-видимому, участвуют в регуляции активности трофобласта [7].

Физиология ЩЖ плода. ЩЖ является первой железой внутренней секреции, которая появляется у развивающегося эмбриона. Она начинает формироваться примерно на 24-й день беременности из медиального энтодермального утолщения на дне глотки. По мере роста эмбриона ЩЖ опускается через шею перед подъязычной костью и хрящами гортани. На короткий период ЩЖ соединяется с языком щитовидно-язычным протоком. На 7-й нед. беременности ЩЖ принимает окончательную форму и достигает своего типичного местоположения, а щитовидно-язычный проток дегенерирует и исчезает. На 18-й нед. беременности ЩЖ плода уже начинает выработку ТГ с полным развитием гипоталамо-гипофизарно-щитовидной системы [8].

Таким образом, в первой половине беременности ТГ, участвующие в развитии центральной нервной системы, поступают только от матери. Поэтому тиреоидный статус матери важен для развития нервной системы плода. Гормоны ЩЖ участвуют в нейрогенезе, миграции нейронов, росте аксонов, ветвлении дендритов и синаптогенезе, глиальной дифференцировке и миграции, а также в процессе миелинизации [9].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОТИРЕОЗА И ГИПОТИРОКСИНЕМИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Изменения ЩЖ матери и рост потребности в ТГ во время беременности повышают риск снижения функции ЩЖ. Манифестный гипотиреоз выявляется у 0,3–1,9% беременных женщин, тогда как СГ регистрируется примерно у 1,5–5% беременных [10–13]. Что касается изолированной гипотироксинемии, то она встречается примерно у 1,3% беременных женщин, однако, по некоторым данным, может достигать 25,4% [4]. По-видимому, эти различия связаны с различными диагностическими критериями, триместром беременности или методом измерения Т4св [12, 14, 15], а также с потреблением йода матерью, т. к. дефицит йода в пище является одной из частых причин изолированной гипотироксинемии [12].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА И ГИПОТИРОКСИНЕМИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Манифестный гипотиреоз может протекать со скудными и весьма неспецифическими симптомами, такими как слабость, вялость, замедленная речь, ухудшение памяти, зябкость и снижение температуры тела, запоры, брадикардия, отечность лица, рук и т. д. Кожа становится бледной, сухой, грубой, может наблюдаться более выраженная прибавка массы тела. При лабораторных исследованиях довольно часто наблюдается анемия [16]. В связи с этим клиническая картина может быть стертой, что может привести к поздней диагностике.

Однако манифестный гипотиреоз ухудшает течение беременности и негативно влияет на развитие ребенка. У беременных с манифестным гипотиреозом повышен риск аборт, артериальной гипертензии, преэклампсии, отслойки плаценты, угрозы преждевременных родов, преждевременных родов, послеродового кровотечения, сердечной недостаточности, задержки роста плода и низкой массы тела при рождении, повышенного неонатального респираторного дистресс-синдрома и мертворождения [17]. Дефицит йода и ТГ матери на ранних сроках беременности были также связаны с изменениями в поведении и снижением когнитивных способностей детей, особенно с проблемами внимания и визуальной обработки, а также с нарушениями крупной моторики [18, 19]. У детей, рожденных от нелеченных женщин с гипотиреозом во время беременности, отмечалась задержка психомоторного развития, расстройство речи и внимания, а также снижение примерно на семь баллов интеллектуального развития по сравнению с детьми, рожденными от эутиреоидных женщин [20–22].

На гипотиреоз во время беременности могут также указывать перенесенная беременность, длительно непроходящая желтуха новорожденных и большая масса ребенка при рождении.

СГ и изолированная гипотироксинемия, как правило, протекают бессимптомно. Тем не менее СГ, по данным ряда исследований, повышают риск прерывания беременности, преждевременных родов, повышения артериального давления у беременных и преэклампсии, а также родов при тазовом предлежании [23–25]. Кроме того, СГ матери может приводить к дистресс-синдрому новорожденных и задержке развития психических и зрительных функций [25]. Однако другие исследования не показали связи СГ с неблагоприятными исходами беременности [26].

Влияние изолированной гипотироксинемии на исходы беременности неоднозначно. В некоторых исследованиях сообщается о повышенном риске преждевременных родов, а также о более высоком среднем весе при рождении [27]. Другое исследование показало, что изолированная гипотироксинемия в первые 20 нед. беременности в некоторых случаях была связана с повышенным риском дистресс-синдрома плода, задержкой развития плода и костно-мышечными аномалиями [25]. Если диагноз устанавливается в первые 12 нед., он был связан с задержкой психомоторного развития в возрасте

от одного до двух лет и высоким риском задержки экспрессивной речи в возрасте 18–30 мес. [28, 29]. Однако другие исследования не выявили повышенного риска каких-либо нарушений у детей женщин с изолированной гипотироксинемией [24, 30].

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В клинической практике неоднократно возникают вопросы, какие референсные значения ТГ необходимо использовать в период гестации, а также в каких случаях назначать лечение, а в каких – наблюдать.

Единого мнения по поводу целесообразности проведения скрининга гипотиреоза во время беременности в настоящий момент нет. В связи с этим рекомендуется принимать решение о диагностике функции ЩЖ в индивидуальном порядке. При этом стоит ориентироваться на наличие у женщины факторов риска развития гипотиреоза и проводить им оценку функции ЩЖ на этапе подготовки к беременности и при ее наступлении.

Факторами риска развития гипотиреоза во время беременности являются:

- возраст старше 30 лет;
- нарушение функции ЩЖ в анамнезе;
- операции на ЩЖ;
- носительство анти тиреоидных антител;
- отягощенная наследственность по заболеваниям ЩЖ;
- сахарный диабет 1-го типа;
- бесплодие, выкидыши и преждевременные роды в анамнезе;
- сопутствующие аутоиммунные заболевания;
- выраженное ожирение;
- курение;
- гиперпролактинемия;
- дислипидемия;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- прием препаратов интерферона в анамнезе.

Особенно стоит обратить внимание на носительство анти тиреоидных антител, в частности к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), до беременности. Риск нарушения функции ЩЖ у таких пациенток выше. АТ-ТПО обнаруживаются примерно у 30–60% беременных женщин с повышенной концентрацией ТТГ [31]. Поэтому у женщин, входящих в группу риска по развитию гипотиреоза (носительство антител, операции на ЩЖ и т. д.), проводят определение содержания ТТГ каждые 4 нед. в первую половину беременности и затем хотя бы однократно на сроке около 30 нед. [32].

Ранее для беременных женщин зарубежные рекомендации предлагали использовать специфичные референсные интервалы: в I триместре ТТГ до 2,5 мЕд/л, во II и III триместрах – до 3,0 мЕд/л [22]. Однако American Thyroid Association (ATA) (2017) рекомендует верхний предел референсного диапазона ТТГ 4,0 мЕд/л [10]. Исследования в Азии, Индии и Нидерландах продемонстрировали лишь незначительное снижение верхнего контрольного предела ТТГ у здоровых женщин

во время беременности [33–36]. Исследование 4 800 беременных женщин в Китае показало, что сдвиг нижнего референсного предела ТТГ произошел на 7–12-й нед., но верхний референтный предел снизился только с 5,31 до 4,34 мЕд/л [37]. Отдельные данные недавнего проспективного интервенционного исследования в США подтверждают этот вывод [38]. Анализ ТТГ и Т4св у беременных показал, что снижение Т4св наблюдалось только тогда, когда уровень ТТГ превышал 4,8 мЕд/л. А лечение СГ или гипотиреозом, начатое в период от 8 до 20 нед. беременности, не привело к значительному улучшению когнитивных показателей у детей в возрасте до 5 лет по сравнению с группой женщин, которым не проводилось лечение этих состояний.

Отечественное исследование, проводившееся в 2018–2020 гг., показало, что референсные интервалы ТТГ у беременных женщин европейской расы без носительства АТ-ТПО, проживающих в центральных регионах Российской Федерации в условиях сохраняющегося легкого йодного дефицита, составили: в I триместре – 0,006–3,41 мМЕ/л, во II триместре – 0,20–3,78 мМЕ/л, в III триместре – 0,07–3,68 мМЕ/л [39].

Согласно отечественным рекомендациям, при ТТГ более 2,5 мЕд/л, но менее 4,0 мЕд/л следует дополнительно исследовать АТ-ТПО, если ранее они не были исследованы для определения дальнейшей тактики ведения пациентки [40].

НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЙОДА И Л-ТИРОКСИНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Профилактика йодной недостаточности необходима всем беременным, т. к. в Российской Федерации все регионы являются йоддефицитными. К тому же во время беременности потребность в йоде увеличивается на 50%, что связано с повышением клиренса йодида из-за увеличения скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, часть йода через плаценту поступает в организм плода [41–43]. Недостаточность йода негативно может сказаться на функции ЩЖ как матери, так и ребенка. Потребность в йоде на этапе подготовки к беременности составляет 150 мкг в сутки, во время беременности у пациенток с эутиреозом – до 200–250 мкг в сутки [44]. Применение препаратов йодида калия в дозе 200–250 мкг в сутки показано на всем протяжении беременности и грудного вскармливания. Назначение Л-тироксина рекомендуется на прегравидарном этапе только при ТТГ > 4,0 мЕд/л, если ранее пациентка была здорова.

Если пациентка уже принимает Л-тироксин по поводу гипотиреоза, то ее целевой ТТГ в этом случае должен быть < 2,5 мЕд/л. При наступлении беременности доза Л-тироксина должна быть увеличена в среднем на 20–30%, т. к. потребность в ТГ у беременной женщины повышается [32, 45]. При этом стоит отметить, пациенткам, у которых гипотиреоз развился в исходе оперативного лечения или лечения радиоактивным йодом (I_{131}), требуется большая доза Л-тироксина по сравнению с пациентками, имеющими гипотиреоз вследствие АИТ.

С этических позиций рандомизированные клинические исследования с участием беременных с манифестным гипотиреозом не проводились. Однако имеющиеся данные свидетельствуют в пользу однозначного назначения заместительной терапии таким пациенткам. Манифестный гипотиреоз, выявленный во время беременности, требует назначения сразу полной заместительной дозы Л-тироксина из расчета 2,2–2,3 мкг/кг массы тела с дальнейшим контролем ТТГ и Т4св каждые 4 нед. В начале лечения может быть сложно ориентироваться на уровень ТТГ, т. к. он не может быстро прийти в норму, а будет снижаться постепенно. Целевым у женщин с манифестным гипотиреозом во время беременности будет уровень ТТГ < 2,5 мЕд/л при нормальном или высоконормальном уровне Т4св.

При СГ во время беременности повышение ТТГ было также связано с неблагоприятными исходами и нарушениями когнитивного развития у детей [46]. В четырех исследованиях отмечена положительная связь СГ и преждевременных родов [47–50].

Но тем не менее вопрос о том, при каком уровне ТТГ следует назначать Л-тироксин, является часто спорным. Например, показано, что лечение Л-тироксином у женщин с ТТГ > 2,5 мМЕ/л и положительными АТ-ТПО улучшает исход беременности [15] и снижает частоту преждевременных родов [25], но при этом не обнаружено значительного влияния лечения таких пациенток на интеллектуальное развитие ребенка у детей. В проспективном исследовании, в котором участвовали 93 женщины с СГ, определяемым как ТТГ выше 2,5 мЕд/л в первом триместре или выше 3,0 мЕд/л во втором триместре, обнаружено значительное снижение общих осложнений беременности, в т. ч. гестационной гипертензии, преэклампсии, анемии и/или гестационного диабета, у женщин, получавших лечение на сроке беременности 8–10 нед., по сравнению с теми, кто получал лечение на сроке беременности 13–16 нед., или теми, кто не получал лечения. Аналогичным образом, частота возникновения по крайней мере одного осложнения беременности, включая преждевременные роды, потерю беременности, послеродовое кровотечение или низкий вес при рождении, снижалась при раннем лечении СГ [51]. В то же время, по данным ряда исследований, целесообразность назначения Л-тироксина показана только у пациенток с уровнем ТТГ более 4,0 мЕд/л. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании S. Nazarpour et al. 2018 г. лечение левотироксином беременных с субклиническим гипотиреозом приводило к снижению частоты преждевременных родов только у женщин с ТТГ > 4,0 мЕд/л, но не у женщин с ТТГ от 2,5 до 4,0 мМЕ/л [52]. В исследовании S. Maraka et al. 2017 г. анализ подгрупп, стратифицированный по уровню ТТГ до лечения, показал, что значительное снижение частоты потери беременности было применимо только к подгруппе женщин с ТТГ до лечения от 4,1 до 10 мЕд/л, но не к женщинам с ТТГ до лечения от 2,5 до 4,0 мЕд/л. Кроме того, более высокий уровень гестационной гипертензии был обнаружен у получавших лечение женщин с уровнем ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л, но не у женщин с уровнем ТТГ от 4,1 до 10,0 мЕд/л. Это позволяет предположить, что лечение СГ снижает частоту

потери беременности только у женщин с ТТГ > 4,0 мЕд/л, а назначение терапии женщинам с ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л может привести к негативным последствиям [53].

Таким образом, при назначении лечения СГ у беременных стоит ориентироваться на уровень ТТГ более 4 мЕд/л, а также на наличие положительного титра АТ-ТПО. По отечественным рекомендациям, терапия L-тироксинам рекомендуется пациенткам с ТТГ более 4 мЕд/л независимо от титра АТ-ТПО. Женщинам с положительным титром АТ-ТПО назначение L-тироксина рекомендуется уже при ТТГ более 2,5 мЕд/л [40].

После родов потребность в ТГ уменьшается. Поэтому возможна отмена L-тироксина у пациенток, которым он был назначен во время беременности по поводу СГ. Если пациентка уже принимала ранее терапию L-тироксинам, то дозу препарата необходимо снизить до той дозы, которую пациентка принимала до беременности. В любом случае необходим последующий контроль ТТГ через 6 нед. При этом стоит помнить, что у пациенток с АИТ в дальнейшем возможно увеличение потребности в L-тироксине по сравнению с исходной, которая была до беременности, что связано с прогрессированием аутоиммунного процесса после родов [54].

Лечение изолированной гипотиреозии на данный момент не рекомендуется в рутинной практике [10]. В исследовании В.М. Casey et al. 2017 г. не показано влияние терапии L-тироксинам при изолированной гипотиреозии на улучшение IQ детей в возрасте 5 лет, а также не наблюдалось снижения неблагоприятных исходов беременности, включая преждевременные роды, преэклампсию, гестационный диабет и низкий вес при рождении [38].

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОК С БЕРЕМЕННОСТЬЮ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) используются все чаще, в связи с этим важно оценить влияние функции ЩЖ на исходы беременностей в результате ВРТ.

Отмечено, что носительство АТ-ТПО негативно влияет на исходы беременности у женщин после процедур ВРТ: повышается риск выкидыша и преждевременных родов, а также снижается вероятность благополучного исхода беременности [55, 56].

Однако назначение терапии женщинам-носителям АТ-ТПО при нормальной функции ЩЖ не показало какого-либо влияния на исходы беременностей. Так, китайскими исследователями было проведено популяционное рандомизированное исследование влияния назначения L-тироксина на исходы циклов ВРТ у пациенток с нормальной функцией ЩЖ и положительными АТ-ТПО. Было выявлено, что назначение L-тироксина таким пациенткам не снижало частоту выкидышей и не повышало частоту живорождений [57].

Но при наличии СГ назначение терапии L-тироксинам имеет положительный эффект. С.Н. Kim et al. в 2011 г.

провели исследование, в ходе которого женщины, страдающие бесплодием и СГ, были распределены на 2 группы. Женщины первой группы принимали L-тироксин 50 мкг с первого дня контролируемой стимуляции яичников. Во второй группе пациентки не получали L-тироксин (контрольная группа). В результате в группе пациенток, получавших L-тироксин, эмбрионов I и II категории было больше, чем в группе женщин без терапии L-тироксинам. Также терапия L-тироксинам у пациенток с СГ способствовала снижению риска прерывания беременности и повышению частоты имплантации и живорождения [57]. Систематический обзор данных нескольких исследований, в которых участвовало 787 женщин с СГ и/или носительством АТ-ТПО, не выявил значимой связи лечения L-тироксинам с частотой клинической беременности, частотой живорождения или преждевременными родами. Но было показано, что у пациенток, получавших L-тироксин, частота выкидышей значительно снизилась по сравнению с женщинами, которые не получали лечения или получали плацебо. Хотя дальнейший анализ подгрупп показал, что назначение L-тироксина не улучшало частоту выкидышей среди пациенток с СГ [58].

Таким образом, определение ТТГ следует проводить всем женщинам, которым планируется проведение ВРТ, особенно при наличии положительного титра АТ-ТПО. Согласно рекомендациям АТА 2017 г., назначение L-тироксина таким пациенткам показано уже при ТТГ более 2,5 мЕд/л с последующим контролем ТТГ и Т4св [10].

В настоящее время существует множество различных препаратов L-тироксина. Однако определенными преимуществами обладает L-тироксин Берлин-Хеми. Его важным отличием является отсутствие в его составе лактозы, что позволяет использовать его у пациентов с непереносимостью лактозы¹. Данное состояние достаточно часто встречается среди пациентов с гипотиреозом и может встречаться у 75,9% больных [59]. В ряде случаев пациентка может даже не знать о наличии лактазной недостаточности, в связи с чем применение препаратов, содержащих лактозу, может привести к снижению их биодоступности. В случае применения L-тироксина Берлин-Хеми, не содержащего лактозу, исключается такая ситуация. В некоторых препаратах лактозу заменяют на маннитол. Однако в этом случае надо учитывать высокую гигроскопичность этого вещества, что может снижать стабильность препарата. L-тироксин Берлин-Хеми не содержит в своем составе маннитол, благодаря чему обеспечивается высокая стабильность данного препарата.

Следует также помнить, что L-тироксин может требовать определенных условий хранения и определенного температурного режима (чаще всего не выше +25 °С), защиты от света и влаги. Несоблюдение таких условий может привести к нарушению стабильности и разрушению действующего вещества и, следовательно, снижению его эффективности. Температурный режим хранения L-тироксина Берлин-Хеми выше, чем у препаратов других фирм, – до +30 °С. Двусторонний

¹ Инструкции по медицинскому применению препаратов L-тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-210421, L-тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-220421, L-тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-220421, L-тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807-210421, L-тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-220421.

алюминиевый блистер, в который упакованы таблетки, надежно защищает от проникновения света и влаги. Также L-тироксин Берлин-Хеми отличается более длительным сроком годности препарата, составляющий 3 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо понимать механизмы действия ТГ, а также физиологические изменения ЩЖ на различных этапах гестации, позволяющие поддерживать адекватный уровень этих гормонов, участвующих не только в процессах, связанных с осуществлением и течением беременности, но и в процессах развития нервной системы эмбриона, плода и новорожденного. Это важно для своевременной диагностики снижения функции ЩЖ и правильной интерпретации результатов лабораторных данных как во время

подготовки к беременности, так и в ее период. Особое внимание следует уделять женщинам, являющимся носителями антитиреоидных антител, т. к. вероятность нарушения функции ЩЖ у них выше. Что касается верхнего референсного предела ТТГ, здесь стоит придерживаться общепопуляционного уровня (менее 4 мЕд/л) у женщин, не имеющих заболеваний ЩЖ и факторов риска развития гипотиреоза. У женщин, уже имеющих гипотиреоз и/или повышенный титр АТ-ТПО, верхний референсный предел ТТГ менее 2,5 мЕд/л. Поддержание адекватного уровня ТТГ у беременных женщин с гипотиреозом улучшает исходы беременности и положительно влияет на психофизическое развитие детей в последующем.



Поступила / Received 22.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2024

Принята в печать / Accepted 06.06.2024

Список литературы / References

- Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):697–706. <https://doi.org/10.1586/eci.11.42>.
- Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio A. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract*. 2014;20(6):589–596. <https://doi.org/10.4158/EP13341.RA>.
- Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med*. 2012;5:227–230. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S27009>.
- Marqusee E, Braverman LE, Lawrence JE, Carroll JS, Seely EW. The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4407–4410. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6975>.
- Krassas G, Karras SN, Pontikides N. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues. *Hormones (Athens)*. 2015;14(1):59–69. <https://doi.org/10.1007/BF03401381>.
- Maciel LM, Magalhães PK. Thyroid and pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(7):1084–1095. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000700004>.
- Loubière LS, Vasilopoulou E, Bulmer JN, Taylor PM, Stieger B, Verrey F et al. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2010;31(4):295–304. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.01.013>.
- de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):225–248. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.012>.
- Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):784–794. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01733.x>.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
- Lazarus JH. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile? *J Thyroid Res*. 2011;2011:397012. <https://doi.org/10.4061/2011/397012>.
- Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):228–237. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70109-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70109-8).
- Diéguez M, Herrero A, Avello N, Suárez P, Delgado E, Menéndez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):121–126. <https://doi.org/10.1111/cen.12695>.
- Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):235–256. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.004>.
- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):927–943. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.010>.
- Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP et al. Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):265–291. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302013000400003>.
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>.
- Glinor D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(2):421–427. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-2-421>.
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63–68. <https://doi.org/10.1089/105072502753451986>.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(3):25–37. <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u025>.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341(8):549–555. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410801>.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081–1125. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):239–245. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22>.
- Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1129–1135. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000262054.03531.24>.
- Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Yan SQ, Li T et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3234–3241. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0274>.
- Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):253–265. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0548>.
- León G, Murcia M, Rebagliato M, Álvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M et al. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29(2):113–22. <https://doi.org/10.1111/ppe.12172>.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(3):282–288. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x>.
- Pop VJ, Brouwers EP, Wijnen H, Oei G, Essed GG, Vader HL. Low concentrations of maternal thyroxine during early gestation: a risk factor of breech presentation? *BJOG*. 2004;111(9):925–90. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00213.x>.
- Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):22–28. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1772>.

31. Korevaar TI. Evidence-Based Tightrope Walking: The 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):309–311. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.29040.tko>.
32. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3234–3241. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0013>.
33. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):262–269. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03910.x>.
34. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG*. 2008;115(5):602–606. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01673.x>.
35. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4382–4390. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2855>.
36. Moon HW, Chung HJ, Park CM, Hur M, Yun YM. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Ann Lab Med*. 2015;35(2):198–204. <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.2.198>.
37. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):73–79. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1674>.
38. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2017;376(9):815–825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606205>.
39. Рыбакова АА, Платонова НМ, Никанкина ЛВ, Малышева НМ, Елфимова АР, Трошина ЕА. Референсные интервалы тиреотропного гормона у беременных женщин, проживающих в центральных регионах РФ. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(6):43–48. <https://doi.org/10.14341/probl13151>.
40. Рыбакова АА, Платонов НМ, Малышева НМ, Никанкина ЛВ, Елфимова АР, Трошина ЕА. Reference intervals of thyroestimulating hormone in pregnant women living in the central regions of the Russian Federation. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(6):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13151>.
41. Фадеев ВВ, Моргунова ТБ, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2021;17(1):4–13. <https://doi.org/10.14341/ket12702>.
42. Fadeev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2021;17(1):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12702>.
43. Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid hormones, t3 and t4, in the brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:40. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00040>.
44. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters – functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):406–417. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.66>.
45. Carosa E, Lenzi A, Jannini EA. Thyroid hormone receptors and ligands, tissue distribution and sexual behavior. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;467:49–59. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.11.006>.
46. Абдулхабинова ФМ, Безлепкина ОБ, Бровин ДН, Вагина ТА, Мельниченко ГА, Нагаева ЕВ и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(3):10–25. <https://doi.org/10.14341/probl12750>.
47. Abdulkhabirova FM, Bezlepikina OB, Brovin DN, Vadina TA, Melnichenko GA, Nagaeva EV et al. Clinical practice guidelines “Management of iodine deficiency disorders”. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(3):10–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12750>.
48. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004;351(3):241–249. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040079>.
49. Fan X, Wu L. The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):3971–3976. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1152248>.
50. Yang J, Liu Y, Liu H, Zheng H, Li X, Zhu L et al. Associations of maternal iodine status and thyroid function with adverse pregnancy outcomes in Henan Province of China. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;47:104–110. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.01.013>.
51. Nassie DI, Ashwal E, Raban O, Ben-Haroush A, Wiznitzer A, Yogev Y et al. Is there an association between subclinical hypothyroidism and preterm uterine contractions? A prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(8):881–885. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1191065>.
52. Arbib N, Hadar E, Sneh-Arbib O, Chen R, Wiznitzer A, Gabbay-Benziv R. First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(18):2174–2178. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1242123>.
53. Korevaar TIM, Steegers EAP, Chaker L, Medici M, Jaddoe VWV, Visser TJ et al. Thyroid function and premature delivery in TPO antibody-negative women: the added value of hCG. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3360–3367. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00846>.
54. Zhao L, Jiang G, Tian X, Zhang X, Zhu T, Chen B et al. Initiation timing effect of levothyroxine treatment on subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(10):845–848. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1451836>.
55. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooee S, Rahmati M et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):926–935. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01850>.
56. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*. 2017;356:i6865. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6865>.
57. Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20(8):901–908. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0391>.
58. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>.
59. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):793–794. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw034>.
60. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(22):2190–2198. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18249>.
61. Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):92. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0410-6>.
62. Asik M, Gunes F, Binnetoglu E, Eroglu M, Bozkurt N, Sen H et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine*. 2014;46(2):279–284. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0065-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Долгих, С.В. Булгакова

Написание текста – Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, П.Я. Мерзлова

Анализ материала – Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев

Редактирование – Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Dolgikh, Svetlana V. Bulgakova

Text development – Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Polina Ya. Merzlova

Material analysis – Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Dmitriy P. Kurmayev

Editing – Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Информация об авторах:

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yulyadoll@mail.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; l.a.sharanova@samsmu.ru

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; p.ya.merzlova@samsmu.ru

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yulyadoll@mail.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; l.a.sharanova@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Polina Ya. Merzlova, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; p.ya.merzlova@samsmu.ru

Dmitriy P. Kurmayev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Клинико-патогенетические особенности тиреопатий постковидного периода

А.И. Некрасов^{1✉}, ai.nekrasov@yandex.ru, И.Г. Починка¹, Л.Г. Стронгин¹, Н.Ю. Орлинская¹, Л.А. Луговая¹, Е.С. Малышева¹, И.Н. Воловатова^{1,2}

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34

Резюме

Введение. Прошедшая пандемия COVID-19 оказала влияние на течение многих заболеваний, включая эндокринные. Однако о клинико-патогенетических особенностях тиреоидной патологии, возникшей в постковидном периоде, известно мало.

Цель. Оценить клинические и патогенетические особенности тиреопатий постковидного периода.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование с включением 250 больных, которым впервые поставили диагноз заболевания щитовидной железы. 73 участника отрицали анамнез COVID-19, а 177 перенесли его в течение предшествующих 9 мес. У всех оценивали тиреоидный статус и показатели ультразвукового исследования щитовидной железы. У 40 больных с анамнезом COVID-19 определяли уровни IgG к вирусу SARS-CoV-2. У 61 пациента проведена тонкоигольная аспирационная биопсия, в т. ч. у 41 с анамнезом COVID-19. В основной группе все образцы были дополнительно подвергнуты иммуноцитохимическому анализу с использованием антител к белку SARS-CoV-2.

Результаты. В группе больных с COVID-19 в анамнезе отмечались больший уровень свТ4 (13,6 [12,4; 15,5] vs 12,8 [11,0; 15,3] мкмоль/л, $p = 0,046$) и меньшая доля лиц с эутиреозом (122 (68,9%) vs 59 (80,8%), $p = 0,037$). В основной группе было больше цитологических образцов со скоплениями макрофагов (16 (39,0%) vs 2 (10,0%), $p = 0,017$), однако иммуноцитохимическое исследование не выявило ни одного SARS-CoV-2-позитивного образца. В динамике постковидного периода примерно у 60% больных с субклиническими тиреоидными дисфункциями происходила их спонтанная нормализация. Имелись корреляционные взаимосвязи между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и показателями структурно-функционального состояния щитовидной железы.

Выводы. Основной клинической особенностью тиреоидной патологии, впервые выявленной после COVID-19, является меньшая доля лиц с эутиреозом. В динамике выявленные в постковидном периоде легкие дисфункции щитовидной железы имели тенденцию к спонтанной нормализации в 60% случаев. Результаты иммуноцитохимического исследования говорят об отсутствии персистенции SARS-CoV-2 в щитовидной железе. В патогенезе постковидных тиреопатий участвуют COVID-19-ассоциированные иммунопатологические реакции.

Ключевые слова: анамнез COVID-19, тиреоидные заболевания, тонкоигольная аспирационная биопсия, иммуноцитохимический анализ, тиреоидный статус

Для цитирования: Некрасов АИ, Починка ИГ, Стронгин ЛГ, Орлинская НЮ, Луговая ЛА, Малышева ЕС, Воловатова ИН. Клинико-патогенетические особенности тиреопатий постковидного периода. *Медицинский совет.* 2024;18(13):164–172. <https://doi.org/10.21518/ms2024-242>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and pathogenetic features of thyropathies diagnosed during the post-COVID-19 period

Andrey I. Nekrasov^{1✉}, ai.nekrasov@yandex.ru, Ilya G. Pochinka¹, Leonid G. Strongin¹, Natalia Yu. Orlinskaya¹, Liya A. Lugovaya¹, Ekaterina S. Malysheva¹, Irina N. Volovatova^{1,2}

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Clinical Hospital 5; 34, Nesterov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

Introduction. The past COVID-19 pandemic has influenced the course of many diseases including endocrine pathology. However, little is known about the clinical and pathogenetic features of thyroid pathology of the post-COVID-19 period.

Aim. Evaluate the clinical and pathogenetic features of thyropathies diagnosed during the post-COVID-19 period.

Materials and methods. A cross-sectional study included 250 patients with newly diagnosed thyroid diseases. 73 participants denied a history of COVID-19 and 177 suffered from it within the previous 9 months. Thyroid status and thyroid ultrasound examination were assessed. IgG SARS-CoV-2 levels were tested in 40 patients with a history of COVID-19. Fine needle aspiration biopsy was performed in 61 patients including 41 with a history of COVID-19. In the main group, all the samples were additionally investigated by immunocytochemical analysis with SARS-CoV-2 protein antibodies.

Results. Among the patients with COVID-19 history higher levels of fT4 (13.6 [12.4; 15.5] vs 12.8 [11.0; 15.3] $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.046$) and a lower proportion of patients with euthyroidism (122 (68.9%) vs 59 (80.8%), $p = 0.037$) were detected. In the main group

there were more cytological samples with macrophages accumulations (16 (39.0%) vs 2 (10.0%), $p = 0.017$), however, immunocytochemical study did not reveal any SARS-Cov-2-positive samples. During the post-COVID-19 period, approximately 60% of patients with subclinical thyroid dysfunctions experienced spontaneous normalization. There were correlations between IgG SARS-Cov-2 levels and parameters characterizing the structural and functional state of the thyroid gland.

Conclusion. The most typical clinical feature of post-COVID-19 thyropathies was a smaller proportion of individuals with euthyroidism. Mild thyroid dysfunctions identified during the post-COVID-19 period tended to develop spontaneous normalization in 60% of cases. The immunocytochemical tests indicate the absence of SARS-Cov-2 persistence in the thyroid tissue. COVID-19-associated immunopathological reactions are involved in the pathogenesis of post-COVID-19 thyropathies.

Keywords: history of COVID-19, thyroid diseases, fine needle aspiration biopsy, immunocytochemical analysis, thyroid status

For citation: Nekrasov AI, Pochinka IG, Strongin LG, Orlinskaya NYu, Lugovaya LA, Malysheva ES, Volovatova IN. Clinical and pathogenetic features of thyropathies diagnosed during the post-COVID-19 period. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):164–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-242>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время получено много доказательств в пользу развития тиреоидных нарушений не только в острую фазу COVID-19, но и в отсроченном постковидном периоде. Вместе с тем еще далеко до полного понимания механизмов их формирования, а отдаленные последствия COVID-19 в контексте патологии щитовидной железы (ЩЖ) требуют уточнения.

Существует несколько гипотез, объясняющих повреждение ЩЖ в связи с COVID-19 как в остром периоде инфекции, так и в более отдаленной перспективе. К ним относят прямое деструктивное действие вируса SARS-Cov-2 на фолликулярный эпителий [1–3] и иммунопатологические реакции [4–6], индуцированные выбросом провоспалительных цитокинов или связанные с перекрестной иммунной реактивностью.

В основе гипотезы о прямом вирусном повреждении ЩЖ лежат данные о высокой экспрессии в ней ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) [7], который служит рецептором для проникновения вируса в клетки хозяина. Кроме того, было подтверждено выявление антигенов SARS-Cov-2 в тиреоидной ткани более чем у трети умерших от COVID-19 [2].

При этом не установлено, насколько долго вирус может сохраняться в тиреоцитах; в случае относительно продолжительной персистенции можно предположить его прямой вклад в поддержание деструктивных процессов и дисфункции ЩЖ, по крайней мере в начале постковидного периода. Для прояснения этого вопроса было бы полезно провести иммуноцитохимические исследования с определением антигенов SARS-Cov-2 в клеточном материале, полученном от переболевших COVID-19 пациентов путем тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ЩЖ. Однако каких-либо литературных сведений по данному вопросу нам найти не удалось.

Вторым потенциальным механизмом повреждения ЩЖ в постковидном периоде могут быть иммунопатологические реакции [3–5].

В их контексте роль играют, во-первых, цитокин-индуцированные тиреопатии с разрывами фолликулов, дисфункцией ЩЖ и запуском аутоиммунных

процессов [6–8] и, во-вторых, перекрестные иммунные реакции [9–11]. Последние могут иметь разную патофизиологию, включая молекулярную мимикрию и способность антител против SARS-Cov-2 реагировать с белковыми комплексами человека типа тиреоидной пероксидазы [11]. Перекрестные иммунные реакции вносят свой вклад в аутоиммунные процессы в ЩЖ, что может быть спровоцировано не только COVID-19, но и вакцинацией против него [10].

Несмотря на то что результаты перечисленных исследований указывают на связь иммунопатологических реакций с постковидными тиреопатиями, их патогенетическая роль и отдаленные последствия еще требуют уточнения.

Единого представления о клинических особенностях постковидных тиреоидных нарушений также нет. Даже общая направленность наиболее распространенных дисфункций ЩЖ после COVID-19 оценивается неоднозначно: есть указания на преобладание тиреотоксикоза [12–14], гипотиреоза [5, 6, 15], «бимодальных» сдвигов [16]. Тем более не хватает сведений об изменениях структурного [17] и функционального состояния ЩЖ [18, 19] в остром и в постковидном периодах, в т. ч. в условиях динамического наблюдения. Кроме того, требуют уточнения имеющиеся немногочисленные данные о негативной клинической роли [20–22] и возможных неблагоприятных последствиях [23–25] тиреоидных нарушений, возникающих во время и после перенесенного COVID-19. Наконец, интерес экспертов вызывают полученные в последнее время результаты исследований относительно способности возникающих в острой фазе COVID-19 повреждений ЩЖ индуцировать развитие других заболеваний [26–28] и ассоциироваться с выраженными иммунными и органными COVID-19-ассоциированными нарушениями [29–31].

В данном исследовании мы попытались выявить клинические, иммунохимические и цитологические особенности тиреопатий постковидного периода, оценить их в аспекте COVID-19-ассоциированных механизмов повреждения ЩЖ, уточнить патогенетическую роль последних.

Цель исследования – оценить клинические, патогенетические и иммуноцитохимические особенности тиреопатий постковидного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование с включением 250 больных, последовательно обратившихся в лечебное учреждение в октябре – мае 2021–2022 гг., где им впервые поставили диагноз заболевания ЩЖ. Пациенты включались в исследование методом сплошной выборки (при наличии критериев включения и отсутствии критериев исключения). 73 участника отрицали анамнез инфекции SARS-Cov-2 (контрольная группа), а 177 перенесли COVID-19 в течение предшествующих 9 мес. (основная группа). Критериями включения в исследование были: 1) впервые поставленный диагноз болезни ЩЖ (все пациенты); 2) лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 в течение 9 мес. до выявления тиреоидной патологии (основная группа); 3) отсутствие в анамнезе диагноза COVID-19 (контрольная группа). Критериями исключения были: 1) отказ от участия в исследовании; 2) наличие в 9-месячном анамнезе респираторной инфекции неясной природы, при отрицательных результатах или отсутствии лабораторного подтверждения COVID-19 (для подтверждения COVID-19 использовали анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР), материал получали с помощью мазка со слизистой носоглотки). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-демографическая характеристика пациентов основной и контрольной групп приведена в *табл. 1*.

В целом группы наблюдения были сходны по клинико-демографическим данным (кроме меньшей доли мужчин среди перенесших COVID-19, $p = 0,017$). По характеру

коморбидной соматической патологии и по долям больных, вакцинированных против SARS-Cov-2, значимых межгрупповых различий не было ($p \geq 0,05$ по всем показателям).

Нозологическая структура вновь выявленной патологии ЩЖ в обеих группах также оказалась похожей ($p \geq 0,05$ по всем диагнозам), но имелась тенденция к большей частоте деструктивных тиреоидитов среди переболевших COVID-19 пациентов ($p = 0,080$). Из числа больных с предварительным диагнозом «узловой зоб» в ходе дальнейшего обследования в основной и контрольной группах было выявлено, соответственно, 5 (2,8%) и 1 (1,4%) человек с опухолями ЩЖ ($p = 0,43$); во всех прочих случаях был подтвержден диагноз узлового коллоидного зоба. Злокачественный процесс (папиллярный рак) при этом был обнаружен только у 2 (1,1%) больных из основной группы.

Среди больных основной группы ретроспективно оценивались особенности перенесенного COVID-19, для чего использовали косвенные клинические характеристики. Средняя давность COVID-19 на момент диагностики УЗ составила $5,8 \pm 3,10$ мес. Пневмония в анамнезе, вызванная инфекцией SARS-Cov-2, имела у 71 (40,1%) больного основной группы, из которых 1-, 2-, 3- и 4-ю степень поражения легких по шкале КТ0-КТ4 имели, соответственно, 45 (25,4%), 22 (12,4%), 3 (1,7%) и 1 (0,6%) человек. Госпитализация по поводу COVID-19 потребовалась 56 (31,6%) больным. ГКС получали 47 человек (26,6%), антицитокинные препараты – 35 больных (19,8%, в т. ч. 5 – тоцилизумаб (2,8%) и 30 – барицитиниб (16,9%)). Пероральные антикоагулянты в течение 1,5–2 мес. после перенесенного COVID-19 получал 61 человек (34,5%).

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов основной и контрольной групп наблюдения
● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients in the treatment and control groups of observation

Признак	Все n = 250	COVID-19 «+» n = 177	COVID-19 «-» n = 73	p
Возраст (лет)	52,7 ± 13,99	52,2 ± 14,97	52,9 ± 13,61	0,65
Пол (муж.)	21 (8,4%)	10 (5,6%)	11 (15,1%)	0,017
ИМТ (кг/м ²)	27,9 ± 6,09	29,2 ± 7,40	27,4 ± 5,38	0,21
Болезни ЩЖ (абс/%)				
• АИТ	92 (36,8%)	64 (36,2%)	28 (38,4%)	0,42
• Болезнь Грейвса	7 (2,8%)	6 (3,4%)	1 (1,4%)	0,34
• Узловой зоб	132 (52,8%)	96 (54,2%)	36 (49,3%)	0,28
• Деструктивный тиреоидит	17 (6,8%)	15 (8,5%)	2 (2,7%)	0,08
• Другое	15 (6,0%)	8 (4,5%)	7 (9,6%)	0,12
Сопутствующие болезни (абс/%)				
• АГ	115 (46,0%)	77 (43,5%)	38 (52,1%)	0,14
• ИБС	12 (4,8%)	11 (6,2%)	2 (2,7%)	0,21
• Фибрилляция предсердий	9 (3,6%)	5 (2,8%)	4 (5,5%)	0,25
• Сахарный диабет 2-го типа	28 (11,2%)	20 (11,3%)	8 (11,0%)	0,57
• Болезни легких	4 (1,6%)	2 (1,1%)	2 (2,7%)	0,33
• Онкологические болезни	5 (2,0%)	3 (1,7%)	2 (2,7%)	0,46
Вакцинация против SARS-Cov-2 (абс/%)				
• Спутник	88 (35,2%)	58 (32,8%)	30 (41,1%)	0,13
• Спутник лайт	40 (16,0%)	31 (17,5%)	9 (12,3%)	0,21
• КовиВак	12 (4,8%)	9 (5,1%)	3 (4,1%)	0,52
• Эпиваккорона	3 (1,2%)	2 (1,1%)	1 (1,4%)	0,65

Примечание. Пациент мог иметь более одного заболевания ЩЖ. Сравнение количественных данных проводили с помощью метода Манна – Уитни, качественных данных – с помощью метода Фишера.

ИМТ – индекс массы тела, АИТ – аутоиммунный тиреоидит, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Приведенные данные позволяют ретроспективно предположить, что среди больных основной группы преобладали лица с анамнезом легкого и среднетяжелого COVID-19.

В основной и контрольной группах сопоставлялись тиреоидный статус (уровни ТТГ, свТ4, свТ3), содержание в крови антитиреоидных антител (АТПО, АТГ), данные ультразвукового исследования ЩЖ (УЗИ ЩЖ).

У 40 больных основной группы дополнительно определяли уровни антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа, для чего использовали SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ-тест («Вектор Бест», Россия). Применяемые в данном тесте калибраторы были аттестованы по Первому международному стандарту ВОЗ для антител к SARS-CoV-2, результат представляли в единицах этого стандарта (BAU/мл), диапазон количественного измерения составлял 3–5000 BAU/мл.

Кроме того, было проведено цитологическое исследование ЩЖ с помощью ТАБ у 61 пациента с узловым зобом (41 больной основной группы и 20 лиц из группы контроля; пациенты с неинформативным результатом ТАБ в данный анализ не включались). Процедура ТАБ проводилась под контролем УЗИ.

Помимо этого, 41 образец, полученный посредством ТАБ от перенесших COVID-19 пациентов, был подвергнут иммуноцитохимическому исследованию с целью выявления антигенов вируса SARS-CoV-2.

Для проведения цитологического исследования использовали технологию NOVAPREP® (Франция). Материал тканей щитовидных желез, полученный при проведении ТАБ, помещали в специальные контейнеры (виалы) с фиксирующим раствором, которые затем транспортировались в лабораторию патологической анатомии университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. Проводилась предварительная обработка материала гемолитическим раствором в несколько этапов с использованием последовательного центрифугирования 1000 PRM 10 мин и добавлением раствора для гемолиза в соотношении 1:2. В качестве гемолитического раствора использовали 5% уксусную кислоту. Затем снова центрифугировали при 1000 PRM 10 мин. В дальнейшем переносили ресуспендированный клеточный осадок в оранжевую виалу, используя пипетку Пастера через мембрану. Заключительный этап обработки проводился на аппарате Novaprep Processor System согласно инструкции. Окраска полученных цитологических препаратов проводилась по методике Папаниколау.

Иммуноцитохимические исследования проводились непрямым трехступенчатым иммуноферментным методом с использованием антител к белку SARS-CoV-2 (число позитивных клеток к S-белку и нуклеокапсиду, свидетельствующих об инвазии в них SARS-CoV-2). Цитопрепараты докрашивали гематоксилином Майера. Подсчет иммунопозитивных клеток проводили в областях с максимальным проявлением окрашивания, с анализом 10 полей зрения при увеличении $\times 100$ на микроскопе «Leica DV 2500».

Применение жидкостной цитологии при цитологическом и иммуноцитохимическом исследованиях выбрано

нами неслучайно: метод обеспечивает получение монослы клеток, сохранность клеточных структур; уменьшает фон, «загрязнение» клеток элементами крови и воспаления, облегчает просмотр цитологических препаратов; сокращает время просмотра мазка; монослойные препараты хорошего качества позволяют использовать современные компьютерные технологии обработки изображений, морфометрии, иммуноморфологических исследований.

Помимо поперечной фазы, настоящее исследование имело также проспективную часть, в ходе которой через 6–9 мес. после выявления тиреопатии оценивалась динамика тиреоидного статуса у больных с легкими дисфункциями ЩЖ (субклинический тиреотоксикоз и субклинический гипотиреоз). Повторное исследование тиреоидного статуса у данной категории больных имело целью установить, являются ли обнаруженные субклинические дисфункции ЩЖ стойкими либо носят транзиторный характер. Больные с манифестным тиреотоксикозом и гипотиреозом в проспективной части исследования не участвовали, т. к. соответствующее лечение им назначалось незамедлительно. Исходно в основной группе был выявлен 31 пациент с субклиническим тиреотоксикозом (СТТ) и 19 – с субклиническим гипотиреозом (СГ); из них на визит динамического наблюдения пришли, соответственно, 20 и 14 человек. В контрольной группе имелось 6 больных с субклиническим тиреотоксикозом и 5 пациентов с субклиническим гипотиреозом, из которых на повторное обследование согласились 1 и 2 человека.

Для статистической обработки материала применяли пакеты программ Statistica 8.0 и MedCalc. Сравнение количественных данных в двух независимых выборках проводили с помощью метода Манна – Уитни, качественных данных – критериев Хи-квадрат и Фишера. При сравнении количественных данных в динамике использовали критерий Вилкоксона. Для корреляционного анализа применяли метод Спирмена. При описании выборок в случае нормального распределения использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение ($M \pm S$). При отличном от нормального распределения использовали медиану и межквартильный интервал (Me [МКИ]). Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вначале были оценены наиболее частые особенности структурно-функционального состояния ЩЖ у перенесших COVID-19 лиц, что немаловажно с учетом разноречивых литературных сведений по данной проблеме [14–16]. Основные клиничко-лабораторные и ультразвуковые показатели структурно-функционального состояния ЩЖ в обеих группах представлены в *табл. 2*.

При оценке сонографических показателей мы акцентировали внимание на общем состоянии паренхимы ЩЖ и на наличии возможных диффузных изменений, оставив за рамками оценку узловых образований, имевшихся у части пациентов. Такой подход был обусловлен поставленной задачей по определению влияния вируса SARS-CoV-2 на ЩЖ как на целостный орган. Как видно

● **Таблица 2.** Клинические, лабораторные и ультразвуковые характеристики состояния щитовидной железы у больных с и без анамнеза COVID-19

● **Table 2.** Clinical, laboratory and ultrasound characteristics of the thyroid gland state in patients with/without history of COVID-19

Признак	Все n = 250	COVID-19 «+» n = 177	COVID-19 «-» n = 73	p
Эутиреоз (абс/%)	173 (69,2%)	115 (65,0%)	58 (79,5%)	0,024
• Гипотиреоз (абс/%)	33 (13,2%)	26 (14,7%)	7 (9,6%)	0,19
• Субклинический	24 (9,6%)	19 (10,7%)	5 (6,8%)	0,24
• Манифестный	9 (3,6%)	7 (4,0%)	2 (2,7%)	0,48
• Тиреотоксикоз (абс/%)	44 (17,6%)	36 (20,3%)	8 (10,9%)	0,077
• Субклинический	37 (14,8%)	31 (17,5%)	6 (8,2%)	0,060
• Манифестный	7 (2,8%)	5 (2,8%)	2 (2,75%)	0,67
ТТГ (мЕд/л)	1,2 [0,63; 2,20]	1,3 [0,57; 2,19]	1,4 [0,81; 2,24]	0,32
свТ4 (мкмоль/л)	13,5 [11,6; 15,5]	13,6 [12,4; 15,5]	12,8 [11,0; 15,3]	0,046
свТ3 (нг/л)	4,8 [4,3; 5,2]	4,8 [4,1; 5,2]	4,8 [4,5; 5,3]	0,47
АТПО (Ед/л)	10,0 [1,0; 327,2]	10,0 [1,0; 280,7]	10,0 [1,0; 507,8]	0,38
АТГ (Ед/л)	10,0 [2,36; 20,0]	9,7 [1,4; 21,7]	11,7 [4,5; 20,0]	0,37
Объем ЩЖ (мл)	13,5 [9,80; 18,8]	13,8 [9,9; 18,6]	13,0 [9,75; 18,8]	0,49
УЗИ-изменения (абс/%)				
• Фокальные изменения	140 (56%)	99 (55,9%)	41 (56,2%)	0,54
• Узлы	132 (52,8%)	96 (54,2%)	36 (49,3%)	0,28
• Неоднородность	130 (52,0%)	93 (52,5%)	37 (50,7%)	0,46
• Гипоэхогенные области	95 (38%)	68 (38,4%)	27 (37,0%)	0,47
• Гиперэхогенные области	21 (8,4%)	16 (9,0%)	5 (6,8%)	0,39

Примечание. Сравнение количественных данных проводили с помощью метода Манна – Уитни, качественных данных – с помощью метода Фишера.

из табл. 2, в обеих группах имелись больные с разнообразными, характерными для выявленной у них патологии ЩЖ ультразвуковыми симптомами при отсутствии межгрупповых различий по данным показателям.

Основное отличие между больными с впервые выявленной тиреоидной патологией, перенесшими и не перенесшими COVID-19, заключалось в большем уровне свТ4 и в меньшей пропорции лиц с эутиреозом в группе с анамнезом коронавирусной инфекции (в основном за счет тенденции к росту частоты субклинического тиреотоксикоза, хотя и снижение функции ЩЖ после COVID-19 встречалось недостаточно часто).

При этом с точки зрения распространенности возможных нозологических причин тиреотоксикоза никаких различий между группами не было (табл. 1).

По-видимому, тенденция к увеличению частоты субклинического тиреотоксикоза среди перенесших COVID-19 пациентов не связана с ростом распространенности какой-то конкретной патологии; скорее, на ЩЖ разных пациентов основной группы было оказано похожее воздействие, ведущее к увеличению риска тиреотоксикоза. Такое предположение хорошо согласуется с литературными данными относительно повышенного риска деструктивных тиреоидитов на фоне COVID-19 [3, 5, 14], что ведет к транзиторному легкому тиреотоксикозу, а у некоторых больных – и к гипотиреозу.

Если допустить, что для основной группы характерны деструктивные процессы в ЩЖ, то возникает вопрос об их текущем статусе: во-первых, они могут быть активными

(продолжающимися в постковидном периоде); во-вторых, недавно перенесенными, с остаточными явлениями в виде дисфункции ЩЖ. В первом случае цитологическое исследование могло бы продемонстрировать острые изменения с апоптозом тиреоцитов [4, 17], во втором – признаки остаточной поствоспалительной дегенерации фолликулярной ткани. С этих позиций нами и оценивались результаты цитологического и иммуноцитохимического исследования материала ТАБ в основной группе.

Прежде всего необходимо отметить, что иммуноцитохимическое исследование не выявило ни одного SARS-Cov-2-позитивного образца из 41, представленного для анализа в основной группе наблюдения. Это указывает на отсутствие персистенции коронавируса в ЩЖ в постковидном периоде (хотя не исключает вероятности прямого повреждающего действия вируса SARS-Cov-2 на ЩЖ в острую фазу COVID-19).

Результаты цитологического исследования также ни в одном случае не показали признаков острой деструкции и апоптоза тиреоцитов. В то же время обращало внимание наличие в основной группе значительного числа образцов, где выявлялись скопления макрофагов, обычно на фоне признаков дистрофии тиреоцитов. Так, доля препаратов со скоплениями макрофагов в основной и контрольной группах составила 16 (39,0%) и 2 (10,0%) соответственно ($p = 0,017$). Учитывая многообразие функций макрофагов, увеличение их количества в цитологических образцах у перенесших COVID-19 пациентов может объясняться многими причинами, хотя одной из наиболее

вероятных традиционно считают дегенеративные изменения ЩЖ, включая кистозную дегенерацию. Также в основной группе по сравнению с контролем прослеживалась близкая к статистически значимой тенденция к частому выявлению лимфоцитарной инфильтрации (9 (21,9%) и 1 (5,0%) соответственно, $p = 0,09$), что может быть связано с активизацией аутоиммунных процессов после перенесенного COVID-19.

Можно заключить, что результаты цитологического и иммунохимического исследования говорят об отсутствии активной деструкции тиреоцитов и персистенции вируса SARS-Cov-2 в ткани ЩЖ в постковидном периоде. При этом сохраняются остаточные признаки перенесенного деструктивного тиреоидита в виде дистрофических изменений клеток фолликулярного эпителия и скоплений макрофагов в сочетании с проявлениями возросшей активности аутоиммунных процессов в виде частой лимфоцитарной инфильтрации тиреоидной ткани.

На следующем этапе мы попытались установить патогенетическое участие COVID-19-ассоциированных иммунопатологических реакций (цитокининдуцированных и иммуноперекрестных) в развитии постковидных тиреопатий, основываясь на косвенных клинико-лабораторных данных.

В первую очередь оценивалась гипотеза о том, что клинические особенности тиреопатий в основной группе (прежде всего, относительная редкость эутиреоза) могут быть связаны с цитокининдуцированным деструктивным тиреоидитом, перенесенным в острую фазу COVID-19.

Если предположить, что на фоне COVID-19 в основной группе имелись острые деструктивные изменения ЩЖ, то в постковидном периоде можно ожидать сначала тенденции к тиреотоксикозу, а потом – нормализации тиреоидного статуса (либо снижения функции ЩЖ, скорее всего, временного). Поэтому было важно проследить тиреоидный статус у выявленных больных с субклиническими дисфункциями ЩЖ в динамике.

Как уже указывалось, в основной группе из больных с СТТ на визит динамического наблюдения пришло 20 человек. Из них у 12 (60%) имелась спонтанная

нормализация ТТГ, у 8 пациентов (40%) СТТ сохранялся. Кроме того, в основной группе исходно имелись больные с СГ, из которых на визит динамического наблюдения пришло 14 человек. У 8 больных из 14 (57,1%) отмечалась спонтанная нормализация тиреоидного профиля. В контрольной группе на визит динамического наблюдения пришло лишь трое больных (2 с СГ и 1 с СТТ), у которых минимальные дисфункции ЩЖ сохранялись.

Данные о динамике показателей ТТГ и свТ4 у больных с субклиническими дисфункциями ЩЖ в ходе постковидного периода представлены в *табл. 3*.

Таким образом, в динамике постковидного периода у большинства больных с субклиническими дисфункциями ЩЖ происходила их спонтанная нормализация (около 60% случаев).

О восстановлении эутиреоза по мере увеличения длительности постковидного периода говорят и данные корреляционного анализа. Так, в основной группе ($n = 177$) давность COVID-19 была прямо взаимосвязана с выявлением эутиреоза ($R = 0,20$, $p = 0,008$) и обратно – тиреотоксикоза ($R = -0,18$, $p = 0,017$).

Также обращали внимание слабые, но достоверные связи между постковидными тиреоидными нарушениями и косвенными маркерами тяжести COVID-19. Госпитализация по поводу COVID-19 была обратно взаимосвязана с эутиреозом после выздоровления ($R = -0,16$, $p = 0,029$). Выявление вирусной пневмонии и ее степень по компьютерной томографии прямо коррелировали с неоднородной экзогенностью ЩЖ ($R = 0,23$, $p = 0,002$ и $R = 0,24$, $p = 0,001$ соответственно). Поскольку более тяжелое течение пневмонии предполагает и больший риск гипертонической болезни с цитокинемией, указанные взаимосвязи можно рассматривать как косвенный аргумент в пользу возможного вклада цитокининдуцированного тиреоидита в развитие постковидных тиреоидных нарушений.

Таким образом, клинические особенности тиреоидной патологии, возникшей в постковидном периоде, не противоречат гипотезе о возможном патогенетическом участии в их развитии деструктивного цитокининдуцированного тиреоидита во время COVID-19.

● **Таблица 3.** Динамика ТТГ и свТ4 среди больных с впервые диагностированными субклиническими дисфункциями щитовидной железы и COVID-19 в анамнезе

● **Table 3.** Changes in TSH and fT4 levels among patients with newly diagnosed subclinical thyroid dysfunctions and a history of COVID-19

Показатель	Исходно	Через 6–9 мес.	p
Субклинический тиреотоксикоз (n = 20)			
ТТГ	0,17 [0,01; 0,215]	0,57 [0,19; 1,09]	0,001
свТ4	12,8 [11,55; 18,5]	12,5 [10,8; 20,30]	0,93
Субклинический гипотиреоз (n = 14)			
ТТГ	8,8 [5,84; 12,00]	2,6 [1,70; 4,46]	0,003
свТ4	13,3 [12,3; 13,90]	14,8 [13,30; 16,2]	0,13

Примечание. При сравнении количественных данных в динамике использовали критерий Вилкоксона.

● **Таблица 4.** Корреляционные взаимосвязи между показателями структурно-функционального состояния щитовидной железы и уровнем IgG SARS-Cov-2 (n = 40)

● **Table 4.** Correlation relationships between thyroid structural and functional state parameters and SARS-Cov-2 IgG levels (n = 40)

Показатель	R	p
Эутиреоз	-0,35	0,034
Тиреотоксикоз	0,36	0,033
ТТГ	-0,28	0,079
свТ4	0,24	0,093
АТПО	0,30	0,052
Неоднородность ЩЖ по УЗИ	0,33	0,046

Примечание. При проведении корреляционного анализа использовали метод Спирмена.

Далее оценивался потенциальный вклад в развитие тиреопатий перекрестных иммунопатологических реакций, исходя из литературных данных о способности IgG SARS-CoV-2 к взаимодействию с тиреоидной пероксидазой [11]. В табл. 4 показаны значимые и близкие к порогу статистической значимости корреляционные взаимосвязи между показателями структурно-функционального состояния ЩЖ и концентрацией IgG SARS-CoV-2.

Общая направленность выявленных корреляционных взаимосвязей не исключает возможного вклада антител к вирусу SARS-CoV-2 класса IgG в увеличение частоты развития тиреотоксикоза среди перенесших COVID-19 пациентов с впервые выявленными заболеваниями ЩЖ. Также можно предположить патогенетическую роль перекрестных иммунных реакций в активизации выработки антитиреоидных антител, что в перспективе может способствовать возникновению аутоиммунных заболеваний ЩЖ, особенно АИТ.

Выводы

Наиболее яркой клинической особенностью тиреоидной патологии, впервые выявленной в течение 9 мес. после COVID-19, является меньшая пропорция лиц с эутиреозом (за счет недостоверной тенденции к росту частоты

субклинического тиреотоксикоза и в меньшей степени гипотиреоза). Снижение доли больных с эутиреозом не определяется изменениями в нозологической структуре новой тиреоидной патологии. В динамике выявленные в постковидном периоде легкие дисфункции щитовидной железы имеют тенденцию к спонтанной нормализации, которая происходит примерно в 60% случаев.

Результаты цитологического и иммуноцитохимического исследования говорят об отсутствии активной деструкции тиреоцитов и персистенции вируса SARS-CoV-2 в ткани ЩЖ в постковидном периоде. При этом сохраняются остаточные признаки перенесенного деструктивного тиреоидита в виде дистрофических изменений клеток фолликулярного эпителия и скоплений макрофагов в сочетании с проявлениями возросшей активности аутоиммунных процессов в виде частой лимфоцитарной инфильтрации тиреоидной ткани.

Представляется возможным патогенетическое участие COVID-19-ассоциированных иммунопатологических реакций (цитокининдуцированных и иммуноперекрестных) в развитии постковидных тиреопатий, что косвенно подтверждается характером и динамикой клинического и тиреоидного статуса пациентов.



Поступила / Received 22.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2024

Принята в печать / Accepted 31.04.2024

Список литературы / References

- Chen W, Lei J, Li Z. Thyroid function changes and COVID-19 severity: egg or chicken? *Endocrine*. 2022;78(3):436–440. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03129-1>.
- Poma AM, Basolo A, Bonuccelli D, Proietti A, Macerola E, Ugolini C et al. Activation of type I and type II interferon signaling in SARS-CoV-2-Positive thyroid tissue of patients dying from COVID-19. *Thyroid*. 2021;31(12):1766–1775. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0345>.
- Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, Beltrão FEL, Ferreira ACF, Fortunato RS et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1041676. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041676>.
- Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *J Int Med Res*. 2022;50(2):3000605221082898. <https://doi.org/10.1177/03000605221082898>.
- Колпакова ЕА, Елфимова АР, Никанкина ЛВ, Трошина ЕА. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1136–1142. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201879>.
- Колпакова ЕА, Елфимова АР, Никанкина ЛВ, Трошина ЕА. The role of systemic immune activation in the development of thyroid dysfunction in COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1136–1142. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201879>.
- Колпакова ЕА, Елфимова АР, Никанкина ЛВ, Дьяков ИН, Бушкова КК, Трошина ЕА. Новая инфекция SARS-CoV-2 – возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2022;18(3):4–12. <https://doi.org/10.14341/ket12740>.
- Колпакова ЕА, Елфимова АР, Никанкина ЛВ, Дьяков ИН, Бушкова КК, Трошина ЕА. COVID-19 and the possible development of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2022;18(3):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12740>.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.
- Ruggeri RM, Campenni A, Deandreis D, Siracusa M, Tozzoli R, Petranović Oščariček P, Giovannella L. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):737–759. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1932467>.
- Churilov LP, Normatov MG, Utekhin VI. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? *Pathophysiology*. 2022;29(3):486–494. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29030039>.
- Caron P. Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management. *Endocrine*. 2022;78(3):406–417. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4>.
- Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11:617089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>.
- Boaventura P, Macedo S, Ribeiro F, Jaconian S, Soares P. Post-COVID-19 Condition: Where Are We Now? *Life (Basel)*. 2022;12(4):517. <https://doi.org/10.3390/life12040517>.
- Mehta A, Andrew Awuah W, Yarlagadda R, Kalmanovich J, Huang H, Kundu M, Nansubuga EP, Lopes L, Ghosh B, Hasan MM. Investigating thyroid dysfunction in the context of COVID-19 infection. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;31:104806. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104806>.
- Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381–387. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>.
- Tutal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis*. 2022;47:102314. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102314>.
- Elhadd T, Gul W, Dabbous Z, Beer S, Bashir M. Bimodal distribution of thyroid dysfunction triggered by COVID-19 Infection: An experience from a single endocrine center—a case series and literature review. *Qatar Med J*. 2022;2022(3):39. <https://doi.org/10.5339/qmj.2022.39>.
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411–417. (In Chinese.) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>.
- Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e803–e811. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa830>.
- Geslot A, Chanson P, Caron P. Covid-19, the thyroid and the pituitary – The real state of play. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022;83(2):103–108. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.12.004>.
- Daraei M, Hasibi M, Abdollahi H, Mirabdolhagh Hazaveh M, Zebardast J, Hajinoori M, Asadollahi-Amin A. Possible role of hypothyroidism in the prognosis of COVID-19. *Intern Med J*. 2020;50(11):1410–1412. <https://doi.org/10.1111/imj.15000>.
- Damara FA, Muchamad GR, Ikhsani R, Hendro, Syafiyah AH, Bashari MH. Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19

- outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102312. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102312>.
22. Santare JA, Diaz TJ, Ahmed T, Durgham R, Liao W, Peacock E et al. Hypothyroidism May Be Associated with Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Thyroid*. 2023;33(7):877–879. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0724>.
 23. Çabuk SA, Cevher AZ, Küçükardalı Y. Thyroid Function During and After COVID-19 Infection: A Review. *Touch REV Endocrinol*. 2022;18(1):58–62. <https://doi.org/10.17925/EE.2022.18.1.58>.
 24. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Pang P et al. Long COVID in Patients With Mild to Moderate Disease: Do Thyroid Function and Autoimmunity Play a Role? *Endocr Pract*. 2021;27(9):894–902. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.06.016>.
 25. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):803–815. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>.
 26. Burekovic A, Halilovic D, Sahbaz A. Hypothyroidism and Subclinical Hypothyroidism as a Consequence of COVID-19 Infection. *Med Arch*. 2022;76(1):12–16. <https://doi.org/10.5455/medarh.2022.76.12-16>.
 27. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, Hawke K, Love A, Hajkowicz K, Stewart AG. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J*. 2022;52(4):522–529. <https://doi.org/10.1111/imj.15432>.
 28. Whiting A, Reyes JVM, Ahmad S, Lieber J. Post-COVID-19 Fatigue: A Case of Infectious Hypothyroidism. *Cureus*. 2021;13(5):e14815. <https://doi.org/10.7759/cureus.14815>.
 29. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94(1):54–62. <https://doi.org/10.1002/jmv.27292>.
 30. Świątkowska-Stodulska R, Berlińska A, Puchalska-Reglińska E. Thyroglobulin levels in COVID-19-positive patients: Correlations with thyroid function tests, inflammatory markers, and glucocorticoid use. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1031188. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1031188>.
 31. Vo HTM, Maestri A, Auerswald H, Sorn S, Lay S, Seng H et al. Robust and Functional Immune Memory Up to 9 Months After SARS-CoV-2 Infection: A Southeast Asian Longitudinal Cohort. *Front Immunol*. 2022;13:817905. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.817905>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Концепция и дизайн исследования – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Н.Ю. Орлинская
 Написание текста – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Сбор и обработка материала – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Обзор литературы – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Анализ материала – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Статистическая обработка – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин
 Редактирование – И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Study concept and design – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Natalia Yu. Orlinskaya
 Text development – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Collection and processing of material – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Literature review – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Material analysis – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Statistical processing – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin
 Editing – Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Approval of the final version of the article – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova

Информация об авторах:

Некрасов Андрей Игоревич, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0004-3733-0668>; ai.nekrasov@yandex.ru

Починка Илья Григорьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>; pochinka4@yandex.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; malstrong@mail.ru

Орлинская Наталья Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, заведующая отделением патологической анатомии университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0003-2896-2968>; norlinskaya@mail.ru

Луговая Лия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-9920-3139>; liya.lugovaya@inbox.ru

Малышева Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-6588-1011>; kayash3@yandex.ru

Воловатова Ирина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач, Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34; <https://orcid.org/0000-0003-3524-8420>; vini-nn@mail.ru

Information about the authors:

Andrey I. Nekrasov, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3733-0668>; ai.nekrasov@yandex.ru

Ilya G. Pochinka, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>; pochinka4@yandex.ru

Leonid G. Strongin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; malstrong@mail.ru

Natalia Yu. Orlinskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Laboratory of Pathological Anatomy of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2896-2968>; norlinskaya@mail.ru

Liya A. Lugovaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9920-3139>; liya.lugovaya@inbox.ru

Ekaterina S. Malysheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6588-1011>; kayash3@yandex.ru

Irina N. Volovatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Doctor, Clinical Hospital 5; 34, Nesterov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3524-8420>; vini-nn@mail.ru

Первый биоаналог инсулина лизпро сверхбыстрого действия: результаты двойного слепого рандомизированного клэмп-исследования

С.М. Носков¹, Е.О. Кокшарова², А.Н. Арефьева³, В.В. Банко³, Ю.Д. Матвиенко^{3✉}, Iuliia.Matvienko@geropharm.com, И.Е. Макаренко³, Р.В. Драй³

¹ Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

³ «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34

Резюме

Введение. На протяжении многих лет инсулинотерапия остается важным компонентом комплексного лечения пациентов с сахарным диабетом (СД). Сверхбыстродействующий инсулин лизпро – ДНК-рекомбинантный аналог человеческого инсулина, который имеет фармакокинетический (ФК) профиль, максимально приближенный к профилю секреции эндогенного инсулина, что обеспечивает эффективный контроль постпрандиальной гликемии при использовании препарата. Разработка воспроизведенного препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия позволит расширить спектр и увеличить доступность современных и безопасных аналогов инсулина для пациентов с СД в России.

Цель. Сравнить ФК и фармакодинамический (ФД) профиль биосимиляра инсулина лизпро сверхбыстрого действия GR40261 и оригинального препарата Люмжев® у здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Данное исследование представляло собой двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев, которым однократно вводили тестируемый или референтный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия в дозе 0,3 МЕ/кг. Для оценки фармакокинетики и фармакодинамики исследуемых препаратов был использован метод эугликемического гиперинсулинемического клэмпа. С целью оценки биоаналогичности препаратов рассчитывали 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений первичных ФК-параметров AUCins.0-t и Cins.max. Количественную оценку ФД-параметров исследуемых препаратов выполняли с использованием показателя скорости инфузии глюкозы, необходимой для удержания целевого уровня гликемии в ходе клэмпа.

Результаты. 90%-ные ДИ для отношения средних геометрических значений первичных ФК-параметров тестируемого и референтного препаратов составили 89,41–94,55% для AUCins.0-t и 82,74–92,92% для Cins.max, что соответствует установленным допустимым пределам 80–125% для обоих параметров. ФД-профили действующих веществ исследуемых препаратов также являлись сопоставимыми.

Выводы. В ходе настоящего клинического исследования было продемонстрировано, что воспроизведенный препарат GR40261 и оригинальный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия Люмжев® являются биоаналогичными и имеют сопоставимый профиль безопасности.

Ключевые слова: биоаналогичность, биосимилар, инсулин лизпро, сахарный диабет, фармакодинамика, фармакокинетика, эугликемический гиперинсулинемический клэмп

Благодарности: Исследование спонсировано ООО «Герофарм». Авторы выражают благодарность всем добровольцам, принявшим участие в клиническом исследовании, а также клиническим командам исследовательских центров ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №3» и ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за четкую и слаженную работу.

Для цитирования: Носков СМ, Кокшарова ЕО, Арефьева АН, Банко ВВ, Матвиенко ЮД, Макаренко ЕА, Драй РВ. Первый биоаналог инсулина лизпро сверхбыстрого действия: результаты двойного слепого рандомизированного клэмп-исследования. *Медицинский совет.* 2024;18(13):174–180. <https://doi.org/10.21518/ms2024-345>.

Конфликт интересов: авторы А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Ю.Д. Матвиенко, И.Е. Макаренко и Р.В. Драй являются сотрудниками ЗАО «Фарм-Холдинг» (подразделение ООО «Герофарм»). Авторы С.М. Носков и Е.О. Кокшарова – сотрудники учреждений, выполнявших данное контрактное исследование для ООО «Герофарм». Это никак не повлияло на мнение авторов.

The first biosimilar of ultra-rapid insulin lispro: results of a double-blind randomised clamp study

Sergey M. Noskov¹, Ekaterina O. Koksharova², Anna N. Arefeva³, Veniamin V. Banko³, Yuliya D. Matvienko^{3✉}, Iuliia.Matvienko@geropharm.com, Igor E. Makarenko³, Roman V. Drai³

¹ Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia

² National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

³ Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelina Settlement, St Petersburg, 198515, Russia

Abstract

Introduction. Over the years, insulin therapy has remained an important component of the complex treatment of patients with diabetes mellitus. Ultra-rapid insulin lispro is a DNA recombinant analogue of human insulin, which has a pharmacokinetic (PK) profile that is as close as possible to the endogenous insulin secretion profile, which ensures effective control of postprandial glycaemia. The development of the ultra-rapid insulin lispro biosimilar will expand the range and increase the availability of modern and safe insulin analogues for diabetic patients in Russia.

Aim. To compare the PK and pharmacodynamic (PD) profiles of GP40261 (ultra-rapid insulin lispro biosimilar) and the reference Lymjev® in healthy volunteers.

Materials and methods. This was a double-blind, randomised, comparative, crossover study in healthy volunteers who were administered either the test or reference ultra-rapid insulin lispro formulation as a single dose of 0.3 IU/kg. The hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique was used to evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the study products. In order to assess the biosimilarity of the products, 90% confidence intervals (CIs) were calculated for geometric mean ratios of the primary PK parameters AUCins.0-t and Cins.max. The PD parameters of the study drugs were evaluated based on the glucose infusion rate required to maintain the target glycaemic level during the clamp.

Results. The 90% CIs for the geometric mean ratios of the primary PK parameters for the test and reference products were 89.41–94.55% for AUCins.0-t and 82.74–92.92% for Cins.max, which complies with the established acceptance limits of 80–125% for both parameters. The study products were also found to have comparable PD profiles of their active substances.

Conclusion. This clinical study has demonstrated that GP40261 and the reference ultra-rapid insulin lispro are biosimilar and have a comparable safety profile.

Keywords: bioequivalence, biosimilar, insulin lispro, diabetes mellitus, pharmacodynamics, pharmacokinetics, euglycaemic hyperinsulinaemic clamp

Acknowledgments: The study was funded by LLC “GEROPHARM”. The authors would like to thank all volunteers who participated in the clinical study, as well as the clinical teams of the study centers (Clinical Hospital No. 3, Yaroslavl and FSBI “National Medical Research Center of Endocrinology” of the Ministry of Health of the Russian Federation) for their clear and well-coordinated work.

For citation: Noskov SM, Arefeva AN, Banko VV, Koksharova EO, Matvienko YuD, Makarenko IE, Draï RV. The first biosimilar of ultra-rapid insulin lispro: results of a double-blind randomised clamp study. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):174–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-345>.

Conflict of interest: Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Yuliya D. Matvienko, Igor E. Makarenko and Roman V. Draï are employees of CJSC “Pharm Holding” (a division of LLC “GEROPHARM”). Sergey M. Noskov and Ekaterina O. Koksharova are employees of the institutions that performed this contract study for LLC “GEROPHARM”. This did not influence the authors’ opinions in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире, оказывающим значительное влияние на качество жизни пациентов и систему здравоохранения. По данным Международной ассоциации сахарного диабета, в 2021 г. более 537 млн взрослых в возрасте от 20 до 79 лет страдали СД, и прогнозируется, что к 2045 г. это число увеличится до 783 млн человек. При этом смертность от осложнений СД в 2021 г. превысила 6 млн человек¹.

По данным Федерального регистра СД, в РФ по состоянию на 01.01.2024 г. на диспансерном учете состояло 4,8 млн пациентов с СД 2-го типа и почти 300 тыс. пациентов с СД 1-го типа². Однако согласно результатам крупного эпидемиологического исследования NATION в РФ диагностируется лишь половина случаев СД2, что позволяет предположить истинную распространенность СД в стране у около 10 млн человек [1].

Лечение СД направлено прежде всего на предотвращение и замедление развития осложнений

заболевания и основано на достижении целевых индивидуальных показателей гликемии и компенсации углеводного обмена [2]. На сегодняшний день одним из наиболее широко используемых сахароснижающих препаратов является инсулин, который применяется в качестве заместительной терапии при СД1, а также у ряда пациентов с СД2, у которых использование пероральных препаратов не позволяет достичь удовлетворительного контроля гликемии [3].

В настоящее время особое внимание уделяется высокой вариабельности гликемии, которая приводит к более высокому риску хронических осложнений СД [4]. Одним из лучших примеров кратковременной вариабельности гликемии является повышение постприандиального уровня глюкозы (ППГ) [5, 6]. Повышение ППГ ассоциировано с повышенным окислительным стрессом и оказывает влияние на сердечно-сосудистый риск в большей степени, чем гликемия натощак [7]. В связи с этим разработка лекарственных средств, в т.ч. инсулинов, оказывающих влияние на ограничение чрезмерного увеличения ППГ, стала одной из наиболее важных задач в современной диабетологии [8].

С целью имитации физиологической секреции инсулина в большинстве случаев инсулинотерапию проводят в базис-болюсном режиме. В качестве аналогов

¹ International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas-presentation>.

² Федеральный регистр больных сахарным диабетом Российской Федерации. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>.

инсулина для болюсного введения долгое время использовались препараты ультракороткого действия. Однако в последние годы активное внимание уделяется разработке аналогов инсулина сверхбыстрого действия, обладающих еще более быстрым началом действия и, как следствие, более точной имитацией профиля секреции эндогенного инсулина, что обеспечивает более эффективный контроль уровня глюкозы в крови после приема пищи. В долгосрочных исследованиях эффективности и безопасности аналогов инсулина сверхбыстрого действия было показано, что эта группа препаратов обладает не меньшей эффективностью в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина по сравнению с аналогами инсулина ультракороткого действия, но при этом обеспечивает лучший контроль ППГ и уровня глюкозы в крови в дневное время [9]. Кроме того, быстрое начало действия аналогов инсулина сверхбыстрого действия позволяет пациентам вводить препарат непосредственно перед приемом пищи или сразу после еды, обеспечивая более гибкий и удобный контроль заболевания, что потенциально может повысить качество жизни пациентов и их приверженность лечению [10].

В 2020 г. был одобрен к применению препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия. Инсулин лизпро сверхбыстрого действия представляет собой аналог инсулина с обратной последовательностью аминокислот пролина и лизина в аминокислотной цепи инсулина, содержащий дополнительно два вспомогательных вещества местного действия – трепростинил для местной вазодилатации и цитрат натрия для повышения проницаемости сосудистой стенки, что обеспечивает более быструю абсорбцию инсулина лизпро в месте инъекции [11].

Согласно литературным данным, более раннее начало действия инсулина лизпро сверхбыстрого действия обеспечивает лучший контроль ППГ и уменьшает колебания уровня глюкозы после приема пищи при сохранении общей длительности гипогликемического эффекта и сопоставимой частоте развития гипогликемий по сравнению с традиционным инсулином лизпро [11, 12]. Другие возможные нежелательные явления (НЯ) у пациентов, получающих инсулин лизпро сверхбыстрого действия, ограничиваются, как правило, местными реакциями в месте введения препарата.

Однако, несмотря на доказанные преимущества аналогов инсулина сверхбыстрого действия, высокая стоимость оригинальных препаратов, а также потенциальные трудности, связанные с поставками препаратов в Российскую Федерацию, могут являться препятствием к получению наиболее эффективной терапии для многих пациентов. В связи с этим актуальность приобретает разработка и использование биосимиляров препаратов аналогов инсулина сверхбыстрого действия.

Согласно нормативной документации Евразийского экономического союза, биосимиляр представляет собой биологический препарат, содержащий версию действующего вещества уже одобренного оригинального (референтного) биологического препарата, с высокой степенью сходства с референтным препаратом в отношении качества, биологической активности,

безопасности и эффективности³. Чтобы биосимиляр был признан сопоставимым, для него должны быть в ходе соответствующих клинических исследований доказаны аналогичные фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) свойства по сравнению с референтным препаратом. Такая сопоставимость биосимиляров с оригинальными препаратами является гарантией их эффективности и безопасности для пациентов.

Одним из основных методов оценки сопоставимости препаратов инсулина и его аналогов является клэмп-метод, считающийся золотым стандартом в этой области. Метод клэмп предполагает стабилизацию уровня глюкозы в крови пациента после инъекции инсулина путем постоянного контроля гликемии и динамического изменения скорости инфузии раствора глюкозы. Это позволяет точно измерить необходимые ФК- и ФД-параметры инсулина, такие как скорость его абсорбции, время начала действия, пик активности и продолжительность эффекта [13].

Целью настоящего исследования являлась оценка сопоставимости ФК- и ФД-профилей биосимиляра GP40261, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия), и оригинального препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия Люмжев®, раствор для внутривенного для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования. В исследование были включены здоровые мужчины европеоидной расы в возрасте 18–45 лет с индексом массы тела 18,5–27 кг/м² при массе тела 60–100 кг (включительно). Оценку здоровья добровольцев на момент включения в исследование проводили на основании стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Основными критериями невключения были: отягощенный аллергологический анамнез, наличие острых или хронических заболеваний, препятствующих участию в исследовании, отклонения от нормы показателей жизненно важных функций, лабораторных исследований или электрокардиограммы. Кроме того, в исследовании не могли принимать участие добровольцы с наличием эпизодов гипогликемии в анамнезе и верифицированным диагнозом СД любого типа у ближайших родственников, а также добровольцы с любым типом нарушения углеводного обмена.

Дизайн исследования. Настоящее исследование представляло собой двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмп. Клиническая часть проводилась на базе двух центров: ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №3».

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, Международного

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: <https://www.alt.ru/tam-doc/16sr0089>.

совета по гармонизации, а также требованиями нормативных актов ЕАЭС и Российской Федерации, регламентирующих проведение клинических исследований. Условием для проведения исследования являлись Разрешение МЗ РФ №274 от 23.05.2023 г. и одобрение исследования Советом по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике №332 от 25.04.2023 г.). Документы исследования были также одобрены независимыми этическими комитетами исследовательских центров.

Все участники подписывали форму информированного согласия перед началом любых процедур исследования. Жизнь и здоровье всех добровольцев, подписавших форму информированного согласия, были застрахованы на случай потенциальных рисков, связанных с участием в исследовании.

Клиническая фаза исследования состояла из этапа скрининга длительностью до 14 дней, двух 8-часовых периодов клэмпа, этапа «отмывки» между ними (от 7 до 14 дней) и заключительного визита. Общая продолжительность исследования для каждого участника не превышала 43 дней.

Исследуемые препараты. Участники исследования были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в одну из двух групп, каждая из которых получала исследуемые препараты инсулина лизпро сверхбыстрого действия в разной последовательности: TR или RT, где Т – тестируемый препарат GP40261, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия), а R – препарат сравнения Люмжев®, раствор для внутривенного для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария). Соответствующий исследуемый препарат вводили однократно в дозе 0,3 МЕ/кг в область передней брюшной стенки живота подкожно.

Процедура клэмпа. В настоящем исследовании использовалась техника ручного клэмпа [13]. В каждом из периодов субъектам после инъекции исследуемого препарата производили забор крови каждые 5 мин с целью контроля уровня глюкозы в крови. Как только уровень глюкозы снижался на 5 мг/дл и более от исходного уровня, зафиксированного перед введением исследуемого препарата, начинали управляемую инфузию 20%-ного раствора глюкозы с целью компенсации гипогликемического эффекта инсулина. В дальнейшем продолжали контролировать уровень гликемии каждые 5 мин и на основании полученных значений корректировали скорость инфузионного введения раствора глюкозы (GIR – glucose infusion rate) с целью удержания уровня глюкозы в крови в диапазоне 80–100 мг/дл (4,4–5,6 ммоль/л). Процедуру клэмпа завершали через 8 ч или ранее, если было зафиксировано, что GIR достиг значения 0 мг/кг/мин в трех последовательных измерениях (но не ранее чем через 6 ч после введения исследуемого препарата).

Конечные точки. В качестве первичных конечных точек для сравнительной оценки фармакокинетики действующих веществ исследуемых препаратов использовали $AUC_{ins,0-t}$ (площадь под кривой «концентрация инсулина лизпро – время» от момента введения препарата до отбора

последнего образца крови с определяемой концентрацией инсулина лизпро) и $C_{ins,max}$ (максимальная концентрация инсулина лизпро в крови за период наблюдения). На основании расчета 90%-ных доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений этих параметров оценивали биоаналогичность препаратов. Кроме того, были оценены стандартные вторичные ФК-показатели в соответствии с регуляторными требованиями: $AUC_{0-\infty}$, частичные AUC , t_{max} и $t_{1/2}$. Оценку ФД исследуемых препаратов выполняли с использованием GIR как интегрального показателя гипогликемического действия инсулина в условиях клэмпа-исследования.

Дополнительно оценивали показатели безопасности исследуемых препаратов путем регистрации всех нежелательных явлений (НЯ), которые возникали у участников исследования после первого введения исследуемого препарата и до завершения участия в исследовании. Возникновение и динамику НЯ оценивали прежде всего по жалобам добровольцев, а также по результатам измерения жизненно важных показателей, физического осмотра, лабораторных и инструментальных обследований.

Аналитическая часть. Забор 24 проб крови для определения суммарного уровня инсулина (экзогенного и эндогенного) и концентрации С-пептида с целью оценки первичных ФК-параметров осуществляли в заранее определенных и обоснованных фармакокинетикой исследуемых препаратов временных точках. Образцы крови центрифугировали при 2000 g в течение 15 мин для получения плазмы, которую затем замораживали и хранили при температуре не выше -20 °C до момента анализа. Концентрацию инсулина лизпро (экзогенного инсулина) рассчитывали на основании суммарного уровня инсулина и эндогенного уровня инсулина, определяемого с использованием данных по концентрации С-пептида. Измерение концентраций суммарного уровня инсулина и С-пептида в плазме крови выполняли методом иммуноферментного анализа с хемилюминисцентным детектированием по заранее разработанной и валидированной методике с использованием коммерчески доступных наборов «ИНСУЛИН-ИФА» и «С-пептид-ИФА» (ООО «ХЕМА», Россия).

Для количественной оценки ФД-параметров исследуемых препаратов использовали показатель GIR, необходимый для удержания целевого уровня гликемии в ходе клэмпа.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования для статистической обработки данных R версии 4.2.2. С целью оценки сопоставимости исследуемых препаратов использовали метод дисперсионного анализа (ANOVA) для логарифмически преобразованных значений $AUC_{ins,0-t}$ и $C_{ins,max}$. Препараты считались биоаналогичными, если 90%-ные ДИ для отношений средних геометрических значений первичных ФК-параметров находились в пределах 80–125%.

Для первичных и вторичных ФК- и ФД-параметров, а также данных по безопасности были рассчитаны показатели описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

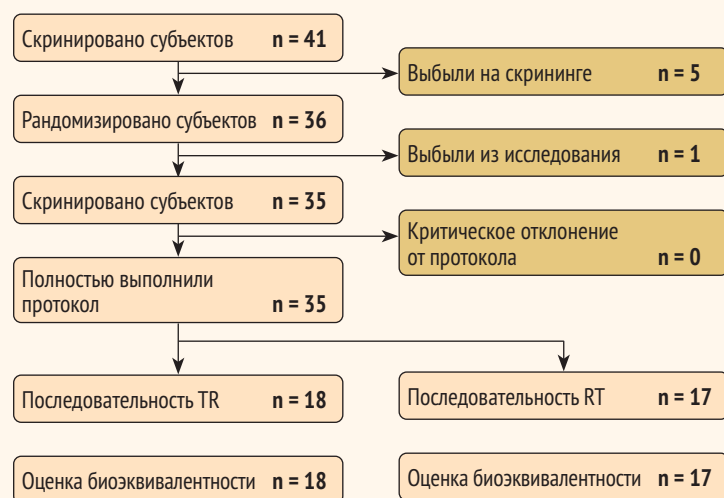
В общей сложности в исследование был скринирован 41 доброволец и рандомизированы 36 добровольцев (рис. 1). Демографические и другие исходные характеристики участников исследования представлены в табл. 1. Один участник был исключен из исследования в связи с развитием НЯ (окклюзивный сегментарный постинъекционный тромбоз головной вены левой верхней конечности) после первого периода. Таким образом, 35 добровольцев завершили исследование и были включены в популяцию для анализа ФК- и ФД-параметров.

90%-ные ДИ для отношения средних геометрических значений первичных ФК-параметров препаратов GP40261 и оригинального инсулина лизпро сверхбыстрого действия составили 89,41–94,55% и 82,74–92,92% для $AUC_{ins,0-t}$ и $C_{ins,max}$ соответственно (табл. 2). Для обоих параметров полученные ДИ соответствуют установленным допустимым пределам 80–125%.

Усредненные ФД-кривые имели сходную форму для исследуемых препаратов (рис. 2). Средние показатели $AUC_{GIR,0-t}$ составили $41,45 \pm 16,65$ и $40,34 \pm 16,13$ мг/кг × 60 для GP40261 и препарата сравнения соответственно; GIR_{max} – $11,99 \pm 4,11$ и $11,55 \pm 3,91$ соответственно.

Показатели безопасности оценивали для всех рандомизированных добровольцев, получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов (n = 36). За период исследования было зарегистрировано 14 НЯ у 9 участников на фоне введения тестируемого препарата и 24 НЯ у 11 участников на фоне введения препарата сравнения. У одного пациента в период использования референтного препарата развились 2 НЯ средней степени тяжести – боль в левой руке и окклюзивный сегментарный постинъекционный тромбоз головной вены левой верхней конечности, которые были оценены исследователями как связанные с процедурами исследования (венепункцией, установкой катетера, введением 20%-ного раствора глюкозы) и привели к исключению

- **Рисунок 1.** Схема распределения участников исследования
● **Figure 1.** Flow chart of distribution of the study subjects



- **Таблица 1.** Демографические и другие исходные характеристики рандомизированных добровольцев (n = 36)
● **Table 1.** Demographic and other baseline characteristics of the randomized subjects (n = 36)

Показатель	Значение, среднее ± СО
Возраст, лет	28,89 ± 6,81
Масса тела, кг	79,26 ± 9,78
Рост, см	179,58 ± 6,85
Индекс массы тела, кг/м ²	24,53 ± 2,21

Примечание. СО – стандартное отклонение.

пациента из исследования. Все остальные НЯ в обеих группах соответствовали легкой степени и были транзиторными (наиболее часто в качестве НЯ регистрировали наличие эритемы в месте инъекции). Серьезных НЯ, случаев смерти, других значимых НЯ, которые привели к прекращению участия в исследовании, зарегистрировано не было. Статистически значимых различий при оценке НЯ по степени тяжести, связи с препаратом и исходу между группами исследуемых препаратов обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат GP40261, разработанный ООО «Герофарм», представляет собой воспроизведенный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия. Ранее компанией были получены данные по аналитической сопоставимости в отношении физико-химических и функциональных характеристик воспроизведенного и оригинального препаратов *in vitro*, что позволило продолжить программу исследований и перейти к клиническому исследованию сопоставимости ФК- и ФД-профилей.

Настоящее исследование проводилось в формате двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного с целью подтверждения биоаналогичности GP40261 и оригинального препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия.

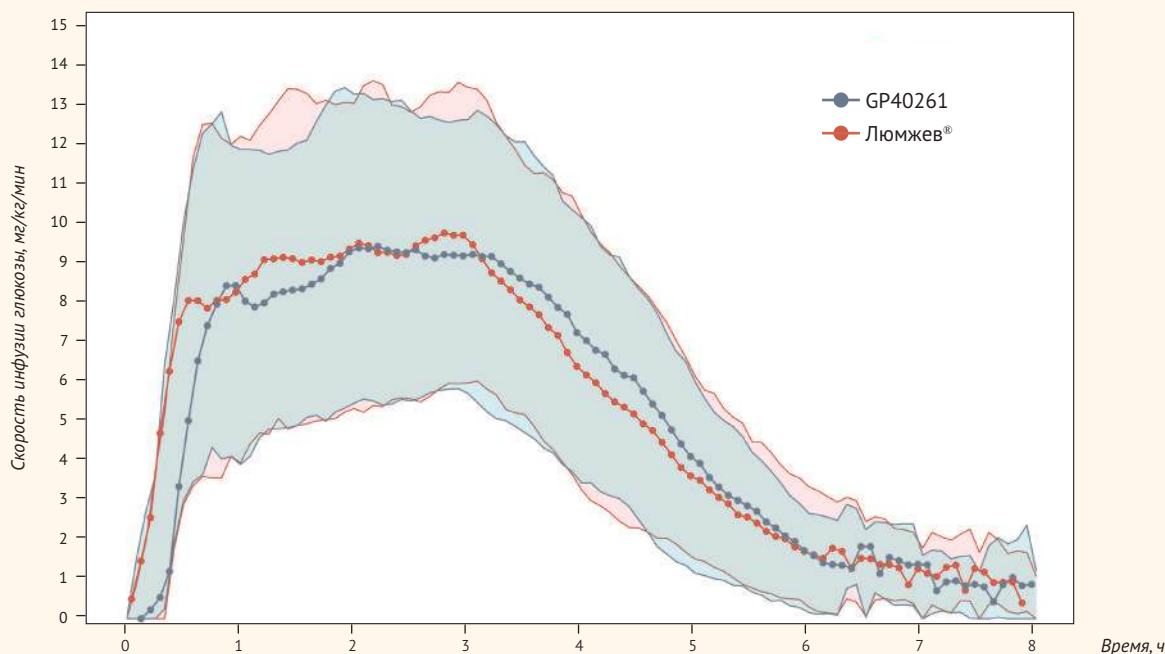
Для проведения настоящего исследования был выбран двойной слепой дизайн с целью снижения возможной субъективности исследователя, выполняющего ручную технику клэмпа, а также потенциальной предвзятости к исследуемому лекарственному препарату со стороны добровольцев или врачей, участвующих в исследовании.

Проведение рандомизации в соотношении 1:1 было направлено на снижение влияния последовательности применения сравниваемых препаратов для более равномерного распределения прогностических факторов и уменьшения их искажений.

С целью получения достоверных данных о сопоставимости биосимилярного и референтного препаратов инсулина лизпро сверхбыстрого действия в соответствии с действующим

● **Рисунок 2.** Усредненные фармакодинамические кривые после введения исследуемых препаратов (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, $n = 35$)

● **Figure 2.** Average pharmacodynamic curves after administration of the study drugs (mean $\pm$ standard deviation, $n = 35$)



● **Таблица 2.** Результаты оценки отношения геометрических средних первичных фармакокинетических параметров для исследуемых препаратов ($n = 35$)

● **Table 2.** Results of estimation of the geometric mean ratios for primary pharmacokinetic parameters of the study drugs ($n = 35$)

Параметр	Отношение геометрических средних Т/Р	90%-ный ДИ	Допустимые значения для 90%-ного ДИ
$AUC_{ins,0-t}$	0,92	89,41–94,55%	80–125%
$C_{ins,max}$	0,88	82,74–92,92%	80–125%

Решением Совета Евразийской экономической комиссии был использован метод зугликемического гиперинсулинемического клэмп-исследования⁴. В рамках этого метода при введении исследуемого препарата концентрация инсулина в плазме крови повышается и в то же время уровень гликемии сохраняется на целевом уровне за счет

корректируемой скорости инфузии раствора глюкозы. Использование метода клэмп-исследования позволило сравнить не только ФК-, но и ФД-профиль исследуемых препаратов с целью доказательства их сопоставимости.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе настоящего клинического исследования было продемонстрировано, что воспроизведенный препарат GP40261 и оригинальный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия являются биоаналогичными и имеют сопоставимый профиль безопасности. С учетом полученных ранее данных по высокой аналогичности физико-химических и функциональных характеристик исследуемых препаратов *in vitro*, а также сопоставимости ФК- и ФД-параметров по результатам настоящего исследования можно считать обоснованным представление препарата GP40261 в Министерство здравоохранения РФ для получения регистрационного удостоверения.



⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0089>.

Поступила / Received 01.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2024
Принята в печать / Accepted 15.08.2024

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Ceriello A, Praticchizzo F, Phillip M, Hirsch IB, Mathieu C, Battelino T. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(1):75–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00245-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00245-X).
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of specialized diabetes care. 11th ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31(2 Suppl.):150–154. <https://doi.org/10.2337/dc08-s241>.
- Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P, Corcos A, Orsini Federici M. Rapid-acting insulin analogues versus regular human insulin:

- a meta-analysis of effects on glycemic control in patients with diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(3):573–584. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00732-w>.
6. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(3):221–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0).
 7. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):397–405. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.3.397>.
 8. Luijck YM, Van Bon AC, Hoekstra JB, DeVries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2152–2155. <https://doi.org/10.2337/dc10-0692>.
 9. Heise T, Piras De Oliveira C, Juneja R, Ribeiro A, Chigutsa F, Blevins T. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on ultra rapid lispro. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(9):1689–1701. <https://doi.org/10.1111/dom.14773>.
 10. Lane W, Lambert E, George J, Rathor N, Thalange N. Exploring the burden of mealtime insulin dosing in adults and children with type 1 diabetes. *Clin Diabetes.* 2021;39(4):347–357. <https://doi.org/10.2337/cd20-0117>.
 11. Leohr J, Dellva MA, Carter K, LaBell E, Linnebjerg H. Ultra Rapid Lispro (URLi) Accelerates Insulin Lispro Absorption and Insulin Action vs Humalog® Consistently Across Study Populations: A Pooled Analysis of Pharmacokinetic and Glucodynamic Data. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(11):1423–1434. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01030-0>.
 12. Kazda C, Leohr J, Liu R, Reddy S, Dellva MA, Loh MT et al. Ultra rapid lispro (URLi) shows accelerated pharmacokinetics and greater reduction in postprandial glucose versus HUMALOG® in patients with type 1 diabetes mellitus in a randomized, double-blind meal test early-phase study. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(2):196–203. <https://doi.org/10.1111/dom.14563>.
 13. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Heckermann S, Plum-Mörschel L, Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(10):962–972. <https://doi.org/10.1111/dom.12703>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.М. Носков, А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Концепция и дизайн исследования – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, И.Е. Макаренко

Написание текста – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Ю.Д. Матвиенко

Сбор и обработка материала – С.М. Носков, А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Е.О. Кокшарова

Обзор литературы – В.В. Банко, Ю.Д. Матвиенко

Редактирование – С.М. Носков, А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Е.О. Кокшарова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.М. Носков, А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Ю.Д. Матвиенко, Е.О. Кокшарова, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko

Study concept and design – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Igor E. Makarenko

Text development – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Yuliya D. Matvienko

Collection and processing of material – Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Ekaterina O. Koksharova

Literature review – Veniamin V. Banko, Yuliya D. Matvienko

Editing – Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Ekaterina O. Koksharova

Approval of the final version of the article – Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Yuliya D. Matvienko, Ekaterina O. Koksharova, Igor E. Makarenko, Roman V. Drai

Информация об авторах:

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, научный консультант, Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61; <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>; noskov03@gmail.com

Кокшарова Екатерина Олеговна, начальник отдела клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; koksharova.ekaterina@endocrincentr.ru

Арефьева Анна Николаевна, медицинский научный советник, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>; Anna.Arefeva@geropharm.com

Банко Вениамин Валерьевич, младший медицинский научный советник, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>; Veniamin.Banko@geropharm.com

Матвиенко Юлия Дмитриевна, стажер, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0002-3655-1707>; Iuliia.Matvienko@geropharm.com

Макаренко Игорь Евгеньевич, к.м.н., руководитель медицинского департамента, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>; Igor.Makarenko@geropharm.com

Драй Роман Васильевич, к.м.н., директор R&D-центра, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>; Roman.Drai@geropharm.com

Information about the authors:

Sergey M. Noskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Advisor, Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>; noskov03@gmail.com

Ekaterina O. Koksharova, Head of Clinical Research, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; koksharova.ekaterina@endocrincentr.ru

Anna N. Arefeva, Medical Advisor, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>; Anna.Arefeva@geropharm.com

Veniamin V. Banko, Junior Medical Advisor, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>; Veniamin.Banko@geropharm.com

Yuliya D. Matvienko, Intern, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3655-1707>; Iuliia.Matvienko@geropharm.com

Igor E. Makarenko, Head of Medical Department, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>; Igor.Makarenko@geropharm.com

Roman V. Drai, Director of R&D Center, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>; Roman.Drai@geropharm.com

Структурные изменения роговицы и слезной пленки при кератоконусе, ассоциированном с синдромом сухого глаза, на фоне использования оптической коррекции и слезозаместительной терапии

З.В. Сурнина✉, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

В.В. Аверич, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4123>, veronikky@mail.ru

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а

Резюме

Введение. По данным литературы, прослеживается ассоциация кератоконуса с признаками синдрома сухого глаза (ССГ). Широко применяемые в оптической коррекции кератоконуса склеральные жесткие газопроницаемые контактные линзы все чаще стали использоваться в лечении ССГ для протекции роговицы и слезной пленки.

Цель. Оценить изменение состояния роговицы и слезной пленки при кератоконусе, ассоциированном с ССГ, на фоне ношения склеральных жестких газопроницаемых контактных линз в сочетании со слезозаместительной терапией и при ее отсутствии.

Материалы и методы. Обследовано 30 пациентов (60 глаз) с билатеральным стабилизированным неоперированным кератоконусом различных стадий, ассоциированным с ССГ. Пациенты были разделены на группы: 1-я группа – 15 пациентов (30 глаз), которые в качестве увлажняющего раствора, заполняющего чашу линзы перед ее установкой на глаз, использовали натрия хлорид 0,9% (физиологический раствор), 2-я – 15 пациентов (30 глаз) в качестве увлажняющего раствора использовали препарат натрия гиалуронат 0,18%. Всем пациентам проводили следующие исследования: биомикроскопию переднего отрезка глаза с применением витального красителя (флуоресцеин натрия 0,1%) и оценкой степени эпителиопатии конъюнктивы и роговицы по Оксфордской системе, определение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки (проба Норна), а также состояния общей (проба Ширмера) и основной (проба Джонса) слезопродукции.

Результаты и обсуждение. На фоне ношения склеральных жестких газопроницаемых контактных линз, независимо от вида заполняемого раствора в чашу линзы перед ее установкой на глаз, происходит значимое улучшение состояния глазной поверхности и повышение показателей функциональных проб.

Выводы. Отмеченная нами тенденция к более высокой способности репарации тканей роговицы на фоне использования бесконсервантного слезозаместительного препарата натрия гиалуронат 0,18% в подлинзовом пространстве подтверждается данными конфокальной микроскопии роговицы и свидетельствует о большей эффективности применения комбинации со слезозаместительным препаратом.

Ключевые слова: склеральные жесткие газопроницаемые контактные линзы, лазерная конфокальная микроскопия роговицы, слезная пленка, слезопродукция, слезозаместительный препарат

Для цитирования: Сурнина ЗВ, Аверич ВВ. Структурные изменения роговицы и слезной пленки при кератоконусе, ассоциированном с синдромом сухого глаза, на фоне использования оптической коррекции и слезозаместительной терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(13):182–190. <https://doi.org/10.21518/ms2024-308>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Structural changes in the cornea and tear film in keratoconus associated with dry eye syndrome on the background of the use of optical correction and tear replacement therapy

Zoya V. Surnina✉, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

Veronika V. Averich, <https://orcid.org/0000-0001-5778-4123>, veronikky@mail.ru

Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Introduction. The literature data confirm a relationship between keratoconus (KC) and signs of dry eye syndrome (DES). The scleral rigid gas permeable contact lenses widely used in the optical correction of keratoconus are more often used in the treatment of dry eye syndrome to protect the cornea and tear film.

Aim. To evaluate changes in the condition of the cornea and tear film in keratoconus associated with dry eye syndrome during the use of scleral rigid gas permeable contact lenses in combination with/without tear replacement therapy.

Materials and methods. A total of 30 patients (60 eyes) with bilateral stabilized non-operated keratoconus at different stages associated with dry eye syndrome were examined. The patients were divided into groups: Group 1 included 15 patients (30 eyes), who used 0.9% sodium chloride (saline solution) as a moisturizing solution to fill the lens cup before it was placed in the eye; Group 2 included 15 patients (30 eyes) who used 0.18% sodium hyaluronate as a moisturizing solution. All patients underwent the following examinations: biomicroscopy of the anterior segment of the eye using a vital dye (0.1% fluorescein sodium) and assessment of the degrees of epitheliopathy of the conjunctiva and cornea according to the Oxford grading system, determination of the precorneal tear film break-up time (Norn test), as well as the status of total (Schirmer test) and basic (Jones test) tear production.

Results and discussion. Wearing scleral rigid gas-permeable contact lenses, regardless of the type of solution filled into the lens cup before placing it in the eye, improves significantly the ocular surface condition and increases the results of function tests.

Conclusion. The observed tendency towards a higher capacity to repair corneal tissues during the use of 0.18% sodium hyaluronate preservative-free tear replacement agent in the sublens space is confirmed by corneal confocal microscopy outcomes and indicates the greater efficacy of using a combination with a tear replacement agent.

Keywords: scleral rigid gas-permeable contact lenses, laser confocal microscopy of the cornea, tear film, tear production, tear replacement drug

For citation: Surnina ZV, Averich VV. Structural changes in the cornea and tear film in keratoconus associated with dry eye syndrome on the background of the use of optical correction and tear replacement therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):182–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-308>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус (КК) – это прогрессирующее дегенеративное заболевание, относящееся к ряду первичных кератэктазий и характеризующееся структурным изменением роговицы, приводящее к ее истончению, формированию конусовидной деформации, иррегулярного астигматизма и выраженному снижению зрительных функций [1–3].

Помимо этого, при КК часто наблюдают клинические признаки синдрома сухого глаза (ССГ). Согласно ранее проведенным исследованиям, установлено, что ССГ при КК наблюдается в 72–81,5% случаев и характеризуется изменением показателей стабильности прекорнеальной слезной пленки – снижением времени разрыва слезной пленки (ВРСП), а также изменениями общей и базальной слезопродукции [4–8].

Ассоциация КК с ССГ может быть опосредована рядом различных причин: нарушением сферичности роговицы, зрительным перенапряжением, наличием иммуновоспалительных маркеров в слезной пленке, а также рядом морфологических изменений дегенеративного характера в тканях роговицы, выявляемых при данном типе кератэктазии [7–12]. Состояние роговицы при КК на сегодняшний день довольно полно изучено с помощью метода конфокальной микроскопии роговицы (КМР) [11, 13–15]. Согласно имеющимся данным, снижение стабильности прекорнеальной слезной пленки при КК объясняют дезорганизацией клеточных слоев роговицы, уменьшением их рядности и количества самих клеток, снижением прочности межклеточных и клеточно-стромальных контактов, что приводит к изменению трансмембранных муцинов эпителиальных клеток, отвечающих за гидрофильность роговицы. Эпителиопатия роговицы и нарушение структуры

трансмембранного муцина эпителиоцитов обуславливают снижение сил межмолекулярного взаимодействия и уменьшение явления смачивания роговицы со снижением адгезии слезной пленки к роговице [7, 8].

Симптоматическая медикаментозная коррекция ССГ при КК включает в себя применение слезозаместительных и репаративных препаратов, обеспечивающих ускорение процессов эпителизации и восстановление стабильности слезной пленки [4–8]. В клинической практике при наличии у пациента КК и ССГ целесообразно применение бесконсервантных слезозаместителей низкой вязкости на основе гиалуроновой кислоты (ГК) [4–7]. Являясь физиологическим гликозаминогликаном и естественным компонентом слезы, ГК способна связывать и длительно удерживать на глазной поверхности большое количество молекул воды. Помимо этого, ГК обладает противовоспалительным и репаративным свойством, способствуя заживлению эпителиальных дефектов путем стимуляции миграции эпителиоцитов [16–18].

«Золотым стандартом» оптической реабилитации при КК является применение специализированных жестких газопроницаемых контактных линз. На сегодняшний день в оптической коррекции КК с успехом применяются склеральные жесткие газопроницаемые контактные линзы (СЖГКЛ) [18–21]. Благодаря их большому диаметру и возможности изготовления по индивидуальным параметрам удается достичь оптимальной посадки линзы на глазу, а также получить высокие зрительные функции даже при выраженных стадиях кератэктазии. Кроме того, данный тип линз все чаще стал применяться в терапии ССГ для протекции роговицы и слезной пленки [22–24].

Наличие т.н. слезного зазора между задней поверхностью линзы и передней поверхностью роговицы

позволяет сохранять постоянное увлажнение последней и купировать проявления ССГ. Исследования по применению СЖГКЛ в терапии ССГ с заполнением чаши линзы бесконсервантным препаратом ГК продемонстрировали удовлетворительные результаты в виде улучшения эпителизации роговицы и снижения субъективных жалоб пациентов [24]. Использование данной комбинации при ксеротических изменениях глазной поверхности в сочетании с КК различных стадий, а также оценка их потенциального влияния на состояние роговицы и слезной пленки, подкрепленные данными исследования КМР, могут иметь особенный интерес, что и определило цель настоящей работы.

Цель – оценить изменение состояния роговицы и слезной пленки при КК в сочетании с ССГ на фоне ношения оптической коррекции СЖГКЛ со слезозаместительной терапией и при ее отсутствии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 30 пациентов (60 глаз) с билатеральным стабилизированным неоперированным КК различных стадий (по Amsler-Krumeich) в сочетании с признаками ССГ и наличием жалоб, характерных для данного заболевания. В ходе обследования всем пациентам были подобраны индивидуальные СЖГКЛ в качестве оптической коррекции. Также пациенты были разделены на группы: 1-я группа – 15 пациентов (30 глаз), которые в качестве увлажняющего раствора, заполняющего чашу линзы перед ее установкой на глаз, использовали натрия хлорид 0,9% (физиологический раствор). 2-я группа – 15 пациентов (30 глаз) в качестве увлажняющего раствора использовали бесконсервантный слезозаместительный препарат, содержащий ГК 0,18%. Средний возраст обследуемых составил $31,4 \pm 3,6$ лет. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие об обезличенном использовании их персональных медицинских данных в научном исследовании. Критерии исключения: воспалительные заболевания глазной поверхности бактериальной или вирусной этиологии, общее или местное применение лекарственных препаратов, потенциально влияющих на результаты настоящего исследования, общесоматические или системные заболевания в анамнезе.

Всем пациентам на первом этапе, помимо стандартного офтальмологического обследования, проводили комплексную оценку функционального состояния прекорнеальной слезной пленки, которая включала следующие исследования: биомикроскопию переднего отрезка глаза с применением витального красителя (флуоресцеин натрия 0,1%) и оценкой степени эпителиопатии конъюнктивы и роговицы по Оксфордской системе [25], исследование времени разрыва прекорнеальной слезной пленки (ВРСП или проба Норна), а также состояния общей (проба Ширмера) и основной (проба Джонса) слезопродукции.

На втором этапе проводили лазерную конфокальную микроскопию роговицы (КМР) на Гейдельбергском ретинальном томографе HRT III со специальной насадкой для роговицы Rostock Cornea. Анализ конфокальных снимков

нервных волокон роговицы (НВР) выполняли при помощи авторских программных обеспечений (ПО) Liner 1.2 S и Liner Calculate. Кроме того, для сравнительной оценки структурно-морфологических изменений роговицы при КК нами была набрана группа контроля – 15 человек (30 глаз), имеющих эмметропию или аметропию слабой степени и использующих только очковую коррекцию без признаков ССГ.

Подбор линз осуществлялся согласно рекомендациям производителя. Адекватность посадки СЖГКЛ оценивали с помощью флуоресцеинового паттерна при проведении биомикроскопии в синем кобальтовом свете.

Вышеописанные исследования проводили до подбора, через 1, 3 и 6 мес., на фоне ношения индивидуальных СЖГКЛ соответственно. Непосредственно перед проведением исследований (на фоне использования оптической коррекции) пациенты не надевали линзы за сутки.

Статистическая обработка проведена в программе IBM SPSS Statistics 27. Проверка нормальности распределения была выполнена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и оценки асимметрии и эксцесса. Для определения наличия статистически значимых различий между группами был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования нами были оценены результаты объективных методов исследования состояния прекорнеальной слезной пленки. Также необходимо отметить, что в ходе проведения стандартного офтальмологического обследования нами были ожидаемо зафиксированы показатели высокой остроты зрения в СЖГКЛ в сравнении с данными без коррекции.

Биомикроскопия

До подбора линз в первой и второй группах результаты окрашивания конъюнктивы и роговицы витальным красителем флуоресцеином натрия 0,1% (в соответствии с Оксфордской шкалой) демонстрировали характер повреждения глазной поверхности от легкого до умеренно выраженного и диффузного. На фоне ношения СЖГКЛ через 1 и 3 мес. степень окрашивания снизилась в обеих группах, однако состояние роговицы и конъюнктивы имело тенденцию к более ускоренной репарации во 2-й группе. Через 6 мес. процентное распределение характера окрашивания находилось на уровне 1 и 2 балла (минимальное и слабое окрашивание) в обеих группах и составило в 1-й группе 27 и 20% и во 2-й – 13 и 7% соответственно (табл. 1).

Проба Норна

Исходно время разрыва слезной пленки в 1–2-й группах составляло 8,5 с [6; 13,75] и 7 с [6,25; 12,5] (табл. 2). Относительно общепринятой нормы данный результат трактуется как снижение стабильности прекорнеальной слезной пленки [4]. По мере увеличения срока ношения оптической коррекции показатели данной пробы демонстрировали свой рост: в 1-й группе через 1, 3 и 6 мес. показатели возросли на 6 ($p > 0,05$), 23,5 и 41% ($p < 0,001$).

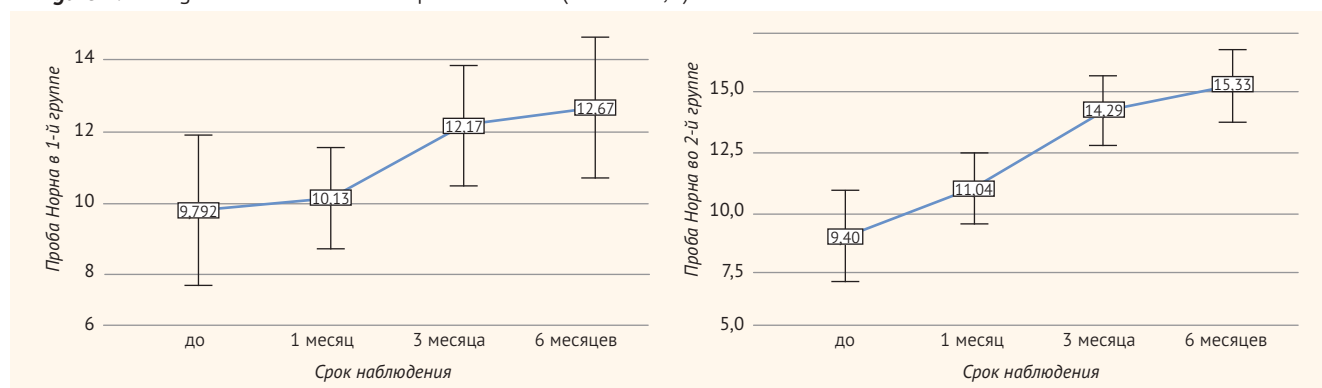
● **Таблица 1.** Результаты окрашивания конъюнктивы и роговицы витальными красителями пациентов 1-й и 2-й групп в подлинзовом пространстве (в соответствии с Оксфордской шкалой)

● **Table 1.** Outcomes of vital staining of conjunctiva and cornea in patients of Groups 1 and 2 in the sublens space (in accordance with the Oxford grading system)

Баллы	Группы наблюдения							
	1-я (n = 15) кол-во человек (% от общей группы)				2-я (n = 15) кол-во человек (% от общей группы)			
	до	1 мес.	3 мес.	6 мес.	до	1 мес.	3 мес.	6 мес.
0	1 (7%)	3 (20%)	7 (47%)	8 (54%)	0	6 (40%)	10 (67%)	12 (80%)
I	4 (27%)	4 (27%)	3 (20%)	4 (27%)	4 (27%)	3 (20%)	2 (13%)	2 (13%)
II	5 (33%)	4 (27%)	3 (20%)	3 (20%)	4 (27%)	3 (20%)	1 (7%)	1 (7%)
III	3 (20%)	3 (20%)	2 (13%)	0	5 (33%)	3 (20%)	2 (13%)	0
IV	2 (13%)	1 (6%)	0	0	2 (13%)	0	0	0

● **Рисунок 1.** Динамика показателей времени разрыва слезной пленки (проба Норна, с)

● **Figure 1.** Changes in tear film break-up time values (Norn test, s)



● **Таблица 2.** Динамика показателей стабильности прекоorneальной слезной пленки (проба Норна), уровень общей (проба Ширмера) и основной слезопроductии (проба Джонса) в 1-й и 2-й группах (Me [Q25%; Q75%])

● **Table 2.** Changes in precorneal tear film stability values (Norn test), the level of total (Schirmer test) and main tear production (Jones test) in Groups 1 and 2 (Me [Q25%; Q75%])

Показатели	Группы наблюдения							
	1-я (n = 15)				2-я (n = 15)			
	до	1 мес.	3 мес.	6 мес.	до	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Проба Норна, с	8,5 [6; 13,75]	9 [8; 11,75]	10,5 [10; 13,75]***	12 [10; 15]***	7 [6,25; 12,5]	10 [8; 13,5]*	13,5 [11,25; 17,75]**	14 [13; 18]***
Проба Ширмера, мм	13 [11; 19,75]	14,5 [11,5; 19]	14 [12; 18,75]	14 [13; 19]	13,5 [11; 19]	15 [11,25; 20]	15,5 [13; 20]	16,5 [13; 19,75]
Проба Джонса, мм	8 [7; 14,75]	9 [8; 11,75]	9,5 [8,25; 15,75]	10 [8; 16]	9,5 [7; 15,75]	10 [8; 16]	11 [9,25; 15,75]	10,5 [9,25; 16,75]

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$ – значимость различий между группами.

Во 2-й группе через 1 мес. полученные цифры значимо превышали исходные значения на 42% ($p < 0,05$), а через 3 и 6 мес. – в два раза соответственно ($p < 0,001$). Результаты или показатели динамики разрыва слезной пленки в двух группах представлены на рис. 1.

Проба Ширмера и Джонса

Исходно количественные показатели состояния общей слезопроductии в 1-й и 2-й группах составляли 13 [11; 19,75] и 13,5 [11; 19] мм, основной слезопроductии – 8 [7; 14,75] и 9,5 [7; 15,75] мм соответственно (табл. 2). Данные результаты, как и проба Норна, в сравнении с общепринятой нормой имели низкие значения, что

является показателем снижения слезопроductии [4]. Помимо этого, нами был зафиксирован большой разброс в результатах – от гипо- до гиперсекреции слезной жидкости, что может быть объяснено инвазивностью методов и индивидуальной реакцией. На фоне ношения СЖГКЛ в обеих группах нами была отмечена тенденция к увеличению показателей данных проб практически до нормальных значений, однако она не имела статистической значимости на протяжении всего срока наблюдения. Предъявляемые пациентами жалобы, характерные для ССГ, на фоне ношения оптической коррекции в 1-й группе отсутствовали в 97% случаев, во 2-й – в 100% случаев.

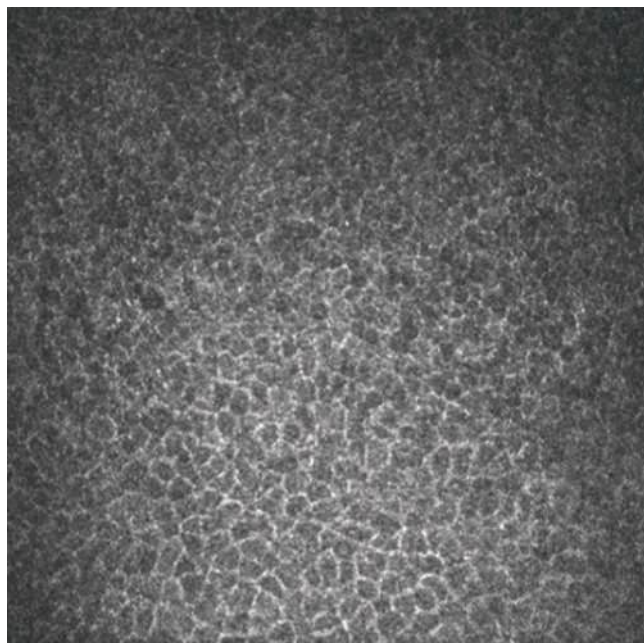
На втором этапе мы оценивали морфологическое состояние тканей роговицы с помощью исследования КМР. На сегодняшний день КМР относят к одному из наиболее информативных и востребованных методов диагностики переднего отрезка глаза на микроструктурном уровне. При помощи метода КМР в режиме реального времени неинвазивно и безболезненно удается изучить состояние всех слоев роговицы. Данный метод диагностики отлично себя зарекомендовал у пациентов как с различными патологиями органа зрения, так и при развитии системных полинейропатий, сопровождаемых структурным нарушением нервных волокон роговицы (НВР) [26–28].

У пациентов с наличием КК присутствует ряд структурно-морфологических изменений роговицы, наблюдаемых преимущественно в строме зоны эктатического процесса. При этом чем более выраженная стадия эктазии, тем более серьезные структурные нарушения визуализируют в стромальном веществе роговицы.

При развитии КК в слоях роговицы можно наблюдать следующие изменения: в эпителии появляются признаки отека клеток, как следствие, увеличивается их размер и уменьшается плотность эпителиоцитов, границы клеток стусеваны, присутствует полиморфизм клеток. НВР при развитии кератоконуса утолщаются, становятся более изогнутыми и «четкообразными», плотность и длина основных нервных стволов при этом уменьшается. Также при развитии КК отмечают гиперактивацию стромальных нервов.

Наиболее выраженные и значимые изменения, как было отмечено выше, наблюдают в стромальном веществе роговицы. Отмечают гомогенизацию (бесструктурность) передней стромы, появление фибробластов, увеличение межфибриллярных промежутков, образование «лакун» и ячеистых структур. В задних отделах стромы выявляют складчатость и микротрещины (микрострии)

- **Рисунок 2.** Эпителий роговицы. Полиморфизм клеток
- **Figure 2.** Corneal epithelium. Cell polymorphism



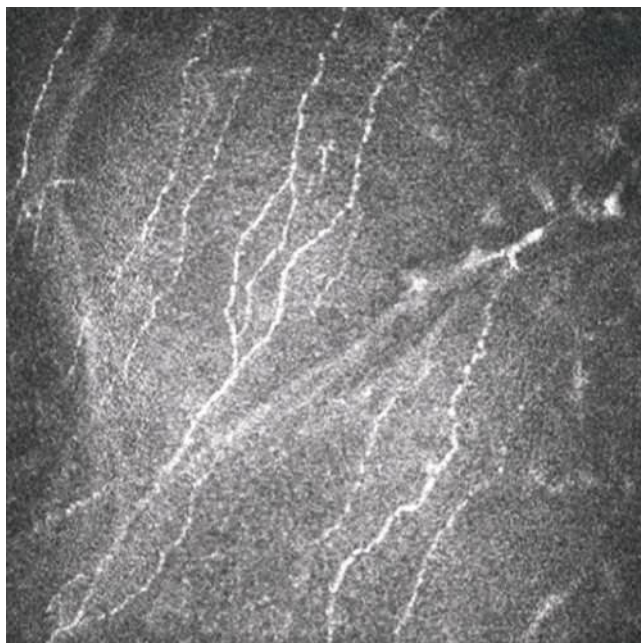
экстрацеллюлярного матрикса. Также в задней строме визуализируют иглообразные образования, ориентированные в различных направлениях, при этом снижена плотность клеток и увеличена их рефлексивность. Нарушена прозрачность стромы предположительно из-за нарушения ортогонального расположения пластин коллагена, уменьшения их количества, снижения объемной доли основного вещества. Также выделяют крупные гиперрефлексивные полосы в задних отделах стромы, при этом возможно «выпадение» коллагеновых волокон в разрывы боуменовой мембраны. В эндотелиальном слое отмечают явления полиморфизма и полимегагизма клеток, местами встречаются плеоморфизм ядер эндотелиоцитов и реже – апоптоз клеток (рис. 2–9). Однако указанные выше изменения в эндотелиальном слое можно обнаружить при наличии последних стадий развития КК.

На фоне развития ССГ у пациентов с КК наблюдают такие же изменения в структуре роговицы, как и у лиц, страдающих ССГ без наличия сопутствующей глазной патологии. Исследователи отмечают развитие эпителиопатии различной степени выраженности, полиморфизм клеток базального слоя, нарушение целостности ядер эпителиальных клеток, а также наличие микроцист. При начальной стадии ССГ, независимо от формирования у пациента признаков КК, глубже лежащие структуры роговицы повреждаются незначительно [29].

В табл. 3 представлены данные КМР на момент 6-месячного периода наблюдения. Пророчено это в первую очередь отсутствием выраженных структурных изменений слоев роговицы по данным КМР в другие сроки наблюдения. При этом, по данным КМР, существенной разницы во всех группах в структуре средних и глубоких слоев роговицы найдено не было. Основные структурные

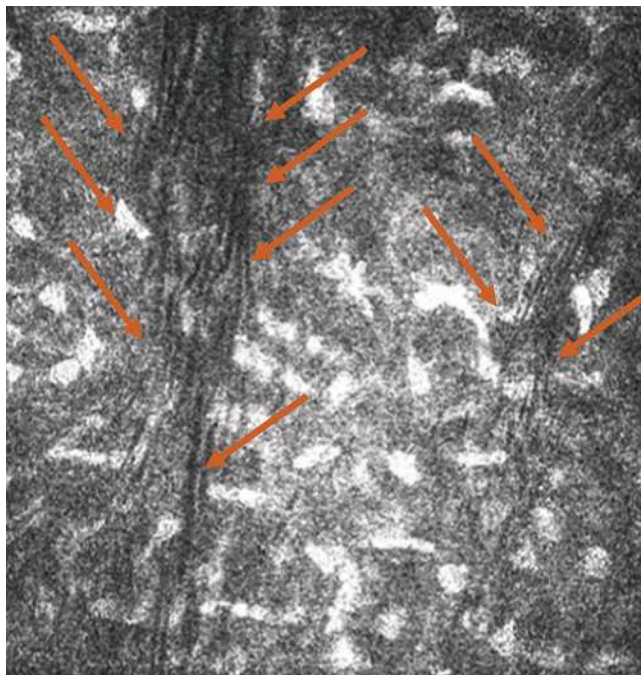
- **Рисунок 3.** Нервные волокна роговицы. Вытянутые однонаправленные тяжи белого цвета

- **Figure 3.** Corneal nerve fibers. Elongated unidirectional white bands



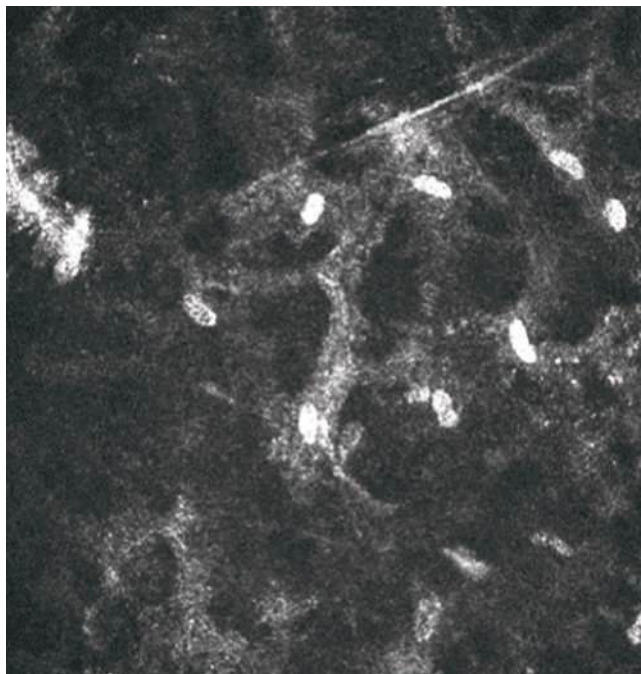
● **Рисунок 4.** Строма роговицы. Стрии обозначены стрелками

● **Figure 4.** Corneal stroma. Striae are indicated by arrows



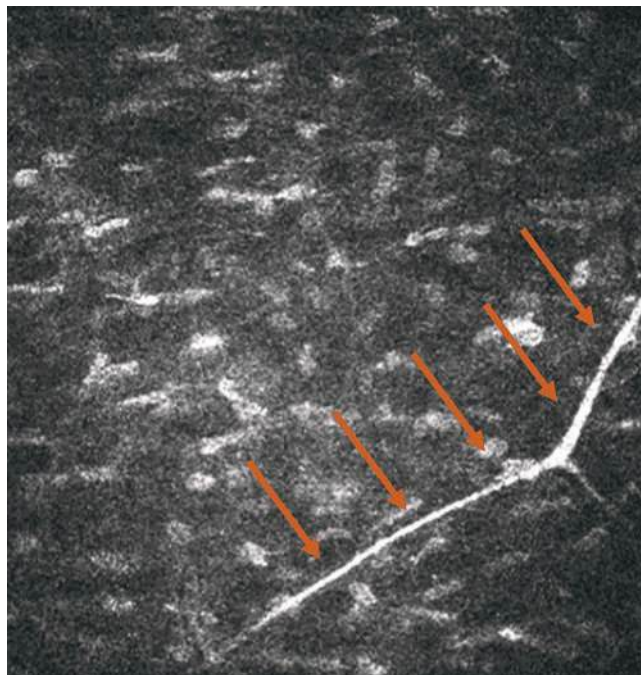
● **Рисунок 6.** Строма роговицы. Активированные ядра кератоцитов

● **Figure 6.** Corneal stroma. Activated keratocyte nuclei



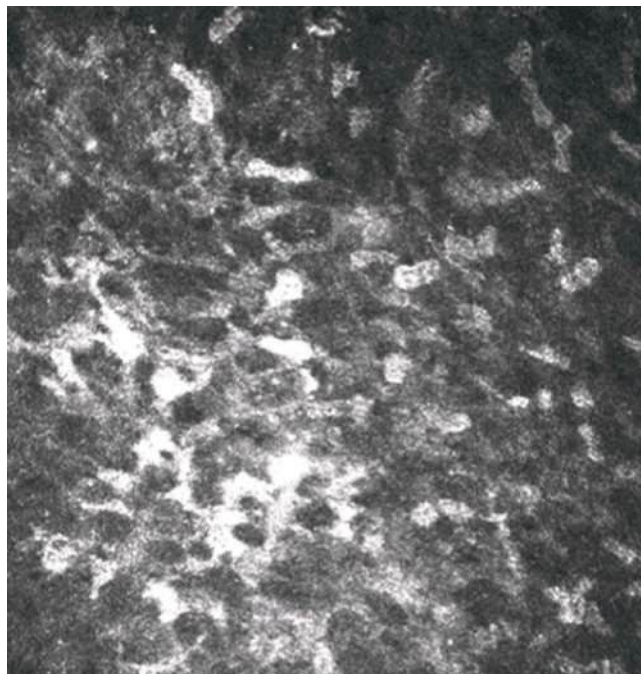
● **Рисунок 5.** Строма роговицы. Стромальный нерв обозначен стрелками

● **Figure 5.** Corneal stroma. Arrows indicate the stromal nerve.



● **Рисунок 7.** Строма роговицы. Стушеванные границы кератоцитов

● **Figure 7.** Corneal stroma. Blurred edges of keratocytes

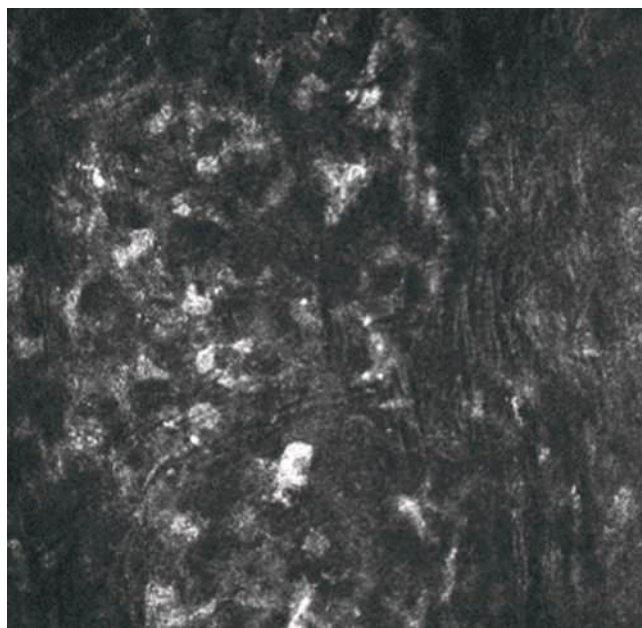


изменения зафиксированы в эпителиальном слое. При дополнительном использовании ГК плотность эпителиальных клеток уменьшалась не так выражено, как в группе с применением физиологического раствора, также в группе пациентов, использующих натрия гиалуронат, стушеванность границ клеток была выражена не столь сильно, деформация и полиморфизм эпителиоцитов также встречались гораздо реже.

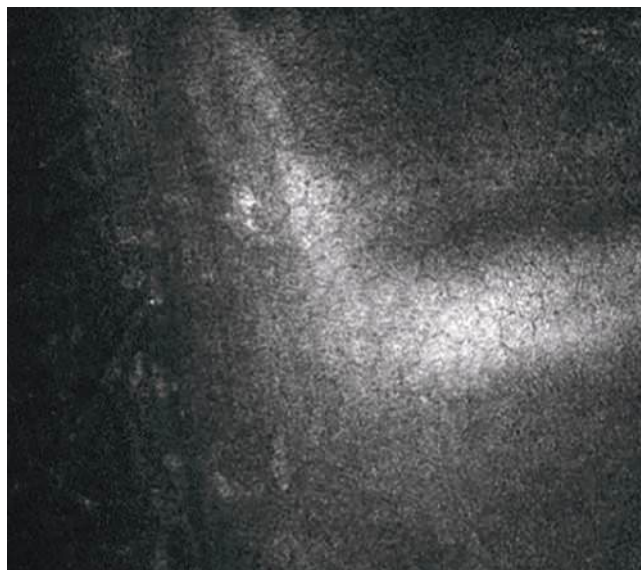
ВЫВОДЫ

Согласно полученным нами результатам, имеющиеся признаки ССГ при КК могут быть объяснены нарушением адгезии прекоorneальной слезной пленки на поверхности роговицы с позиции морфологического статуса эпителиального слоя роговицы как по данным КМР, так и по данным биомикроскопии при окрашивании глазной поверхности

- **Рисунок 8.** Строма роговицы. Лакунарный отек кератоцитов
- **Figure 8.** Corneal stroma. Lacunar edema in keratocytes



- **Рисунок 9.** Эндотелий роговицы. Эндотелиальные клетки без особенностей
- **Figure 9.** Corneal endothelium. Endothelial cells appear unremarkable



- **Таблица 3.** Описание структурных изменений слоев роговицы в разных исследовательских группах в период наблюдения 6 мес.
- **Table 3.** Description of structural changes in the layers of the cornea in different study groups during a six-month observation period.

Параметр	Группа контроля (n = 15)	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 15)
Эпителий	Профиль толщины и плотности эпителия не изменен, границы между клетками четкие, адгезия клеток не нарушена	Незначительное уменьшение плотности эпителиоцитов, ступенчатость границ между клетками, нарушение адгезии и ослабление межклеточных контактов, отечность клеток и гиперрефлексивность их ядер, деформация и полиморфизм клеток	Уменьшение плотности эпителиоцитов, ступенчатость границ между клетками, местами отечность клеток, гиперрефлексивность их ядер, деформация и полиморфизм клеток
Нервные волокна роговицы	Длинные вытянутые однонаправленные тяжи белого цвета на темном фоне	Гиперактивация стромальных нервных волокон, их утолщение и отек, чрезмерное и anomальное ветвление субэпителиальных нервных волокон	Гиперактивация стромальных нервных волокон, их утолщение и отек, чрезмерное и anomальное ветвление субэпителиальных нервных волокон
Строма	Плотность, форма, прозрачность и организация клеток не изменена, рефлексивность клеток не увеличена, отсутствуют активированные кератоциты, складки и микрострии, границы клеток четкие	Гомогенизация стромы, истончение, наличие складчатости и микрострий, преимущественно в задних отделах стромы. Образование «лакун» и ячеистых структур, наличие иглообразных кератоцитов, снижение плотности и увеличение рефлексивности кератоцитов и их ядер	Гомогенизация стромы, истончение, наличие складчатости и микрострий, преимущественно в задних отделах стромы. Образование «лакун» и ячеистых структур, наличие иглообразных кератоцитов, снижение плотности и увеличение рефлексивности кератоцитов и их ядер
Эндотелий	Форма и размер клеток не изменены, ядра клеток отсутствуют, границы эндотелиальных клеток четкие	В ряде случаев полиморфизм и полимегатизм эндотелиальных клеток	Встречается полиморфизм и полимегатизм эндотелиальных клеток

Примечание. Переднюю пограничную (Боуманову) и заднюю пограничную (Десцеметову) мембраны при помощи метода КМР визуализировать не удастся, в связи с этим данные по этим слоям роговицы в таблице отсутствуют.

витальным красителем. Кроме того, полученные нами низкие показатели функциональных проб, в частности пробы Норна, также могут являться следствием снижения стабильности слезной пленки на измененном роговичном эпителии.

На фоне ношения СЖГКЛ, независимо от вида заполняемого раствора в чашу линзы перед ее установкой на глаз, происходит значимое улучшение состояния глазной поверхности и повышение показателей функциональных проб. Отмеченная нами тенденция к более высокой способности репарации тканей роговицы на фоне

использования бесконсервантного слезозаместительного препарата натрия гиалуронат 0,18% в подлинзовом пространстве подтверждается данными КМР и свидетельствует о большей эффективности применения комбинации СЖГКЛ с ГК 0,18% у пациентов с КК и сочетанием признаков ССГ в сравнении с комбинацией СЖГКЛ с физиологическим раствором.



Поступила / Received 10.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2024
Принята в печать / Accepted 15.07.2024

Список литературы / References

- Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):770–783. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.06.009>.
- Аветисов СЭ, Аверич ВВ, Патеюк ЛС. Кератоконус: основные направления исследований. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(3):11–20. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313903211>.
- Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guellet JL et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359–369. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000408>.
- Федотова СЮ (ред.). *Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с.
- Аверич ВВ. Синдром «сухого глаза» при кератоконусе: аспекты этиологии и медикаментозной коррекции. *Клиническая офтальмология*. 2022;22(2):122–126. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-2-122-126>.
- Averich V.V. Dry eye disease in keratoconus: etiology and medical treatment. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(2):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-2-122-126>.
- Constantin MM, Corbu C, Potop V. Evaluation of Dry Eye Symptomatology at Patients with Keratoconus. *Revista de Chimie*. 2019;70(1):92–95. <https://doi.org/10.37358/RC.19.1.6858>.
- Dogru M, Karakaya H, Ozgetin H, Ertürk H, Yücel A, Özmen A et al. Tear function and ocular surface changes in keratoconus. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1110–1118. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00261-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00261-6).
- Егорова ГБ, Федоров АА. Кератоконус и синдром сухого глаза. *Клиническая офтальмология*. 2004;5(1):29–31. Режим доступа: <https://clinophth.com/articles/oftalmologiya/keratokonus-i-sindrom-sukhogo-glaza>.
- Egorova GB, Fedorov AA. Keratoconus and dry eye syndrome. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2004;5(1):29–31. (In Russ.) Available at: <https://clinophth.com/articles/oftalmologiya/keratokonus-i-sindrom-sukhogo-glaza>.
- Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2005;112(4):654–659. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2004.11.050>.
- Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(6):820–824. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.144253>.
- Ozgunhan EB, Kara N, Yildirim A, Bozkurt E, Uslu H, Demirok A. Evaluation of corneal microstructure in keratoconus: a confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(5):885–893. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.05.043>.
- Аветисов СЭ, Бубнова ИА, Сурнина ЗВ, Аверич ВВ, Саркисова КГ. Изменение структуры роговицы после применения кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе. *Медицинский совет*. 2022;16(6):226–233. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-226-233>.
- Аветисов СЭ, Бубнова ИА, Сурнина ЗВ, Аверич ВВ, Саркисова КГ. Changes in cornea structure after corneal collagen crosslinking in keratoconus. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):226–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-226-233>.
- Teo AWJ, Mansoor H, Sim N, Lin MT, Liu YC. In Vivo Confocal Microscopy Evaluation in Patients with Keratoconus. *J Clin Med*. 2022;11(2):393. <https://doi.org/10.3390/jcm11020393>.
- Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)*. 2007;21(5):614–623. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702286>.
- Efron N, Hollingsworth JG. New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy. *Clin Exp Optom*. 2008;91(1):34–55. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2007.00195.x>.
- Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate – containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmology*. 2002;86(2):181–184. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.2.181>.
- Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(1):109–112. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0028-1>.
- Nishida T, Nakamura M, Mishima H, Otori T. Hyaluronan stimulates corneal epithelial migration. *Exp Eye Res*. 1991;53(6):753–758. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(91\)90110-z](https://doi.org/10.1016/0014-4835(91)90110-z).
- Vincent SJ, Fadel D. Optical considerations for scleral contact lenses: A review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42(6):598–613. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2019.04.012>.
- Fuller DG, Wang Y. Safety and Efficacy of Scleral Lenses for Keratoconus. *Optom Vis Sci*. 2020;97(9):741–748. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001578>.
- Akkaya Turhan S, Özarslan Özcan D, Tokar E. Use of a Mini-Scleral Lens in Patients with Keratoconus. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(6):339–342. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2020.56804>.
- Shorter E, Harthan J, Nau CB, Nau A, Barr JT, Hodge DO, Schornack MM. Scleral Lenses in the Management of Corneal Irregularity and Ocular Surface Disease. *Eye Contact Lens*. 2018;44(6):372–378. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000436>.
- Marty AS, Jurkiewicz T, Mouchel R, Febvay C, Caillat T, Burillon C. Benefits of Scleral Lens in the Management of Irregular Corneas and Dry Eye Syndrome After Refractive Surgery. *Eye Contact Lens*. 2022;48(8):318–321. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000919>.
- Федотова К, Грабовецкий ВР, Новиков СА, Эзугбая М. Минисклеральные контактные линзы в лечении пациентов с синдромом сухого глаза (первый собственный опыт применения). *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(1):5–12. <https://doi.org/10.17816/OV1215-12>.
- Fedotova K, Grabovetsky VR, Novikov SA, Ezugbaya M. Miniscleral lenses in the treatment of patients with dry eye syndrome (first own experience). *Ophthalmology Journal*. 2019;12(1):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/OV1215-12>.
- Lemp MA (ed.). *Dry Eye Disease: The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. New York: Thieme; 2006.
- Аветисов СЭ, Сурнина ЗВ, Ахмеджанова ЛТ, Георгиев С. Первые результаты клинико-диагностического анализа постковидной периферической невропатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):58–64. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158>.
- Аветисов СЭ, Сурнина ЗВ, Ахмеджанова ЛТ, Георгиев С. First results of clinical diagnostic analysis of post-Covid peripheral neuropathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(4):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158>.
- Аветисов СЭ, Черненкова НА, Сурнина ЗВ, Ахмеджанова ЛТ, Фокина АС, Строчков ИА. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5-2):155–162. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052155>.
- Аветисов СЭ, Черненкова НА, Сурнина ЗВ, Ахмеджанова ЛТ, Фокина АС, Строчков ИА. Possibilities of early diagnosis of diabetic polyneuropathy based on the study of corneal nerve fibers. *Vestnik Ophthalmologii*. 2020;136(5-2):155–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052155>.
- Аветисов СЭ, Карабанов АВ, Сурнина ЗВ, Гамидов АА. Изменения нервных волокон роговицы на ранних стадиях болезни Паркинсона по данным лазерной конфокальной микроскопии (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5-2):191–196. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052191>.
- Аветисов СЭ, Карабанов АВ, Сурнина ЗВ, Гамидов АА. Changes in corneal nerve fibers in the early stages of Parkinson's disease according to laser confocal microscopy (preliminary report). *Vestnik Ophthalmologii*. 2020;136(5-2):191–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052191>.
- Сурнина ЗВ, Аверич ВВ. Количественная оценка структурных изменений роговицы на фоне длительного ношения контактных линз по результатам конфокальной микроскопии. *Медицинский совет*. 2023;17(6):214–219. <https://doi.org/10.21518/ms2022-027>.
- Surnina ZV, Averich VV. Quantitative assessment of structural changes in the cornea during prolonged wearing of contact lenses based on the results of confocal microscopy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):214–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-027>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – З.В. Сурнина, В.В. Аверич

Концепция и дизайн исследования – З.В. Сурнина, В.В. Аверич

Написание текста – З.В. Сурнина, В.В. Аверич

Сбор и обработка материала – З.В. Сурнина, В.В. Аверич

Обзор литературы – В.В. Аверич

Анализ материала – **З.В. Сурнина, В.В. Аверич**

Статистическая обработка – **В.В. Аверич**

Редактирование – **З.В. Сурнина**

Утверждение окончательного варианта статьи – **З.В. Сурнина, В.В. Аверич**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Zoya V. Surnina, Veronika V. Averich**

Study concept and design – **Zoya V. Surnina, Veronika V. Averich**

Text development – **Zoya V. Surnina, Veronika V. Averich**

Collection and processing of material – **Zoya V. Surnina, Veronika V. Averich**

Literature review – **Veronika V. Averich**

Material analysis – **Zoya V. Surnina, Veronika V. Averich**

Statistical processing – **Veronika V. Averich**

Editing – **Zoya V. Surnina**

Approval of the final version of the article – **Zoya V. Surnina, Veronika V. Averich**

Информация об авторах:

Сурнина Зоя Васильевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; medzoe@yandex.ru

Аверич Вероника Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а; veronikky@mail.ru

Information about the authors:

Zoya V. Surnina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pathology of the Optical Media of the Eye, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; medzoe@yandex.ru

Veronika V. Averich, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pathology of the Optical Media of the Eye, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; veronikky@mail.ru

Противовоспалительное лечение конъюнктивитов на фоне шигеллеза и хламидиоза: клинические наблюдения

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

Конъюнктивиты составляют в клинической офтальмологии около трети всей глазной патологии и являются самым частым воспалительным поражением глаз. Данная нозология может иметь как инфекционную, так и неинфекционную природу. Защита органа зрения от экзогенных и эндогенных антигенов осуществляется с помощью высокоспециализированной, ассоциированной с глазом лимфоидной ткани, которая относится к периферическим органам иммунной системы. Главной задачей лимфоидной ткани поверхности глаза, к которой относится конъюнктив, является сохранение равновесия между воспалительной иммунной реакцией и толерантностью на непатогенные факторы, предотвращая развитие постоянной воспалительной реакции. Хронический конъюнктивит развивается у пациентов, имеющих повышенную сенсibilизацию к тому или иному антигену. В статье представлены различные аспекты патогенеза, клиническая картина, современные методы диагностики, а также тактика ведения пациентов с хроническим конъюнктивитом эндогенной этиологии, развившимся на фоне системных инфекционных заболеваний: шигеллеза и хламидиоза. Продemonстрирована клиническая эффективность сочетания антибактериальных препаратов с использованием нестероидного противовоспалительного препарата бромфенак. При затяжном течении хронического конъюнктивита и отсутствии положительного ответа на проводимую местную терапию необходимо проведение дополнительного обследования для выявления возможных эндогенных этиологических факторов.

Ключевые слова: хронический конъюнктивит, шигеллез, хламидиоз, нестероидные противовоспалительные препараты, бромфенак

Для цитирования: Сафонова ТН, Зайцева ГВ. Противовоспалительное лечение конъюнктивитов на фоне шигеллеза и хламидиоза: клинические наблюдения. *Медицинский совет*. 2024;18(13):191–196. <https://doi.org/10.21518/ms2024-342>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anti-inflammatory treatment of conjunctivitis against the background of shigellosis and chlamydia: clinical observations

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; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Conjunctivitis accounts for about a third of all ocular pathology in clinical ophthalmology and is the most common inflammatory lesion of the eyes. This nosology can be both infectious and non-infectious in nature. The protection of the visual organ from exogenous and endogenous antigens is carried out with the help of highly specialized lymphoid tissue associated with the eye, which belongs to the peripheral organs of the immune system. The main task of the lymphoid tissue of the eye surface, which includes the conjunctiva, is to maintain a balance between the inflammatory immune response and tolerance to non-pathogenic factors, preventing the development of a permanent inflammatory reaction. Chronic conjunctivitis develops in patients with increased sensitization to a particular antigen. The article presents various aspects of pathogenesis, clinical picture, modern diagnostic methods, as well as management tactics for patients with chronic conjunctivitis of endogenous etiology, which developed against the background of systemic infectious diseases: shigellosis and chlamydia. The clinical efficacy of a combination of antibacterial drugs using the nonsteroidal anti-inflammatory drug bromfenac has been demonstrated. With a prolonged course of chronic conjunctivitis and the absence of a positive response to local therapy, additional examination is necessary to identify possible endogenous etiological factors.

Keywords: chronic conjunctivitis, shigellosis, chlamydia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, bromfenac

For citation: Safonova TN, Zaitseva GV. Anti-inflammatory treatment of conjunctivitis against the background of shigellosis and chlamydia: clinical observations. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):191–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-342>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Патогенез хронических конъюнктивитов характеризуется патологическими нарушениями структуры эпителиальных клеток с уменьшением численности бокаловидных клеток, развитием эпителиальной гиперплазии и метаплазии, ксероза, лимфоцитарной и плазмочитарной инфильтрации. Субэпителиальные изменения носят характер реактивной лимфоидной гиперплазии – скопления лимфоцитов с формированием паралимбальных фликтен [1]. Помимо слезной жидкости, обладающей противовоспалительным действием, защита органа зрения от агрессивной биологической среды осуществляется с помощью высокоспециализированной, ассоциированной с глазом лимфоидной ткани, которая интегрирована в общую иммунную систему слизистых всего организма [2]. Большинство антигенов (АГ) поступает в орган зрения человека через конъюнктиву. В слизистых оболочках глаза и его придаточного аппарата она представлена мукозо-ассоциированной лимфоидной тканью, в которой и возникают иммунные реакции в ответ на экзогенные и эндогенные факторы, приводящие к развитию воспалительного процесса [3]. В его основе лежат последовательно протекающие взаимосвязанные стадии: альтерации, экссудации, пролиферации [4]. Фаза альтерации и сосудистых изменений характеризуется активацией простагландинов, синтезирующихся из арахидоновой кислоты с помощью фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Эти биологически активные вещества способствуют усилению гиперемии, повышению проницаемости сосудистой стенки и, следовательно, экссудации. Экссудативный компонент ярко выражен при поражении наиболее васкуляризированных тканей: конъюнктивы, сосудистой оболочки. Установлено, что развитие воспалительного процесса провоцирует возрастание концентрации ЦОГ-2 [5]. Свойством блокирования синтеза простагландинов при ингибировании ЦОГ-1 и -2 обладают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они обладают высокой противовоспалительной активностью при развитии острого или обострении хронического воспаления в стадии альтерации и экссудации [6]. К инфекциям, способствующим развитию хронического эндогенного воспалительного процесса, относится шигеллез и хламидиоз. Патогенность шигелл определяется их способностью к адгезии, инвазии, выделению экзо- и эндотоксинов. Различные виды шигелл различаются по своим исходным биологическим свойствам, что определяет их степень вирулентности [7]. Важным свойством шигелл является их способность быстро изменять чувствительность к антибактериальным препаратам в зависимости от вида серовара. Восприимчивость макроорганизма зависит от факторов, снижающих общие и местные защитные механизмы [8]. При кишечной инфекции, вызванной бактериями рода *Shigella*, возможны инфекционно-аллергические осложнения, одним из которых является дизентерийный артрит. Поражение суставов на фоне дизентерии более характерно для больных молодого и среднего возраста. При дизентерии происходит антигенная стимуляция иммунной системы, которая в ответ активно вырабатывает антитела, дающие

перекрестную реакцию — они поражают не только возбудителей инфекции, но и собственные ткани организма, в т.ч. конъюнктиву и суставы, создавая полиморфную картину болезни [9].

Антигенную стимуляцию иммунной системы наблюдают и при инвазии облигатных внутриклеточных микроорганизмов, к которым относится *Chlamidia trachomatis*. Ее серотипы А, В, Ва, С вызывают развитие трахомы, а серотипы D, Е, F, G, H, I, J, К — конъюнктивит и урогенитальные инфекции [10]. Инфицирование клетки-хозяина инициируется прикреплением и инвазией элементарного тельца *Chlamidia*. Внутри клетки элементарные тельца дифференцируются в метаболически активные и реплицирующиеся ретикулярные тельца, которые взаимодействуют с клеткой-хозяином [11]. Особенностью хламидийной инфекции является способность трансформироваться при неблагоприятных условиях в т.н. L-формы (бактерии, частично или полностью лишенные клеточной стенки, но сохранившие способность к развитию), что способствует длительному внутриклеточному паразитированию без конфликтов с иммунной системой хозяина. В период иммуносупрессии возможно активное размножение и реверсия хламидий из L-форм, что приводит к появлению клинической симптоматики [12].

Представлено описание клинических случаев пациентов, проходивших лечение в ФГБНУ НИИ ГБ им. М.М. Краснова. Все данные пациентов были деидентифицированы. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на проведение обследования (разрешение локального этического комитета ФГБНУ НИИ ГБ им. М.М. Краснова, протокол №49 от 26.04.2024 г.).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

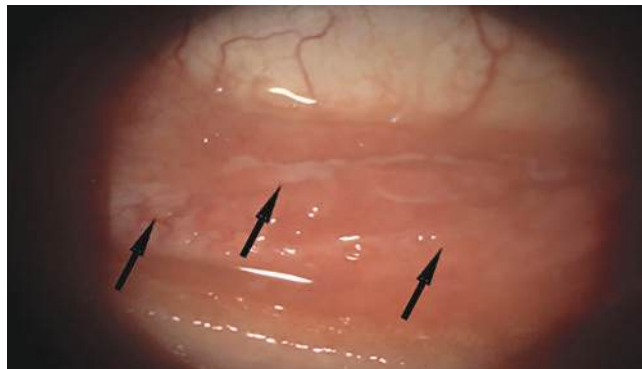
Пациентка С. 2000 г.р. обратилась с жалобами на периодическое покраснение обоих глаз в последние 3 года. Проходила курсы лечения (антибактериальные, глюкокортикостероидные, антигистаминные препараты) с временным положительным эффектом. При сборе анамнеза установлено, что у пациентки возникает безболезненный отек голеностопного сустава раз в 3–4 мес. Лечение не получала. Результаты первичного офтальмологического обследования не выявили функциональных изменений. При осмотре обращала на себя внимание пастозность век, инъекция тарзальной конъюнктивы, наличие гипертрофированных сосочков и фолликул в нижнем своде конъюнктивы, слизистое отделяемое в виде нитей (рис. 1).

Для объективизации полученных при клиническом осмотре данных был использован метод оценки гиперемии бульбарной конъюнктивы посекторально на щелевой лампе Dixon S350 с комплектом для диагностики синдрома сухого глаза.

Дополнительно пациентке был проведен посев с конъюнктивы с определением чувствительности к антибиотикам, исследование на клеща рода *demodex*, общий анализ крови, АНФ Нер-2, ИФА: маркеры инфекций хламидии, уреа-, микоплазмы, РПГА: маркеры инфекции иерсиниоза, сальмонеллеза, шигеллеза. По результатам

● **Рисунок 1.** Биомикроскопическая картина конъюнктивы пациентки при первом визите

● **Figure 1.** Biomicroscopic view of the patient's conjunctiva on her initial visit



Стрелками обозначены инъекция тарзальной конъюнктивы, гипертрофированные сосочки в нижнем своде конъюнктивы, слизистое отделяемое в виде нитей

обследования: в посеве с конъюнктивы роста патогенной микрофлоры не выявлено, анализ на demodex отрицательный, результаты проведенных лабораторных исследований находились в пределах нормальных значений. Методом РПГА обнаружен высокий титр *Shigella sonnei* 1:200, что свидетельствовало о затяжном течении шигеллезной инфекции. Пациентка была направлена к гастроэнтерологу и инфекционисту для назначения базисной терапии. Местная терапия включала антибиотик группы фторхинолонов IV поколения 3 раза в день 10 дней и нестероидное противовоспалительное средство, содержащие бромфенак. Препаратом выбора был бромфенак 2 раза в день 14 дней.

Уже к концу 2-й нед. после начала лечения было отмечено уменьшение количества гипертрофированных сосочков и фолликул в нижнем своде конъюнктивы, отсутствие отделяемого при наличии незначительной инъекции тарзальной конъюнктивы (рис. 2).

Данные изменений гиперемии бульбарной конъюнктивы посекторально на фоне курса лечения представлены в табл. 1.

Учитывая положительную динамику, объективно подтвержденную уменьшением степени гиперемии бульбарной конъюнктивы на обоих глазах, препарат из группы фторхинолонов IV поколения был отменен, а лечение бромфенаком было пролонгировано до 1 мес. с кратностью инстилляций 1 раз в день.

Через 1 мес., по данным биомикроскопии, зафиксировано дальнейшее уменьшение инъекции и отека конъюнктивы, размеров сосочков и фолликул (рис. 3).

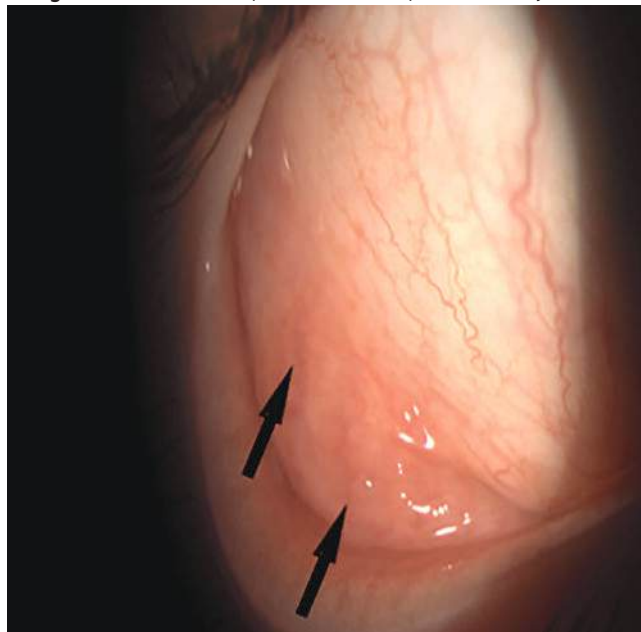
В качестве местной терапии сопровождения были увлажняющие препараты.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Н. 1969 г.р. обратилась с жалобами на двустороннее покраснение глаз, ощущение рези, зуда, инородного тела, светобоязнь, которые усилились после назначения антисептического, глюкокортикостероидного, антибактериального препаратов, а также циклоспорина А в качестве терапии синдрома сухого глаза.

● **Рисунок 2.** Биомикроскопическая картина конъюнктивы пациентки через 2 нед. после начала лечения

● **Figure 2.** Biomicroscopic view of the patient's conjunctiva



Стрелками обозначены инъекция тарзальной конъюнктивы, гипертрофированные сосочки в нижнем своде конъюнктивы

● **Таблица 1.** Динамика показателей гиперемии бульбарной конъюнктивы пациентки С в височном и назальном секторе

● **Table 1.** Changes in bulbar conjunctiva hyperaemia scores in the temporal and nasal sectors of patient C.

Сектор	Процент гиперемии			
	Первый визит		Через две недели	
	OD	OS	OD	OS
Височный	14,2	16,3	11,8	12,2
Назальный	16,3	15,2	12,4	11,7

● **Рисунок 3.** Биомикроскопическая картина конъюнктивы пациентки через 1 мес. после начала лечения

● **Figure 3.** Biomicroscopic view of the patient's conjunctiva 1 month after starting treatment



Стрелкой обозначена исчезающая папилло-фолликулярная реакция тарзальной конъюнктивы

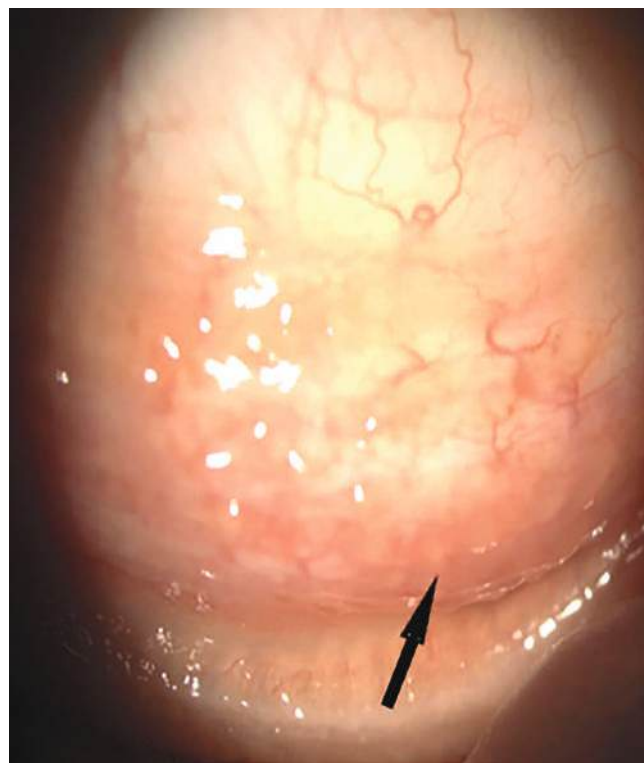
Соматический статус не отягощен. На нулевом визите установлен диагноз токсико-аллергического конъюнктивита обоих глаз и была рекомендована отмена местной терапии и назначен системный антигистаминный препарат. При первом визите через 1 нед. пациентка отметила значительное улучшение состояния, однако сохранялись жалобы на сухость и зуд глаз. Биомикроскопическая картина характеризовалась отеком век, наличием фолликул, расположенных рядами в виде «бус из жемчуга» в нижнем своде конъюнктивы, «вялой» инъекцией тарзальной конъюнктивы (рис. 4).

Для объективизации степени гиперемии использовали метод оценки гиперемии бульбарной конъюнктивы посекторально на щелевой лампе Dixon S350 с комплектом для диагностики синдрома сухого глаза.

Учитывая клинические проявления и отсутствие положительного ответа на ранее проводимую терапию, пациентка была направлена на лабораторную диагностику: соскоб с конъюнктивы для выявления *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР и определения уровня IgA, M, G к *Chlamydia trachomatis* методом ИФА, АНФ Нер-2, общие IgA, M, G, E, общий анализ крови, СОЭ, РФ, СРБ. Результаты анализов: соскоб с конъюнктивы – отрицательный, остальные показатели в пределах референсных значений. Обнаружен титр IgA к *Chlamydia trachomatis* с КП $\geq 3,6$, что свидетельствовало о реверсии хронически протекающей хламидийной инфекции. Пациентка была направлена к гинекологу для дальнейшего обследования и назначения

● **Рисунок 4.** Биомикроскопическая картина конъюнктивы пациентки при первом визите

● **Figure 4.** Biomicroscopic view of the patient's conjunctiva on her initial visit



Стрелкой обозначены фолликулы, расположенные рядами в виде «бус из жемчуга» в нижнем своде конъюнктивы

системной терапии. Местная терапия включала антибактериальный препарат со стабильной активностью в отношении микроорганизмов с внутриклеточной локализацией: макролид 2 раза в день в течение 6 дней, нестероидный противовоспалительный препарат бромфенак 2 раза в день 14 дней, применение которого не приводит к развитию синдрома сухого глаза, — и, возможно, при аллергических конъюнктивитах, а также увлажняющий препарат 3 раза в день длительно [13, 14].

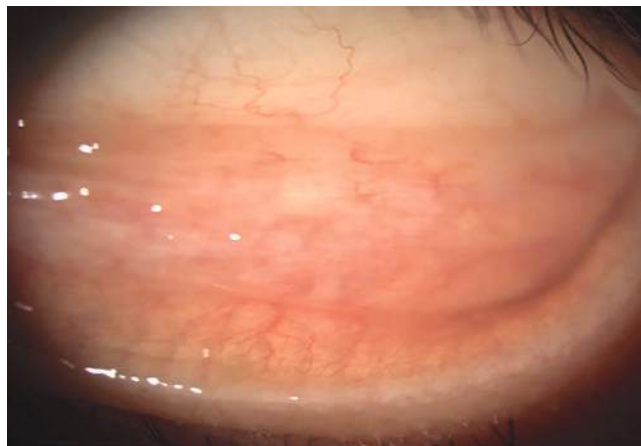
Через две недели пациентка отметила уменьшение субъективных жалоб с незначительным ощущением сухости в глазах. При биомикроскопии: фолликулез не обнаружено при сохранности умеренного отека переходных складок на обоих глазах (рис. 5).

Данные изменений гиперемии бульбарной конъюнктивы посекторально на фоне курса лечения представлены в табл. 2.

На фоне проводимой терапии отмечено значительное уменьшение гиперемии конъюнктивы, которое спустя 2 нед. практически соответствовало нормальным значениям. Далее пациентке была пролонгирована местная терапия увлажняющими препаратами, а также рекомендовано наблюдение у гинеколога в течение года с целью проведения лабораторной диагностики на возможное выявление секреторных антител к *Chlamydia trachomatis*.

● **Рисунок 5.** Биомикроскопическая картина конъюнктивы пациентки через 2 нед. после начала лечения. Переходная складка конъюнктивы гладкая, без признаков фолликулеза

● **Figure 5.** Biomicroscopic view of the patient's conjunctiva 2 weeks after starting treatment. The transitional conjunctival fold is smooth, without signs of folliculosis



● **Таблица 2.** Динамика показателей гиперемии бульбарной конъюнктивы пациентки Н. в височном и назальном секторе

● **Table 2.** Changes in bulbar conjunctiva hyperaemia scores in the temporal and nasal sectors of patient N.

Сектор	Процент гиперемии			
	Первый визит		Через две недели	
	OD	OS	OD	OS
Височный	9,4	9,8	4,6	6,3
Назальный	8,6	7,7	5,1	6,9

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности воспаления глазного яблока определяют локализацией и распространенностью патологического процесса. Примером этому может служить наличие вялотекущего характера хронических процессов, которые имеют стертую офтальмологическую клиническую картину в момент манифестации заболевания. Одним из таких проявлений может быть воспаление слизистой оболочки глазного яблока, которая имеет связь с общей слизистой системой всего организма [15–17]. При проведении дифференциального диагноза хронических конъюнктивитов необходимо помнить об инфекциях, протекающих эндогенно [18]. Воспаление — это защитно-адаптационный процесс, целью которого является восстановление клеточного состава в зоне повреждения [19]. Воспалительный процесс может не только носить локальный характер, как показано в наших примерах, но и затрагивать различные органы и ткани с одновременным проявлением признаков различных компонентов патогенеза воспалительной реакции [20]. Определенная взаимозависимость компонентов альтерации, экссудации и пролиферации в очаге воспаления обуславливает, с одной стороны, закономерный характер его развития и проявлений, а с другой — своеобразие его течения у каждого конкретного пациента, что важно при подборе терапии [21]. Развитие конъюнктивита на фоне вышеперечисленных заболеваний характеризуется антигенной стимуляцией иммунной системы и продукцией антител, которые могут давать перекрестную реакцию и поражать конъюнктиву [22–24]. Помимо этого, происходит выработка большого количества цитокинов, простагландинов, активных форм кислорода, что ведет к оксидативному стрессу и снижению антиоксидантных защитных факторов. В совокупности эти механизмы приводят к развитию хронического конъюнктивита. В исследованиях доказаны преимущества применения и эффективность офтальмологического раствора бромфенак, обладающего высокой пенетрационной способностью относительно клеточных мембран различных тканей и отличающегося более длительным сроком действия по сравнению с другими офтальмо-

гическими НПВП. Бромфенак практически не оказывает повреждающего действия на глазную поверхность, поэтому его можно применять длительно. Препарат эффективен для купирования всех признаков воспаления, вызванных синтезом простагландинов [25]. Простагландины, образующиеся под действием ЦОГ-2, могут напрямую или опосредованно усиливать продукцию самого фермента по механизму положительной обратной связи и поддерживать стойкое воспаление в очаге [26]. При исследовании бромфенака в эксперименте *in vitro* было показано, что его ингибирующее действие на ЦОГ-2 выражено в большей степени, чем действие диклофенака, амфенака и кеторолака [27]. Вероятно, это связано с наличием атома брома в фенольном кольце, что придает дополнительные свойства липофильной молекуле бромфенака, отличая ее от других НПВП, и обуславливает стойкий выраженный клинический эффект при локальном вялотекущем воспалительном процессе в комбинации с антибактериальными препаратами [28–30]. Быстрый клинический ответ, подтвержденный оценкой степени гиперемии бульбарной конъюнктивы, в динамике подтверждает эффективность и стойкий противовоспалительный эффект данного офтальмологического НПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При затяжном течении конъюнктивита и отсутствии положительного ответа на проводимую местную терапию необходимо проведение дополнительного обследования для выявления возможных эндогенных этиологических факторов. Лечение таких групп пациентов должно проводиться комплексно (местная и системная терапия) с привлечением врачей смежных специальностей. Двукратные инстилляци бромфенака, отсутствие ощущений дискомфорта и быстрый клинический ответ после начала лечения дают основания к применению препарата при воспалительных процессах глазной поверхности, в т.ч. конъюнктивитах, и способствуют повышению комплаентности пациентов.



Поступила / Received 24.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2024

Принята в печать / Accepted 15.07.2024

Список литературы / References

- Leonardi A, Righetti G, Giovannini G, De Marchi V, Occhiuto M. Diagnostic criteria of chronic conjunctivitis: atopic keratoconjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23(5):390–396. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000915>.
- Schuh JCL. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue and Tertiary Lymphoid Structures of the Eye and Ear in Laboratory Animals. *Toxicol Pathol*. 2021;49(3):472–482. <https://doi.org/10.1177/0192623320970448>.
- Kiesewetter B, Raderer M. Immunomodulatory treatment for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma). *Hematol Oncol*. 2020;38(4):417–424. <https://doi.org/10.1002/hon.2754>.
- Singh N, Diebold Y, Sahu SK, Leonardi A. Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy. *Allergy*. 2022;77(5):1360–1372. <https://doi.org/10.1111/all.15174>.
- Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):94. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00443-w>.
- Bhat C, Rosenberg H, James D. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *CMAJ*. 2023;195(36):E1231. <https://doi.org/10.1503/cmaj.230578>.
- Nisa I, Qasim M, Yasin N, Ullah R, Ali A. Shigella flexneri: an emerging pathogen. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020;65(2):275–291. <https://doi.org/10.1007/s12223-020-00773-w>.
- Shad AA, Shad WA. Shigella sonnei: virulence and antibiotic resistance. *Arch Microbiol*. 2021;203(1):45–58. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-02034-3>.
- Aitken-Saavedra J, Maturana-Ramirez A, Fernández Moraga J, Doro Dias V, Galdino-Santos L, Pineda Flores D. Reactive arthritis: images. *Dermatol Online J*. 2021;27(7). <https://doi.org/10.5070/D327754373>.
- Sturd N, Rucks EA. Chlamydia trachomatis. *Trends Microbiol*. 2023;31(5):535–536. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.11.002>.
- Brunham RC. Problems With Understanding Chlamydia Trachomatis Immunology. *J Infect Dis*. 2022;225(11):2043–2049. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab610>.
- Terlinchamp M, Duchesne B. Chlamydia trachomatis conjunctivitis. *J Fr Ophthalmol*. 2020;43(1):e21–e22. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2019.03.036>.
- Schechter BA. Ocular Surgery News: Ista announces positive results from phase 2 trial of low-dose bromfenac in dry eye disease. 2009. Ketorolac during the induction phase of cyclosporin-A therapy. *J Ocular Pharmacol Ther*. 2006;22(2):150–154. <https://doi.org/10.1089/jop.2006.22.150>.

14. Miyake-Kashima M, Takano Y, Tanaka M, Satake Y, Kawakita T, Dogru M et al. Comparison of 0.1% bromfenac sodium and 0.1% pemirolast potassium for the treatment of allergic conjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol*. 2004;48(6):587–590. <https://doi.org/10.1007/s10384-004-0127-2>.
15. Mastropasqua R, Agnifili L, Fasanella V, Nubile M, Gnana AA, Falconio G et al. The Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue in Chronic Ocular Surface Diseases. *Microsc Microanal*. 2017;23(4):697–707. <https://doi.org/10.1017/S1431927617000538>.
16. Сафонова ТН, Федоров АА, Зайцева ГВ, Бурденный АМ, Лукина СС, Логинов ВИ. Корреляция полиморфного маркера rs4072037 гена MUC1 с изменениями глазной поверхности при синдроме Шегрена. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2019;9(2):136–145. <https://doi.org/10.17116/oftalma201137052217>.
Safonova TN, Fedorov AA, Zajceva GV, Burdennyj AM, Lukina SS, Loginov VI. Correlation of the Polymorphic Marker rs4072037 of the MUC1 Gene with Changes in the Ocular Surface in Sjogren's Syndrome. *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa*. 2019;9(2):136–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma201137052217>.
17. Annibaldi O, Sabatino F, Mantelli F, Olimpieri OM, Bonini S, Avvisati G. Review article: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma of ocular adnexa. Biology and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:37–45. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.009>.
18. Chen Y, Wang S, Alemi H, Dohman T, Dana R. Immune regulation of the ocular surface. *Exp Eye Res*. 2022;218:109007. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109007>.
19. Singh J, Shan X, Mahajan A, Herrmann M, Schauer C, Knopf J, Muñoz LE. Induction of Ocular Surface Inflammation and Collection of Involved Tissues. *J Vis Exp*. 2022;(186). <https://doi.org/10.3791/63890>.
20. DeMaio A, Mehrotra S, Sambamurti K, Husain S. The role of the adaptive immune system and T cell dysfunction in neurodegenerative diseases. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):251. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02605-9>.
21. Nabe T, Matsuda M. Anti-inflammatory Strategies by Focusing on the Particularity of Ocular Immunity. *Yakugaku Zasshi*. 2021;141(12):1327–1332. <https://doi.org/10.1248/yakushi.21-00158-3>.
22. Luo F, Wen Y, Zhao L, Su S, Zhao Y, Lei W, Li Z. Chlamydia trachomatis induces lncRNA MIAT upregulation to regulate mitochondria-mediated host cell apoptosis and chlamydial development. *J Cell Mol Med*. 2022;26(1):163–177. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17069>.
23. Mahmoud RY, Stones DH, Li W, Emara M, El-Domany RA, Wang D et al. The Multivalent Adhesion Molecule SSO1327 plays a key role in Shigella sonnei pathogenesis. *Mol Microbiol*. 2016;99(4):658–673. <https://doi.org/10.1111/mmi.13255>.
24. 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>.
25. Driscoll JP, Yadav AS, Shah NR. Role of Glucuronidation and P450 Oxidation in the Bioactivation of Bromfenac. *Chem Res Toxicol*. 2018;31(4):223–230. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00293>.
26. Raia L, Zafrani L. Endothelial Activation and Microcirculatory Disorders in Sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:907992. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.907992>.
27. Coluccia M. Cyclooxygenase and Cancer: Fundamental Molecular Investigations. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12342. <https://doi.org/10.3390/ijms241512342>.
28. Titiyal JS, Thangavel R, Kaur M, Venkatesh P, Velpandian T, Sinha R. Comparative evaluation of once-daily and twice-daily dosing of topical bromfenac 0.09%: aqueous pharmacokinetics and clinical efficacy study. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(9):1115–1121. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000589>.
29. Lima TB, Ribeiro AP, Conceição LF, Bandarra M, Manrique WG, Laus JL. Ketorolac eye drops reduce inflammation and delay re-epithelialization in response to corneal alkali burn in rabbits, without affecting iNOS or MMP-9. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(2):67–72. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20150019>.
30. Dang DH, Riaz KM, Karamichos D. Treatment of Non-Infectious Corneal Injury: Review of Diagnostic Agents, Therapeutic Medications, and Future Targets. *Drugs*. 2022;82(2):145–167. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01660-5>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Contribution of authors: the authors made equal contributions to the writing of the article.

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:

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; 11a, 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; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; privezentseva.galya@mail.ru

Клинический случай манифестации токсического кератита на фоне интоксикации витамином А

М.Н. Нарбут¹, <https://orcid.org/0000-0002-2931-0796>, doctornarbut@gmail.com

З.В. Сурнина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

М.В. Мажаровская², <https://orcid.org/0000-0001-6006-0142>, cdelmar@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Витамины являются группой органических соединений, необходимых для жизнеобеспечения и функционирования организма. Они участвуют в гуморальной регуляции, выполняют ферментативную и каталитическую функции, их недостаток в организме может приводить к развитию серьезных жизнеугрожающих заболеваний. Однако переизбыток витаминов также небезопасен для человека. Так, в частности, гипervитаминоз А может повлечь развитие токсического кератита. Гипervитаминоз А может возникнуть при употреблении больших доз ретиноидов, которые хорошо усваиваются и медленно выводятся; к гипervитаминозу может привести как одномоментное употребление большого количества витамина А, так и длительный прием сравнительно умеренных доз. При хронической передозировке указанным витамином могут наблюдаться кожный зуд, дерматит, нарушение пигментации кожи, сухость слизистых оболочек рта и конъюнктивы глаза, выпадение волос, повышенная ломкость ногтей, носовые кровотечения, разрушение костной и хрящевой тканей, токсический гепатит, а в тяжелых случаях – кома. Для лечения ряда дерматозов (акне) врачи нередко используют витамин А, при этом кумулятивные дозы препаратов могут быть значительно выше допустимых. В данной статье представлен редкий клинический случай манифестации токсического кератита на фоне приема витамина А в дозировках, превышающих терапевтические. Пациентке удалось восстановить целостность роговицы и вылечить кератит на фоне длительных местных инстилляций капель, в т. ч. таурина.

Ключевые слова: переизбыток витаминов, целостность роговицы, конфокальная микроскопия роговицы, инстилляционная терапия, таурин

Для цитирования: Нарбут МН, Сурнина ЗВ, Мажаровская МВ. Клинический случай манифестации токсического кератита на фоне интоксикации витамином А. *Медицинский совет*. 2024;18(13):197–202. <https://doi.org/10.21518/ms2024-341>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of manifestation of toxic keratitis with vitamin A intoxication

Maria N. Narbut¹, <https://orcid.org/0000-0002-2931-0796>, doctornarbut@gmail.com

Zoya V. Surnina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

Maryana V. Mozharovskaya², <https://orcid.org/0000-0001-6006-0142>, cdelmar@mail.ru

¹ Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Vitamins are a group of organic compounds that are required to support life and perform biological functions of a living organism. They participate in humoral regulation, perform enzymatic and catalytic functions, their deficiency can result in the development of serious life-threatening diseases. However, taking too much of some vitamins can also be dangerous for a human. In particular, hypervitaminosis A can lead to the development of toxic keratitis. Hypervitaminosis A can arise after consumption of large doses of retinoids, which are efficiently absorbed and slowly excreted; hypervitaminosis can result from both one-time use of large amounts of vitamin A and long-term use of relatively moderate doses. Chronic overdose of this vitamin may cause skin itching, dermatitis, skin pigmentation disorders, dry oral and conjunctiva mucous membranes, hair loss, increased brittleness of nails, nosebleeds, destruction of bone and cartilage tissue, toxic hepatitis, and coma in severe cases. Doctors often use vitamin A to treat some dermatoses (acne), while the cumulative doses of drugs can be significantly higher than the allowed ones. This article presents a rare clinical case of manifestation of toxic keratitis in a patient receiving vitamin A at doses exceeding therapeutic ones. The patient managed to restore the integrity of the cornea and get rid of keratitis while receiving long-term local instillations of drops, including taurine.

Keywords: excess vitamins, corneal integrity, corneal confocal microscopy, drop instillation, taurine

For citation: Narbut MN, Surnina ZV, Mozharovskaya MV. Clinical case of manifestation of toxic keratitis with vitamin A intoxication. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):197–202. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-341>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Витамины – группа органических соединений, химическая природа которых весьма разнообразна. Для жизнеобеспечения и адекватного функционирования организма необходимо экзогенное поступление достаточного количества витаминов. Витамины участвуют в гуморальной регуляции, могут выполнять каталитическую и ферментативную функцию [1–5]. Первым витамином, открытым учеными, считается витамин А, который был обнаружен в 1913 г. исследователями из Йельского университета в США [6]. Витамин А можно отнести к одному из основных регуляторов иммунного ответа, нельзя переоценить его влияние на процесс деления и дифференцировки эпителиальных клеток слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, глаз и др. При развитии наследственного пигментного ретинита с появлением гемералопии витамин А играет ключевую роль, давая возможность замедлить прогрессирующее снижение зрения [7, 8]. Под термином «витамин А» следует понимать две группы жирорастворимых биологически активных веществ: ретиноиды (содержатся в продуктах животного происхождения) и каратиноиды, т.н. провитамины (содержатся в растительных продуктах). Каратиноиды превращаются в витамин А по мере необходимости, а ретиноиды обладают прямой витаминной активностью [9–13].

Недостаток витаминов может приводить к серьезным заболеваниям организма, однако избыток также крайне небезопасен для человеческого организма [14–16]. Так, эксперименты, выполненные на моделях животных (беременные крысы), показали, что гипервитаминоз А у плода может приводить к таким серьезным заболеваниям органа зрения, как анофтальм, микрофтальм, экзофтальм, катаракта и ряд других заболеваний [17–19]. Учеными из Великобритании описан случай гипервитаминоза А у беременной женщины, при этом родившаяся девочка имела ряд выраженных патологий органа зрения, таких как неправильная форма роговицы, радужки и хрусталика, изменения напоминали песочные часы, или т.н. бычий глаз [20].

Гипервитаминоз А может возникнуть при употреблении больших доз ретиноидов, которые хорошо усваиваются и медленно выводятся; к гипервитаминозу может привести как одномоментное употребление большого количества витамина А, так и длительный прием сравнительно умеренных доз. При хронической передозировке указанным витамином могут наблюдаться кожный зуд, дерматит, нарушение пигментации кожи, сухость слизистых оболочек рта и конъюнктивы глаза, выпадение волос, повышенная ломкость ногтей, носовые кровотечения, разрушение костной и хрящевой ткани, токсический гепатит, а в тяжелых случаях – кома [21–23].

Однако витамин А и его аналоги стали легкодоступными. Высокие дозы витамина применяют при развитии дефицита витамина А, для лечения акне и ряда других дерматозов, также зачастую витаминные препараты используют в качестве добавок к пище. В литературе прямо указаны случаи повреждения органа зрения после приема витамина А в дозах, превышающих терапевтические [24–26].

Таурин, являясь метаболическим средством, стимулирует процессы регенерации и репарации роговицы. Как серосодержащая аминокислота, препарат способствует нормализации функции клеточных мембран, улучшению энергетических и обменных процессов. Таурин используют при развитии дистрофии роговицы, различных травмах роговицы и разных видах катаракт. В нашем случае мы использовали препарат в комплексном лечении токсического кератита, развившегося на фоне интоксикации витамином А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В статье приведен клинический случай интоксикации, а именно токсического поражения роговицы при гипервитаминозе А. Витамин А пациенткой использовался по следующей схеме: 16 мг – 24 дня, далее 24 мг – 212 дней, далее 32 мг – 58 дней, далее 24 мг – 30 дней, далее 32 мг – 94 дня, далее 16 мг – 30 дней, далее 8 мг – 15 дней.

Итоговая кумулятивная доза: 14 500 мг, или 264 мг/кг, что значительно превышает допустимую дозу препарата [27–29]. Такое превышение допустимой дозы может быть объяснено длительным периодом приема препарата, что и привело к системным нарушениям в организме. В результате длительной терапии пациентка обратилась с жалобами к офтальмологу. В течение всего периода проводимого лечения пациентку беспокоили жалобы на сухость в глазах, дискомфорт, ощущение «песка в глазах». Врачами-офтальмологами данные жалобы были расценены как признаки хронического блефарита, синдрома сухого глаза, а также аллергического кератоконъюнктивита. Была назначена соответствующая указанным нозологиям терапия (слезозаместительная и IPL-терапия), без положительной динамики.

По результатам осмотра данные рефрактометрии:

OD: sph -7,25 cyl -0,75 ax 7° = 1,0,

OS: sph -6,75 cyl -0,75 ax 140° = 1,0.

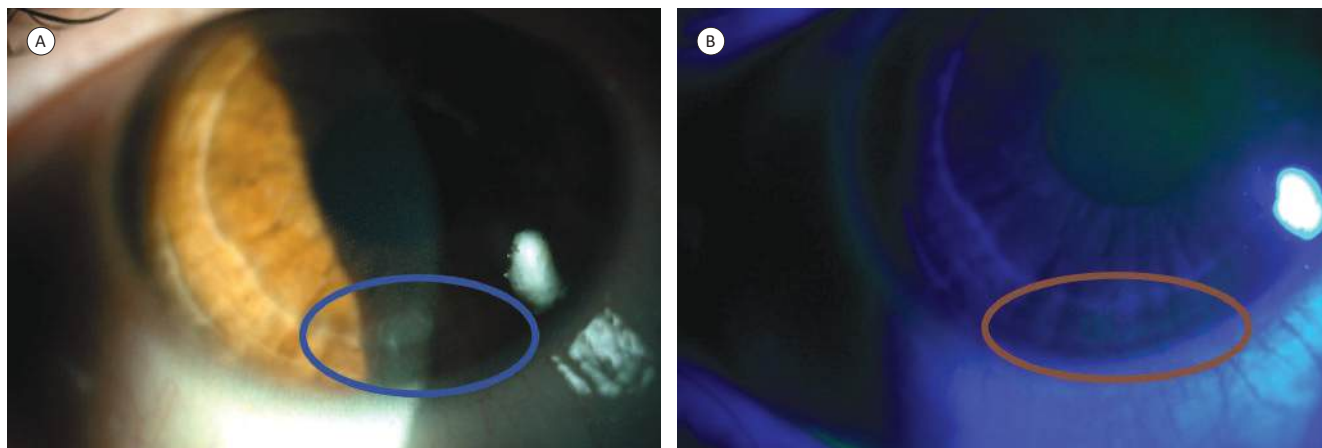
Данные кератометрии:

OD: рефракция роговицы 41,87/42,37–0,5, радиус кривизны 8,01, ось 176°; OS: рефракция роговицы 41,75/42,75–1,0, радиус кривизны 7,99, ось 157°.

Статус роговицы и конъюнктивы при биомикроскопии: OU – инъекция и множественные фолликулы конъюнктивы,

● **Рисунок 1.** Фотография переднего отдела глаза

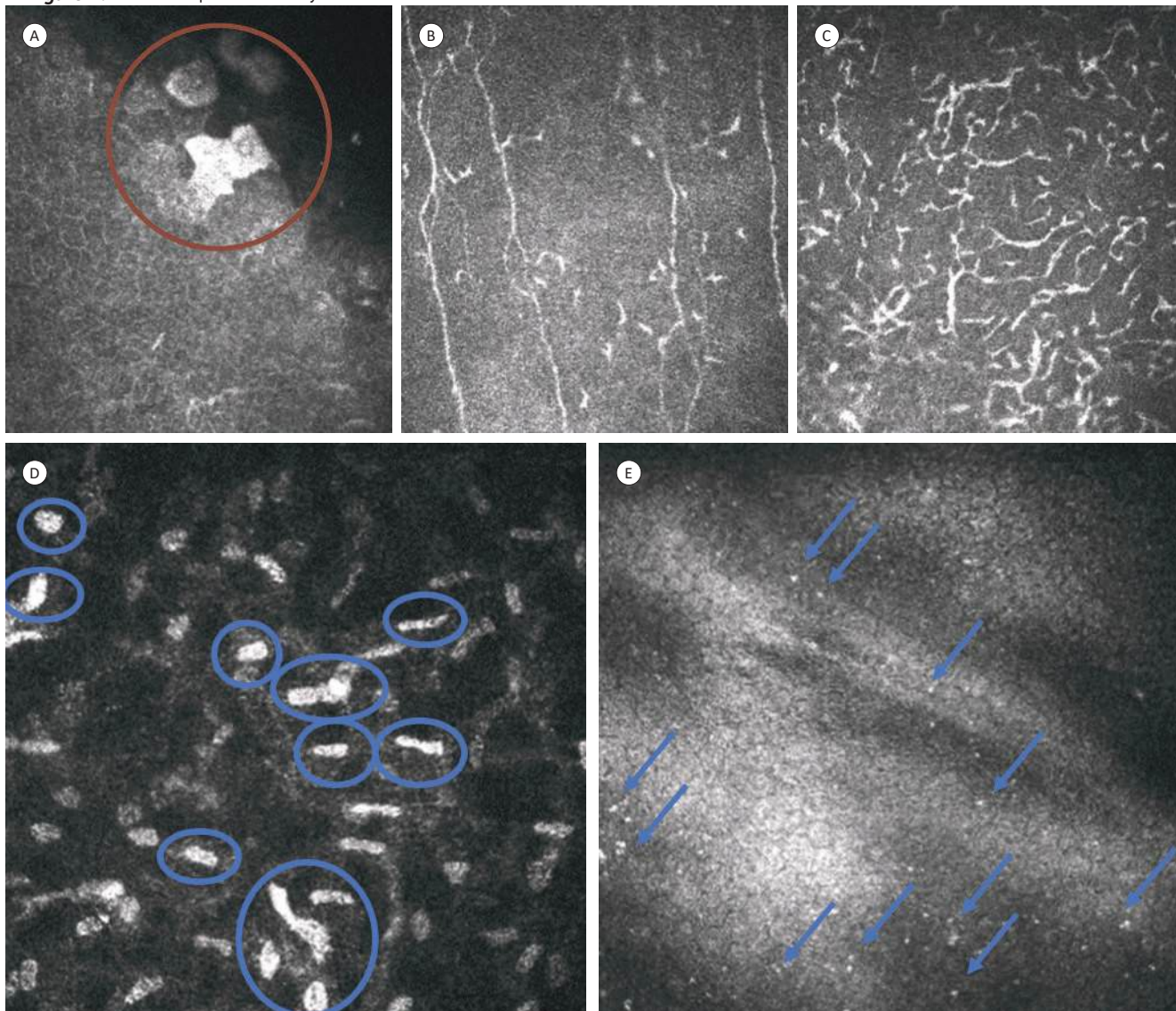
● **Figure 1.** Photo of the anterior eye segment



А. Голубым овалом выделены изменения роговицы, визуализируем участки неравномерного эпителия, облаковидное помутнение, захватывающее эпителий, боуменову мембрану и верхние слои стромы; В. Окрашенная флюоресцеином роговица. В коричневом овале выделены изменения роговицы

● **Рисунок 2.** Эпителиальный слой роговицы

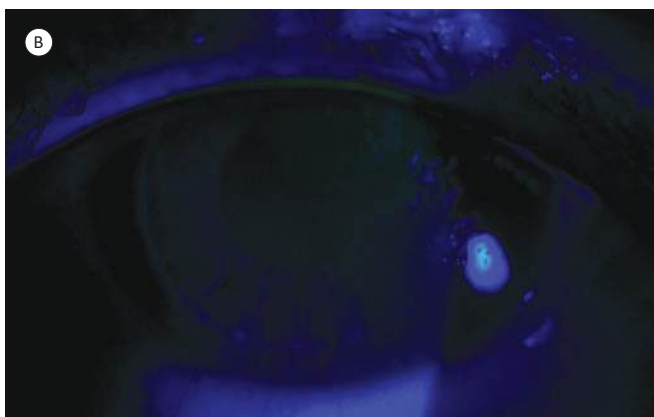
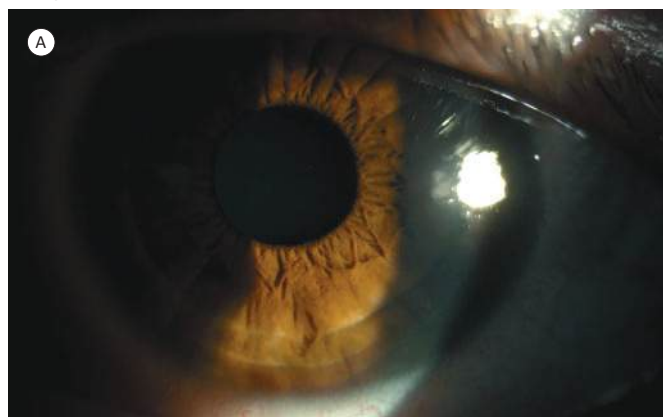
● **Figure 2.** Corneal epithelium layer



А. Измененные по форме и размеру эпителиоциты обведены коричневым овалом; В. Нервные волокна роговицы. Вытянутые, однонаправленные белые тяжи на темном фоне, рядом с нервами воспалительные макрофаги в виде отростков; С. Субэпителиальный слой роговицы. Множественные макрофаги с длинными отростками, значительно увеличенные в диаметре; D. Строма роговицы. Активированные ядра кератоцитов выделены голубыми овалами; Е. Эндотелий роговицы. Множественные мелкие округлые депозиты, обозначены стрелками

● **Рисунок 3.** Фотография переднего отдела глаза

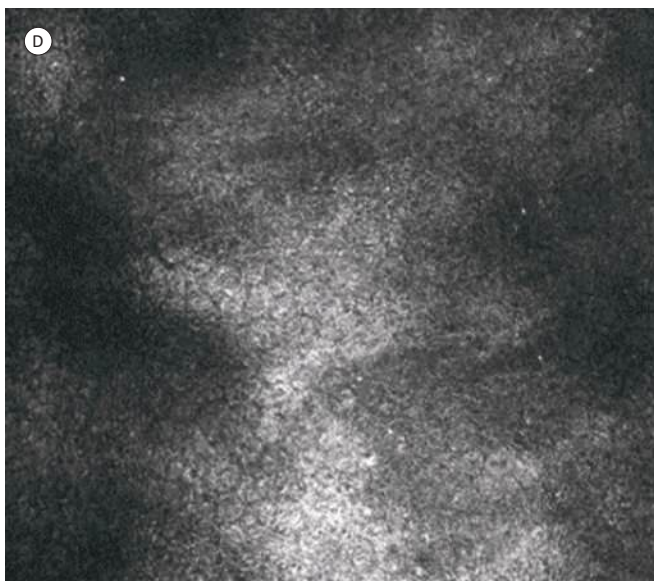
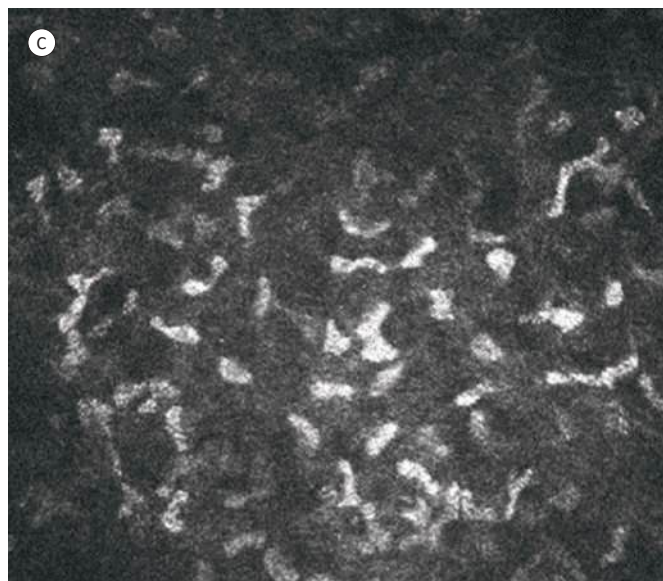
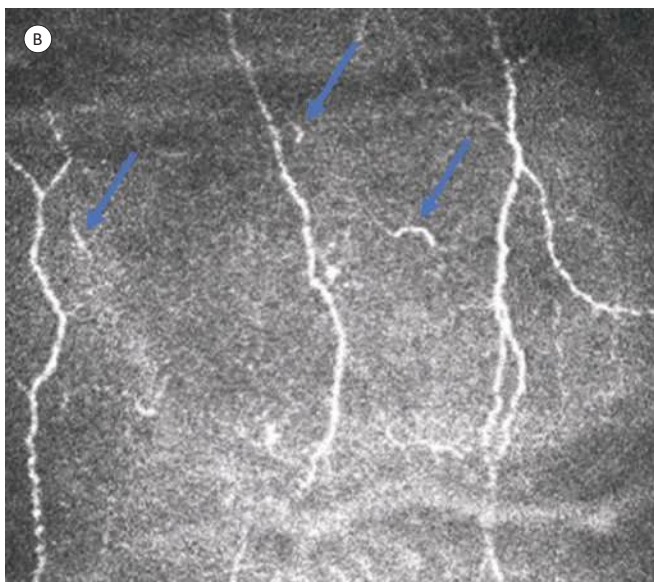
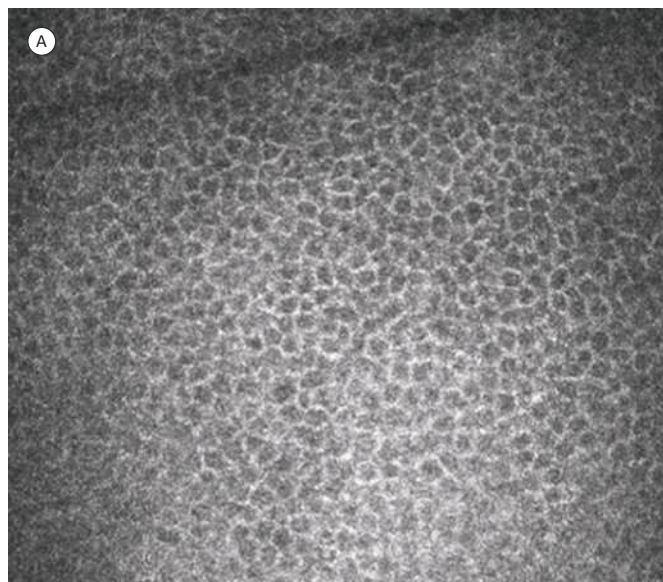
● **Figure 3.** Photo of the anterior eye segment



A. Признаки кератита отсутствуют. 3 мес. от начала терапии; B. Окрашенная флюоресцеином роговица. Признаков прокрашивания измененных отделов роговицы нет. 3 мес. от начала терапии

● **Рисунок 4.** Эпителиальный слой роговицы

● **Figure 4.** Corneal epithelium layer



A. Отсутствие выраженного полиморфизма и полимегатизма клеток эпителия. 3 мес. от начала терапии; B. Нервные волокна роговицы. Вытянутые, однонаправленные белые тяжи на темном фоне, рядом с нервами воспалительные макрофаги в виде отростков. Количество макрофагов значительно уменьшилось на фоне проводимой терапии. Синими стрелками обозначены единичные макрофаги. 3 мес. от начала терапии; C. Средняя строма роговицы. Кератоциты явно не изменены. 3 мес. от начала терапии; D. Эндотелий роговицы. Количество депозитов уменьшилось на фоне проводимой терапии. 3 мес. от начала терапии

эпителиопатия в нижней трети и по лимбу, при окрашивании флюоресцеином четко определен дефект в нижней трети роговицы (рис. 1), обтурация мейбомиевых желез.

Данные сканирующей кератотопографии роговицы: Pachymetry (min), um: OD 475, OS 487.

Данные конфокальной микроскопии роговицы: в переднем эпителиальном слое имеет место полиморфизм и полимегацитизм клеток, у части клеток границы ступеньки, имеются признаки локального отека тканей. Нервные волокна роговицы выражено не изменены, имеют однонаправленный ход, вытянуты. Субэпителиально отложение депозитов неизвестной этиологии. Обращает на себя внимание значительное увеличение макрофагов, отростки длинные и очень широкие в диаметре, что характеризует наличие выраженной воспалительной реакции. В строме роговицы ядра кератоцитов гиперрефлективны, признаки локального отека стромы, на эндотелии также определяются депозиты неизвестной этиологии (рис. 2).

На основании проведенных исследований и подробного сбора анамнеза был предварительно установлен диагноз «токсический кератит на фоне интоксикации витамином А».

Пациентке была назначена следующая терапевтическая схема лечения на фоне полной отмены приема витамина А: таурин 4%, капли глазные 3 раза в день, дексаметазон 4 раза в день 7 дней, затем 3 раза в день 4 дня, затем 2 раза в день 3 дня, сульфатированный гликозаминогликан 3 раза в день длительно. Также было рекомендовано воздержаться от ношения контактных линз. На терапии наблюдалась положительная динамика в виде снижения светочувствительности, болезненности и сухости глаз. К используемой терапии через 2 нед. дополнительно добавлены увлажнительные капли для глаз, а также декспантенол утром и гепарин натрия на ночь.

В течение месяца удалось уменьшить дискомфорт и сухость глаз, снизить явления токсического кератита, было принято решение оставить следующие препараты: таурин 2 раза в день, сульфатированный гликозаминогликан 2 раза в день, декспантенол 1 раз утром.

На протяжении нескольких месяцев положительную динамику удалось стабилизировать как по данным офтальмоскопии, так и по результатам конфокальной микроскопии роговицы (рис. 3, 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье представлен клинический случай системного использования витамина А в дозах, значительно превышающих терапевтические. Изменения роговицы по типу кератопатии при таком применении указанного витамина встречаются нечасто, маскируясь под различные варианты течения сухого глаза, мейбомиты и другие заболевания переднего отрезка глаза [24–26]. Дерматологи активно применяют витамин А в своей практике, не задумываясь о серьезных последствиях интоксикации препаратом. В свою очередь, пациенты удовлетворены результатами лечения, позволяющего снизить проявления таких дерматозов, как акне. Врачам смежных специальностей необходимо быть аккуратнее и настороженнее в назначениях препаратов, превышающих разрешенную терапевтическую дозировку, врачам-офтальмологам в свою очередь – внимательнее собирать анамнез у пациентов, проходящих лечение у дерматологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение препаратов витамина А, превышающих терапевтические дозы, может приводить к развитию токсического кератита.
2. Лазерная конфокальная микроскопия может быть использована в качестве метода мониторинга процесса развития кератита, ассоциированного с гипервитаминозом А.
3. Кератит, вызванный токсическим влиянием витамина А, может быть обратимым при правильно подобранной схеме терапевтического лечения.



Поступила / Received 05.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2024
Принята в печать / Accepted 12.08.2024

Список литературы / References

1. Ross AC. Vitamin A and retinoids. In: Shils M (ed.). *Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999, pp. 305–327.
2. Meyer S, Gortner L; NeoVitaA Trial Investigators. Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2014;105(3):182–188. <https://doi.org/10.1159/000357212>.
3. Орлова СВ, Никитина ЕА, Карушина ЛИ, Пигарева ЮА, Пронина ОЕ. Витамин А: позиция диетолога. *Медицинский алфавит*. 2020;21(4):49–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-49-57>.
4. Orlova SV, Nikitina EA, Karushina LI, Pigareva YuA, Pronina OE. Vitamin A: position of a nutritionist. *Medical Alphabet*. 2020;21(4):49–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-21-49-57>.
5. Harrison EH. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(1):70–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.06.002>.
6. Обрубов СА, Хамнагдаева НВ, Семенова ЛЮ. Витамин А, его предшественники и производные: функционирование зрительной системы и ремоделирование склеры глаза. *Российская детская офтальмология*. 2016;(4):40–47. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article/vitamin-a-ego-predshestvenniki-i-proizvodnye-funktsionirovanie-zritel-noy-sistem>.
7. Oburovov SA, Khamnagdaeva NV, Semyonova LY. Vitamin A, its precursors and derivatives: the functioning of the visual system and the remodeling of the sclera of the eye. *Russian Ophthalmology of Children*. 2016;(4):40–47. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article/vitamin-a-ego-predshestvenniki-i-proizvodnye-funktsionirovanie-zritel-noy-sistem>.
8. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, Willett W. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(6):761–772. <https://doi.org/10.1001/archophth.1993.01090060049022>.
9. Sibulesky L, Hayes KC, Pronczuk A, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. Safety of <7500 RE (<25000 IU) vitamin A daily in adults with retinitis pigmentosa. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(4):656–663. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.4.656>.
10. Raghuvuor TS, Zackula R. Strategies to Prevent Severe Retinopathy of Prematurity: A 2020 Update and Meta-analysis. *Neoreviews*. 2020;21(4):e249–e263. <https://doi.org/10.1542/neo.21-4-e249>.
11. Amann PM, Eichmuller SB, Schmidt J, Bazhin AV. Regulation of gene expression by retinoids. *Curr Med Chem*. 2011;18(9):1405–1412. <https://doi.org/10.2174/092986711795029618>.
12. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín MP, Cabezueto MT, Torres L et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*. 2018;10(9):1132. <https://doi.org/10.3390/nu10091132>.
13. Miller AP, Coronel J, Amengual J. The role of β -carotene and vitamin A in atherogenesis: Evidences from preclinical and clinical studies. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(11):158635. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158635>.

12. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD008666. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
13. Ford KL, Jorgenson DJ, Landry EJ, Whiting SJ. Vitamin and mineral supplement use in medically complex, community-living, older adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44(4):450–453. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0515>.
14. Blumberg JB, Bailey RL, Sesso HD, Ulrich CM. The Evolving Role of Multivitamin/Multimineral Supplement Use among Adults in the Age of Personalized Nutrition. *Nutrients.* 2018;22(10(2):248. <https://doi.org/10.3390/nu10020248>.
15. Sebastian RS, Cleveland LE, Goldman JD, Moshfegh AJ. Older adults who use vitamin/mineral supplements differ from nonusers in nutrient intake adequacy and dietary attitudes. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(8):1322–1332. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2007.05.010>.
16. Padmanabhan R, Singh G, Singh S. Malformations of the eye resulting from maternal hypervitaminosis A during gestation in the rat. *Acta Anat (Basel).* 1981;110(4):291–298. <https://doi.org/10.1159/000145439>.
17. Rizk K. A case of keratomalacia cured by penicillin and vitamin A. *Br J Ophthalmol.* 1948;32(7):416–419. <https://doi.org/10.1136/bjo.32.7416>.
18. Evans K, Hickey-Dwyer MU. Cleft anterior segment with maternal hypervitaminosis A. *Br J Ophthalmol.* 1991;75(11):691–692. <https://doi.org/10.1136/bjo.75.11.691>.
19. Teratology Society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratology.* 1987;35(2):269–275. <https://doi.org/10.1002/tera.1420350215>.
20. Rohde CM, DeLuca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. *J Nutr.* 2003;133(3):777–783. <https://doi.org/10.1093/jn/133.3.777>.
21. Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res.* 2001;16(10):1899–1905. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.10.1899>.
22. Tan MG, Worley B, Kim WB, Ten Hove M, Beecker J. Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):163–172. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00485-z>.
23. Wu AM, Huang CQ, Lin ZK, Tian NF, Ni WF, Wang XY et al. The relationship between vitamin A and risk of fracture: meta-analysis of prospective studies. *J Bone Miner Res.* 2014;29(9):2032–2039. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2237>.
24. Fraunfelder FT, LaBraico JM, Meyer SM. Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. *Am J Ophthalmol.* 1985;100(4):534–537. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(85\)90676-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(85)90676-2).
25. Lamberg O, Strome A, Jones F, Mlecsek J, Jarocki A, Troost JP, Helfrich Y. Ocular side effects of systemic isotretinoin – a systematic review and summary of case reports. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2213364. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2213364>.
26. Lerman S. Ocular side effects of accutane therapy. *Lens Eye Toxic Res.* 1992;9(3-4):429–438. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1301795>.
27. Баткаев ЭА, Молодова ЮС. Акнекутан в терапии акне: новая схема низких доз. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(2):8490. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/2/031997-28492014215>.
28. Баткаев А, Молодова Л. Using Aknekutan in acne therapy: a new low-dose scheme. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2014;12(2):8490. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/2/031997-28492014215>.
28. Устинов МВ, Сирмайс НС. Акнекутан – интересные случаи в повседневной практике. *РМЖ.* 2013;(22):1100. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Aknekutan_interesnye_sluchai_v_povsednevnoy_praktike.
29. Устинов МВ, Сирмайс НС. Acnecutane – interesting cases in everyday practice. *RMJ.* 2013;22:1100. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Aknekutan_interesnye_sluchai_v_povsednevnoy_praktike.
29. Самцов АВ, Стаценко АВ, Горбунов ЮГ, Волкова СВ, Хайрутдинов ВР. Вопросы эффективности и безопасности применения «Акнекутана» в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;87(2):58–60. <https://doi.org/10.25208/vdv999>.
- Samtsov AV, Statsenko AV, Gorbunov YG, Volkova SV, Khayrutdinov VR. Issues of effectiveness and safety of using "Acnecutan" in acne therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011;87(2):58–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv999>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **З.В. Сурнина, М.Н. Нарбут**
 Концепция и дизайн исследования – **З.В. Сурнина, М.Н. Нарбут, М.В. Можаровская**
 Написание текста – **З.В. Сурнина, М.Н. Нарбут**
 Сбор и обработка материала – **М.Н. Нарбут, М.В. Можаровская**
 Обзор литературы – **З.С. Сурнина**
 Анализ материала – **З.В. Сурнина, М.Н. Нарбут, М.В. Можаровская**
 Редактирование – **З.С. Сурнина**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **З.В. Сурнина, М.Н. Нарбут**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Zoya V. Surnina, Maria N. Narbut**
 Study concept and design – **Zoya V. Surnina, Maria N. Narbut, Maryana V. Mozharovskaya**
 Text development – **Zoya V. Surnina, Maria N. Narbut**
 Collection and processing of material – **Maria N. Narbut, Maryana V. Mozharovskaya**
 Literature review – **Zoya V. Surnina**
 Material analysis – **Zoya V. Surnina, Maria N. Narbut, Maryana V. Mozharovskaya**
 Editing – **Zoya V. Surnina**
 Approval of the final version of the article – **Zoya V. Surnina, Maria N. Narbut**

Информация об авторах:

Нарбут Мария Николаевна, младший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; doctornarbut@gmail.com
Сурнина Зоя Васильевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; medzoe@yandex.ru
Можаровская Марьяна Вячеславовна, к.м.н., ассистент кафедры глазных болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; cdelmar@mail.ru

Information about the authors:

Maria N. Narbut, Senior Researcher, Department of Pathology of the Optical Media, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; doctornarbut@gmail.com
Zoya V. Surnina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pathology of the Optical Media, Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; medzoe@yandex.ru
Maryana V. Mozharovskaya, Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; cdelmar@mail.ru

Особенности воспалительного поражения глаз при аутоиммунных ревматических заболеваниях (клинические наблюдения)

И.Ю. Разумова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>, torazumova@gmail.com

З.В. Сурнина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

А.А. Годзенко², <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>, alla1106@mail.ru

Л.М. Агаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9239-9156>, lalovski.med@gmail.com

Ю.Н. Юсеф^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>, info@eyeacademy.ru

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ) представляют собой широкий спектр генетических и негенетических клинически разнородных воспалительных заболеваний, характеризующихся сочетанием процессов аутовоспаления и аутоиммунитета. В большинстве случаев эти заболевания сопровождаются внесуставными проявлениями, самыми частыми из которых являются воспалительные заболевания органа зрения, которые могут возникнуть в течение нескольких лет после постановки диагноза основного системного заболевания, а в некоторых случаях РЗ могут дебютировать глазной патологией. В статье приведены клинические примеры, демонстрирующие особенности поражения глаз при некоторых ревматических заболеваниях, таких как хронический рецидивирующий передний увеит, ассоциированный с анкилозирующим спондилоартритом (СпА), хронический рецидивирующий склерит, эписклерит, склеромалия и острый передний увеит при ревматоидном артрите (РА), гранулематозное образование склеры с изъязвлением при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) (гранулематоз Вегенера), верифицированные в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Описанные состояния успешно купировались местным применением глюкокортикостероидов (ГКС) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в виде инстилляций, введением парабульбарных инъекций ГКС, а также системным применением НПВП. В случае ГПА дополнительно проводилась системная терапия ГКС и цитостатиками. Знание глазных симптомов играет важную роль в диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а также в назначении корректной и своевременной терапии с участием специалистов разного профиля, в первую очередь офтальмологов и ревматологов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органа зрения, аутовоспаление, аутоиммунитет, ревматические заболевания, системное заболевание

Для цитирования: Разумова ИЮ, Сурнина ЗВ, Годзенко АА, Агаева ЛМ, Юсеф ЮН. Особенности воспалительного поражения глаз при аутоиммунных ревматических заболеваниях (клинические наблюдения). *Медицинский совет*. 2024;18(13):203–208. <https://doi.org/10.21518/ms2024-313>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of inflammatory eye damage in autoimmune rheumatic diseases (clinical observations)

Irina Yu. Razumova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>, torazumova@gmail.com

Zoya V. Surnina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, medzoe@yandex.ru

Alla A. Godzenko², <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>, alla1106@mail.ru

Lala M. Agaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-9239-9156>, lalovski.med@gmail.com

Yusef N. Yusef^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>, info@eyeacademy.ru

¹ Krasnov Research Institute of Eye Disease; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Immuno-inflammatory rheumatic diseases (RD) represent a wide range of genetic and non-genetic clinically heterogeneous inflammatory diseases characterized by a combination of autoinflammatory and autoimmune and autoimmune processes. In most cases, these diseases are accompanied by extra-articular manifestations, the most common of which are inflammatory diseases of the eye o, which can occur within a few years after the diagnosis of the underlying systemic disease, and in some cases, RD may debut with ocular pathology. The article presents clinical examples demonstrating the features of eye damage in some rheumatic diseases, such as spondyloarthritis-associated chronic anterior uveitis (SpA), chronic recurrent scleritis, episcleritis, scleromalacia and acute anterior uveitis in rheumatoid arthritis (RA), granulomatous scleral inflammatory masses with ulceration in granulomatosis with polyangiitis (HPA) (Wegener's granulomatosis), verified in the Federal State Budgetary Research University named after V.A. Nasonova. The described conditions were successfully treated by instillations of glucocorticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), parabolbar injections of corticosteroids, as well as the systemic use of NSAIDs. In the case of HPA, systemic therapy with corticosteroids and cytostatics was additionally performed. Knowledge of eye symptoms plays an important role in the diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases, as well as in prescribing correct and timely therapy with the multidisciplinary approach.

Keywords: inflammatory eye diseases, autoinflammation, autoimmunity, rheumatic diseases, systemic disease

For citation: Razumova IYu, Surnina ZV, Godzenko AA, Agaeva LM, Yusef YuN. Features of inflammatory eye damage in autoimmune rheumatic diseases (clinical observations). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):203–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-313>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания глаз могут свидетельствовать о системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Крайне важно заподозрить и подтвердить эту связь и обеспечить своевременное междисциплинарное лечение. В большинстве случаев для определенного ревматоидного заболевания (РЗ) или группы заболеваний свойственен определенный характер поражения глаз [1–5].

Важно отметить, что РЗ может дебютировать с проявления глазной симптоматики, знание которой помогает в диагностике тех или иных заболеваний.

Так, например, типичным внескелетным проявлением (ВП) анкилозирующего спондилита (АС), относящегося к группе СпА, является острый передний увеит, наблюдаемый в среднем в 20–40% случаев, поражающий поочередно то правый, то левый глаз со склонностью к частому рецидивированию, ассоциированный с антигеном гистосовместимости (HLA-B27) [6–12]. Страдают чаще мужчины в возрасте до 30 лет [12–14]. Заболевания, относящиеся к группе СпА, выявлены практически в 7 раз чаще у пациентов с HLA-B27+, чем у пациентов с HLA-B27 – . При этом особенности клинического течения увеита при СпА с HLA-B27+ и HLA-B27-антигеном схожи с клиникой и течением идиопатического увеита как самостоятельного синдрома, ассоциированного с HLA-B27-антигеном [15–20].

Имуновоспалительный (аутоиммунный) процесс при РА затрагивает преимущественно соединительную ткань. РА является самым частым из хронических воспалительных заболеваний суставов, характерными признаками которого являются эрозивный артрит и системное поражение внутренних органов, приводящие к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни. Глаз является частым внесуставным очагом воспаления у больных РА. Пациенты с диагнозом РА в 30–40% случаев имеют проблемы с глазами. Поражение глаз может

варьировать от более доброкачественных состояний, таких как сухой кератоконъюнктивит и эписклерит, до потенциально угрожающих зрению и главному яблоку заболеваний, таких как склерит и периферический язвенный кератит, увеит [21–25].

К редким ревматическим заболеваниям с 60% поражением органа зрения относится гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (гранулематоз Вегенера) – редкое заболевание неустановленной этиологии с полиорганными поражениями, характеризующееся развитием некротизирующего гранулематозного воспаления и признаками васкулита аутоиммунного генеза, поражающего преимущественно сосуды малого и среднего калибра с вовлечением верхних дыхательных путей, глаз, почек и других органов. ГПА является вторым после РА ревматическим заболеванием, наиболее часто сопровождающимся склеритом, что в 12% случаев может быть первым симптомом ГПА [26–29].

Ниже представлен клинический пример пациента с рецидивирующим течением переднего увеита (ПУ), у которого при обследовании подтвердился анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Ш. 36 лет обратился в НИИГБ им. М.М. Краснова с жалобами на затуманивание зрения, покраснение, слезотечение левого глаза. Из анамнеза стало известно, что в течение 15 лет пациент страдает передним увеитом (ПУ) с дебютом в молодом возрасте (до 30 лет), который протекает в виде острых атак с поражением то правого, то левого глаза продолжительностью около месяца и с повторением обострений примерно 1 раз в год. Атаки увеита хорошо контролировались применением противовоспалительных (НПВП и ГК) и циклоплегических капель, иногда требовались парабульбарные инъекции ГК (бетаметазона дипропионат). При биомикроскопическом исследовании отмечалась смешанная

инъекция левого глазного яблока, запотелость роговицы с множественными точечными преципитатами на эндотелии, выраженная тиндализация влаги передней камеры (++), отек радужной оболочки, задние синехии. Также имели место осложнения рецидивирующего течения увеита: осложненная катаракта, деструктивные изменения в стекловидном теле. Офтальмоскопически изменений со стороны сетчатки и зрительного нерва выявлено не было.

Из анамнеза также выяснилось, что в течение 10–11 лет его беспокоит боль и скованность в поясничном отделе позвоночника, наиболее выраженная в утренние часы. Тем не менее по поводу боли в спине пациент к врачам не обращался.

Совокупность клинической картины острого переднего увеита, данных анамнеза (часто рецидивирующий увеит, продолжающаяся в течение длительного времени боль в спине) позволила заподозрить наличие у пациента ревматического заболевания из группы спондилоартритов. Пациент был направлен на консультацию и дальнейшее обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

При обследовании ревматологом было отмечено изменение осанки: сглаженный поясничный лордоз, усиленный грудной кифоз. При оценке функции позвоночника зафиксировано ограничение подвижности в поясничном и грудном отделах. Изменений периферических суставов не обнаружено. Лабораторное исследование выявило антиген HLA-B27, а также ускорение СОЭ — 30 мм/ч, повышение СРБ — 28 мг/л. На рентгенограмме тазовой области и поясничного отдела позвоночника визуализировались поздние изменения, свойственные анкилозирующему спондилиту (АС): двусторонний сакроилеит III стадии по Келлгрону, квадратизация тел позвонков, единичные синдесмофиты. На основании полученных данных был поставлен диагноз «Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-позитивный, поздняя стадия, с внескелетными проявлениями (ВП) (рецидивирующий увеит), активность высокая, функциональный класс I».

Оценка локализации и течения увеита важна для диагностики АС, который вероятен у пациентов с острым односторонним ПУ с поочередным поражением глаз с дебютом до 30 лет.

У данного пациента с малосимптомным течением спондилита была типичная для АС клиника переднего увеита. При этом обращение с жалобами по поводу увеита предшествовало выявлению спондилита. Характерные клинические проявления и течение увеита позволили предположить, а затем и подтвердить диагноз АС.

Следующий пример демонстрирует сочетание 2 внесуставных проявлений (увеита и воспалительного заболевания кишечника) у пациентки с анкилозирующим спондилитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Больная А. 30 лет обратилась в НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова с жалобами на затуманивание зрения, боль, покраснение глазного яблока, светобоязнь, слезотечение левого глаза. Биомикроскопически наблюдались

выраженная смешанная инъекция левого глазного яблока, множественные мелкие преципитаты на эндотелии роговицы, опалесценция влаги передней камеры (тиндализация 2+), умеренный отек радужной оболочки, сниженная реакция зрачка на свет, прозрачный хрусталик, в стекловидном теле взвесь воспалительных клеток, что подтверждало В-сканирование (в ретролентальном пространстве визуализировалась мелкодисперсная взвесь), офтальмоскопически глазное дно в пределах нормы. Клиническая картина соответствовала острому ПУ левого глаза. Из анамнеза заболевания стало известно, что это не первая атака увеита, ранее воспалительный процесс был на правом глазу. Семейный анамнез не отягощен. Учитывая повторяющиеся эпизоды увеита с поочередным поражением глаз, пациентка была направлена на консультацию и обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. По результатам обследования (МРТ шейного и грудного отделов позвоночника, рентгенография таза и генетический анализ на антигены гистосовместимости 1-го класса) был поставлен диагноз «HLA-B27, ассоциированный АС с внескелетными проявлениями (рецидивирующий увеит)». В последующие 4 года атаки увеита повторялись 1–2 раза в год, попеременно поражая то правый, то левый глаз. Обострения увеита успешно купировались амбулаторно местным применением ГК в виде инстилляций и парабульбарных инъекций, инстилляций циклоплегических и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также системным применением НПВП. Учитывая частые обострения увеита, пациентке был рекомендован длительный прием НПВП в сочетании с сульфасалазином в дозе 2 г/сут. На фоне лечения число обострений сократилось до 1 атаки в 2 года. По прошествии трех лет у пациентки появились жалобы на боль в животе, диспепсические явления. По результатам колоноскопии выявлен язвенный колит (ЯК) с тотальным поражением кишечника. В связи с наличием поражения глаз и кишечника, невозможностью приема НПВП пациентке была назначена терапия препаратом из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) адалимумабом, что позволило достичь ремиссии увеита и ЯК.

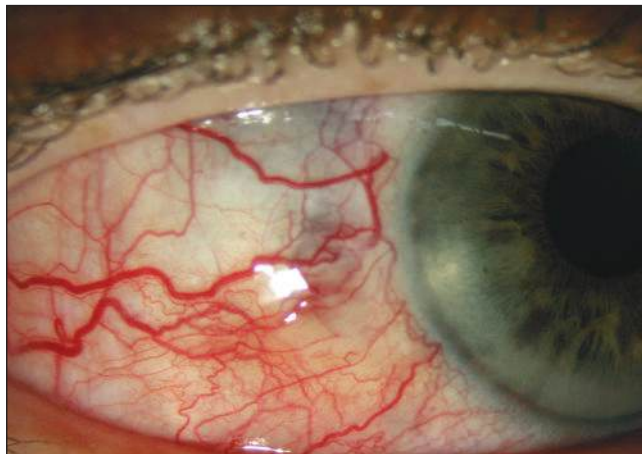
У данной пациентки имелось сочетание двух внескелетных проявлений АС – увеита и ЯК, что является фактором, осложняющим прогноз и затрудняющим лечение. Современная инновационная терапия, воздействующая на ключевые факторы воспаления, способствовала стабилизации состояния.

Следующий пример иллюстрирует сложное поражение глаз при РА, включающее склерит со склеромалией, передний увеит, осложненную катаракту.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка А. 1965 г.р. обратилась в НИИГБ им. М.М. Краснова с жалобами на боль при движении правого глазного яблока, покраснение, затуманивание зрения, светобоязнь, слезотечение правого глаза. Из анамнеза стало известно, что больная наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом РА с 1999 г., по поводу которого получает

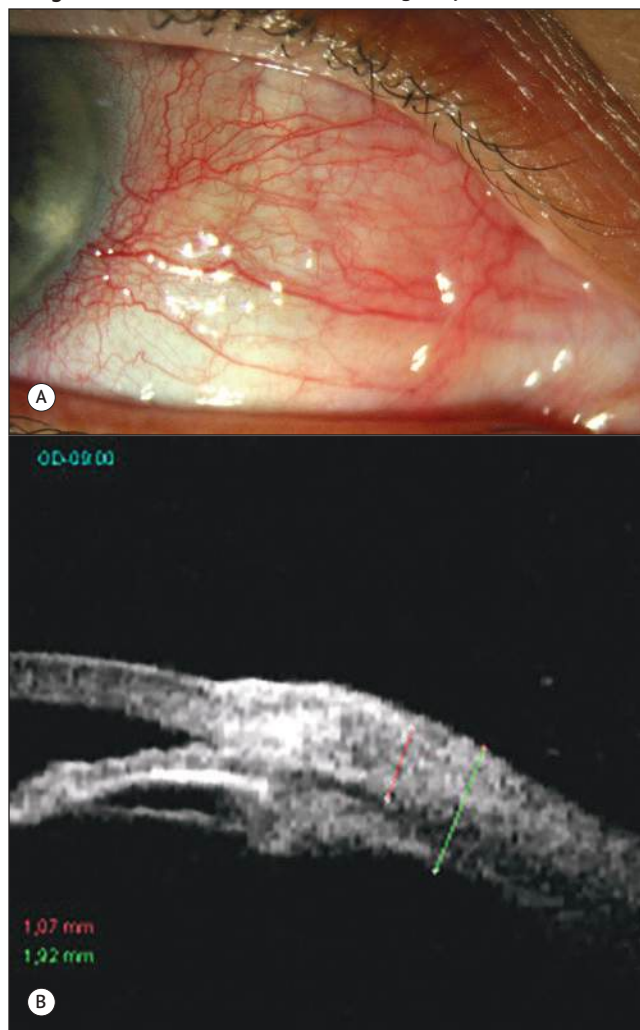
- **Рисунок 1.** Пациентка А. Склерит правого глаза, в наружном углу по медиане 9 ч участок склеромалии
- **Figure 1.** Patient A. Scleritis of the right eye, there is an area of scleromalacia at 9 o'clock in the outer corner



метилпреднизолон в дозе 6 мг ежедневно и НПВП по требованию. В 2007 г. впервыевился склерит правого глаза. В последующем эпизоды склерита неоднократно повторялись. Лечилась амбулаторно, применяя ГК и НПВП в виде глазных капель. Настоящий эпизод глазного воспаления возник на фоне обострения суставного синдрома. На момент осмотра при биомикроскопии были выявлены: смешанная инъекция глазного яблока с участком более выраженной гиперемии и утолщения склеры, отеком конъюнктивы и эписклеры в ниже-назальном сегменте глаза. В верхненаружном сегменте ближе к лимбу визуализировался участок истончения склеры. Также отмечалась запотелость роговицы со свежими преципитатами на эндотелии, тиндализация влаги передней камеры 1+. Радужная оболочка структурная, зрачок правильной формы, реакция на свет живая. Хрусталик с умеренными помутнениями под задней капсулой. В стекловидном теле при В-сканировании выявлено небольшое количество гиперэхогенной взвеси. Глазное дно в пределах возрастной нормы. При ультразвуковой биомикроскопии в верхне-темпоральном квадранте было отмечено уменьшение толщины склеры до 310 мкм, утолщение конъюнктивы с эписклерой и склеры до 760 мкм в нижнем сегменте глазного яблока. Также отмечалось увеличение толщины склеры до 820 мкм в ниже-назальном квадранте (наверху – 430 мкм) и некоторая размытость границы склеры с эписклерой. Также визуализировались гипорефлективные каналы склеральных сосудов-выпускников, в остальных квадрантах толщина склеры сохранялась в пределах нормы. По всему периметру отмечалось диффузное увеличение толщины цилиарного тела (рис. 1, 2А, В).

На основании данных обследования пациентке был поставлен диагноз «Обострение хронического рецидивирующего склерита, склеромалия, острый передний увеит правого глаза, незрелая осложненная катаракта». В результате проведенного лечения (системное и местное применение ГК и НПВП, парабульбарные инъекции бетаметазона) явления склерита и увеита были успешно купированы.

- **Рисунок 2.** Пациентка А. Склерит правого глаза
- **Figure 2.** Patient A. Scleritis of the right eye



А – во внутреннем углу участок утолщения склеры, эписклеры; В – картина ультразвуковой биомикроскопии: утолщение склеры в виде узелков с локальным снижением акустической плотности склеры, утолщение цилиарного тела

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

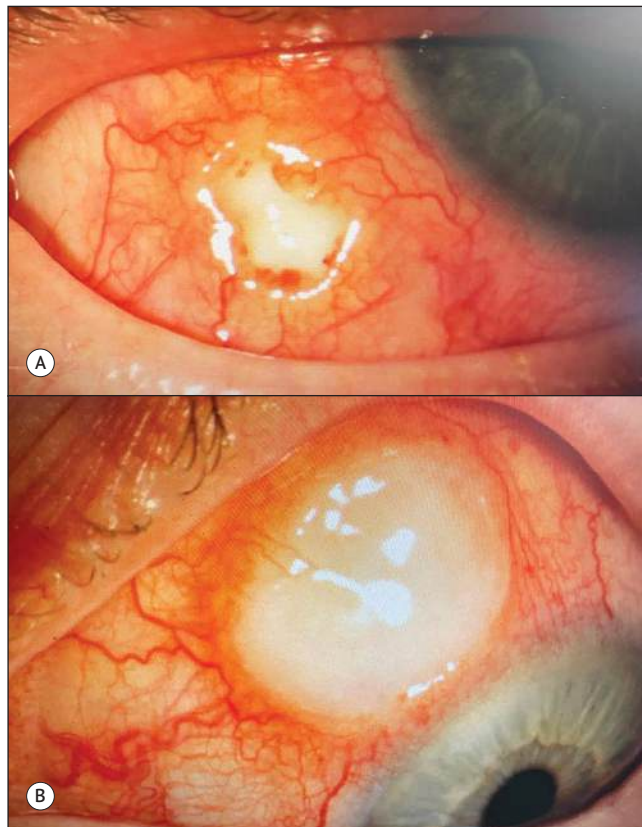
Больная М. 62 лет обратилась в НИИГБ им. М.М. Краснова с жалобами на покраснение обоих глаз и болезненность при движении глазных яблок. При биомикроскопии выявлена выраженная конъюнктивальная инъекция обоих глаз, наличие гранулематозного образования склеры с изъязвлением в наружном сегменте правого глаза и гранулематозного образования в верхнем сегменте левого глаза (рис. 3А, В).

Оптические среды прозрачные, на глазном дне патологических изменений выявлено не было. При сборе анамнеза выяснилось, что за несколько недель до этого пациентка ощущала небольшой дискомфорт в виде заложенности в области переносицы, других жалоб больная не предъявляла.

Скудная клиническая картина и практически отсутствие жалоб затрудняли постановку диагноза, но, учитывая наличие гранул на склеральной оболочке глаз, возникло подозрение на локальный вариант заболевания, относящегося к группе системных васкулитов. В связи

● **Рисунок 3.** Пациентка М. 62 лет с гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)

● **Figure 3.** A 62-year-old patient M. having granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)



А – гранулема склеральной оболочки с изъязвлением в наружном сегменте правого яблока; В – гранулема склеральной оболочки в верхнем сегменте правого глазного яблока

с этим было назначено исследование, направленное на определение антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), которому отводят ключевую роль в постановке диагноза. Положительный результат подтвердил наличие системного васкулита, а в результате последующей консультации ревматолога и дополнительных методов исследования был выставлен диагноз ГПА (гранулематоз Вегенера) и назначено местное и системное лечение с применением цитостатиков и глюкокортикостероидов. Дальнейшее наблюдение и лечение пациентки проводилось по месту жительства.

В вышеописанном случае, кроме гранулематозного поражения склеры обоих глаз и положительного результата теста на определение антинейтрофильных цитоплазматических антител, других признаков АНЦА-ассоциированного заболевания не выявлялось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания глаз могут свидетельствовать о наличии системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Крайне важно заподозрить и подтвердить эту связь. Знание глазных симптомов играет важную роль в диагностике системных РЗ, а также в назначении корректной и своевременной терапии. Ведение системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний глаз требует мультидисциплинарного подхода с участием специалистов разного профиля, в первую очередь офтальмолога и ревматолога.



Поступила / Received 18.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2024

Принята в печать / Accepted 17.07.2024

Список литературы / References

1. Baquero-Ospina P, Paquentín-Jiménez R, Hubbe-Tena C, Concha-Del-Rio LE. Combined Ophthalmology and Rheumatology Evaluation in Systemic Autoimmune Diseases with Ocular Involvement: A Third Level Reference Center in Mexico. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31(5):989–995. <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2079532>.
2. Насонов ЕЛ (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2017. 456 с.
3. Rubartelli A. Autoinflammatory diseases. *Immunol Lett.* 2014;161(2):226–230. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.12.013>.
4. Hedrich CM. Shaping the spectrum – From autoinflammation to autoimmunity. *Clin Immunol.* 2016;165:21–28. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.03.002>.
5. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Давыдова ГА, Решетняк ТМ, Катаргина ЛА, Насонов ЕЛ. Современные представления о терапии увеитов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):428–436. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-428-436>.
6. Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Davydova GA, Reshetnyak TM, Katargina LA, Nasonov EL. Current approaches to treatment of uveitis in immune-mediated inflammatory rheumatic disease. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):428–436. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-428-436>.
7. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(4):337–341. <https://doi.org/10.1097/00002281-200207000-00001>.
8. Guveia EB, Erman D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis "overview". *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(5):742–756. <https://doi.org/10.1590/s0482-50042012000500009>.
9. Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccio F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(7):387–404. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00625-y>.
10. Tang M, Inman RD. Recent advances on the role of cytotoxic T lymphocytes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Semin Immunopathol.* 2021;43(2):255–264. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00846-z>.
11. Разумова ИЮ, Годзенко АА. Болезнь Бехчета и увеит. *Вестник офтальмологии.* 2021;137(5):130–137. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051130>.
12. Razumova IYu, Godzenko AA. Behçet's disease and uveitis. *Vestnik Oftalmologii.* 2021;137(5):130–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051130>.
13. Wilbrink R, Spoorenberg A, Verstappen GMPJ, Kroese FGM. B Cell Involvement in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13325. <https://doi.org/10.3390/ijms222413325>.
14. Yu Z, Hong X, Zhang X, Zheng F, Liu F, Xu H et al. Global Proteomic Analyses Reveals Abnormal Immune Regulation in Patients With New Onset Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol.* 2022;13:838891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838891>.
15. Juanola X, Loza Santamaría E, Cordero-Coma M; SENTINEL Working Group. Description and Prevalence of Spondyloarthritis in Patients with Anterior Uveitis: The SENTINEL Interdisciplinary Collaborative Project. *Ophthalmology.* 2016;123(8):1632–1636. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.010>.
16. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* 2005;50(4):364–388. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.04.003>.
17. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, James DC. HLA 27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet.* 1974;303(7864):956–958. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91262-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91262-8).
18. Kezic JM, Davey MP, Glant TT, Rosenbaum JT, Rosenzweig HL. Interferon-γ regulates discordant mechanisms of uveitis versus joint and axial disease in a murine model resembling spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):762–771. <https://doi.org/10.1002/art.33404>.

17. Rosenzweig HL, Martin TM, Planck SR, Jann MM, Smith JR, Glant TT et al. Anterior uveitis accompanies joint disease in a murine model resembling ankylosing spondylitis. *Ophthalmic Res.* 2008;40(3-4):189–192. <https://doi.org/10.1159/000119874>.
18. Разумова ИЮ, Годзенко АА, Воробьева ОК, Гусева ИА. Проспективное исследование увеитов при системных аутоиммунных заболеваниях группы спондилоартритов и их ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B27. *Вестник офтальмологии.* 2016;(4):4–9. <https://doi.org/10.17116/oftalma201613244-9>.
19. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(4):337–341. <https://doi.org/10.1097/00002281-200207000-00001>.
20. Годзенко АА, Разумова ИЮ, Бочкова АГ. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология.* 2011;(6):38–42. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/657>.
21. Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):309–318. <https://doi.org/10.1002/art.503>.
22. Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Zivković M, Dorđević-Jocić J, Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(4):323–327. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2010.2680>.
23. Bhamra MS, Gondal I, Amarnani A, Betesh S, Zhyvotovska A, Scott W et al. Ocular Manifestations of Rheumatoid Arthritis: Implications of Recent Clinical Trials. *Int J Clin Res Trials.* 2019;4(2):139. <https://doi.org/10.15344/2456-8007/2019/139>.
24. Reddy AK, Kolfenbach JR, Palestine AG. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2022;33(6):551–556. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000890>.
25. Kotter I, Stubiger N, Deuter C. Ocular involvement in rheumatoid arthritis, connective tissue diseases and vasculitis. *Rheumatol.* 2017;76(8):673–681. <https://doi.org/10.10007/300393-017-0372-7>.
26. Ribova E, Svorilkova P, Brichova M, Klimova F, Diblik P. Ocular manifestation of granulomatosis with polyangiitis. *Cesk Slov Oftalmol.* 2019;74(5):167–174. <https://doi.org/10.31348/2018/5/1>.
27. Rubal AA, Perez VL. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(3):573–586. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.05.005>.
28. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(2):151–159. <https://doi.org/10.1177/0394632015617063>.
29. Thorne JE, Jabs DA. Ocular manifestations of vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(4):761–779. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70234-9](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70234-9).

Вклад авторов:

Концепция статьи – З.В. Сурнина, Ю.Н. Юсеф

Написание текста – Л.М. Агаева

Обзор литературы – И.Ю. Разумова, А.А. Годзенко

Редактирование – З.В. Сурнина, Ю.Н. Юсеф

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Н. Юсеф

Contribution of authors:

Concept of the article – Zoya V. Surnina, Yusef N. Yusef

Text development – Lala M. Agaeva

Literature review – Irina Yu. Razumova, Alla A. Godzenko

Editing – Zoya V. Surnina, Yusef N. Yusef

Approval of the final version of the article – Yusef N. Yusef

Информация об авторах:

Разумова Ирина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; torazumova@gmail.com

Сурнина Зоя Васильевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; medzoe@yandex.ru

Годзенко Алла Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; alla1106@mail.ru

Агаева Лала Мамедалиевна, аспирант, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; lalovski.med@gmail.com

Юсеф Наим Юсеф, д.м.н., профессор, доцент кафедры офтальмологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4; директор Научно-исследовательского института глазных болезней имени М.М. Краснова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; info@eyecademy.ru

Information about the authors:

Irina Yu. Razumova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Pathology of the Retina and Optic Nerve, Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; torazumova@gmail.com

Zoya V. Surnina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pathology of Optical Media of the Eye, Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; medzoe@yandex.ru

Alla A. Godzenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; alla1106@mail.ru

Lala M. Agaeva, Resident, Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; lalovski.med@gmail.com

Yusef N. Yusef, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Director, Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; info@eyecademy.ru

Эффективность и безопасность применения эпоэтина бета у пациентов на диализе

В.В. Марасаев, И.С. Шорманов, С.А. Жигалов✉, sergey.zhigalow@gmail.com, А.С. Соловьев, О.В. Бажина, К.Ю. Белова, О.Б. Ершова

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Введение. Эффективное лечение почечной анемии достигается благодаря применению эритропоэтин-стимулирующих препаратов, которые, помимо увеличения уровня гемоглобина, также существенно улучшают прогноз по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов на гемодиализе.

Цель. Оценить безопасность и переносимость российского рекомбинантного человеческого эритропоэтина бета (Эпостим®) при его внутривенном применении для поддержания уровня гемоглобина на стабильном уровне у пациентов с хронической почечной анемией, находящихся на программном гемодиализе.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 67 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые получали заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа.

Результаты и обсуждение. Уровни гемоглобина в начале терапии (1 мес.) эпоэтином бета и по окончании (12 мес.) составили $106,3 \pm 9,0$ и $107,4 \pm 10,2$ г/л соответственно, $p = 0,03$. Среднее число пациентов с гемоглобином < 110 г/л в первые 12 мес. на фоне терапии эпоэтином альфа – $8,5 \pm 1,1$. Среднее число пациентов с гемоглобином < 110 г/л в последующие 12 мес. на фоне терапии эпоэтином бета – $6,1 \pm 0,5$, $p = 0,04$. Среднее число пациентов с повышением гемоглобина > 130 г/л у пациентов на терапии эпоэтином альфа и эпоэтином бета не отличалось между собой – $4,3 \pm 0,6$ и $5,1 \pm 0,9$ соответственно, $p = 0,46$. После конверсии на эпоэтин бета динамика носила более плавный характер (критерий Фридмана, $p = 0,29$). Частота модификаций дозы в первый год (эпоэтин альфа) составила $2,1 \pm 0,12$ эпизода в год, во второй год (эпоэтин бета) – $1,7 \pm 0,16$ эпизода в год, $p < 0,047$. Препарат Эпостим® показал хорошую переносимость, не было зарегистрировано нежелательных побочных эффектов, включая серьезные.

Заключение. Использование эпоэтина бета (Эпостим®) позволяет эффективно поддерживать стабильный уровень гемоглобина, достигнутый после применения других препаратов эритропоэтина, при лечении анемии, ассоциированной с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Ключевые слова: эпостим, почечная анемия, эритропоэтин-стимулирующие препараты, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Марасаев ВВ, Шорманов ИС, Жигалов СА, Соловьев АС, Бажина ОВ, Белова КЮ, Ершова ОБ. Эффективность и безопасность применения эпоэтина бета у пациентов на диализе. *Медицинский совет*. 2024;18(13):209–214. <https://doi.org/10.21518/ms2024-293>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of epoetin beta in dialysis patients

Vyacheslav V. Marasaev, Igor S. Shormanov, Sergei A. Zhigalov✉, sergey.zhigalow@gmail.com, Andrey S. Soloviev, Olga V. Bazhina, Kseniia Yu. Belova, Olga B. Ershova

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Introduction. Effective treatment of renal anaemia is achieved due to the use of erythropoietin-stimulating agents, which not only increase haemoglobin levels, but also significantly improve the prognosis for cardiovascular diseases in patients on haemodialysis.

Aim. To evaluate the safety and tolerability of Russian recombinant human erythropoietin beta (Epostim®) intended for intravenous administration to maintain stable haemoglobin levels in patients with chronic renal anaemia on programmed haemodialysis.

Materials and methods. A retrospective study included 67 patients with end-stage kidney disease on renal replacement therapy by programmed haemodialysis.

Results and discussion. Haemoglobin levels at the initiation of treatment (1 month) with epoetin beta and at the end of treatment (12 months) were 106.3 ± 9.0 and 107.4 ± 10.2 g/L, respectively, $p = 0.03$. The average number of patients with haemoglobin level < 110 g/L in the first 12 months during therapy with epoetin alfa was 8.5 ± 1.1 . The average number of patients with haemoglobin level < 110 g/L in the following 12 months (during treatment with epoetin beta) was 6.1 ± 0.5 , $p = 0.04$. The average number of patients with increased haemoglobin levels > 130 g/L in patients treated with epoetin alfa and epoetin beta did not differ from each other and amounted to 4.3 ± 0.6 and 5.1 ± 0.9 , respectively, $p = 0.46$. After conversion to epoetin beta, the changes in haemoglobin levels were much smoother (Friedman test, $p = 0.29$). The frequency of first-year dose modifications (epoetin alfa) was 2.1 ± 0.12 episodes per year, and that of second-year dose modifications (epoetin beta) was 1.7 ± 0.16 episodes per year, $p < 0.047$. Epostim® showed good tolerability; no adverse effects, including serious ones, were reported.

Conclusion. The use of epoetin beta (Epostim®) allows to effectively maintain a stable haemoglobin level that was achieved after the use of other erythropoietin agents in the treatment of anaemia associated with end-stage chronic renal failure.

Keywords: epostim, renal anemia, erythropoiesis-stimulating drugs, chronic kidney disease

For citation: Marasaev VV, Shormanov IS, Zhigalov SA, Soloviev AS, Bazhina OV, Belova KYu, Ershova OB. Efficacy and safety of epoetin beta in dialysis patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):209–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-293>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее быстро растущих причин смертности во всем мире, а ее распространенность в среднем по популяции составляет 13–15%. Прогресс в лечении ХБП и ее осложнений критически важен для сдерживания этой негативной тенденции. Анемия как частое следствие ХБП связана с плохими клиническими исходами [1–3]. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной высокой летальности у пациентов на диализе, а смертность от них значительно превышает данный показатель в общей популяции [4–6].

Важность коррекции анемии усиливается с учетом ее роли в ухудшении исходов сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП [7–10]. Ренальная анемия возникает на фоне снижения способности почек продуцировать эритропоэтин (ЭПО) – ключевой гормон эритропоэза. Среди других факторов, способствующих анемии, выделяют дефицит железа, хроническое воспаление, уремическую интоксикацию и сокращение срока жизни эритроцитов [11–14].

Анемия может развиваться уже на начальных стадиях ХБП, затрагивая до 1/4 пациентов, однако значительное снижение уровня гемоглобина обычно наблюдается при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, что соответствует 3-й стадии ХБП и выше [15, 16]. С развитием почечной дисфункции распространенность анемии усиливается. До введения ЭПО лечение анемии, связанной с почечной недостаточностью, в основном включало гемотрансфузии, применение препаратов железа и андрогенов. Следует отметить, что у пациентов с диабетической нефропатией анемия развивается раньше и протекает тяжелее по сравнению с больными ХБП недиабетической природы [17].

Введение рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО) в медицинскую практику радикально трансформировало методы лечения анемии. Результаты многочисленных рандомизированных исследований показали, что ЭПО эффективно устраняет признаки анемии, повышает качество жизни и существенно снижает потребность в переливании крови, а также уменьшает осложнения [18]. Несмотря на обширный опыт использования рч-ЭПО за последние 20 лет у пациентов как с хронической почечной недостаточностью, так и другими хроническими заболеваниями, актуальной остается задача дальнейшего совершенствования методов лечения анемии. Эпоэтин бета, первый препарат из группы не альфа ЭПО, был разработан и изначально производился компанией Boehringer Mannheim, получив одобрение в Европе под торговой маркой Recormon® в 1990 г. Российский препарат Эпостим®, являющийся рч-ЭПО бета, содержит

165 аминокислот, идентичных эндогенному ЭПО, и производится с 2007 г. с использованием генетически модифицированной клеточной линии CHO (Chinese Hamster Ovary – клетки яичников китайского хомячка). Период полувыведения Эпостима® варьирует от 5 до 6 ч при внутривенном введении и достигает до 24 ч при подкожном [19].

Цель – изучить эффективность и безопасность российского рч-ЭПО бета (Эпостим®) при его внутривенном применении для поддержания стабильного уровня гемоглобина у пациентов с ренальной анемией, находящихся на программном гемодиализе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное изучение 67 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые получали заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Исследование включало перевод пациентов с препаратов рч-ЭПО альфа на эпоэтин бета (Эпостим®, производство – ООО «ФАРМАПАРК», Россия) в период с 2017 по 2019 г. Данные для анализа были получены из медицинских карт и электронных баз данных Областной клинической больницы (г. Ярославль).

Критерии включения в исследование:

- возраст – 18 лет и старше;
- терапия до конверсии препаратами рч-ЭПО альфа внутривенно после сеанса гемодиализа на протяжении не менее 12 мес. и последующая терапия эпоэтином бета (Эпостим®) внутривенно после сеанса гемодиализа минимум 12 мес.;
- адекватные запасы железа (ферритин крови ≥ 100 нг/мл, насыщенность трансферрина $\geq 20\%$);
- стабильный режим гемодиализа за последние 3 мес. (однопуловый Kt/V не менее 1,2).

Критерии не включения:

- неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 180/100$ мм рт. ст.);
- переливание эритроцитарной массы в анамнезе;
- злокачественные онкологические заболевания;
- тромбоцитоз (тромбоциты $\geq 500 \times 10^9/\text{л}$);
- хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса;
- клинически выраженный вторичный гиперпаратиреоз;
- наличие иных причин для анемии, не связанных с хронической почечной недостаточностью;
- процедура гемодиализа на временном сосудистом доступе.

Методы исследования:

- ретроспективная оценка общего состояния пациента, включая жалобы, частоту сердечных сокращений и функционирование артериовенозной фистулы;

- оценка уровня артериального давления до процедуры гемодиализа;
- лабораторные показатели: ежемесячно общий анализ крови; ежеквартально уровни ферритина, паратгормона и альбумина;
- оценка адекватности процедуры гемодиализа (формула Дауигирдас II [20]) ежемесячно.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 для Windows и статистического пакета Jamovi. Количественные признаки независимых групп с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение связанных выборок проводилось с использованием критерия Фридмана с последующим попарным сравнением (критерий Дурбина – Коновера).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективный анализ вошли 67 пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Из них мужчины – 47,7% (32 из 67), женщины – 52,3% (35 из 67). Основные причины, приведшие к развитию терминальной почечной недостаточности, включали:

- диабетическую нефропатию – 29 случаев;
- первичный нефроангиосклероз – 11 случаев;

- хронический гломерулонефрит – 10 случаев;
- поликистозную болезнь почек – 6 случаев;
- ишемическую болезнь почек – 6 случаев;
- хронический интерстициальный нефрит – 3 случая;
- гидронефротическую трансформацию почек в сочетании с рецидивирующим пиелонефритом или без него – 2 случая.

Средний возраст пациентов составил $56,4 \pm 7,1$ года, средняя продолжительность лечения методом гемодиализа – $5,9 \pm 1,9$ года.

Средние показатели гемоглобина по месяцам на фоне применения эпоэтина альфа (с –12 по –1 мес.) и эпоэтина бета (с 1 по 12 мес.) представлены в *табл. 1*. Показано, что уровни гемоглобина в начале терапии (1 мес.) эпоэтином бета (Эпостим®) и по окончании (12 мес.) статистически не различались между собой: $106,3 \pm 9,0$ и $107,4 \pm 10,2$ г/л соответственно, $p = 0,03$ (рисунок).

При оценке ежемесячных флуктуаций уровня гемоглобина ниже 110 г/л отмечено, что среднее число пациентов с гемоглобином < 110 г/л в первые 12 мес. на фоне терапии эпоэтином альфа составило $8,5 \pm 1,1$. Среднее число пациентов с гемоглобином < 110 г/л в последующие 12 мес. на фоне терапии эпоэтином бета (Эпостим®) составило $6,1 \pm 0,5$. При анализе t-критерия Стьюдента сравнение средних величин выявило статистически значимые различия ($p = 0,04$). При

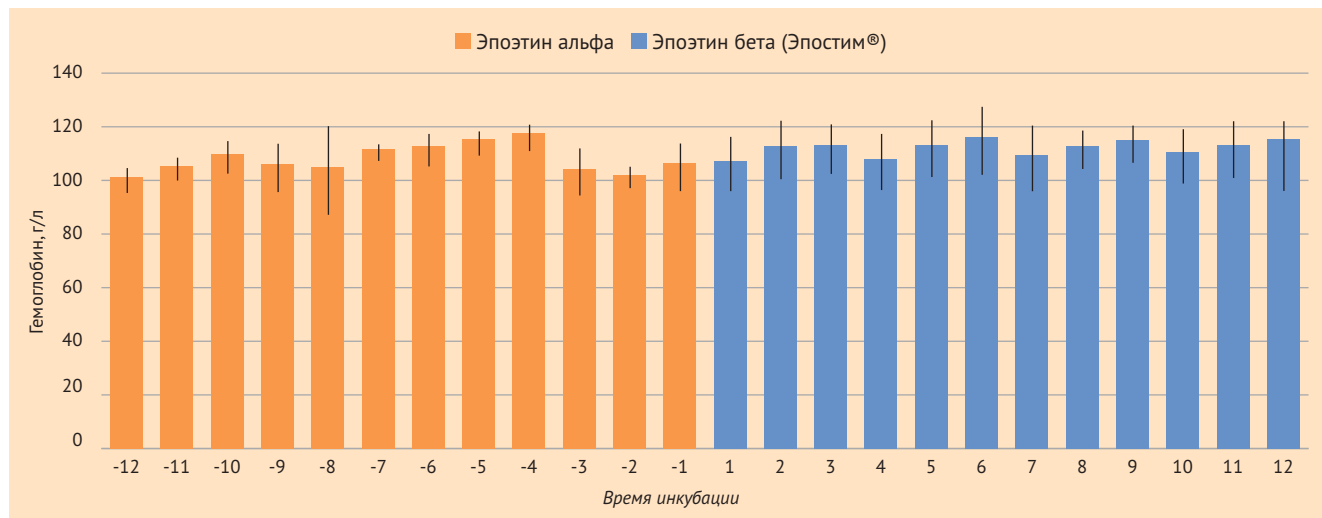
● **Таблица 1.** Средние показатели гемоглобина на фоне применения эпоэтина альфа и эпоэтина бета

● **Table 1.** Mean of haemoglobin level during the treatment of epoetin alpha and epoetin alpha epoetin beta

Эпоэтин альфа												
Месяц	–1	–2	–3	–4	–5	–6	–7	–8	–9	–10	–11	–12
Гемоглобин	$106,3 \pm 9,0$	$102,4 \pm 4,1$	$104,2 \pm 9,1$	$117,6 \pm 5,0$	$115,3 \pm 4,7$	$112,7 \pm 6,4$	$111,8 \pm 3,2$	$105,1 \pm 16,9$	$106,0 \pm 9,3$	$110,0 \pm 6,2$	$105,5 \pm 4,4$	$101,1 \pm 4,8$
Эпоэтин бета (Эпостим®)												
Месяц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Гемоглобин	$107,4 \pm 10,2$	$112,8 \pm 11,1$	$113,1 \pm 9,4$	$108,1 \pm 10,7$	$113,23 \pm 10,9$	$116,2,0 \pm 13,0$	$109,6 \pm 12,7$	$113,0 \pm 7,2$	$115,0 \pm 7,1$	$110,5 \pm 10,3$	$113,2 \pm 11,2$	$115,4 \pm 18,1$

● **Рисунок.** Средние показатели гемоглобина на фоне применения эпоэтина альфа и эпоэтина бета

● **Figure.** Mean of haemoglobin level during the treatment of epoetin alpha and epoetin alpha epoetin beta



● **Таблица 2.** Показатели калия, ферритина, паратиреоидного гормона, альбумина, адекватности гемодиализа, артериального давления на фоне применения препаратов эпоэтина альфа (с –12 по –1 мес.) и эпоэтина бета (с 1 по 12 мес.)

● **Table 2.** Indicators of potassium, ferritin, parathyroid hormone, albumin, adequacy of hemodialysis, blood pressure against the background of the use of drugs epoetin alpha (–12 to –1 months) and epoetin beta (from 1 to 12 months)

Показатель	–9 мес.	–6 мес.	–3 мес.	–1 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Калий, ммоль/л	5,9 ± 0,9	6,4 ± 0,8	5,7 ± 0,7	5,4 ± 0,7	5,1 ± 1,3	5,7 ± 0,9	6,0 ± 0,8	5,4 ± 1,7
Ферритин, мкг/л	210 ± 35,0	221 ± 17,0	199 ± 64,0	191 ± 45,0	238 ± 65,0	216 ± 39,0	184 ± 65,0	204 ± 66,1
ПТГ, пг/мл	312,6 ± 35,0	231,1 ± 47,4	303,5 ± 22,1	345,8 ± 14,1	316,4 ± 81,1	302,8 ± 52,7	430,2 ± 65,7	308,1 ± 66,6
Альбумин г/л	39,3 ± 2,7	40,4 ± 3,8	41,4 ± 1,8	37,4 ± 5,23	39,4 ± 4,9	39,7 ± 4,9	39,7 ± 5,4	37,4 ± 4,9
Kt/V	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1
САД	135 ± 14,4	133 ± 14,4	141 ± 10,1	139 ± 14,6	137 ± 11,7	134 ± 13,4	141 ± 14,7	139 ± 14,3
ДАД	88 ± 12,9	87 ± 17,6	84 ± 9,9	86 ± 7,7	84 ± 10,4	87 ± 15,4	88 ± 12,6	87 ± 12,4
АД _{ср}	104 ± 19,4	102 ± 14,2	103 ± 14,1	104 ± 6,4	102 ± 11,2	103 ± 14,7	106 ± 15,4	103 ± 17,8

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон; Kt/V – адекватность гемодиализа; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АД_{ср} – среднее артериальное давление.

оценке среднего числа пациентов с повышением уровня гемоглобина > 130 г/л у пациентов на терапии эпоэтином альфа и эпоэтином бета (Эпостим®) не выявлено статистически значимых различий между этими группами (4,3 ± 0,6 и 5,1 ± 0,9 чел. соответственно, $p = 0,46$).

Анализ изменений уровня гемоглобина на фоне применения эпоэтина альфа (с –12 по –1 мес.) с помощью критерия Фридмана с последующим апостериорным попарным сравнением продемонстрировал волнообразный характер ежемесячной динамики гемоглобина с максимальными значениями на –5 и –4 мес. и минимальными на –12 и –2 мес.: –12 и –5 мес., $p = 0,04$; –12 и –4 мес., $p = 0,03$; –2 и –5 мес., $p = 0,02$; –2 и –4 мес., $p = 0,03$. При этом после конверсии на эпоэтин бета (Эпостим®) динамика уровня гемоглобина во 2-й год исследования не имела статистически значимых ежемесячных флуктуаций (критерий Фридмана, $p = 0,29$).

Анализ частоты модификаций дозы у пациентов до и после конверсии на эпоэтин бета (Эпостим®) показал наличие статистически значимых различий. Так, частота модификаций дозы в 1-й год (эпоэтина альфа) составила 2,1 ± 0,12 эпизода в год, во 2-й год (эпоэтин бета (Эпостим®)) – 1,7 ± 0,16 эпизода в год, $p < 0,047$.

Препарат Эпостим® показал хорошую переносимость, не было зарегистрировано нежелательных побочных эффектов, включая серьезные. В ходе перехода на эпоэтин бета клинически и статистически значимых изменений артериального давления не наблюдалось. Пациенты с артериальной гипертензией продолжали получать стандартную комбинированную антигипертензивную терапию без необходимости в изменении или отмене препаратов из-за гемодинамических симптомов. Аллергические реакции на введение Эпостима® отсутствовали. Также не были зафиксированы статистически достоверные изменения уровня калия, ферритина, паратиреоидного гормона, альбумина и Kt/V (табл. 2). Функционирование сосудистых доступов у пациентов осталось без изменений. В течение всего периода исследования не возникло потребности в переливаниях эритроцитарной массы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анемия – частое осложнение прогрессирующей ХБП – имеет многофакторную причину, но в основном связана со снижением выработки ЭПО почками. Имеющиеся на сегодняшний день исследования указывают на то, что одним из ключевых факторов, влияющих на выживаемость пациентов, подвергающихся программному гемодиализу, является вариабельность уровня гемоглобина. Исследования выявили значительную связь между частыми изменениями уровней гемоглобина и повышенной смертностью у таких пациентов, в то время как стабильные показатели гемоглобина не ассоциировались с негативными последствиями для здоровья. Более того, колебания уровня гемоглобина связаны с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений, включая сердечную недостаточность и внезапную смерть. Колебания гемоглобина также могут негативно сказываться на самочувствии пациентов, вызывая утомляемость, слабость и уменьшение физической активности, что ухудшает общее качество жизни [21, 22].

Проведенный анализ динамики гемоглобина при использовании эпоэтина альфа выявил значительные статистически подтвержденные колебания уровней гемоглобина. При этом в течение 2-го года исследования изменения уровня гемоглобина были менее выраженными и не имели статистической значимости, что указывает на стабильность уровня гемоглобина при использовании эпоэтина бета (Эпостим®). Также среднее число пациентов с флуктуациями гемоглобина менее 110 г/л на приеме эпоэтина бета было значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем на эпоэтине альфа. Таким образом, применение эпоэтина бета способствует поддержанию стабильного уровня гемоглобина, а его динамика выгодно отличается от резких колебаний, наблюдаемых при использовании препаратов эпоэтина альфа.

Вариабельность уровня гемоглобина значительно усложняет управление анемией, заставляя прибегать к частой корректировке дозы, что повышает риск

возникновения побочных эффектов [23]. В связи с этим в настоящее время большое значение придается такому показателю, как частота модификаций дозы лекарственной терапии. Согласно исследованию, проведенному Н. Manley et al., ошибки в дозировке препаратов у пациентов, проходящих программный гемодиализ, составляют 20,4% от всех проблем, связанных с назначением лекарств [24]. Эти проблемы включают недостаточную или избыточную дозировку, отсутствие адекватного мониторинга терапии, неправильный выбор медикаментов и нежелательные реакции. Исходя из этого, частота модификаций дозы является важным показателем при назначении терапии, так как более низкая частота модификаций дозы потенциально снижает риск ятрогенных ошибок. В нашем исследовании было показано, что средняя частота модификаций дозы у пациентов, получавших эпоэтин альфа, была выше, чем у пациентов после перехода на эпоэтин бета (Эпостим®), составляя $2,1 \pm 0,12$ против $1,7 \pm 0,16$ эпизода в год ($p < 0,047$). Снижение числа модификаций дозы после перехода на эпоэтин бета, по нашему мнению, положительно повлияло на стабильность уровня гемоглобина у пациентов в ходе исследования.

Безопасность и хорошая переносимость эпоэтина бета (Эпостим®) были отмечены во многих клинических

исследованиях [23–28]. В нашем исследовании случаи нежелательных явлений, связанных с терапией, были крайне редки. Серьезные нежелательные явления и летальные исходы не наблюдались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование эпоэтина бета (Эпостим®) позволяет эффективно поддерживать стабильный уровень гемоглобина, достигнутый после применения других препаратов ЭПО при лечении анемии, ассоциированной с терминальной хронической почечной недостаточностью. Низкая вариабельность гемоглобина позволила снизить частоту модификаций доз. Эпоэтин бета (Эпостим®) обладает хорошей переносимостью, что позволяет активно применять его в клинической практике. Проведенное исследование подтверждает адекватность антианемической терапии при переходе пациентов с препаратов рч-ЭПО других производителей на эпоэтин бета (Эпостим®), обеспечивая стабильное достижение и поддержание целевых уровней гемоглобина. 

Поступила / Received 20.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2024

Принята в печать / Accepted 08.07.2024

Список литературы / References

- 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](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31694-5).
- 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>.
- 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>.
- 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5 Suppl.):69–80. https://doi.org/10.1093/ndt/15.suppl_5.69.
- 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(1 Suppl.):A5–A7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.10.009>.
- 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>.
- 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>.
- 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](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01470-x).
- McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovic Z, 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.f4>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2 Suppl.):7–11. https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_2.7.
- 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>.
- De Cock E, Dellanna F, Khellaf K, Klatko W, Maduelli 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>.
- Rosser 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>.
- 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.000000000000175>.
- Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4(5):1205–1213. <https://doi.org/10.1681/asn.v451205>.
- Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1205–1210. <https://doi.org/10.2215/cjn.01110306>.
- Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Fuller DS, Morgenstern H, Canaud B, Locatelli F et al. Facility-level interpatient hemoglobin variability in hemodialysis centers participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Associations with mortality, patient characteristics, and facility practices. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):266–275. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.11.003>.
- Roche A, Macdougall IC, Walker RG. Haemoglobin fluctuations in patients on haemodialysis treated with ESAs: clinical observations from two centres. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2971–2976. <https://doi.org/10.1185/03007990903350029>.

24. Manley HJ, Drayer DK, Muther RS. Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2003;4:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-4-10>.
25. 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. Swedish Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(12):2014–2019. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.12.2014>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01103-2).

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Марасаев, С.А. Жигалов, И.С. Шорманов

Написание текста – С.А. Жигалов

Сбор и обработка материала – С.А. Жигалов, И.С. Шорманов

Обзор литературы – К.Ю. Белова, С.А. Жигалов, О.В. Бажина, А.С. Соловьев

Анализ материала – О.Б. Ершова, С.А. Жигалов, И.С. Шорманов

Редактирование – И.С. Шорманов, О.В. Бажина, В.В. Марасаев

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Марасаев, И.С. Шорманов, К.Ю. Белова, О.В. Бажина

Contribution of the authors:

Concept of the article – Vyacheslav V. Marasaev, Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov

Text development – Sergei A. Zhigalov

Collection and processing of material – Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov

Literature review – Kseniia Y. Belova, Sergei A. Zhigalov, Olga V. Bazhina, Andrey S. Soloviev

Material analysis – Olga B. Ershova, Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov

Editing – Igor S. Shormanov, Olga V. Bazhina, Vyacheslav V. Marasaev

Approval of the final version of the article – Vyacheslav V. Marasaev, Igor S. Shormanov, Kseniia Y. Belova, Olga V. Bazhina

Информация об авторах:

Марасаев Вячеслав Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0009-0002-4389-3331>; mvvmarasaev@mail.ru

Шорманов Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>; 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; <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>; sergey.zhigalov@gmail.com

Соловьев Андрей Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>; 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; <https://orcid.org/0009-0004-5741-261X>; mascot212@mail.ru

Белова Ксения Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-7856-1567>; ksbelova@mail.ru

Ершова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии и нефрологии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>; yarosteoporosis@list.ru

Information about the authors:

Vyacheslav V. Marasaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-4389-3331>; mvvmarasaev@mail.ru

Igor S. Shormanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>; i-s-shormanov@yandex.ru

Sergei A. Zhigalov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>; sergey.zhigalov@gmail.com

Andrey S. Soloviev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>; a-s-soloviev89@yandex.ru

Olga V. Bazhina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-5741-261X>; mascot212@mail.ru

Kseniia Y. Belova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7856-1567>; ksbelova@mail.ru

Olga B. Ershova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>; yarosteoporosis@list.ru

Чесотка у детей: современные особенности эпидемиологии, клиники и диагностики

Н.Н. Потекаев^{1,2}, Е.И. Касихина^{1,3}, kasprof@bk.ru, А.С. Бишарова¹, М.Н. Острецова³, Э.В. Толстогузова¹, О.В. Жукова^{1,3}, Р.Р. Фасахова¹

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

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

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

Резюме

Статья посвящена одной из самых частых паразитарных инфекций у детей – чесотке. Разнообразие клинических проявлений, тенденция к быстрому развитию вторичного инфицирования высыпаний и других серьезных осложнений усложняет клиническую диагностику заболевания. В этом обзоре мы обобщили данные анализа доступных источников, посвященных изучению современных клинико-эпидемиологических особенностей и методов диагностики чесотки у детей. Проведен анализ эпидемиологических тенденций и факторов риска, приводящих к росту заболеваемости чесоткой среди детского населения в мире. Особенностью последних лет является рост числа случаев заболевания в возрастной группе до двух лет. В статье приведены результаты научных исследований, посвященных изучению патогенеза и морфологии заболевания, объясняющих развитие клинических форм и осложнений чесотки. Проанализированы современные методы диагностики заболевания, а также их интеграция в Критерии диагностики чесотки Международного альянса по борьбе с чесоткой (IACS). Дерматоскопия имеет очевидные преимущества по сравнению с традиционной микроскопией. Метод является неинвазивным и хорошо переносится пациентами, особенно детьми, и позволяет получить данные в течение нескольких минут, что занимает значительно меньше времени, чем микроскопическое исследование *ex vivo*. В статье приведены данные исследований отечественных ученых, посвященные неинвазивной диагностике чесотки. Несмотря на разработку и внедрение новых методов диагностики, чесотка часто остается нераспознанной, что сказывается на результатах терапии. Постоянно растущее число пациентов, страдающих чесоткой, требует оперативного и междисциплинарного взаимодействия медицинских работников, особенно в регионах, где зафиксированы постоянная миграция населения и низкий социальный уровень жизни. Параллельно с усилиями по стандартизации и совершенствованию диагностики с использованием существующих методов актуальной остается необходимость разработки дополнительных диагностических тестов чесотки. Критерии IACS 2020 г. можно использовать в качестве эталонного стандарта для исследований новых диагностических средств.

Ключевые слова: дерматоскопия, диагностические тесты, неинвазивная диагностика, дезобработка, критерии IACS

Для цитирования: Потекаев НН, Касихина ЕИ, Бишарова АС, Острецова МН, Толстогузова ЭВ, Жукова ОВ, Фасахова РР. Чесотка у детей: современные особенности эпидемиологии, клиники и диагностики. *Медицинский совет*. 2024;18(13):216–224. <https://doi.org/10.21518/ms2024-176>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Scabies in children: modern features of epidemiology, clinical presentation and diagnosis

Nikolay N. Potekaev^{1,2}, Elena I. Kasikhina^{1,3}, kasprof@bk.ru, Anastasia S. Bisharova¹, Maria N. Ostretsova³, Elvira V. Tolstoguzova¹, Olga V. Zhukova^{1,3}, Rumiia R. Fasakhova¹

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

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

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

Abstract

The article is devoted to one of the most common parasitic infections in children – scabies. Diversity of the clinical presentations, tendency to the quick progression of secondary infection of rashes and other serious complications make the clinical diagnosis more difficult to establish. This review summarizes the data from the analysis of available sources devoted to the study of modern clinical and epidemiological features and methods for diagnosing scabies in children. An analysis of epidemiological trends and risk factors leading to a global increase in scabies incidence among children was carried out. The recent years featured a growth of cases of a disease in children under two years of age. The article presents the results of scientific researches devoted to the study of the pathogenesis and morphology of the disease, which explain the development of clinical forms and complications of scabies. The current methods for diagnosing the disease, as well as their integration into the International Alliance for the Control of Scabies (IACS) Criteria are analysed. Dermatoscopy has obvious advantages over

traditional microscopy. The method is non-invasive and well tolerated by patients, especially children, and makes it possible to acquire data within a few minutes, which takes much less time than ex vivo microscopic examination. The article presents data from domestic scientists' researches on the non-invasive diagnosis of scabies. Despite the development and implementation of new diagnostic methods, scabies often remains unrecognized, which affects the outcomes of therapy. The increasing numbers of patients suffering from scabies require prompt and interdisciplinary interaction of health professionals, especially in the regions where constant migration of the population and low social standards of living are observed. In parallel with efforts to standardize and improve diagnosis using the current methods, the issue of developing additional scabies diagnostic tests remains pressing. The 2020 IACS criteria can be used as a reference standard for research into new diagnostic tools.

Keywords: dermatoscopy, diagnostic tests, non-invasive diagnostics, disinfection treatment, IACS criteria

For citation: Potekaev NN, Kasikhina EI, Bisharova AS, Ostretsova MN, Tolstoguzova EV, Zhukova OV, Fasakhova RR. Scabies in children: modern features of epidemiology, clinical presentation and diagnosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):216–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-176>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Чесотка – один из самых распространенных инфекционных паразитозов кожи человека [1]. Заболевание распространено повсеместно и имеет тенденцию к формированию эпидемических вспышек. В последние годы в мире отмечается прогрессирующий рост заболеваемости чесоткой, связанный со значительными социально-экономическими и политическими переменами в обществе, а также с непрерывной миграцией населения [2]. Скученность, плохие санитарные условия, несоблюдение правил личной гигиены, беспорядочные половые контакты являются значимыми факторами, влияющими на рост заболеваемости чесоткой.

Роли детей как одного из звеньев эпидемиологической цепочки в передаче чесотки уделяется недостаточное внимание. Сложности дифференциальной и лабораторной диагностики, особенности локализации чесотки у детей в конечном итоге приводят к затяжному течению, развитию осложнений и стигматизации пациентов. Клинические проявления чесотки могут «маскироваться» под другие дерматозы, в частности атопический дерматит, стрептококк, пиодермию. На показатели распространенности чесотки среди детей влияет неправильное применение препаратов с последующей необходимостью повторного лечения, а также реинфекция вследствие некачественной дезобработки одежды и предметов интерьера (игрушек) больного [3]. Среди других причин роста заболеваемости чесоткой зарубежными авторами называются поздняя диагностика, большее число клещей на коже у детей, частый тесный телесный контакт со взрослыми [4, 5].

В разных возрастных группах показатели заболеваемости у детей могут отличаться не только в зависимости от возраста (морфофункциональные особенности кожи, различные пути заражения), но и социального статуса детей (учащиеся училищ, техникумов, институтов; дети, находящиеся на обеспечении государства; дети, воспитываемые в семье). Ученые акцентируют внимание на изменениях в возрастной структуре чесотки [1]. Еще в начале XXI в. высокие цифры заболевших в юношеском возрасте связывали со всеми возможными путями заражения – прямыми (случайными половыми, семейными, коллективными контактами) и непрямymi.

Меньшее число случаев приходилось на школьный возраст и младенческий, а основными путями заражения являлись внутрисемейные контакты или нахождение в коллективе с круглосуточным пребыванием [1]. В последние годы отмечается рост заболеваемости чесоткой в возрастной группе 1–4 года [6]. Неблагоприятные эпидемиологические показатели диктуют высокую потребность в разработке и исследовании эффективности современных лабораторных и неинвазивных методов диагностики и безопасных средств лечения паразитоза [2, 7].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕСОТКИ У ДЕТЕЙ

С момента открытия возбудителя заболевания *S. scabiei* в 1687 г. прошло более трехсот лет. В 1940-х гг., во время Второй мировой войны, Kenneth Mellanby, британским энтомологом, были опубликованы труды с обстоятельным описанием биологии и путей передачи клещей [7]. Дальнейшие успехи в изучении патофизиологии чесотки и взаимодействия «хозяин – паразит» были достигнуты в течение последних 30 лет, в основном за счет разработки экспериментальных моделей на животных. Продолжительный период времени медицинская общественность не уделяла чесотке должного внимания. В 2017 г., благодаря колоссальным усилиям, предпринятым группой экспертов, объединившихся в Международный альянс по борьбе с чесоткой (IACS), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) чесотка была признана одной из наиболее распространенных тропических болезней в мире, имеющих важное значение для общественного здравоохранения [8]. Согласно экспертным оценкам, ежегодно по всему миру клещом инфицируется более 200 млн человек [9, 10]. Самая высокая распространенность чесотки наблюдается у детей в возрасте до 2 лет и пожилых людей из малообеспеченных групп населения [9, 10]. D. Mason et al. в 2016 г. сообщили о значительной распространенности чесотки на Соломоновых Островах у младенцев в возрасте до 1 года (34,1%, скорректированное отношение шансов (AOR) по сравнению со взрослыми: 3,6, 95% ДИ 2,2–6,0) и детей в возрасте 1–4 лет (25,7%, AOR 2,6, 95% ДИ 1,7–3,9) [11]. Кроме того, бремя жизни с поправкой на инвалидность (DALY)

оказалось самым высоким у детей в возрасте 1–4 лет с постепенным снижением в возрастной группе от 5 до 24 лет и с тенденцией к росту после 70 лет [6]. По разным оценкам, средняя распространенность заболевания среди детей в развивающихся странах составляет от 5 до 10% [12, 13]. В зависимости от изучаемых популяций распространенность чесотки в разных странах мира может варьировать от 0,2 до 71,4% [14, 15] с преимущественным инфицированием людей, проживающих в тропических регионах [6]. Так, в Эфиопии чесоткой страдает каждый пятый ребенок (19,5%) [13].

Среди факторов риска, связанных с заражением чесоткой, называются низкий образовательный уровень (неграмотность) матери, малообеспеченность, проблема доступа к источнику воды, нерегулярная уборка жилых помещений, совместное использование одежды с больными чесоткой, низкий уровень знаний о чесотке среди лиц, осуществляющих уход за детьми, и отсутствие регулярного гигиенического ухода за ногтями. Многие безвредные организмы могут скапливаться в ногтях, поэтому гигиена ногтей крайне важна для предотвращения передачи и распространения инфекционных заболеваний у детей [16]. Французскими учеными было продемонстрировано, что дети с необрезанными ногтями чаще заражаются чесоточным клещом, чем дети с подстриженными ногтями [17].

Хотя чесотка может возникнуть у каждого человека, большинство результатов научных исследований демонстрируют, что более восприимчивы к ней дети, пожилые и, как правило, пациенты с ослабленным иммунитетом [5, 18]. В систематическом обзоре L. Romani et al. 2015 г. обобщены результаты восьми исследований, в которых сравнивали чесотку у взрослых и детей [14]. Распространенность чесотки в детской популяции была выше во всех восьми исследованиях [14]. Среди возможных причин высокого риска инфицирования детей авторами были названы скученность, совместное использование кроватей, а также отсутствие зуда у младенцев [18].

Распространение чесотки у детей происходит вне зависимости от пола, расовой принадлежности и климата. В структуре заболеваний кожи в разных регионах мира доля чесотки может варьировать в значительных пределах. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в развивающихся странах [9, 10, 14]. Высокий уровень заболеваемости чесоткой наблюдается в регионах с жарким, тропическим климатом, таких как Африка, Центральная и Южная Америка, Северная и Центральная Австралия, Карибские острова, Индия и Юго-Восточная Азия, где чесотка является эндемическим заболеванием [10]. Однако распространено заболевание не только в тропических странах. Так, чесотка была диагностирована у 58% мигрантов, прибывавших в Италию, и у 56,5% представителей бездомного населения Парижа, обратившихся с целью получения медицинской помощи по поводу инфекционных и кожных заболеваний [19, 20]. Холодная погода тоже может способствовать росту заболеваемости чесоткой, что можно объяснить увеличением числа тесных контактов и выживаемости клещей [20–22]. Заболеваемость

чесоткой в Российской Федерации в 2018 г. составила 15,0 на 100 000 населения, в 2017 г. – 15,5. Заболеваемость чесоткой детей 0–14 лет в 2018 г. – 25,6 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, в 2017 г. – 27,3¹.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЧЕСОТКИ

Чесотка развивается в результате инфицирования человека эктопаразитическим клещом *Sarcoptes scabiei varietas hominis* (*S. scabiei* var. *hominis*) (греческое слово «sarx» означает плоть; «koptein» означает «бить или резать», а латинское слово «scabere» означает «царапать»). В настоящее время в роде *Sarcoptes* выделено более 40 видов.

Прямой контакт, в т. ч. половой, с хозяином, инфицированным клещом *S. scabiei*, обычно считается основным путем передачи чесотки. Однако поведение клеща в поисках хозяина может привести к не прямой передаче инфекции через fomites, такие как постельное белье, полотенца и одежда [22, 23].

Клещам всех стадий развития требуется менее 30 мин, чтобы проникнуть в кожу, и до момента, пока это им не удастся, их можно удалить салфеткой или смыть [24]. Процесс внедрения протекает быстрее на участках с тонкой кожей. Нимфы и личинки не всегда внедряются в роговой слой, а в случае увеличения популяции клещей в коже на поверхности находятся и взрослые особи. Все клещи, находящиеся на поверхности кожи, а не в ходах, способствуют инфицированию окружающих больного людей. Считается, что одной оплодотворенной самки или нескольких личинок достаточно, чтобы заразить другого человека-хозяина. При обычной чесотке для этого требуется интенсивный контакт «skin to skin» продолжительностью не менее 5–10 мин. Это происходит, например, при грудном вскармливании, частом телесном контакте, половом акте или уходе за больными людьми или младенцами [25]. Контагиозность самок клещей при их удалении с кожи в условиях комнатной температуры (21 °C) и относительной влажности 40–80% не превышает 48 ч [25].

Предполагается, что в процессе длительной совместной эволюции чесоточные клещи приобрели способность модулировать различные иммунные механизмы, что приводит к задержке появления симптомов у хозяина [26]. Сыпь и зуд, связанные с чесоткой, являются следствием реакций гиперчувствительности как I типа (немедленного), так и IV типа (замедленного) на антигены клеща. Исследованием S. Walton et al. продемонстрировано, что ранний воспалительный инфильтрат, развившийся как результат реакции кожи на клеща и продукты его жизнедеятельности, состоит в основном из клеток Лангерганса (ЛК) и эозинофилов с примесью моноцитов, макрофагов и тучных клеток [27]. H. Elwood et al. при гистологическом исследовании 25 биоптатов кожи обнаружили наличие дермальных эозинофилов у 22 пациентов, причем в 68% наблюдались многочисленные эозинофилы, а в 20% случаев – единичные эозинофилы [28]. M. Sharaf et al. в 2023 г. обнаруживали в дерме поверхностные и глубокие периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты

¹ Чесотка: клинические рекомендации (проект). 2020.

с множеством эозинофилов, плазматических клеток и нейтрофилов [29]. При корковой чесотке наблюдалось увеличение числа тучных клеток и базофилов [29, 30].

Заражение чесоточным клещом вызывает устойчивые иммунные реакции, опосредованные антителами, особенно при корковой чесотке, развитие которой связано с чрезвычайно высокими уровнями антигенспецифических иммуноглобулинов G и E (IgG и IgE). Однако время возникновения этих реакций и их относительная важность в формировании защитного иммунитета остаются плохо изученными. К защитным механизмам относят: механическое удаление клещей в процессе мытья и гигиены тела, эксфолиации и удаление клещей при расчесывании из-за интенсивного зуда, формирование иммунного ответа на антигены клещей и продукты клещей через три-шесть недель после первоначального заражения и через один-три дня после повторного заражения [3]. Основной иммунный ответ на заражение клещами включает ответ врожденной иммунной системы и активацию системы комплемента, которая в некоторой степени может ингибироваться компонентами, продуцируемыми клещами. Эффекторы иммунного ответа включают активированные тучные клетки, IgE, эозинофилы и негистаминэргические эффекторы, такие как рецептор, активируемый протеазой-2 (PAR2), и интерлейкин-31 (IL-31). Если при классической чесотке без корок преобладающую роль играет Th1-опосредованный иммунный ответ, то иммунный ответ Th2, по-видимому, более важен в патогенезе корковой чесотки [26]. С момента развития иммунного ответа на поверхности кожи обнаруживается только около 11 взрослых самок клещей вместо ожидаемого их экспоненциального увеличения. Если эти защитные механизмы нарушены или отсутствуют, клещей станет много. В крайнем случае возникает корковая чесотка, при которой число клещей в коже и на ней достигает миллионов особей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЧЕСОТКИ У ДЕТЕЙ

У детей, больных чесоткой, патологический процесс носит распространенный характер. Высыпания могут быть как типичными, так и атипичными (волдыри, уртикарные папулы, пузыри). Чем младше ребенок, тем более атипичной и более стертой бывает клиническая картина чесотки. Нередко при чесотке высыпания группируются, имитируя бляшечную экзему с явлениями мокнутия на лице и волосистой части головы. У ежедневно купаемых младенцев чесоточные ходы могут быть едва заметны, и тогда чаще всего их можно обнаружить при дерматоскопическом исследовании только на подошвах, где роговой слой значительно толще и разрушение ходов замедленно (рис. 1).

Ввиду физиологического отсутствия способности к расчесыванию у младенцев, больных чесоткой, обычно наблюдается мало ссадин и много ходов. Ходы часто имеют признаки воспаления и сопровождаются папуло-везикулярными и узловыми поражениями. Также могут возникать пустулы и геморрагические корки [31]. Кроме того, по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми, у которых наблюдаются широко распространенные

● **Рисунок 1.** Типичные высыпания на коже подошв у грудного ребенка

● **Figure 1.** Typical scabies rash on the soles of an infant



поражения, ранние высыпания у младенцев часто локализованы. При чесотке у детей школьного возраста поражается преимущественно кожа межпальцевых складок, сгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, область лучезапястных суставов, передней поверхности подкрыльцовых впадин, межъягодичной складки, у мальчиков – кожа полового члена и мошонки. Не исключается развитие утолщения или дистрофии ногтевых пластин, полиаденита [16, 17]. При лабораторном исследовании периферической крови обнаруживается эозинофилия и повышенный титр общего IgE.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЧЕСОТКИ У ДЕТЕЙ

В процессе расчесывания высыпаний при чесотке происходит их повреждение, что приводит к нарушению барьерной функции кожи и присоединению вторичной бактериальной инфекции, обычно вызванной *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* группы A [32]. Сравнительно недавно обнаружена способность чесоточного клеща вмешиваться в систему комплемента человека, блокируя все три пути инициации комплемента и приводя к снижению функций нейтрофилов и, как следствие, росту стафилококков и стрептококков [33]. У детей всех возрастных групп чесотка чаще, чем у взрослых, осложняется присоединением вторичной пиококковой инфекции, что ведет к появлению фликтен и импетигиозных корок, а при длительном течении – развитием лимфаденита и лимфангита (рис. 2). *S. aureus* может провоцировать развитие абсцессов, целлюлит, эктиму, паронихию и фурункулез, но может прогрессировать до остеомиелита, эндокардита и опасно для жизни бактериального сепсиса [34, 35].

Вторичная бактериальная инфекция, вызванная *Streptococcus pyogenes*, может провоцировать развитие

● **Рисунок 2.** Чесотка у ребенка. Расчесы и импетигиозные высыпания

● **Figure 2.** Scabies in a child. Scratching and impetiginous rashes



острых местных инфекций кожи и мягких тканей, в т. ч. поверхностной пиодермии, абсцессов кожи и целлюлита, тяжелого некротического фасциита [34]. После вторичных стрептококковых пиодермий у части пациентов с чесоткой существует риск развития хронической почечной недостаточности – острый постстрептококковый гломерулонефрит [34]. Осложнения в виде экзематизации у больных детей обусловлены наличием сенсибилизации к клещу и продуктам его жизнедеятельности. Есть сведения о наличии общих антигенов у чесоточных клещей и клещей домашней пыли (*Dermatophagoides*), которые часто провоцируют развитие таких состояний, как атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма, что также может быть причиной несвоевременной диагностики и распространения заболевания. Результаты исследования М. Oba et al. продемонстрировали, что среди пациентов с чесоткой около 12% страдают атопическим дерматитом [36]. Было обнаружено, что у детей с атопическим дерматитом эффект от проводимой наружной терапии был лучше. Авторы предположили, что родители детей с атопией тщательнее соблюдают рекомендации по проведению наружной терапии. В результате родители пациентов с атопическим дерматитом допускали меньше ошибок при применении местной терапии, чем родители пациентов без атопического дерматита [36].

Чесотка имеет определенные психосоциальные последствия. Поскольку заболевание сопровождается сильным зудом, оно также может влиять на сон и качество жизни пациента, приводя к дневной усталости, нарушению концентрации и снижению продуктивности [12]. Чесотка ложится значительным финансовым бременем на семьи с низким доходом из-за стоимости лечения, пропусков занятий в школе и пропусков рабочих дней.

ДИАГНОСТИКА

Ранняя диагностика чесотки имеет решающее значение для профилактики осложнений и назначения адекватного лечения и, как следствие, минимизации психосоциального воздействия. Проблемы с диагностикой возможны при низкой численности клещей, наличии атипичных проявлений и сложностях дифференциальной диагностики с другими кожными заболеваниями, особенно у лиц из стран, где «забытые» тропические кожные заболевания являются эндемичными [37]. Стандартизированного клинического диагностического алгоритма чесотки в мире до сих пор не разработано [38]. Предполагаемый диагноз чесотки можно поставить на основании клинических проявлений, однако при атипичности процесса постановка верного диагноза вызывает затруднения. Одноцентровое ретроспективное исследование, проведенное в США, показало, что у 45,3% пациентов чесотка ранее была диагностирована неправильно [39]. Пока отсутствуют рандомизированные исследования, в которых бы оценивалась точность сбора анамнеза и физикального обследования для диагностики чесотки. Авторы некоторых работ считают, что наличие диффузного зуда в анамнезе и видимых поражений, связанных как минимум с двумя типичными местами локализации чесотки или с зудом у члена семьи, имеет 100% чувствительность и 97% специфичность [40, 41].

Микроскопическое исследование ранее считалось золотым стандартом диагностики чесотки. Оно предусматривает идентификацию клеща, яиц или фекалий в материале, полученном при соскобе кожи [25, 37, 42, 43]. Для окончательного диагноза часто необходимы повторное изучение материала из различных локализаций, поскольку чувствительность метода низкая [44]. По мнению E. Welch et al., чувствительность микроскопического исследования варьирует от 10 до 70%, что подтверждает аргумент в пользу поиска новых надежных методов диагностики чесотки [18]. Называется несколько причин, из-за которых микроскопия низкочувствительна. Во-первых, младенцы и дети младшего возраста могут плохо переносить процесс получения материала, что приводит к неудачному или недействительному отбору проб. Во-вторых, при обработке материала используется раствор КОН, который может разрушать кератин и не может увеличить контраст между диагностическими признаками и образцом. У некоторых пациентов возможны ложноотрицательные результаты при соскобах кожи, что приводит к проблемам на практике и неэффективности лечения [45].

К другим диагностическим методам относят тест с клейкой лентой и методы молекулярной диагностики, такие как ПЦР и петлевая изотермическая амплификация [18, 46]. Было продемонстрировано, что определение гена клеща *COX1* методом ПЦР имеет 100% чувствительность по сравнению с традиционной микроскопией, максимальная чувствительность которой составляет 75% [46, 47]. Обнаружение антител к *S. scabiei* (которые вырабатываются до появления клинических симптомов) с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) является многообещающим, но недоступным

- **Рисунок 3.** Резюме критериев диагностики чесотки Международного альянса по борьбе с чесоткой (IACS), 2020 г.
 ● **Figure 3.** International Alliance for the Control of Scabies (IACS) Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies, 2020

А. Подтвержденная чесотка • A1: Клещи, яйца или фекалии, обнаруженные при световой микроскопии образцов кожи • A2: Клещи, яйца или фекалии у человека с использованием мощного устройства визуализации • A3: Клещи визуализируются у человека с помощью дерматоскопии
Б. Клиническая чесотка • B1: Чесоточные ходы • B2: Типичные высыпания в области мужских гениталий • B3: Типичные высыпания с типичной локализацией и два пункта из «Особенностей анамнеза»
С. Подозрение на чесотку • C1: Типичные высыпания с типичной локализацией и один пункт из «Особенностей анамнеза» • C2: Атипичные высыпания или атипичная локализация и два пункта из «Особенностей анамнеза»
Н. Особенности анамнеза • H1: Зуд • H2: Тесный контакт с человеком, у которого наблюдался зуд или типичные высыпания в типичных местах локализации

Примечание. Диагноз клинической или подозреваемой чесотки принимается во внимание при условии, если другие диагнозы являются менее вероятными, чем чесотка.

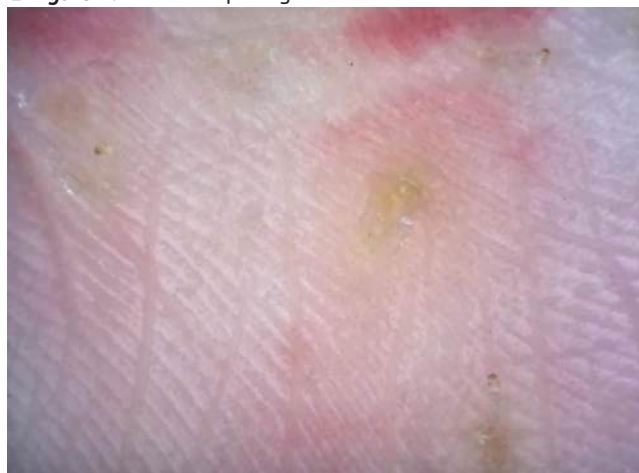
в настоящее время к использованию в широкой практике [18, 48]. J. Nie et al. в 2021 г. сообщили, что *S. scabiei* может вызывать флуоресценцию в ультрафиолетовом режиме дерматоскопа. Это имеет большое значение для повышения чувствительности микроскопии [48].

Критерии консенсуса Международного альянса по борьбе с чесоткой (IACS) 2020 г. для диагностики чесотки включают три уровня диагностической достоверности и восемь подкатегорий [44]. Подтвержденная чесотка (уровень А) требует прямой визуализации клеща или продуктов его жизнедеятельности. Клиническая диагностика чесотки (уровень В) и подозрение на чесотку (уровень С) основываются на клинической оценке признаков и симптомов (рис. 3).

Ограничения диагностических критериев заключаются в том, что они не включают диагностику корковой чесотки и атипичных проявлений, следовательно, клиническое заключение специалиста по-прежнему считается важным [18].

Дерматоскопия, выполняемая с помощью ручного дерматоскопа с десятикратным увеличением, представляет собой неинвазивный метод, помогающий обнаружить характерные ходы и/или клещей в роговом слое [40]. Дерматоскопия обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционным микроскопическим исследованием материала соскоба кожи. Метод является неинвазивным и хорошо переносится пациентами, особенно детьми (рис. 4). У пациентов с чувствительной кожей данная процедура не вызывает физического или психологического дискомфорта. Дерматоскопический осмотр легко и быстро выполним: осмотр всей поверхности кожи занимает значительно меньше времени (всего несколько минут), чем микроскопическое исследование *ex vivo* [40, 49]. Дерматоскопия является хорошей альтернативой при

- **Рисунок 4.** Дерматоскопические признаки чесотки
 ● **Figure 4.** Dermoscopic signs of scabies



обследовании членов семьи заболевшего, которые могут отказаться от микроскопического исследования материала соскоба кожи. Более того, дерматоскопия сводит к минимуму риск случайного заражения возбудителями, передающимися через кровь, такими как вирус иммунодефицита человека или вирус гепатита С [40, 49, 50]. Опыт российских дерматовенерологов по изучению неинвазивной диагностики чесотки отражен в работах Т.В. Соколовой, А.П. Малярчука, Г.А. Петровой [49, 51, 52].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — неинвазивный метод, позволяющий исследовать морфологические ткани путем обнаружения лучей ближнего инфракрасного диапазона, отраженных биологическими структурами на клеточном уровне. Использование методов цифровой фотодерматоскопии (ЦФДС) и оптической когерентной томографии позволило группе ученых под руководством Т. Соколовой получить новые данные о морфологических изменениях в коже у больных чесоткой при прокладывании чесоточного хода самкой *Sarcoptes scabiei*. С помощью ЦФДС выявлены ходы, наполненные жидкостью, и сухие ходы. Для первых характерны более глубокое расположение, наличие живых активных самок, яиц в просвете хода и отверстий в его крыше. Сухие ходы располагаются поверхностно, самки в них погибшие, яйца и отверстия в крыше хода отсутствуют. Применение ОКТ подтвердило данные ЦФДС и значительно расширило представление о строении чесоточных ходов — определены их размеры, толщина крыши, выявлены признаки воспаления кожи вокруг самки [51]. Таким образом, применение ОКТ может быть полезным для изучения биологии клещей и мониторинга лечения чесотки [40, 51, 53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чесотка является распространенным инфекционным заболеванием, которому подвержены дети разных возрастных групп. Последние литературные данные подтверждают стабильный рост числа случаев чесотки во всем мире, особенно в последние два десятилетия. Несмотря на разработку и внедрение новых методов диагностики, чесотка часто остается нераспознанной. Следствием являются

назначение неправильной терапии, развитие серьезных осложнений, а также инфицирование новых людей. Постоянно растущее число пациентов, страдающих чесоткой, требует оперативного и междисциплинарного взаимодействия медицинских работников, особенно в регионах, где зафиксированы постоянная миграция населения и низкий социальный уровень жизни. Параллельно с усилиями по стандартизации и совершенствованию диагностики

с использованием существующих методов актуальной остается необходимость разработки дополнительных диагностических тестов чесотки [44]. Критерии IACS 2020 г. можно использовать в качестве эталонного стандарта для исследований новых диагностических средств.



Поступила / Received 01.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2024
Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

- Соколова ТВ. Чесотка: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2002;4(5):244–249. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91499>. Sokolova TV. Cheskotka: sovremennoe sostoyanie problemy. *Consilium Medicum*. 2002;4(5):244–249. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91499>.
- Mueller SM, Gysin S, Schweitzer M, Schwegler S, Haeusermann P, Itin P et al. Implementation and evaluation of an algorithm for the management of scabies outbreaks. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3818-5>.
- Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Scabies: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(41):695–704. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0296>.
- Sunderkötter C, Aebischer A, Neufeld M, Löser C, Kreuter A, Bialek R et al. Increase of scabies in Germany and development of resistant mites? Evidence and consequences. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(1):15–23. <https://doi.org/10.1111/ddg.13706>.
- Ständer S, Ständer S. Itch in Scabies—What Do We Know? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:628392. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628392>.
- Karimkhani C, Colombara DV, Drucker AM, Norton SA, Hay R, Engelman D et al. The global burden of scabies: a cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1247–1254. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30483-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30483-8).
- Bernigaud C, Fischer K, Chosidow O. The Management of Scabies in the 21st Century: Past, Advances and Potentials. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(9):adv00112. <https://doi.org/10.2340/00015555-3468>.
- Motswaledi HM. Clinical diagnosis and treatment of scabies, a neglected tropical disease. *S Afr Fam Pract* (2004). 2021;63(1):e1–e6. <https://doi.org/10.4102/safp.v63i1.5224>.
- Engelman D, Steer AC. Control Strategies for Scabies. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3(3):98. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3030098>.
- Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
- Mason DS, Marks M, Sokana O, Solomon AW, Mabey DC, Romani L et al. The Prevalence of Scabies and Impetigo in the Solomon Islands: A Population-Based Survey. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004803. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004803>.
- Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Scabies: A Neglected Global Disease. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(1):33–42. <https://doi.org/10.2174/157339631566190717114131>.
- Melese F, Malede A, Sisay T, Geremew A, Gebrehiwot M, Woretaw L et al. Cloth sharing with a scabies case considerably explains human scabies among children in a low socioeconomic rural community of Ethiopia. *Trop Med Health*. 2023;51(1):52. <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00544-6>.
- Romani L, Steer AC, Whitfield MJ, Kaldor JM. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(8):960–967. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00132-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00132-2).
- Taplin D, Meinking TL, Porcelain SL, Athey RL, Chen JA, Castillero PM, Sanchez R. Community control of scabies: a model based on use of permethrin cream. *Lancet*. 1991;337(8748):1016–1018. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92669-s](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92669-s).
- Balakirski G, Löser CR. Common nail diseases in children and adolescents: Recognize, advise, treat. *Dermatologie (Heidelberg)*. 2023;74(3):199–212. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00105-022-05106-1>.
- Chinazzo M, Desoubreux G, Leducq S, Bessis D, Droitcourt C, Mahe E et al. Prevalence of Nail Scabies: A French Prospective Multicenter Study. *J Pediatr*. 2018;197:154–157. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.038>.
- Welch E, Romani L, Whitfield MJ. Recent advances in understanding and treating scabies. *Fac Rev*. 2021;10:28. <https://doi.org/10.12703/r/10-28>.
- Di Meco E, Di Napoli A, Amato LM, Fortino A, Costanzo G, Rossi A et al. Infectious and dermatological diseases among arriving migrants on the Italian coasts. *Eur J Public Health*. 2018;28(5):910–916. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky126>.
- Liu JM, Wang HW, Chang FW, Liu YP, Chiu FH, Lin YC et al. The effects of climate factors on scabies. A 14-year population-based study in Taiwan. *Parasite*. 2016;23:54. <https://doi.org/10.1051/parasite/2016065>.
- El-Moamly AA. Scabies as a part of the World Health Organization road-map for neglected tropical diseases 2021–2030: what we know and what we need to do for global control. *Trop Med Health*. 2021;49(1):64. <https://doi.org/10.1186/s41182-021-00348-6>.
- Sharaf MS. Scabies: Immunopathogenesis and pathological changes. *Parasitol Res*. 2024;123(3):149. <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08173-6>.
- Walton SF, Currie BJ. Problems in diagnosing scabies, a global disease in human and animal populations. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):268–279. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-06>.
- Arlian LG, Runyan RA, Achar S, Estes SA. Survival and infectivity of *Sarcoptes scabiei* var. *canis* and var. *hominis*. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(2):210–215. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(84\)70151-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(84)70151-4).
- Sunderkötter C, Feldmeier H, Fölster-Holst R, Geisel B, Klinken-Rehbein S, Nast A et al. S1 guidelines on the diagnosis and treatment of scabies – short version. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(11):1155–1167. <https://doi.org/10.1111/ddg.13130>.
- Bhat SA, Mounsey KE, Liu X, Walton SF. Host immune responses to the itch mite, *Sarcoptes scabiei*, in humans. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):385. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2320-4>.
- Walton SF. The immunology of susceptibility and resistance to scabies. *Parasite Immunol*. 2010;32(8):532–540. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2010.01218.x>.
- Elwood H, Berry RS, Gardner JM, Shalin SC. Superficial fibrin thrombi ... and other findings: a review of the histopathology of human scabetic infections. *J Cutan Pathol*. 2015;42(5):346–352. <https://doi.org/10.1111/cup.12482>.
- Sharaf MS, Othman AA, Abd El Ghaffar AE, Ali DM, Eid MM. Evaluation of the scabidical effect of a single dose of fluralaner in a rabbit model of crusted scabies. *Parasitol Res*. 2023;122(11):2477–2490. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-07945-w>.
- Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy*. 2011;66(8):1107–1113. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02570.x>.
- Hill TA, Cohen B. Scabies in babies. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(6):690–694. <https://doi.org/10.1111/pde.13255>.
- Tasani M, Tong SY, Andrews RM, Holt DC, Currie BJ, Carapetis JR, Bowen AC. The Importance of Scabies Coinfection in the Treatment Considerations for Impetigo. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(4):374–378. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001013>.
- Swe PM, Christian LD, Lu HC, Sriprakash KS, Fischer K. Complement inhibition by *Sarcoptes scabiei* protects *Streptococcus pyogenes* - An in vitro study to unravel the molecular mechanisms behind the poorly understood predilection of *S. pyogenes* to infect mite-induced skin lesions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(3):e0005437. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005437>.
- Thompson R, Westbury S, Slape D. Paediatrics: how to manage scabies. *Drugs Context*. 2021;10:2020–12–3. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-12-3>.
- Sartorio MUA, Munari AM, Carlucci P, Erba P, Calcaterra V, Fabiano V. MRSA Femoral Osteomyelitis from Superinfected Scabies Lesions: A Pediatric Case Report. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):1007. <https://doi.org/10.3390/ijerph19021007>.
- Oba MC, Ozkoca D, Basara Sahin R, Kazan DS, Guldiken G, Kara Esen B. Factors Affecting Topical Treatment Success in Pediatric Scabies Cases: A Cross-Sectional Study. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(4):e2023307. <https://doi.org/10.5826/dpc.1304a307>.
- Stamm LV, Strowd LC. Ignoring the “Itch”: The Global Health Problem of Scabies. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(6):1647–1649. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0242>.
- Leung Y, Miller M. Detection of scabies: A systematic review of diagnostic methods. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2011;22(4):143–146. <https://doi.org/10.1155/2011/698494>.
- Anderson KL, Strowd LC. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Scabies in a Dermatology Office. *J Am Board Fam Med*. 2017;30(1):78–84. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2017.01.160190>.

40. Micali G, Lacarrubba F, Verzi AE, Chosidow O, Schwartz RA. Scabies: Advances in Noninvasive Diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004691. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004691>.
41. Chosidow O. Scabies: clinical practices. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1718–1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMc052784>.
42. Arora P, Rudnicka L, Sar-Pomian M, Wollina U, Jafferany M, Lotti T et al. Scabies: A comprehensive review and current perspectives. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13746. <https://doi.org/10.1111/dth.13746>.
43. Cheng TA, Mzahim B, Koenig KL, Alsugair A, Al-Wabel A, Almutairi BS et al. Scabies: Application of the Novel Identify-Isolate-Inform Tool for Detection and Management. *West J Emerg Med*. 2020;21(2):191–198. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.1.46120>.
44. Engelman D, Yoshizumi J, Hay RJ, Osti M, Micali G, Norton S et al. The 2020 International Alliance for the Control of Scabies Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies. *Br J Dermatol*. 2020;183(5):808–820. <https://doi.org/10.1111/bjd.18943>.
45. Azdajic MD, Bešlić I, Gašić A, Ferara N, Pedić L, Lugović-Mihić L. Increased Scabies Incidence at the Beginning of the 21st Century: What Do Reports from Europe and the World Show? *Life (Basel)*. 2022;12(10):1598. <https://doi.org/10.3390/life12101598>.
46. Hahn JE, Kim CW, Kim SS. The efficacy of a nested polymerase chain reaction in detecting the cytochrome c oxidase subunit 1 gene of *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* for diagnosing scabies. *Br J Dermatol*. 2018;179(4):889–895. <https://doi.org/10.1111/bjd.16657>.
47. Xu J, Huang X, Dong X, Ren Y, Wu M, Shen N et al. Serodiagnostic Potential of Alpha-Enolase From *Sarcoptes scabiei* and Its Possible Role in Host-Mite Interactions. *Front Microbiol*. 2018;9:1024. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01024>.
48. Nie J, Gou T, Xu L, Wang W, Zhang L, Lu Y. Misdiagnosed scabies correctly diagnosed by dermoscopy using ultraviolet light mode. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(8):1601–1603. <https://doi.org/10.1111/ced.14794>.
49. Соколова ТВ, Малярчук АП. Дерматоскопия – неинвазивный метод диагностики и оценки эффективности лечения чесотки. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(2):90–101. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716290-101>.
50. Sokolova TV, Maliarchuk AP. Dermatoscopy: a non-invasive technique for diagnosing and evaluating the efficacy of scabies treatment. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(2):90–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716290-101>.
51. Lacarrubba F, Micali G. Videodermatoscopy and scabies. *J Pediatr*. 2013;163(4):1227–1227.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.019>.
52. Соколова ТВ, Петрова ГА, Лопатина ЮВ, Эллинский ДО, Малярчук АП, Карпунин АА. Морфологические особенности чесоточных ходов по данным оптической когерентной томографии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010;13(4):36–42. Режим доступа: <https://rjvsd.com/1560-9588/article/view/36422>.
53. Sokolova TV, Petrova GA, Lopatina YV, Ellinskiy DO, Malyarchuk AP, Karpunin AA. Morfologicheskie osobennosti chesotochnykh khodov po dannym opticheskoy kogerentnoy tomografii. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010;13(4):36–42. (In Russ.) Available at: <https://rjvsd.com/1560-9588/article/view/36422>.
54. Харченко ГА, Кимирилова ОГ. Клинико-эпидемиологическая характеристика чесотки у детей. Ретроспективное исследование. *Лечащий врач*. 2023;5(26):22–28. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.5.004>.
55. Kharchenko GA, Kimirilova OG. Clinical and epidemiological characteristics of scabies in children. A retrospective study. *Lechaschi Vrach*. 2023;5(26):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.5.004>.
56. Banzhaf CA, Themstrup L, Ring HC, Welzel J, Mogensen M, Jemec GB. In vivo Imaging of *Sarcoptes scabiei* Infestation Using Optical Coherence Tomography. *Case Rep Dermatol*. 2013;5(2):156–162. <https://doi.org/10.1159/000352066>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Касихина

Написание текста – Е.И. Касихина, Н.Н. Потеекаев, М.Н. Острецова, О.В. Жукова

Сбор и обработка материала – Е.И. Касихина, А.С. Бишарова, Э.В. Толстогузова, Р.Р. Фасахова

Обзор литературы – Е.И. Касихина, А.С. Бишарова, Э.В. Толстогузова, Р.Р. Фасахова

Анализ материала – А.С. Бишарова, Э.В. Толстогузова, Р.Р. Фасахова

Редактирование – Н.Н. Потеекаев, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, О.В. Жукова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Н. Потеекаев, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, О.В. Жукова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kasikhina

Text development – Elena I. Kasikhina, Nikolay N. Potekaev, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova

Collection and processing of material – Elena I. Kasikhina, Anastasia S. Bisharova, Elvira V. Tolstoguzova, Rumiia R. Fasakhova

Literature review – Elena I. Kasikhina, Anastasia S. Bisharova, Elvira V. Tolstoguzova, Rumiia R. Fasakhova

Material analysis – Anastasia S. Bisharova, Elvira V. Tolstoguzova, Rumiia R. Fasakhova

Editing – Nikolay N. Potekaev, Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova

Approval of the final version of the article – Nikolay N. Potekaev, Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova

Информация об авторах:

Потеекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

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; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.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; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Бишарова Анастасия Сергеевна, руководитель учебного отдела, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0009-0002-7305-6235>; abisharova@yandex.ru

Толстогузова Эльвира Владимировна, врач-статистик, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0009-0008-8853-3341>; elvira.tolstoguzova@yandex.ru

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; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Фасахова Румия Рустамовна, врач-ординатор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0009-0003-0476-3064>; fasakhva.rimma@rambler.ru

Information about the authors:

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Elena I. Kasikhina, 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; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.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; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Anastasia S. Bisharova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Educational Department, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-7305-6235>; abisharova@yandex.ru

Elvira V. Tolstoguzova, Statistician Doctor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8853-3341>; elvira.tolstoguzova@yandex.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Rumiia R. Fasakhova, Resident Doctor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0476-3064>; fasakhva.rimma@rambler.ru

Анализ потребления йода в организованном питании дошкольников и школьников г. Саратова

Н.А. Курмачева[✉], kurmna@mail.ru, Ю.В. Черненко, А.Н. Андреева, Г.Р. Нуралиев, М.А. Петрушин, И.Р. Шаипов

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Резюме

Введение. Саратовская область является регионом умеренного йодного дефицита. В образовательных учреждениях России с 2020 г. при приготовлении блюд должна обязательно использоваться йодированная соль. Однако оценке потребления йода в организованном питании детей посвящены единичные исследования.

Цель. Оценить потребление йода с йодированной солью, используемой в организованном питании дошкольников и младших школьников г. Саратова.

Материалы и методы. Потребление йода детьми оценивали в нескольких детских садах и школах. Моделирование содержания йодированной соли в типовых меню дошкольников и горячих завтраках школьников проводили с использованием технологических карт. Потребление йода оценивали из расчета содержания 40 мкг йода в 1 г йодированной соли и его 30%-ные потери при приготовлении горячей пищи. Модель 1 предусматривала обязательное использование йодированной соли при приготовлении блюд в организованном питании детей. В модели 2 предполагалось дополнительное потребление йода с хлебобулочными изделиями, выпекаемыми с йодированной солью для организованного питания.

Результаты. Потребление йода с йодированной солью в составе горячих блюд (модель 1) у детей 1–3 лет в дошкольных учреждениях составило $78,8 \pm 17,8$ мкг/сут, у детей 4–7 лет – $113,9 \pm 20,9$ мкг/сут. При использовании в меню хлебобулочных изделий с йодированной солью (модель 2) потребление йода детьми 1–3 лет возросло бы до $108,9 \pm 14,5$ мкг/сут, а детьми 4–7 лет – до $152,9 \pm 16,8$ мкг/сут, т. е. на 29,1–33,4%. Потребление йода с горячими завтраками у младших школьников составило $34,2 \pm 7,3$ мкг/сут.

Обсуждение. Результаты данного исследования сопоставимы с исследованием, проведенном в Тюменской области, которое продемонстрировало, что использование йодированной соли при приготовлении пищи в детских садах полностью покрывает потребности дошкольников в йоде.

Выводы. Использование йодированной соли в организованном питании позволяет обеспечить дошкольникам 87,6–94,9%, а учащимся 1–4 классов в составе горячих завтраков 28,5% от рекомендуемой нормы потребления йода. Родителям предложены варианты дневных меню с использованием йодированной соли в домохозяйствах, позволяющие нормализовать йодное обеспечение детей.

Ключевые слова: потребление йода, йодированная соль, дети, дошкольные образовательные учреждения, школы

Для цитирования: Курмачева НА, Черненко ЮВ, Андреева АН, Нуралиев ГР, Петрушин МА, Шаипов ИР. Анализ потребления йода в организованном питании дошкольников и школьников г. Саратова. *Медицинский совет.* 2024;18(13):225–232. <https://doi.org/10.21518/ms2024-265>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysing iodine intake of Saratov children preschool and school meals

Natalia A. Kurmacheva[✉], kurmna@mail.ru, Yuriy V. Chernenkov, Anastasia N. Andreeva, Gadzhiakhmed R. Nuraliev, Mikhail A. Petrushin, Ilnur R. Shaipov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Introduction. The Saratov Oblast is a region that has moderate iodine deficiency. Starting from 2020, iodized salt must be used while cooking meals at educational facilities of Russia. However, only a few studies have been conducted to assess iodine intake of children meals.

Aim. To assess iodine intake with iodized salt used in the preparation of Saratov preschool and primary school meals.

Materials and methods. Iodine intake of children was assessed in several pre-schools and schools. The iodized salt content in typical menus for preschool and school hot breakfasts was modelled using process monitoring sheets. Iodine intake was estimated at 40 µg of iodine per 1 g of iodized salt and its 30% loss during cooking of hot meals. In Model 1, preschool and school meals were to be prepared using iodized salt. In Model 2, additional iodine intake was suggested to be consumed with bakery products for school meals baked using iodized salt.

Results. Iodine intake with iodized salt as part of hot dishes (Model 1) in children aged 1–3 years at preschools was 78.8 ± 17.8 µg/day, in children aged 4–7 years – 113.9 ± 20.9 µg/day. When using bakery products with iodized salt in the menu (Model 2), iodine

intake in children aged 1–3 years old increased to 108.9 ± 14.5 $\mu\text{g/day}$, and in children aged 4–7 years to 152.9 ± 16.8 $\mu\text{g/day}$, i.e. by 29.1–33.4%. Iodine intake with hot breakfasts among primary schoolchildren was 34.2 ± 7.3 mcg/day .

Discussion. The results of this study are comparable to those of the study conducted in the Tyumen region, which demonstrated that the use of iodized salt in preparing preschool meals fully supplies the iodine needs of preschoolers.

Conclusion. The use of iodized salt to prepare preschool and school meals makes it possible to ensure 87.6–94.9% of the recommended iodine intake for preschoolers, and 28.5% of the recommended iodine intake as part of hot breakfasts for children in grades 1–4. Parents were offered daily menus options to use iodized salt in households, which allowed them to balance the iodine intake of their children.

Keywords: iodine intake, iodized salt, children, preschools, schools

For citation: Kurmacheva NA, Chernenkov YuV, Andreeva AN, Nuraliev GR, Petrushin MA, Shaipov IR. Analysing iodine intake of Saratov children preschool and school meals. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):225–232. <https://doi.org/10.21518/ms2024-265>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Саратовская область входит в число типичных регионов России, где более двадцати лет назад было доказано наличие умеренного йодного дефицита [1], но не проводились мероприятия по массовой йодной профилактике у населения. Йодный дефицит является одной из актуальных и нерешенных проблем отечественного здравоохранения в связи с отсутствием в России федерального закона, предусматривающего использование йодированной соли (ЙС) в качестве средства популяционной йодной профилактики, поэтому в пищевой промышленности и более чем в 70% домохозяйств нашей страны используется нейодированная соль [2]. В Саратовской области, по данным анкетирования подростков 14–16 лет, проведенного в 2021 г., лишь 23% семей постоянно использовали в пищу ЙС [3].

За последние десятилетия в мире достигнут огромный прогресс в борьбе с йододефицитными заболеваниями посредством всеобщего йодирования соли. В 2019 г. только 19 государств относились к категории стран с дефицитом йода, а глобальная распространенность йододефицитных заболеваний в мире, по сравнению с 1993 г., снизилась с 13,1 до 3,2% [4]. Обзор эффективности стратегии всеобщего йодирования соли в 18 странах региона Европы и Центральной Азии за 2010–2020 гг. показал, что в 11 странах (Армения, Азербайджан, Босния и Герцеговина, Косово, Северная Македония, Черногория, Сербия, Туркменистан, Казахстан, Кыргызстан и Грузия) йодный дефицит устойчиво устранен. Три страны (Албания, Молдова и Кыргызстан) сохранили адекватный йодный статус населения, но потребление адекватно йодированной соли в домохозяйствах остается низким. В 4 странах (Россия, Таджикистан, Украина и Узбекистан) сохраняется неадекватный йодный статус [5]. Показателен пример Беларуси, где были достигнуты значительные успехи в ликвидации йодной недостаточности благодаря обязательному использованию ЙС в пищевой промышленности. По данным анкетирования, 81% домохозяйств также использовали ЙС. В результате медианная концентрация йода в моче при мониторинге у 873 школьников составила 191 мкг/л , что свидетельствовало об адекватном йодном статусе [6].

В России практически на всей территории сохраняются йодный дефицит легкой степени тяжести и высокая распространенность тиреоидной патологии (зоба, синдрома врожденной йодной недостаточности у всего населения страны), что свидетельствует об отсутствии положительной динамики на фоне проводимых региональных мероприятий [7–9]. Анонимный онлайн-опрос 9 309 россиян разных возрастных категорий показал низкую информированность населения о йодной профилактике, вследствие чего на территории РФ до сих пор распространены мифы о вреде всеобщего йодирования соли. Добровольная модель потребления йодированной соли не отвечает международным критериям профилактических программ и доказывает отсутствие значимого эффекта в достижении прогресса ликвидации йодного дефицита [10].

Лишь в единичных регионах России успешно действуют программы массовой йодной профилактики. Так, в Республике Тыва – регионе тяжелого йодного дефицита – более 90% всей пищевой соли, реализуемой населению, является йодированной. Органами здравоохранения постоянно проводится активная разъяснительная работа о необходимости потребления исключительно ЙС. Поэтому в 2017–2020 гг. в Тыве была достигнута адекватная обеспеченность населения йодом, а распространенность зоба у школьников за последние 20 лет снизилась в 12 раз и составляет всего лишь 7,7% [11]. В Тюменской области с 1997 г. по настоящее время реализуется программа профилактики йодного дефицита, а с 2009 г. для приготовления блюд в школах и дошкольных учреждениях в обязательном порядке используется ЙС. Население региона полностью обеспечено ЙС высокого качества, в 2017 г. содержание йода во всех пробах соли соответствовало санитарно-гигиеническим требованиям. Данные мероприятия позволили нормализовать потребление йода, о чем свидетельствует увеличение медианной концентрации йода в моче у детей школьного возраста с 71,4 мкг/л в 1994–1995 гг. до 153,6 мкг/л в 2019 г. [12, 13].

Таким образом, существующие на сегодняшний день подходы к йодной профилактике в большинстве регионов страны недостаточно эффективны, что диктует необходимость внедрения всеобщего обязательного йодирования соли на территории РФ [14].

Концепция всеобщего йодирования соли включает в себя йодирование всей пищевой соли, используемой как в домашних хозяйствах, так и в пищевой промышленности. Мировой опыт показывает, что йодирование пищевой поваренной соли является наиболее экономичной, эффективной и устойчивой стратегией обеспечения оптимального потребления йода у всех групп населения. Обеспечение всеобщей доступности ЙС является важной целью программ улучшения питания и достигается при охвате ее потреблением более 90% домохозяйств. Международное перекрестное многоцентровое исследование в трех исследовательских центрах (Китай, Филиппины, Хорватия) включало анализ концентрации йода в пищевой соли, грудном молоке, питьевой воде и коровьем молоке. В исследовании было 5 860 участников из 6 групп населения (дети школьного возраста, женщины репродуктивного возраста, беременные женщины, кормящие женщины, дети в возрасте 0–6 мес. и дети в возрасте 7–24 мес.), у которых оценили йодный статус. Было показано, что йодирование соли в дозе около 25 мг/кг обеспечивает адекватное потребление йода во всех группах населения [15].

Стратегии ликвидации йододефицита путем всеобщего йодирования соли и стратегии снижения потребления натрия в целях борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются взаимодополняющими. Согласно оценкам за 2021 г., 89% домохозяйств во всем мире потребляют ЙС. В глобальном масштабе йодирование соли является обязательным в 125 странах, тогда как в 44 странах введены обязательные ограничения или добровольные целевые показатели по снижению содержания соли в пищевых продуктах [16].

Важным событием на пути улучшения йодной обеспеченности для профилактики йододефицитных состояний у детей явилось распоряжение Роспотребнадзора от 2020 г. «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения» (СанПиН 2.3/2.4.3590-20), согласно которому в образовательных учреждениях при приготовлении блюд и кулинарных изделий должна использоваться только ЙС. Однако до настоящего времени изучению потребления йода в организованном питании детей России посвящены лишь единичные исследования.

В опубликованном в 2020 г. руководстве Глобальной сети по йоду были разработаны модели оценки потребления йода с пищевыми продуктами промышленного производства, при производстве которых использовалась ЙС¹. Наряду с анализом потребления йода с солесодержащими продуктами (хлебобулочные изделия, мясные продукты, сыр, приправы), предложенная методика позволяет моделировать потребление этого микроэлемента с блюдами, приготавливаемыми с ЙС в общественном питании и в домохозяйствах. На основании этой методики было проведено моделирование потребления йода с пищевыми продуктами промышленного производства, изготовленными с ЙС, у взрослого населения и беременных в Армении

и Молдове. Было установлено, что адекватное потребление йода взрослым населением обеих стран обеспечивается в основном за счет использования йода в домашних хозяйствах и при производстве хлебобулочных изделий [17, 18].

Моделирование потребления йода с ЙС в организованном питании детей дошкольного и школьного возраста было недавно проведено в Тюменской области, и авторы этого исследования предложили экстраполировать его результаты на другие регионы России [13]. В данной статье представлены результаты моделирования потребления йода детьми при организованном питании в детских садах и школах г. Саратова.

Цель – оценить потребление йода с ЙС, используемой в организованном питании дошкольников и младших школьников г. Саратова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Потребление йода детьми оценивали в четырех детских садах комбинированного типа и трех средних образовательных школах г. Саратова, выбранных случайным методом. Проводили анализ содержания ЙС в типовых 5-дневных меню дошкольных образовательных учреждений и горячих завтраках по меню школьных столовых для учащихся 1–4-х классов, которые в настоящее время бесплатно обеспечиваются ими в обязательном порядке. При расчетах потребления ЙС использовали данные технологических карт с сайтов образовательных учреждений, в которых содержится информация о количестве соли для приготовления каждого блюда. Все анализируемые технологические карты сопоставляли со сборниками рецептов на продукцию для питания детей в дошкольных и школьных образовательных организациях [19, 20]. Поскольку в 1 г ЙС, согласно принятым в РФ нормативам, содержится в среднем 40 мкг йода (ГОСТ 51575-2000), а при приготовлении горячих блюд потеря этого микроэлемента составляет 30%², фактическое содержание йода в каждом грамме соли готовых блюд принимали равным 28 мкг. Полученные результаты сравнивали с нормативами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), согласно которым потребность в йоде составляет 90 мкг/сут для детей до 5 лет и 120 мкг/сут – для детей 5–12 лет [21]. Для оценки потребления йода дошкольниками использовали 2 модели расчетов. В модели 1 учитывали, что хлебобулочные изделия, поставляемые для организованного питания, были выпечены с использованием нейодированной соли. Модель 2 предполагала, что все хлебобулочные изделия для организованного питания были выпечены с использованием ЙС³. Статистический анализ проводили с применением программы Microsoft Excel 2010. Результаты исследования представлены в виде средних величин (М) и стандартного отклонения (σ). Для сравнения полученных данных применяли критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали < 0,05.

¹ Program guidance on the use of iodized salt in industrially processed foods. 2020. Available at: <https://ign.org/latest/stories/program-guidance-on-the-use-of-iodized-salt-in-industrially-processed-foods/>.

² Program guidance on the use of iodized salt in industrially processed foods. 2020. Available at: <https://ign.org/latest/stories/program-guidance-on-the-use-of-iodized-salt-in-industrially-processed-foods/>.

³ Ibid.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Контроль качества ЙС, используемой в организованном питании детей на территории региона, осуществляется Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Саратовской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области». В 2023 г. было исследовано 696 образцов ЙС в детских дошкольных и школьных учреждениях, а также медицинских стационарах региона, все они соответствовали ГОСТу 51575-2000, кроме четырех образцов в отдаленных сельских районах. Эти данные позволили нам считать, что в 1 г ЙС, используемой для приготовления горячих блюд в детских образовательных учреждениях, содержится в среднем 40 мкг йода.

Приводим пример расчета содержания йода в составе ЙС в дневном меню организованного питания детей (табл. 1).

В приведенном примере невозможно не обратить внимание на чрезмерное суммарное содержание йодированной и нейодированной соли в дневном меню, особенно для детей 4–7 лет и 7–11 лет, составляющее 5,3 г и 6,8 г соответственно. Значительный вклад в высокий уровень пищевой соли в данном рационе вносит

хлеб, количество которого составляет от 100 до 180 г, а соли в его составе – 1,0–1,8 г в зависимости от возраста ребенка. Небольшое превышение в меню для детей 7–11 лет содержания йода до 140 мкг по сравнению с рекомендуемой нормой (120 мкг/сут) не имеет существенного значения, поскольку допустимый верхний уровень его безопасного потребления составляет 300 мкг/сут [6]. Кроме того, следует отметить, что такое суточное количество йода учащиеся младших классов могли бы получать при 5-разовом питании в школах. А подавляющее большинство из них ограничиваются горячими завтраками или обедами, которыми обеспечиваются в обязательном порядке бесплатно (на основании Федерального закона от 01.03.2020 №47-ФЗ).

Проведенное нами моделирование показало, что фактическое потребление йода с ЙС в составе горячих блюд (модель 1) типовых пятидневных меню у детей 1–3 лет в дошкольных учреждениях г. Саратова составило в среднем $78,8 \pm 17,8$ мкг/сут (87,6% от суточной нормы), а у детей 4–7 лет – $113,9 \pm 20,9$ мкг/сут (94,9% от суточной нормы). В случае использования в меню хлебобулочных изделий с ЙС (модель 2) потребление йода детьми 1–3 лет возросло бы до $108,9 \pm 14,5$ мкг/сут (121% от суточной нормы),

● **Таблица 1.** Пример расчета содержания йода в составе йодированной соли в дневном меню организованного питания детей дошкольного и младшего школьного возраста (возрастные категории: 1–3 года, 4–7 лет, 7–11 лет)

● **Table 1.** Sample calculations of the iodine content as part of iodized salt in the daily menu of preschool and primary school meals (age categories: 1–3 years, 4–7 years, 7–11 years)

Прием пищи	Наименование блюда	Выход, г	Масса соли, г	Количество йода, мкг
Завтрак	Каша «Дружба» молочная жидкая	150/200/250*	0,8/1,3/1,5	22,4/36,4/42
	Хлеб пшеничный	30/40/50	0,3/0,4/0,5	–
	Масло сливочное	6/8/10	–	–
	Кофейный напиток с молоком	150/200/200	–	–
	Яйцо отварное	20/20/40	–	–
Второй завтрак	Сок в ассортименте	100/100/200	–	–
Обед	Свекла отварная с маслом растительным	50/60/80	–	–
	Рассольник «Ленинградский»	150/200/250	0,7/0,8/1,0	18,8/22,4/28
	Пюре картофельное	100/150/200	0,5/0,7/1,0	14/19,6/28
	Котлета рубленая из говядины	60/80/110	0,5/0,7/0,9	14/19,6/25,2
	Компот из сухофруктов	150/200/200	–	–
	Хлеб ржаной	40/50/80	0,4/0,5/0,8	–
Полдник	Печенье	12/20/30	–	–
	Снежок	150/180/200	–	–
Ужин	Пудинг из творога со сгущенным молоком	150/180/200	0,4/0,5/0,6	11,2/14/16,8
	Кисель	150/200/200	–	–
	Хлеб пшеничный	30/40/50	0,3/0,4/0,5	–
Общее количество			3,9/5,3/6,8	80,4/112/140

*В виде дробей в таблице представлены значения для детей 1–3 лет, 4–7 лет и 7–11 лет соответственно.

● **Таблица 2.** Результаты моделирования потребления йода с йодированной солью детьми в детских дошкольных учреждениях г. Саратова (мкг/сут)

● **Table 2.** Results of modelling iodine intake with iodized salt by children at Saratov preschools (mcg/day)

Показатель	Возраст детей			
	1–3 года		4–7 лет	
	модель 1	модель 2	модель 1	модель 2
день 1	91,6	123,5	123,2	164,6
день 2	80,4	112,3	120,7	162,1
день 3	94,4	117,0	132,7	161,8
день 4	49,6	81,5	78,4	119,8
день 5	78,4	110,3	114,8	156,2
$M \pm \sigma$	$78,8 \pm 17,8$	$108,9 \pm 14,5$	$113,9 \pm 20,9$	$152,9 \pm 16,8$
Критерий Манна – Уитни	$p = 0,0367$		$p = 0,0601$	

● **Таблица 3.** Потребление йода в составе йодированной соли с горячими завтраками детьми 7–11 лет в школах г. Саратова на основании анализа технологических карт типового меню за 5 дней

● **Table 3.** Iodine intake with iodized salt as part of hot breakfasts by children aged 7–11 years at Saratov schools based on an analysis of process monitoring sheets for typical 5-day menus

Наименование блюда	Выход, г	Масса ЙС, г	Количество йода, мкг
1-й день			
Каша овсяная на молоке	150	0,8	22,4
Булочка домашняя	50	0,3	8,4
Итого			30,8
2-й день			
Запеканка из творога с вишней	180	1,0	28
3-й день			
Каша пшенная вязкая	200	1,0	28
4-й день			
Омлет	150	1,0	28
Ватрушка из дрожжевого теста с сыром	100	0,5	14
Итого			42
5-й день			
Макаронные изделия отварные с сыром	200	1,5	42
Среднее содержание, $M \pm \sigma$		$1,2 \pm 0,3$	$34,2 \pm 7,3$

а детьми 4–7 лет – до $152,9 \pm 16,8$ мкг/сут (124% от суточной нормы). Таким образом, предполагаемое использование в питании детей в детских дошкольных учреждениях Саратова хлебобулочных изделий с ЙС привело бы к существенному увеличению расчетного потребления йода на 29,1–33,4% по сравнению с моделью 1. Превышение при использовании модели 2 в рационе дошкольников содержания йода на 21–24%, по сравнению с рекомендуемыми среднесуточными нормами, как и в вышеприведенном примере с младшими школьниками, можно связать с дополнительным потреблением этого микроэлемента с хлебобулочными изделиями, содержащими ЙС в количестве 1–1,3 г. Но и в данном случае допустимый верхний уровень безопасного потребления йода детьми не будет превышен (табл. 2).

Потребление йода с ЙС в составе горячих блюд и завтраков у младших школьников г. Саратова составило в среднем $34,2 \pm 7,3$ мкг/сут, что соответствует 28,5% от суточной нормы (табл. 3).

В процессе выполнения данного исследования нами установлено, что среднее количество соли в типовых меню, предусматривающих 5-разовое питание во время пребывания в детских дошкольных учреждениях, составило для детей 1–3 лет $4,0 \pm 0,5$ г, для детей 4–7 лет – $5,6 \pm 0,6$ г.

Таким образом, суммарное содержание пищевой соли (ЙС для приготовления горячих блюд и нейодированной соли в составе других продуктов, которые пищеблоку школ получают от поставщиков хлебобулочных и прочих изделий) в дневных меню для дошкольников превышает рекомендации ВОЗ (5 г соли в день для взрослых и менее 5 г для детей), что требует дальнейшего изучения и возможной коррекции. Взрослым ВОЗ рекомендует употреблять менее 2000 мг натрия в день (что эквивалентно менее 5 г соли в день или чуть меньше чайной ложки), а для детей в возрасте 2–15 лет следует снижать дозу для взрослых в зависимости от их энергетических потребностей⁴.

После оценки потребления йода в организованном питании дошкольников и учащихся младших классов нами была разработана образовательная программа «Школа для детей и родителей: КАК ЙОД ИНТЕЛЛЕКТ СБЕРЕЖЕТ», включающая варианты дневного меню для детей 7–11 лет с использованием ЙС при приготовлении горячих блюд в домохозяйствах, чтобы их йодное обеспечение соответствовало нормативам ВОЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

С 2020 г. использование ЙС является обязательным для приготовления блюд в организованном питании детей на всей территории России согласно СанПиН 2.3/2.4.3590-20.

Исследование, проведенное недавно в Тюменской области, продемонстрировало, что использование ЙС при приготовлении пищи в детских садах полностью

⁴ World Health Organization. Universal salt iodization and sodium intake reduction: compatible, cost-effective strategies of great public health benefit. 2022. 10 p. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/361823>.

покрывает потребности дошкольников в йоде, что подтверждает эффективность выбранной стратегии профилактики йодного дефицита. Применение ЙС для приготовления школьных завтраков обеспечивает 23,5–36,9% от рекомендуемой нормы потребления йода у детей в сельской местности и 15,4–26,4% – в городе, что является существенным вкладом в достижение адекватного йодного статуса у детей в Тюменской области. Результаты моделирования показали, что при использовании ЙС в производстве хлебобулочных изделий для школьного питания потребление йода у школьников возрастает в среднем на 5–8%, а у детей дошкольного возраста – на 8–13% [13].

По результатам нашей работы использование ЙС в организованном питании позволяет обеспечить дошкольникам 87,6–94,9%, а учащимся 1–4-х классов в составе горячих завтраков 28,5% от рекомендуемой нормы потребления йода, что тоже можно расценить как значительный прогресс в устранении йододефицита у детского населения Саратовской области. Моделирование добавления в рацион дошкольников хлебобулочных изделий, содержащих ЙС, привело к увеличению потребления йода детьми на 29,1–33,4% до 121–124% от суточных норм потребления.

Некоторые различия в полученных нами и коллегами из Тюмени результатах можно связать с несколькими причинами. Во-первых, в Тюменской области уже более 25 лет проводятся профилактические мероприятия, направленные на повышение использования ЙС в домохозяйствах, общественном питании и пищевой промышленности, и реализуются региональные программы профилактики йододефицита. К сожалению, в Саратовской области таких программ не было. Во-вторых, в опубликованных примерах меню детских садов и горячих школьных завтраков из Тюмени обращает на себя внимание гораздо меньшее количество хлеба в рационе детей: порции на один прием пищи у дошкольников по массе составляют 10–15 г, у детей младших классов – 17–20 г, что в 2–3 раза меньше, чем в меню их саратовских сверстников. Важно отметить, что меню, составленные в образовательных учреждениях, проходили экспертизу в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Тюменской области» на соответствие санитарно-гигиеническим требованиям [13]. Возможно, в рамках реализации региональных профилактических программ в Тюмени снизили количество хлеба в технологических картах детских образовательных учреждений.

В нашей работе мы сравнивали технологические карты с сайтов детских садов и школ с рецептурами блюд и типовых меню для организации питания обучающихся 1–4-х классов в общеобразовательных организациях, в дошкольных и школьных образовательных организациях [19, 20] и констатировали их полное соответствие по массе порций хлеба в рационе детей всех возрастов.

Следует отметить, что за счет хлебобулочных изделий, благодаря массовому использованию ЙС обеспечивается поступление 70% рекомендуемой нормы потребления йода у взрослого населения в Армении и 37% – в Молдове [18].

По данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», средний уровень потребления хлеба пшеничного и ржаного, оцененный на репрезентативной российской выборке более 10 000 человек, составил 156 г/день для лиц от 18 до 60 лет и 139 г/день – для детей 11–18 лет. При этом содержание йода в хлебобулочных изделиях должно составлять 30–40 мкг в 100 г. Таким образом, среднее поступление йода только за счет потребления хлеба, изготовленного с использованием взамен обычной йодированной соли, составит 55–61 мкг/сут, что соответствует 36–40% от рекомендуемого суточного потребления йода для взрослых, и 50 мкг/сут (33%) – для детей старше 11 лет [22].

Вызывает озабоченность чрезмерное суммарное содержание йодированной и нейодированной соли в типовых меню детских образовательных учреждений Саратовской области, превышающее рекомендации ВОЗ, что требует дальнейшего изучения и возможной коррекции. Эти данные сходны с результатами, полученными при оценке организованного питания в детских образовательных учреждениях Свердловской области, где во всех рационах преобладало повышенное содержание натрия на 255,7% [23]. В настоящее время распространенность избыточного потребления соли в российской популяции составляет 49,3%, а привычка досаливания готового блюда отмечается у 40,5% взрослого населения нашей страны [24]. В последние годы в мире число национальных инициатив по сокращению потребления соли увеличилось на 28%: с 75% – в 2014 г. до 96% – в 2019 г. Однако ни одна страна еще не получила целевого показателя относительного сокращения потребления соли на 30%, который должен был быть достигнут к 2025 г. [25].

Следует учитывать, что достаточно большая когорта взрослых и детей с хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистой системы, ожирением и целым рядом другой патологии нуждается в существенном ограничении потребления соли или полном исключении этого продукта из рациона питания. Таким пациентам можно рекомендовать в качестве индивидуальной йодной профилактики прием препаратов калия йодида (например, Йодомарин®) в возрастных физиологических дозировках по 100 или 200 мкг/сут, йодосодержащих витаминно-минеральных комплексов либо расширение в рационе богатых йодом морепродуктов (при отсутствии противопоказаний).

ВЫВОДЫ

Использование ЙС в организованном питании позволяет обеспечить дошкольникам 87,6–94,9%, а учащимся 1–4-х классов в составе горячих завтраков 28,5% от рекомендуемой нормы потребления йода. Родителям предложены варианты дневных меню с использованием ЙС в домохозяйствах, позволяющие нормализовать йодное обеспечение детей.



Поступила / Received 10.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 24.06.2024
Принята в печать / Accepted 26.06.2024

Список литературы / References

1. Svinarov M, Aranovich V. Iodine deficiency disorders in the Saratov province in Russia. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(2):16–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12762635>.
2. Дедов ИИ, Трошина ЕА, Платонова НМ, Маколина НП, Беловалова ИМ, Сеньюшкина ЕС, Мельниченко ГА. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(3):16–20. <https://doi.org/10.14341/probl13119>.
3. Dedov II, Platonova NM, Troshina EA, Makolina NP, Belovalova IM, Senyushkina ES, Melnichenko GA. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(3):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13119>.
4. Курмачева НА, Черненко ЮВ, Сви́нарев МЮ, Гуменюк ОИ, Зайцева ГВ, Андреева АН, Блохина ЯА. Информированность подростков о проблеме йодного дефицита в России и способах йодной профилактики. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):166. Режим доступа: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/324>.
5. Kurmacheva NA, Chernenkov YV, Svinarev MYu, Gumenyuk OI, Zaitseva GV, Andreeva AN, Blokhina YA. Adolescents awareness about the iodine deficiency in Russia and methods for its prevention. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):166. (In Russ.) Available at: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/324>.
6. Gorstein JL, Bagriansky J, Pearce EN, Kupka R, Zimmermann MB. Estimating the Health and Economic Benefits of Universal Salt Iodization Programs to Correct Iodine Deficiency Disorders. *Thyroid*. 2020;30(12):1802–1809. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0719>.
7. Цуркан Л, Герасимов ГА, Парванта И, Тиммер А. Прогресс в профилактике и устранении йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в регионе Европы и Центральной Азии (ЕЦАР) в 2010–2020 годах. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2021;17(4):4–16. <https://doi.org/10.14341/ket12713>.
8. Turcan L, Gerasimov GA, Parvanta I, Timmer A. Progress in Iodine Deficiency Disorders (IDD) Control and Elimination in Europe and Central Asia Region (ECAR) in 2010–2020. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2021;17(4):4–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12713>.
9. Мохорт ТВ, Петренко СВ, Лейшев БЮ, Федоренко ЕВ, Коломиец НД, Мохорт ЕГ. Оценка йодного обеспечения детей школьного возраста и беременных женщин в Республике Беларусь в 2017–2018 годах. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(3):149–155. <https://doi.org/10.14341/ket9732>.
10. Mokhort TV, Petrenko SV, Leushev BY, Fedorenko EV, Kolomiets ND, Mokhort AG. Assessment of iodine status among school age children and pregnant women of Belarus in 2017–2018. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(3):149–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket9732>.
11. Алферова ВИ, Мустафина СВ, Рымар ОД. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019;15(2):73–82. <https://doi.org/10.14341/ket10353>.
12. Alferova VI, Mustafina SV, Ryamar OD. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019;15(2):73–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket10353>.
13. Трошина ЕА, Платонова НМ, Панфилова ЕА. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):10–19. <https://doi.org/10.14341/probl12433>.
14. Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(2):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12433>.
15. Трошина ЕА, Маколина НП, Платонова НМ, Исаева МП, Абдулхаби́рова ФМ, Никанкина ЛВ и др. Проблема йододефицитных заболеваний в Чеченской республике: оценка текущего состояния и пути решения. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(4):38–49. <https://doi.org/10.14341/probl13306>.
16. Troshina EA, Makolina NP, Platonova NM, Isaeva MP, Abdulkhabirova FM, Nikankina LV et al. The problem of iodine deficiency in the Chechen republic: assessment of the current state and ways of solution. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(4):38–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13306>.
17. Терехов ПА, Рыбакова АА, Терехова МА, Трошина ЕА. Информированность населения Российской Федерации о йодном дефиците, его влиянии и способах профилактики йододефицитных заболеваний. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019;15(3):118–123. <https://doi.org/10.14341/ket12239>.
18. Terekhov PA, Rybakova AA, Terekhova MA, Troshina EA. Awareness of the population in Russian Federation about iodine deficiency, its effects and methods for prevention of iodine deficiency disorders. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019;15(3):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12239>.
19. Трошина ЕА, Мазурина НВ, Сеньюшкина ЕС, Маколина НП, Галиева МО, Никанкина ЛВ и др. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода в Республике Тыва. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(1):60–68. <https://doi.org/10.14341/probl112715>.
20. Troshina EA, Mazurina NV, Senyushkina ES, Makolina NP, Galieva MO, Nikankina LV et al. Monitoring of iodine deficiency disorders in the Republic of Tyva. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(1):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl112715>.
21. Суплотова ЛА, Шарухо ГВ, Ковальжина ЛС, Макарова ОБ. Социально-гигиенический мониторинг в реализации региональной стратегии профилактики йодного дефицита. *Гигиена и санитария*. 2019;98(2):225–230. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-225-230>.
22. Suplotova LA, Sharuko GV, Kovalzhina LC, Makarova OB. Social-hygienic monitoring in the implementation of the regional strategy for prevention of iodine deficiency. *Gigiena i Sanitariya*. 2019;98(2):225–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-225-230>.
23. Суплотова ЛА, Герасимов ГА, Трошина ЕА, Макарова ОБ, Денисов ПМ, Зайдулина АС, Шарухо ГВ. Оценка потребления йода с йодированной солью в организованном питании детей дошкольного и школьного возраста в Тюменской области. *Вопросы питания*. 2023;92(4):29–37. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-29-37>.
24. Suplotova LA, Gerasimov GA, Troshina EA, Makarova OB, Denisov PM, Zaidulina AS, Sharukho GV. Assessing of iodine consumption with iodized salt in organized nutrition of children of preschool and school age in the Tyumen region. *Voprosy Pitaniia*. 2023;92(4):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-29-37>.
25. Трошина ЕА. Устранение дефицита йода – забота о здоровье нации. Экскурс в историю, научные аспекты и современное состояние правового регулирования проблемы в России. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(4):4–12. <https://doi.org/10.14341/probl13154>.
26. Troshina EA. Elimination of iodine deficiency is a concern for the health of the nation. An excursion into the history, scientific aspects and the current state of the legal regulation of the problem in Russia. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(4):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13154>.
27. Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, Kusic Z, Jia Q, Sang Z et al. Universal salt iodization provides sufficient dietary iodine to achieve adequate iodine nutrition during the first 1000 days: a cross-sectional multicenter study. *J Nutr*. 2018;148(4):587–598. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy015>.
28. Kwong EJJ, Whiting S, Bunge AC, Leven Y, Breda J, Rakovac I et al. Population-level salt intake in the WHO European Region in 2022: a systematic review. *Public Health Nutrition*. 2023;26(S1):s6–s19. <https://doi.org/10.1017/S136898002200218X>.
29. Герасимов ГА, Хачингс Н, Асланян Г, Товмасыян И. Опыт Армении в достижении адекватного йодного статуса населения. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2020;16(2):25–30. <https://doi.org/10.14341/ket12525>.
30. Gerasimov GA, Hutchings N, Aslanyan H, Tovmasyan I. Armenia's experience in achieving an adequate iodine status of the population. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2020;16(2):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12525>.
31. Герасимов ГА, Цуркан Л, Асланян Г, Шалару И, Демишкан д. Моделирование потребления йода с пищевыми продуктами промышленного производства, изготовленными с йодированной солью, у взрослого населения и беременных в Армении и Молдове. *Вопросы питания*. 2021;90(4):49–56. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-49-56>.
32. Gerasimov GA, Turcan L, Aslanian H, Salaru I, Demiscan D. Modeling of iodine consumption with industrial processed foods made with iodized salt in the adults and pregnant in Armenia and Moldova. *Voprosy Pitaniia*. 2021;90(4):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-49-56>.
33. Могильный МП, Тутельян МП (ред.). *Сборник рецептур на продукцию для питания детей в дошкольных образовательных организациях*. М.: ДеЛи плюс; 2016. 640 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zufuaj>.
34. Новикова ИИ, Романенко СП, Семенихина МВ, Вейних ПА, Ивлева ГП, Сорокина АВ и др. *Сборник рецептур блюд и типовых меню для организации питания обучающихся 1–4-х классов в общеобразовательных организациях*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2022. 275 с. Режим доступа: <https://www.rosпотреbnadzor.ru/files/news2/2022/08/Recepties%201%204%20%20grades.pdf>.
35. de Benoist B, Burrow GN, Delange F, Gorstein J, Houston R, Jooste P et al. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. 3rd ed. Geneva; 2007. 99 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241595827>.
36. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА, Рисник ДВ. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных микроэлементами пищевых продуктов и йодирования соли. *Микроэлементы в медицине*. 2015;16(4):3–20. Режим доступа: [https://journal.microelements.ru/uploads/2015_4/16\(4\)_2015_3-20.pdf](https://journal.microelements.ru/uploads/2015_4/16(4)_2015_3-20.pdf).
37. Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Risnik DV. The analysis of domestic and international policy of food fortification with trace elements and salt iodization. *Trace Elements in Medicine (Moscow)*. 2015;16(4):3–20. (In Russ.) Available at: [https://journal.microelements.ru/uploads/2015_4/16\(4\)_2015_3-20.pdf](https://journal.microelements.ru/uploads/2015_4/16(4)_2015_3-20.pdf).
38. Пряничникова НИ, Дубенко СЗ, Мажаева ТВ. Обеспеченность здоровьесберегающим питанием детей дошкольного возраста в организованных коллективах Свердловской области. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2019;(9):27–32. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-318-9-27-32>.

- Pryanichnikova NI, Dubenko SE, Mazhaeva TV. Provision of health-saving nutrition of preschool children in organized groups of the Sverdlovsk Region. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2019;(9):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-318-9-27-32>.
24. Карамнова НС, Максимов СА, Капустина АВ, Шальнова СА, Швабская ОБ, Доценко АН и др. Избыточное потребление соли в российской популяции: распространенность, ассоциации с социально-демографическими показателями, факторами риска и заболеваниями, региональные аспекты. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ и ЭГИДА-Москва. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3827. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3827>.
- Karamnova NS, Maksimov SA, Kapustina AV, Shalnova SA, Shvabskaya OB, Dotsenko AN et al. High salt intake in the Russian population: prevalence, regional aspects, associations with socio-demographic characteristics, risk factors and diseases. Results of epidemiological studies ESSE-RF and EGIDA-Moscow. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(12):3827. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3827>.
25. Santos JA, Tekle D, Rosewarne E, Flexner NL, Cobb L, Al-Jawaldeh A et al. A Systematic Review of Salt Reduction Initiatives Around the World: A Midterm Evaluation of Progress Towards the 2025 Global Non-Communicable Diseases Salt Reduction Target. *Adv Nutr*. 2021;12:1768–1780. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab008>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Н.А. Курмачева, Ю.В. Черненко

Сбор и обработка данных – Н.А. Курмачева, А.Н. Андреева, Г.Р. Нуралиев, М.А. Петрушин, И.Р. Шаипов

Статистическая обработка данных – Н.А. Курмачева

Написание текста – Н.А. Курмачева, Ю.В. Черненко, А.Н. Андреева

Редактирование – Н.А. Курмачева, Ю.В. Черненко, А.Н. Андреева, Г.Р. Нуралиев, М.А. Петрушин, И.Р. Шаипов

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Курмачева, Ю.В. Черненко, А.Н. Андреева, Г.Р. Нуралиев, М.А. Петрушин, И.Р. Шаипов

Contribution of authors:

Study concept and design – Natalia A. Kurmacheva, Yuriy V. Chernenkov

Collection and processing of material – Natalia A. Kurmacheva, Anastasia N. Andreeva, Gadzhiakhmed R. Nuraliev, Mikhail A. Petrushin, Ilnur R. Shaipov

Statistical processing – Natalia A. Kurmacheva

Text development – Natalia A. Kurmacheva, Yuriy V. Chernenkov, Anastasia N. Andreeva

Editing – Natalia A. Kurmacheva, Yuriy V. Chernenkov, Anastasia N. Andreeva, Gadzhiakhmed R. Nuraliev, Mikhail A. Petrushin, Ilnur R. Shaipov

Approval of the final version of the article – Natalia A. Kurmacheva, Yuriy V. Chernenkov, Anastasiya N. Andreeva, Gadzhiakhmed R. Nuraliev, Mikhail A. Petrushin, Ilnur R. Shaipov

Информация об авторах:

Курмачева Наталия Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0003-2948-9439>; kurmna@mail.ru

Черненко Юрий Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>; chernenkov64@mail.ru

Андреева Анастасия Николаевна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-0031-8815>; anastena92@mail.ru

Нуралиев Гаджирахмед Русланович, студент, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0009-0009-7707-0270>; nuraliev.gadji01@mail.ru

Петрушин Михаил Алексеевич, студент, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0009-0002-9907-9291>; humanbean7721@gmail.com

Шаипов Ильнур Рустямович, студент, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0009-0005-9182-6266>; ishaipov@mail.ru

Information about the authors:

Natalia A. Kurmacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2948-9439>; kurmna@mail.ru

Yuriy V. Chernenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>; chernenkov64@mail.ru

Anastasia N. Andreeva, Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0031-8815>; anastena92@mail.ru

Gadzhiakhmed R. Nuraliev, Student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-7707-0270>; nuraliev.gadji01@mail.ru

Mikhail A. Petrushin, Student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-9907-9291>; humanbean7721@gmail.com

Ilnur R. Shaipov, Student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-9182-6266>; ishaipov@mail.ru

Влияние скрытого дефицита железа на количество и качество ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Л.Ю. Карахалис^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

В.В. Воронкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9153-1995>, v.v.fomenko@yandex.ru

А.Р. Жигаленко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kcpsir@mail.ru

А.А. Халафян³, <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>, statlab@kubsu.ru

В.А. Акиншина³, <https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>, ak-vera@yandex.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1

³ Кубанский государственный университет; 350040, Россия, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149

Резюме

Введение. Скрытый (прелатентный) дефицит железа на прегравидарном этапе ведет к осложнениям как со стороны матери, так и плода, приводит к снижению частоты живорождений в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель. Определить качество и количество ооцитов в программах ВРТ у пациенток с прелатентным дефицитом железа, оценить исходы стимуляции.

Материалы и методы. Проведен анализ 808 историй протоколов ВРТ. У 10,6% пациенток выявлен прелатентный дефицит железа (уровень ферритина ниже 30–50 мкг/л). Проведена оценка возраста, веса, длительности бесплодия и его причин, изучены показатели общего анализа крови, уровень ферритина, другие маркеры анемии в основной группе – группа 1 (n = 86) и в группе сравнения – группа 2 (n = 29). Изучен уровень гормонов, оценено количество и качество ооцитов, число эмбрионов и исходы протоколов ВРТ.

Результаты. Выявлено влияние уровня ферритина на исходы в программах ВРТ. Прелатентный дефицит железа умеренно связан с частотой наступления беременности ($R = 0,214$). На частоту наступления беременности также влияет уровень АМГ ($R = -0,351$). Между группами исходно выявлена значимая разница в уровне ферритина ($p = 0,00$) и числе антральных фолликулов ($p = 0,00$). У 84,9% в 1-й группе получены зрелые ооциты, во 2-й группе – у 94,0%. Число зрелых ооцитов в 1-й группе составило $5,8 \pm 4,41$ и во 2-й группе – $11,42 \pm 4,67$ ($p = 0,00$). У пациенток с прелатентным дефицитом железа получено $2,19 \pm 1,73$ эмбриона и у пациенток без дефицита ферритина – $3,2 \pm 1,44$ эмбриона. Проведенный анализ показал влияние уровня ферритина, соответствующего прелатентному дефициту железа, на качество ооцитов в протоколах ВРТ.

Выводы. Своевременная коррекция прелатентного дефицита железа будет способствовать увеличению числа зрелых ооцитов, повышению количества эмбрионов, а также профилактике осложнений беременности. При подготовке к ВРТ необходимо определять вместе с яичниковым резервом и уровень ферритина.

Ключевые слова: прелатентный дефицит железа, качество ооцитов, антимюллеровый гормон, ферритин, железодефицитная анемия

Для цитирования: Карахалис ЛЮ, Воронкова ВВ, Жигаленко АР, Халафян АА, Акиншина ВА. Влияние скрытого дефицита железа на количество и качество ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2024;18(13):233–241. <https://doi.org/10.21518/ms2024-279>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of iron levels on the quantity and quality of oocyte in assisted reproductive technology programs

Lyudmila Yu. Karakhalis^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

Viktoria V. Voronkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9153-1995>, v.v.fomenko@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kcpsir@mail.ru

Alexan A. Khalafyan³, <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>, statlab@kubsu.ru

Vera A. Akinshina³, <https://orcid.org/0000-0003-4136-4313>, ak-vera@yandex.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Regional Centre for Family Health Protection and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia

³ Kuban State University; 149, Stavropol'skaya St., Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

Introduction. Hidden iron deficiency at the pregravidary stage leads to complications from both the mother and foetus, to decrease in the frequency of live birth in the protocols of assisted reproductive technologies (ART).

Aim. Is to determine the quality and number of oocytes in ART programs in patients with hidden iron deficiency and estimate the pregnancy outcomes.

Materials and methods. We analyzed 808 of protocols in ART. There were 10.6% patients with hidden iron deficiency with ferritin levels below 30–50 µg/L. The age, weight, duration of infertility and its causes were assessed in the 1st (n = 86) and 2nd (n = 29) groups. The blood count, ferritin levels and other markers of anemia were studied. Hormone levels, the number and quality of oocytes, and the number of embryos and the outcomes of ART protocols have been assessed.

Results. The impact of ferritin levels in ART programs has been revealed. Hidden iron deficiency is moderately associated with the frequency of pregnancy ($R = 0,214$). The rate of pregnancy is also affected by anti-müllerian hormone ($R = -0,351$). Mature oocytes are obtained in 84.9% of women in the 1st group and 94% – in the 2nd group. Patients with hidden iron deficiency received 2.19 ± 1.73 embryos and without ferritin deficiency – 3.2 ± 1.44 embryos. The analysis demonstrated the effect of ferritin levels on the quality of oocytes in the ART protocols. In addition to ferritin levels, an important factor are the levels of AMH and number of antrum-containing follicles, which affect the number of mature oocytes.

Conclusion. Timely correction of hidden iron deficiency will help to increase the number of mature oocytes, to increase the quality and quantity of embryos as well as to prevent pregnancy complications. In preparation for ART, together with assessment of ovary reserve, it is necessary to determine the level of ferritin.

Keywords: hidden iron deficiency, quality of oocytes, anti-müllerian hormone, assisted reproductive technology, ferritin, iron deficiency anemia

For citation: Karakhalis LYu, Voronkova VV, Zhigalenko AR, Khalafyan AA, Akinshina VA. Influence of iron levels on the quantity and quality of oocyte in assisted reproductive technology programs. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):233–241. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-279>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня мир имеет целый ряд факторов риска, часть из которых рассматривается в акушерской популяции. Анемии во всем мире считаются изменяемым фактором риска и рассматриваются акушерами-гинекологами [1]. Однако в плане прегравидарной подготовки выявление прелатентного дефицита железа на сегодняшний день не является необходимым. Определение истощения запасов железа на прегравидарном этапе, т. е. прелатентного его дефицита, является актуальной задачей с точки зрения обеспеченности беременности и послеродового периода достаточным уровнем железа. Диагностика прелатентного дефицита железа основывается на выявлении следующих состояний: отсутствии анемии, нормальных показателях гемоглобина, отсутствии сидеропенического синдрома за счет сохранности тканевого запаса железа; нормальных показателях уровня железа, снижении концентрации ферритина в сыворотке крови. Именно ферритин сыворотки крови является «золотым стандартом» оценки запасов железа: он прямо пропорционален запасам железа в гепатоцитах и макрофагах [2, 3]. Для женщин характерны показатели ферритина в пределах 12–150 мкг/л, концентрация которого может увеличиваться при воспалении, инфекциях, наличии новообразований [2]. Для беременных женщин за норму принят такой же уровень ферритина: 15–150 мкг/л. Дефицит железа развивается не только за счет хронической кровопотери из ЖКТ, но и за счет возрастания его потребления на фоне беременности и лактации. Недостаточный запас железа к началу беременности, отсутствие возможности поддерживать его возрастающие потребности в течение

гестации ведут к увеличению частоты распространения дефицита железа среди беременных женщин [4]. Если на ранних сроках беременности потребности в железе несколько снижены, то по мере прогрессирования гестации они возрастают до 3–8 мг железа в сутки [5, 6]. Среднесуточная потребность в I триместре составляет от 0,8 мг/сут, в III – до 7,5 мг/сут, составляя в среднем 4,4 мг/сут [7, 8]. Суммарные потери на протяжении всей неосложненной беременности, по мнению Milman et al., составляют около 1000 мг железа [9]. Для коррекции имеющегося возможного прелатентного дефицита железа необходимо ежедневно получать с началом беременности 20–48 мг железа [10, 11]. Недостаток уровня железа изменяет метаболические процессы мозга, эпигенетику, миелинизацию, нарушает синтез нейромедиаторов, программирование мозга, приводя к тяжелым постнатальным осложнениям [12–14]. Снижение уровня ферритина связано с возникновением в последующем железодефицитной анемии у новорожденных, при этом отмечается увеличение числа поведенческих, когнитивных аномалий, реализуемых до конца подросткового периода, возрастает число преждевременных родов, увеличивается число маловесных плодов [15–21], дефицит железа влияет на воспалительный процесс [22].

Однако при проведении прегравидарной подготовки прелатентный дефицит железа не определяется. Это касается и пациенток, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Необходимо отметить, что распространенность прелатентного дефицита железа в связи с популяцией недообследованных женщин достаточно велика [21, 23] и масштабы его распространенности трудно оценить. В связи с отсутствием

клинических проявлений прелатентного дефицита железа единственным лабораторным критерием этой стадии является уровень ферритина ниже 20 и 30–50 мкг/л [24, 25]. Определение влияния прелатентного дефицита железа на качество ооцита и эмбриона в протоколах ВРТ в доступной научной литературе нам не встретилось. Оплодотворение и правильное развитие эмбриона зависит от качества яйцеклетки. Считается, что ядерная и цитоплазматическая зрелость яйцеклетки связана с эффективностью протоколов ВРТ. С этой целью проводится их оценка: зрелый ооцит на стадии метафазы 2-го деления мейоза (MII), незрелый ооцит на стадии зародышевого пузырька (MI) и незрелый ооцит на стадии зародышевого пузырька – герминативная везикула (GV), а также атрезивный ооцит с выраженными дисморфизмами оболочки и цитоплазмы (ATR) [26].

Цель исследования – определить качество и количество ооцитов в программах ВРТ у пациенток с прелатентным дефицитом железа, оценить исходы беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели на первом этапе был осуществлен ретроспективный анализ 808 историй пациенток с бесплодием, которым проводились циклы стимуляции с антагонистами в программах ВРТ. По результатам первого этапа была сформирована 1-я группа из 86 (10,6%) пациенток, имевших уровень ферритина 50 мкг/л и менее. Группу сравнения составили пациентки, отличающиеся только уровнем ферритина (более 50 мкг/л) – 2-я группа (29 пациенток).

Вторым этапом проведена оценка результатов обследования и процедуры стимуляции суперовуляции по короткому протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормонов в программе ВРТ. Оценивали и сравнивали уровни показателей общего анализа крови (ОАК): гемоглобин, эритроциты, МСН (mean corpuscular hemoglobin), среднее содержание гемоглобина в эритроците, аналог цветового показателя, а также уровень ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС), уровень глюкозы путем взятия крови из локтевой вены до 09:00 утра натощак, после 12 ч голода. На 2–3-й день менструального цикла (МЦ) определяли уровень: антимюллерового гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ). Исследования проводились на аппаратах: анализаторе автоматическом гематологическом «МЕК» 6400К (Япония); модульной платформе Roche Cobas 8000 (Швейцария). При помощи ультразвукового исследования (УЗИ) проводили подсчет числа антральных фолликулов (ЧАФ) на 2–3-й дни МЦ на аппарате ультразвуковом Flex Focus 1202 (Дания) и ProFocus 2202 (Дания).

Условия проведения

Анализ проведен среди пациенток, находившихся на обследовании в ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» МЗ КК (главный врач А.Р. Жигаленко) в 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включены пациентки 20–45 лет, у которых при обследовании при подготовке к протоколу ВРТ выявлен уровень ферритина ниже 50 мкг/л. Группу сравнения составили пациентки с уровнем ферритина выше 50 мкг/л.

Критерии не включения. Пациентки с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа, участвующие в протоколе ВРТ.

Статистический анализ

Предварительного расчета размера выборки не проводилось, т. к. в выборку были включены данные всех пациенток, наблюдавшихся в ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» МЗ КК в 2021 г.

Для обработки данных и решения поставленной цели использовались методы статистического анализа, который проведен в среде пакета STATISTICA 13 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения количественных показателей отличался от нормального, поэтому, наряду со средним арифметическим (M) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней Q_1 и верхней Q_2 квантилями [25; 75%]. Оценку статистической значимости отличия количественных показателей в группах 1 и 2 проводили при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. Считали, что если $IRI \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < IRI \leq 0,75$ – корреляция умеренная, $IRI > 0,75$ – корреляция сильная [27]. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости $p = 0,05$. Для предсказания категорий наступления беременности: беременность ВРТ, самостоятельная беременность, отрицательная – использовали автоматизированные нейронные сети (Automated Neural Networks) Data Mining пакета STATISTICA [28, 29].

Соответствие принципам этики

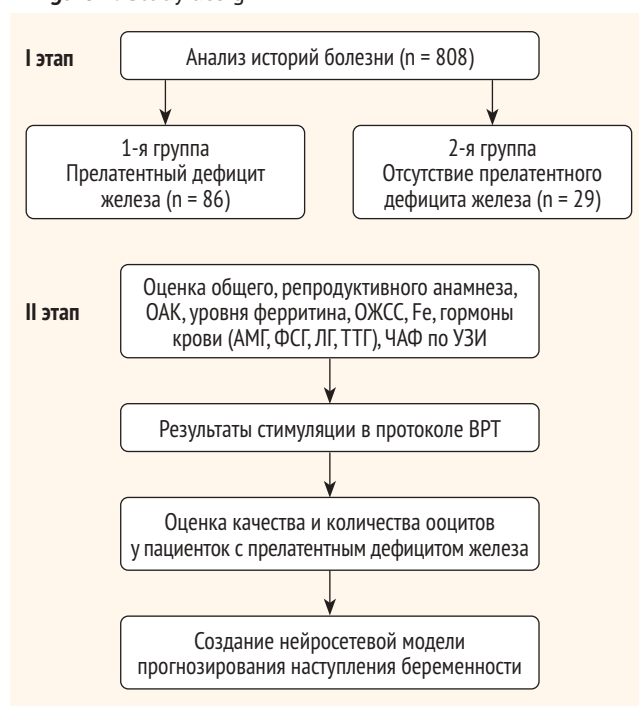
Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия, 350063), протокол №103 от 12.10.2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования, дизайн исследования показаны на *рис. 1*.

На первом этапе из 808 историй пациенток, участвующих в протоколе ВРТ в течение года (2021 г.), отобрано 86 (10,6%) пациенток, имевших уровень ферритина 50 мкг/л и менее, что соответствует прелатентному дефициту железа, и 29 пациенток (4,0%), имевших ферритин выше 50 мкг/л. Проведена в обеих группах оценка возраста пациенток, индекса массы тела (ИМТ), длительности бесплодия (*табл. 1*). Как видно из *табл. 1*, средний возраст пациенток соответствовал раннему репродуктивному, при этом максимальный возраст был 43 года и 42 года

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования
● **Figure 1.** Study design



во 2-й группе (поздний репродуктивный период). Несмотря на показатели ИМТ, соответствующие норме, имелись пациентки с ожирением 1-й степени, у которых уровень ИМТ = 33,46 кг/м² в 1-й группе и 33,15 кг/м² во 2-й группе, что может влиять на качество ооцитов. Максимальная длительность бесплодия составила 19 лет в 1-й группе и 15 лет во 2-й группе при статистическом показателе в 1-й группе 5,86 ± 3,93 и во 2-й – 4,8 ± 3,65 года. Статистически значимого отличия между группами не выявлено, следовательно, мы можем считать группы однородными.

Среди обследованных пациенток первичное и вторичное бесплодие встречалось поровну: по 50,0%. Причины бесплодия были представлены в 1-й группе следующими нозологиями: лидировал трубный фактор, который был у 40 пациенток (46,5%), на втором месте были т. н. другие причины (к которым относились сочетания трубного фактора и трубно-перитонеального с мужским маточным фактором и наличием генитального эндометриоза) – у 22 пациенток (25,6%), на третьем месте – комбинированная причина бесплодия (у 15 пациенток (17,4%)) и на четвертом – мужской фактор бесплодия, который сопутствовал 9 пациенткам (10,5%). Во 2-й группе трубный фактор был у 12 (42,0%), «другие причины» – у 7 (25,0%), комбинированная причина бесплодия – у 5 (18,0%) и мужской фактор – у 5 (18,0%) пациенток. Среди комбинированных причин в 1-й группе выявлено сочетание маточного фактора с другими факторами бесплодия (у 8 пациенток – 9,3%) и мужского фактора с другими факторами бесплодия (у 7 пациенток – 8,1%). Во 2-й группе, соответственно, у 3 (11,0%) и у 2 (7,0%) пациенток.

Нами изучены показатели ОАК в 1-й и 2-й группах, статистическая разница между оцениваемыми показателями не выявлена (табл. 2).

● **Таблица 1.** Оценка возраста, индекса массы тела и длительности бесплодия в группах

● **Table 1.** Assessment of age, body mass index and infertility duration in the groups

Показатель	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) Min–Max [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) Min–Max [Q ₁ ; Q ₂]	p
Возраст, лет	33,5 (34,24 ± 4,10) 23,0–43,0 [32,0; 37,0]	34,5 (34,4 ± 4,78) 23,0–42,0 [32,0; 38,0]	0,86
ИМТ, кг/м ²	21,88 (22,17 ± 3,51) 15,55–33,46 [32,0; 23,05]	22,5 (22,88 ± 3,45) 17,58–33,15 [21,19; 25,0]	0,35
Длительность бесплодия, лет	4,0 (5,86 ± 3,93) 1,0–19,0 [3,0; 8,0]	3,5 (4,8 ± 3,65) 1,0–15,0 [2,0; 7,0]	0,28

● **Таблица 2.** Показатели общего анализа крови в группах исследования

● **Table 2.** Results of complete blood cell count in the study groups

Показатель	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	p
Гемоглобин, г/л	116,0 (117,16 ± 9,56) [111,0; 121,0]	118,0 (119,03 ± 8,18) [112,0; 123,0]	0,35
Гематокрит, %	35,8 (36,25 ± 2,43) [34,7; 36,9]	35,8 (36,25 ± 2,47) [35,2; 36,3]	1
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,3 (4,31 ± 0,37) [4,04–4,52]	4,35 (4,32 ± 0,38) [4,1; 4,62]	0,9
МСН, пг	27,35 (27,59 ± 2,68) [27,1; 29,0]	28,25 (28,14 ± 1,2) [27,2; 29,0]	0,28
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	238,0 (232,05 ± 46,73) [208,0; 262,0]	227,0 (225,03 ± 43,61) [200,0; 251,0]	0,48

Данных за наличие анемии не выявлено: уровень гемоглобина, среднее его значение, как и нижняя и верхняя квартили, соответствуют норме в обеих группах. В норме в обеих группах был и уровень эритроцитов, и гематокрит, и МСН без статистической разницы.

Для определения стадии дефицита железа дополнительно исследован уровень ферритина, а также ОЖСС, сывороточного железа (Fe) и глюкоза крови (табл. 3).

Как видно из табл. 3, уровень ферритина у обследованных пациенток 1-й группы ниже 30 мкг/л, что при нормальных показателях гемоглобина, ОЖСС (норма 45,3–77,1 ммоль/л) и железа (норма 9,0–30,4 мкмоль/л) указывает на прелатентный дефицит железа. Во 2-й группе уровень ферритина достоверно отличался от 1-й группы: соответственно, 76,7 ± 13,13 и 20,33 ± 16,53 мкг/л, p = 0,00. При этом уровни ОЖСС крови и железа были сравнимы. Нормальные показатели уровня глюкозы исключают дополнительные исследования углеводного обмена в обеих группах.

На следующем этапе нами изучено влияние прелатентного дефицита железа на маркеры яичникового резерва (определение АМГ, ФСГ, подсчет ЧАФ и уровень ЛГ, ТТГ), что показано в табл. 4. Показатели АМГ, ФСГ, ЧАФ, ЛГ и ТТГ были в пределах нормы в 1-й и 2-й группах.

Нами не выявлено влияния прелатентного дефицита Fe на яичниковый резерв.

Мы провели оценку качества ооцитов, т. к. от этого зависит оплодотворение и правильное развитие эмбриона (табл. 5).

В 1-й группе были пациентки, у которых не были получены зрелые ооциты – 13 женщин (15,1%), а получены у 73 (84,9%). У 15 (17,4%) пациенток число зрелых

● **Таблица 3.** Уровень маркеров анемии и глюкозы крови в 1-й и 2-й группах

● **Table 3.** Levels of anaemia markers and blood glucose in groups 1 and 2

Показатель	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	p
Ферритин, мкг/л	12,95 (20,33 ± 16,53) [8,6; 28,7]	77,35 (76,7 ± 13,13) [66,0; 88,9]	0,00 ($<0,01$)
ОЖСС, ммоль/л	49,3 (50,68 ± 5,61) [47,0; 51,8]	49,9 (52,68 ± 6,31) [48,3; 59,2]	0,11
Fe, мкмоль/л	11,95 (12,90 ± 5,45) [8,4; 16,8]	13,85 (14,58 ± 6,46) [8,4; 19,1]	0,17
Глюкоза, ммоль/л	4,97 (4,98 ± 0,48) [4,69; 5,22]	5,04 (4,94 ± 0,46) [4,59; 5,31]	0,69

● **Таблица 4.** Влияние прелатентного дефицита Fe на яичниковый резерв, гормоны крови в 1-й и 2-й группах

● **Table 4.** Effects of prelatent Fe deficiency on ovarian reserve, blood hormones in groups 1 and 2

Показатель	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	p
АМГ, нг/л	2,33 (2,77 ± 2,03) [1,27; 3,43]	2,23 (2,81 ± 1,93) [1,3; 3,47]	0,92
ФСГ, мМЕ/л	7,28 (9,63 ± 15,34) [6,14; 9,2]	7,73 (13,77 ± 25,51) [6,37; 10,37]	0,29
ЛГ, мМЕ/л	7,4 (8,62 ± 8,68) [5,24; 9,5]	7,35 (10,11 ± 13,59) [5,54; 8,93]	0,49
ТТГ, мЕд/л	1,91 (1,99 ± 0,87) [1,38; 2,56]	1,78 (1,8 ± 0,76) [1,32; 2,27]	0,29
ЧАФ, абс.	9,0 (9,73 ± 4,47) [7,0; 12,0]	15,5 (15,07 ± 3,08) [12,0; 17,0]	0,00 ($<0,01$)

● **Таблица 5.** Качество ооцитов в группах исследования

● **Table 5.** Oocyte quality in the study groups

Ооцит	1-я группа (n = 86) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа (n = 29) Me (M ± m) [Q ₁ ; Q ₂]	p
Зрелый (MII)	5,5 (5,80 ± 4,41) [2,0; 9,0]	13,0 (11,42 ± 4,67) [9,0; 14,0]	0,00 ($<0,01$)
Незрелый (MI)	0,0 (0,38 ± 1,30) [0,0; 0,0]	0,0 (0,27 ± 0,45) [0,0; 1,0]	0,66
Герминативная везикула (GV)	0,0 (0,15 ± 0,61) [0,0; 0,0]	0,0 (0,03 ± 0,18) [0,0; 0,0]	0,29
Атрезивный (ATR)	0,0 (0,56 ± 1,0) [0,0; 1,0]	0,0 (0,27 ± 0,64) [0,0; 0,0]	0,15

ооцитов достигало 10 и более. У 31 (36,0%) пациентки были атрезивные ооциты от 1 максимум до 4. Незрелые ооциты выявлены были у 18 (20,9%) пациенток, а герминативные везикулы – у 7 (8,1%) пациенток (рис. 3). Анализ количества полученных и перенесенных эмбрионов показал, что их число было, соответственно, $2,19 \pm 1,73$ и $1,07 \pm 0,61$, при среднем показателе (Me), соответственно, 2,0 и 1,0.

Во 2-й группе число пациенток, у которых не получены зрелые ооциты, составило 2 (7,0%), а получены зрелые ооциты были у 27 (94,0%) пациенток при минимальном количестве незрелых фолликулов ($0,27 \pm 0,45$) и герминативных везикул ($0,03 \pm 0,18$). Количество полученных эмбрионов во 2-й группе составило $3,9 \pm 0,27$ (Me = 3,0), а перенесено было $2,6 \pm 0,34$ (Me = 2,2). Нами выявлена достоверная разница в числе зрелых фолликулов между 1-й ($5,80 \pm 4,41$) и 2-й ($11,42 \pm 4,67$) группами, $p = 0,00$.

Данные пациенток группы 1 проанализировали при помощи ранговых корреляций Спирмена. Оказалось, что бесплодие умеренно коррелирует с числом зрелых ооцитов ($R = 0,314$), количеством эмбрионов ($R = 0,283$) и количеством перенесенных эмбрионов ($R = 0,267$). ЧАФ умеренно коррелировало со зрелыми ооцитами ($R = 0,256$), атрезивными ооцитами ($R = 0,231$), а также с количеством эмбрионов ($R = 0,285$). Уровень гемоглобина умеренно коррелировал с полученным числом зрелых ооцитов ($R = 0,258$) и количеством перенесенных эмбрионов ($R = 0,300$). Найдена умеренная корреляция между количеством перенесенных эмбрионов и уровнями МСН ($R = 0,341$) и гематокрита ($R = 0,242$). Нами также найдена умеренная корреляция между уровнем АМГ и числом зрелых ооцитов ($R = 0,365$) и числом атрезивных ооцитов ($R = 0,258$). АМГ умеренно коррелирует с количеством полученных эмбрионов ($R = 0,240$) и количеством перенесенных эмбрионов ($R = 0,235$).

В протоколе ВРТ беременность в группе 1 наступила у 28 (32,6%) пациенток, отрицательный результат наблюдался у 48 (55,8%). Самостоятельно наступила беременность в процессе подготовки к протоколу ВРТ у 6 (7,0%) пациенток, и отмена переноса наблюдалась у 4 (4,6%). Во 2-й группе беременность наступила у 19 (66,0%), отрицательный результат – у 5 (18,0%), самостоятельно наступила беременность у 3 (11,0%) и отмена переноса состоялась у 2 (7,0%) пациенток. Исход, означающий наступление беременности или ее отсутствие, умеренно коррелировал с уровнем ферритина ($R = 0,214$), ЧАФ ($R = -0,299$) и уровнем АМГ ($R = -0,351$).

Для разработки нейросетевой модели, предсказывающей одну из категорий целевой переменной – наступление беременности, предварительно исследовали наличие взаимосвязей целевой переменной с предикторными переменными при помощи коэффициента корреляции Спирмена (табл. 6). Жирным курсивом выделены статистически значимые коэффициенты корреляции.

Наличие умеренных и статистически значимых корреляционных связей обуславливает перспективность разработки нейросетевой модели, прогнозирующей категории наступления беременности: *беременность ВРТ*,

● **Таблица 6.** Результаты корреляционного анализа взаимосвязи целевой и предикторных переменных

● **Table 6.** Results of correlation analysis of the relationship between the target variable and the predictor variables

Переменная	Коэффициенты корреляции Спирмена
	Целевая переменная
ИМТ, кг/м ²	0,087
Гемоглобин, г/л	-0,113
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	0,073
Железо, мкмоль/л	-0,008
ОЖСС, ммоль/л,	0,158
Ферритин, мкг/л	0,196
ЧАФ, абс.	-0,283
АМГ, нг/л	-0,327
M1, абс.	-0,132
GV, абс.	-0,098
ART, абс.	-0,197
M2, абс.	-0,492
Кол-во эмбрионов, абс.	-0,584
Кол-во перенесенных эмбрионов, абс.	-0,468

беременность самостоятельная, беременность не наступила. Датчиком случайных чисел 86 пациенток были разделены на обучающую выборку – 69 чел. (80%) и тестовую выборку – 17 чел. (20%). Обучающая выборка использована для обучения нейронной сети, тестовая – для выполнения финальных проверочных тестов, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новых» пациенток, которые не использовались для обучения модели. Из 2 000 автоматически построенных и обученных нейронных сетей – двухслойных персептронов выбрана сеть MLP 14-9-3 (Multilayered Perceptron) с наилучшими прогностическими свойствами. Производительность на обучающей и тестовой выборке, определяемая долей правильно классифицированных объектов, составила 100 и 94,11% – в тестовой выборке 1 большая из 17, принадлежащая к категории *беременность самостоятельная*, ошибочно сетью отнесена к категории *беременность не наступила*. На рис. 2 показана архитектура нейронной сети. Число слоев в сети 3, первый слой X_i ($i = 14$) состоит из 14 нейронов, соответствующих входным количественным показателям (предикторам модели);

второй, промежуточный, слой Y_j ($j = 9$) содержит 9 скрытых нейронов; третий слой Q_z , включающий 3 нейрона, предсказывает наступление беременности – *беременность ВРТ, беременность самостоятельная, беременность не наступила*.

О вкладе показателей в прогностические свойства нейросетевой модели можно судить по столбчатой диаграмме чувствительности (рис. 3). Чем больше чувствительность показателя, тем выше его вклад в прогнозирование исхода беременности. Наибольший вклад у ферритина, АМГ и зрелых ооцитов (MII), а наименьший – у гемоглобина, ОЖСС, числа ооцитов GV.

Для использования прогностической модели разработана программа с простым и удобным интерфейсом. Как пример, на рис. 4 показан результат прогноза наступления беременности – беременность ВРТ для пациентки, значения показателей которой внесены в интерфейсное окно программы.

ОБСУЖДЕНИЕ

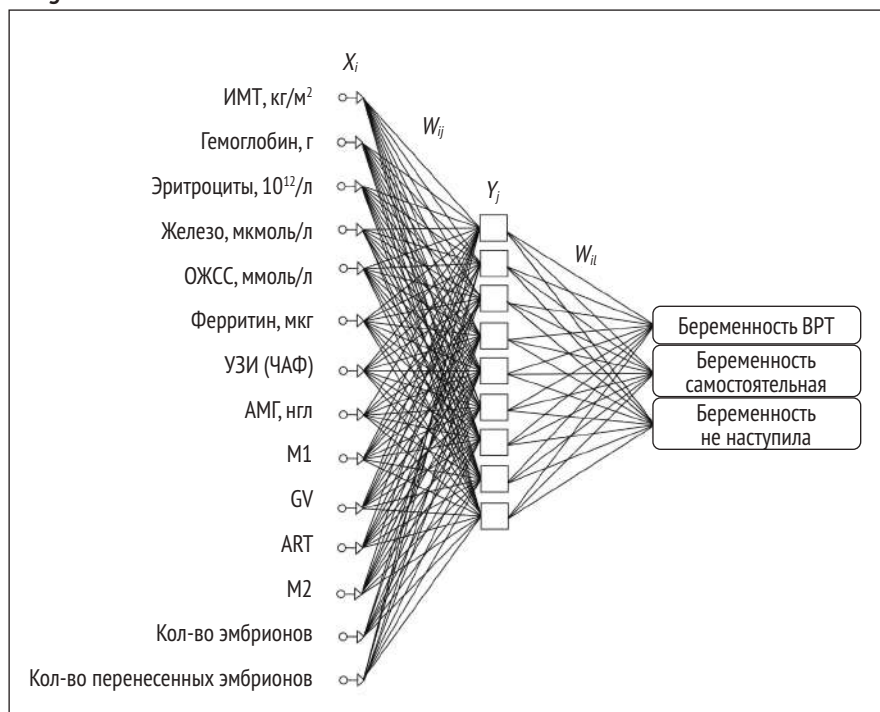
Проведенное исследование свидетельствует о влиянии уровня ферритина на исходы в программах ВРТ. Прелатентный дефицит железа, проявляющийся снижением уровня ферритина ниже 30–50, влияет на частоту наступления беременности в протоколах ВРТ при выявленной умеренной корреляции ($R = 0,214$). На частоту наступления беременности также влияет и уровень АМГ ($R = -0,351$).

Ограничения исследования

Небольшой объем проведенной выборки не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность, но побуждает к продолжению исследований на данных значительно большего объема

● **Рисунок 2.** Архитектура нейронной сети MLP 14-9-3

● **Figure 2.** MLP 14-9-3 neural network architecture



и разработки системы искусственно-го интеллекта, прогнозирующего наступление беременности, годной для клинического применения.

Интерпретация результатов исследования

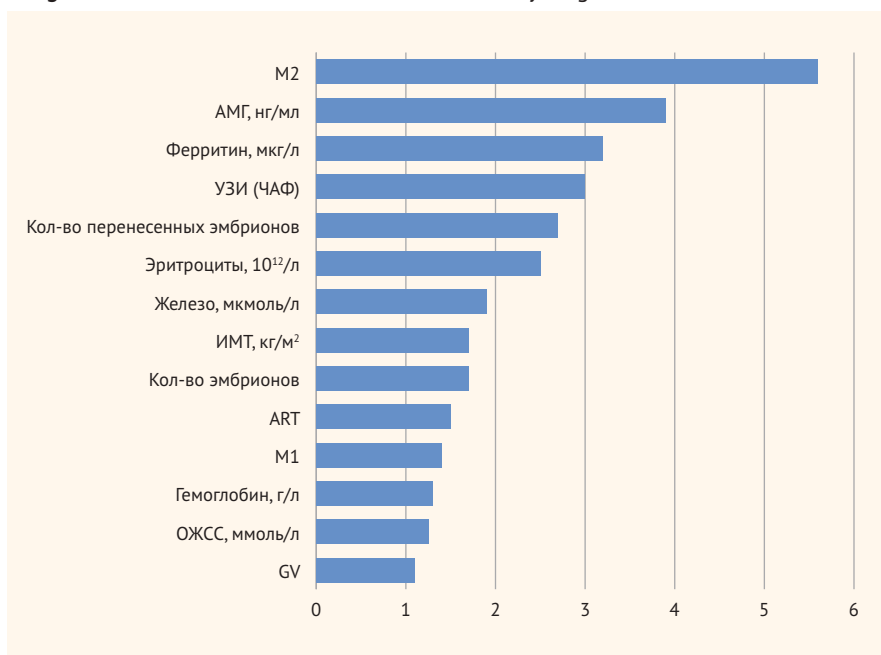
Проведение протоколов ВРТ не включает у пациенток с нормальным уровнем гемоглобина определение ферритина в сыворотке крови. При этом нами получены убедительные данные о влиянии ферритина на исходы протоколов ВРТ – наступление беременности. Необходимо учитывать уровень АМГ, который влияет на качество ооцитов: выявлена корреляция с числом зрелых (MII) ооцитов ($R = 0,365$), а также с частотой наступления беременности в протоколе ВРТ ($R = -0,351$). При этом полученное число зрелых (MII) ооцитов умеренно коррелирует с уровнем гемоглобина ($R = 0,258$) и числом антральных фолликулов ($R = 0,256$).

Несмотря на то что у 84,9% в 1-й группе на фоне скрытого дефицита железа получены зрелые (MII) ооциты, только у 17,4% пациенток число зрелых (MII) ооцитов составило 10 и более, а у 15,1% вовсе не были получены зрелые ооциты. Во 2-й группе число пациенток, у которых не получены зрелые ооциты, составило 7,0%, а получены зрелые ооциты были у 94,0% пациенток при минимальном количестве незрелых фолликулов ($0,27 \pm 0,45$) и герментативных везикул ($0,03 \pm 0,18$).

В процессе проведения стимуляции суперовуляции по короткому протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона у пациенток с прелатентным дефицитом железа было получено $2,19 \pm 1,73$ эмбриона ($Me = 2,0$). Из этого числа эмбрионов перенесено было $1,07 \pm 0,61$ ($Me = 1,0$). Во 2-й группе, соответственно, получено $3,9 \pm 0,27$ ($Me = 3,0$), а перенесено $2,6 \pm 0,34$ ($Me = 2,2$).

Проведенное нами исследование позволяет сделать вывод: необходимо учитывать при подготовке к протоколу ВРТ не только яичниковый резерв (уровень АМГ, ЧАФ, ФСГ), но и показатель ферритина. Своевременная коррекция прелатентного дефицита железа на протяжении 3 мес. при подготовке к протоколу ВРТ должна способствовать увеличению числа зрелых ооцитов, повышению количества и качества эмбрионов и частоты наступления беременности. Кроме этого, компенсация прелатентного дефицита железа направлена на профилактику осложнений беременности со стороны матери и заболеваний со стороны новорожденных.

● **Рисунок 3.** Диаграмма чувствительности показателей сети MLP 14-9-3
● **Figure 3.** MLP 14-9-3 network indicator sensitivity diagram



● **Рисунок 4.** Автоматизированный прогноз наступления беременности
● **Figure 4.** Artificial intelligence prediction of pregnancy onset

Результаты расчета вероятности наступления беременности:

Прогнозирование беременности у женщин			
ИМТ, кг/м ²	22,4	АМГ, нг/мл	8,64
Гемоглобин, г/л	119	M1	11
Эритроциты, $10^{12}/л$	5	GV	0
Железо, мкмоль/л	19	ART	6
ОЖСС, ммоль/л	46	M2	16
Ферритин, мкг/л	14,5	Количество эмбрионов	4
УЗИ (ЧАФ)	10	Количество перенесенных эмбрионов	1

Результат расчета вероятности беременности: **Высокая вероятность беременности**

Расчет Сброс Выход

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенный анализ показал влияние уровня ферритина, соответствующего прелатентному дефициту железа, на частоту наступления беременности в протоколах ВРТ. Наряду с уровнем ферритина, важным фактором является показатель АМГ и число антральных фолликулов, которые оказывают влияние на число зрелых (MII) ооцитов. Все эти факторы влияют на исходы протоколов ВРТ. Компенсация прелатентного дефицита железа перед проведением протокола ВРТ будет способствовать увеличению частоты наступления беременности. Показана возможность применения нейронных сетей для прогнозирования наступления беременности.

Поступила / Received 09.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2024
Принята в печать / Accepted 16.04.2024

Список литературы / References

- Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 199–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9947):980–1004. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60696-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60696-6).
- Андреевич НА, Балеева ЛВ. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия. *Вестник современной клинической медицины*. 2009;2(3):60–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/nqygxh>.
- Андреевич НА, Балеева ЛВ. Iron deficiency and iron deficiency anemia. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2009;2(3):60–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/nqygxh>.
- Карахалис ЛЮ, Андреева МД, Ахиджак АН, Игнатьева ЕО. Железодефицитная анемия и состояние печени у беременных: корреляционные связи. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. 2022;10(1)38–45. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-1-38-45>.
- Karakhalis LY, Andreeva MD, Ahidzhak AN, Ignatyeva EO. Iron deficiency anaemia and liver condition in pregnant women: correlation connection. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2022;10(1) 38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-1-38-45>.
- McCann S, Amadó MP, Moore SE. The role of iron in brain development: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(7):2001. <https://doi.org/10.3390/nu12072001>.
- Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl. 6):1567S–1574S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>.
- German KR, Juul SE. Iron and neurodevelopment in preterm infants: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(11):3737. <https://doi.org/10.3390/nu13113737>.
- Benson CS, Shah A, Frise MC, Frise CJ. Iron deficiency anaemia in pregnancy: a contemporary review. *Obstet Med*. 2021;14(2):67–76. <https://doi.org/10.1177/1753495X20932426>.
- Cai J, Ren T, Lu J, Wu J, Mao D, Li W et al. Physiologic requirement for iron in pregnant women, assessed using the stable isotope tracer technique. *Nutr Metab (Lond)*. 2020;17:33. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00452-0>.
- Milman N, Paszkowski T, Cetin I, Castelo-Branco C. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(7):509–516. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1149161>.
- Ballestin SS, Campos MIG, Ballestin JB, Bartolomé MJL. Is supplementation with micronutrients still necessary during pregnancy? A review. *Nutrients*. 2021;13(9):3134. <https://doi.org/10.3390/nu13093134>.
- Yefet E, Yossef A, Nachum Z. Prediction of anemia at delivery. *Sci Rep*. 2021;11(1):6309. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85622-7>.
- Tran PV, Fretham SJ, Carlson ES, Georgieff MK. Long-Term Reduction of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Activity after Fetal-Neonatal Iron Deficiency in Adult Rats. *Pediatr Res*. 2009;65(5):493–498. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819d90a1>.
- Zamora TG, Guiang SFrd, Widness JA, Georgieff MK. Iron Is Prioritized to Red Blood Cells over the Brain in Phlebotomized Anemic Newborn Lambs. *Pediatr Res*. 2016;79(6):922–928. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.20>.
- Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B et al. Iron Deficiency in Infancy Is Associated with Altered Neural Correlates of Recognition Memory at 10 Years. *J Pediatr*. 2012;160(6):1027–1033. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.011>.
- Tran PV, Kennedy BC, Lien YC, Simmons RA, Georgieff MK. Fetal Iron Deficiency Induces Chromatin Remodeling at the Bdnf Locus in Adult Rat Hippocampus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308(4):R276–R282. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00429.2014>.
- Shao J, Lou J, Rao R, Georgieff MK, Kaciroti N, Felt BT et al. Maternal Serum Ferritin Concentration Is Positively Associated with Newborn Iron Stores in Women with Low Ferritin Status in Late Pregnancy. *J Nutr*. 2012;142(11):2004–2009. <https://doi.org/10.3945/jn.112.162362>.
- Lozoff B. Iron Deficiency and Child Development. *Food Nutr Bull*. 2007;28(4 Suppl):S560–S571. <https://doi.org/10.1177/156482650702845409>.
- Drukker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. Iron Deficiency Anemia at Admission for Labor and Delivery Is Associated with an Increased Risk for Cesarean Section and Adverse Maternal and Neonatal Outcomes. *Transfusion*. 2015;55(12):2799–2806. <https://doi.org/10.1111/trf.13252>.
- Nair M, Choudhury MK, Kakoty SD, Sarma UC, Webster P et al. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *BMI Global Health*. 2016;1:e000026. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2015-000026>.
- Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):495–504. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.107896>.
- Ferguson MT, Dennis AT. Defining peri-operative anaemia in pregnant women – challenging the status quo. *Anaesthesia*. 2019;74(2):237–245. <https://doi.org/10.1111/anae.14468>.
- Judistiani RTD, Gumilang L, Nirmala SA, Irianti S, Wirhana D, Permana I et al. Association of Colecalciferol, Ferritin, and Anemia among Pregnant Women: Result from Cohort Study on Vitamin D Status and Its Impact during Pregnancy and Childhood in Indonesia. *Anemia*. 2018;2018:2047981. <https://doi.org/10.1155/2018/2047981>.
- Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfusion Medicine*. 2018;28(1):22–39. <https://doi.org/10.1111/tme.12445>.
- Трухан ДИ, Юренев ГЛ, Чусова НА. Железодефицитная анемия: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. *Терапия*. 2019;1(1):172–181. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.172-181>.
- Trukhan DI, Yurenev GL, Chusova NA. Iron deficiency anemia: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical practice of therapist. *Therapy*. 2019;1(1):172–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.172-181>.
- Доброхотова ЮЭ, Бахарева ИВ. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. *ПМЖ*. 2018;2(1):59–64. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnaya_anemiya_beremennyh_profilaktika_ilechenie.
- Dobrokhotova YuE, Bakhareva IV. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. *RMJ*. 2018;2(1):59–64. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnaya_anemiya_beremennyh_profilaktika_ilechenie.
- Шурыгина ОВ, Бачурин АВ, Бичева НК, Быстрова ОВ, Веюкова МА, Володяев ИВ и др. Оценка ооцитов и эмбрионов в лаборатории ВРТ. *Методические рекомендации*. 2021. 17 с. Режим доступа: https://www.rahr.ru/d_pecn_mat_metod/MR_evaluation_of_embryos.pdf.
- Халафян АА. *STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей*. М.: Бином; 2010. 491 с.
- Халафян АА. *Методы машинного обучения в Data Mining пакета STATISTICA*. М.: Горячая линия – Телеком; 2022. 260 с.
- Халафян АА. *Методы искусственного интеллекта в задачах классификации и регрессии*. М.: Горячая линия – Телеком; 2023. 352 с.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Ю. Карахалис

Концепция и дизайн исследования – Л.Ю. Карахалис, В.В. Воронкова, А.Р. Жишаленко

Написание текста – Л.Ю. Карахалис, В.В. Воронкова

Сбор и обработка материала – Л.Ю. Карахалис, В.В. Воронкова, А.Р. Жишаленко

Анализ данных – А.Р. Жишаленко

Статистическая обработка – А.А. Халафян, В.А. Акиншина

Редактирование – Л.Ю. Карахалис

Contribution of authors:

Concept of the article – Lyudmila Yu. Karakhalis

Study concept and design – Lyudmila Yu. Karakhalis, Viktoria V. Voronkova, Anzhela R. Zhigalenko

Text development – Lyudmila Yu. Karakhalis, Viktoria V. Voronkova

Collection and processing of material – Lyudmila Yu. Karakhalis, Viktoria V. Voronkova, Anzhela R. Zhigalenko

Material analysis – Anzhela R. Zhigalenko

Statistical processing – Alexan A. Khalafyan, Vera A. Akinshina

Editing – Lyudmila Yu. Karakhalis

Информация об авторах:

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач акушер-гинеколог, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1; lomela@mail.ru

Воронкова Виктория Витальевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный университет; 350040, Россия, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149; v.v.fomenko@yandex.ru

Жигаленко Анжела Рубеновна, к.м.н., главный врач, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1; ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kcpsir@mail.ru

Халафян Алексан Альбертович, д.т.н., доцент кафедры анализа данных и искусственного интеллекта факультета прикладной математики, Кубанский государственный университет; 350040, Россия, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149; statlab@kubsu.ru

Акиншина Вера Александровна, к.пед.н., доцент, доцент кафедры анализа данных и искусственного интеллекта факультета прикладной математики, Кубанский государственный университет; 350040, Россия, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149; ak-vera@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila Yu. Karakhalis, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Acusher-gynecologist, Regional Centre for Family Health Protection and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia; lomela@mail.ru

Viktoriya V. Voronkova, Postgraduate Student, Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; v.v.fomenko@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Regional Centre for Family Health Protection and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia; Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kcpsir@mail.ru

Alexan A. Khalafyan, Dr. Sci. (Eng.), Associate Professor of the Department of Data Analysis and Artificial Intelligence Faculty of Applied Mathematics, Kuban State University; 149, Stavropolskaya St., Krasnodar, 350040, Russia; statlab@kubsu.ru

Vera A. Akinshina, Cand. Sci. (Educ.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Data Analysis and Artificial Intelligence Faculty of Applied Mathematics, Kuban State University; 149, Stavropolskaya St., Krasnodar, 350040, Russia; ak-vera@yandex.ru

Эффективность лучевой диагностики в дифференциации источника тазовой боли у гинекологических больных

Л.И. Борисова[✉], lilyavirt@yandex.ru, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, А.Р. Ибрагимова, Т.В. Иванова, Н.А. Котельникова

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

Резюме

Введение. В диагностике хронической тазовой боли (ХТБ) применяется ультразвуковая (УЗ) диагностика. В сложных случаях применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ) с контрастным усилением. В современной медицине стандарт диагностического алгоритма ХТБ отсутствует и требует разработки.

Цель. Сравнить результаты УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике малых форм наружного эндометриоза и в исследовании хронических воспалительных процессов органов репродуктивной системы у женщин с ХТБ.

Материалы и методы. Проведено обследование 183 пациенток репродуктивного возраста с ХТБ: у 95 из них ХТБ ассоциировалась с наружным эндометриозом, у 88 – с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков не в стадии обострения заболевания. До начала лечения всем пациенткам проведены УЗ- и МРТ-исследования. Результаты статистически обработаны при помощи программ "Statistica 10" (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 15.2).

Результаты и обсуждение. УЗИ подтвердило наличие эндометриоза у 29 (30,52%) женщин основной группы и у 38 (3,18%) пациенток группы сравнения. МРТ была эффективной в основной группе у 54 обследуемых женщин (56,84%), в группе сравнения – у 41 пациентки (46,59%). Оставшимся 12 пациенткам основной группы (12,64%) и 9 женщинам из группы сравнения (10,23%) диагноз был выставлен на основании лапароскопии, проведенной до включения женщин в исследование.

Выводы. При подозрении на ранние стадии наружного эндометриоза у пациенток с ХТБ обосновано проведение МРТ. Дифференциальная диагностика малых форм наружного эндометриоза и фиброза, ассоциированного с воспалением, при МРТ затруднительна. Для точной дифференциальной диагностики необходимы дополнительные лабораторные исследования.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит, малые формы эндометриоза, МРТ, ультразвуковая диагностика

Для цитирования: Борисова ЛИ, Целкович ЛС, Балтер РБ, Ибрагимова АР, Иванова ТВ, Котельникова НА. Эффективность лучевой диагностики в дифференциации источника тазовой боли у гинекологических больных. *Медицинский совет.* 2024;18(13):242–247. <https://doi.org/10.21518/ms2024-280>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of radiation diagnostics in differentiating the source of pelvic pain in gynecological patients

Liliya I. Borisova[✉], lilyavirt@yandex.ru, Lyudmila S. Tselkovich, Regina B. Balter, Alina R. Ibragimova, Tatiana V. Ivanova, Nadezhda A. Kotelnikova

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

Abstract

Introduction. Ultrasound (US) diagnostics is used in the diagnosis of chronic pelvic pain (CPP). In difficult cases, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) with contrast enhancement are used. In modern medicine, there is no standard diagnostic algorithm for CPP and requires development.

Aim. To compare the results of ultrasound and MRI for differentiating diagnosis between minor forms of external endometriosis and for studying chronic inflammatory processes in the reproductive tract of women with chronic pelvis pain (CPP).

Materials and methods. A total of 183 patients of reproductive age with CPP were included in the examination, of which 95 had CCP associated with external endometriosis, and 88 – with chronic inflammatory diseases of the uterus and appendages not in the acute stage. Prior to initiating therapy, all patients underwent ultrasound and MRI examinations. Statistical analysis of the results was performed using Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) and MedCalc (version 15.2) software.

Results and discussion. Ultrasound confirmed the presence of endometriosis in 29 (30.52%) women of the main group and in 38 (3.18%) patients of the comparison group. MRI was effective in the main group in 54 examined women (56.84%), in the comparison group – in 41 patients (46.59%). The remaining 12 patients of the main group (12.64%) and 9 women from the comparison group (10.23%) were diagnosed based on laparoscopy performed before the women were included in the study.

Conclusions. If early stages of external endometriosis are suspected in patients with CPP, MRI is justified. Differential diagnosis of small forms of external endometriosis and fibrosis associated with inflammation in MRI is difficult. Additional laboratory tests are required for accurate differential diagnosis.

Keywords: chronic pelvic pain, chronic salpingoophoritis, chronic endometritis, small forms of endometriosis, MRI, ultrasound diagnostics

For citation: Borisova LI, Tselkovich LS, Balter RB, Ibragimova AR, Ivanova TV, Kotelnikova NA. The effectiveness of radiation diagnostics in differentiating the source of pelvic pain in gynecological patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):242–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-280>.

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

ВВЕДЕНИЕ

При определении хронической тазовой боли (ХТБ) существенное значение имеет ультразвуковая диагностика с цветовым картированием и спектральной доплерографией. В сложных случаях используют МРТ, а также компьютерную томографию с контрастным усилением, которая широко распространена в диагностике сосудистых причин ХТБ [1–4].

Информативность обоих методов широко обсуждается в литературе. Наибольшим недостатком современной УЗ-диагностики считается отсутствие стандартизированных критериев и высокая зависимость качества исследования от опыта и квалификации врача, а также – от особенностей УЗ-сканера, на котором проводится обследование, хотя, безусловно, УЗ-диагностика является первостепенной в обследовании пациенток с ХТБ [5, 6].

Наиболее удачно при УЗ-исследовании дифференцируются объемные образования в яичниках [7]. Точность диагностики таких образований при наличии эндометриом, по данным отдельных авторов, достигает 84%, при наличии геморрагических кист – 88,2%, дермоидных новообразований – 62,5%, тубоовариальных образований – 53,8% [8]. Точность дифференциации иных локализаций эндометриоидных гетеротопий, особенно их малых форм, статистически еще более низкая [9].

Что касается МРТ, то большинство авторов рассматривают этот метод как дополнение или второй этап диагностического алгоритма в случаях невозможности четкой диагностики причин ХТБ [10–12]. При выполнении МРТ общая чувствительность достигает 94,6% и метод, соответственно, имеет преимущество, которое заключается в стандартизированном подходе и возможности объективного контроля изменения состояния тканей на фоне проводимого лечения [13].

Отметим, что стандарт диагностического алгоритма ХТБ в настоящее время отсутствует и требует разработки.

Именно поэтому **целью** данной работы является анализ ультразвукового и МРТ-исследования при дифференциальной диагностике малых форм наружного эндометриоза [14–17], а также в случаях хронических воспалительных процессов органов репродуктивной системы у женщин с ХТБ [18–20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях поликлинического отделения ГБУЗ СО «Самарский областной медицинский центр Династия» и ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5» проведено обследование и лечение 183 пациенток

репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли. У 95 из них синдром ХТБ ассоциировался с наружным эндометриозом – *основная группа*, у 88 женщин – с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков, при условии, что в течение года до исследования у данной категории пациенток не было обострения заболевания – *группа сравнения*.

Ультразвуковые исследования проводились при первом обращении, а также при проведении терапии на 5–7-е и 21–23-е сут. менструального цикла. Описание результатов УЗ-исследования осуществлялось в серой шкале, далее проводилось цветное доплеровское картирование (ЦДК) и 3D-реконструкция выявленного очага. Всего УЗ-исследований на аппаратах Voluson E10 и Siemens Acuson X300 было проведено в количестве 1098 шт.

Для МРТ использовался томограф Siemens Somatom Emotion 6.

Заключение МРТ оформлялось в виде стандартного протокола. Он включал описание T2-взвешенных изображений (ВИ) в трех стандартных плоскостях, в двух наклонных (по короткой и длинной осям тела матки), а также T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в трех стандартных плоскостях.

МРТ проводилась преимущественно в режимах T1 и T2, режимы Stir и Flair не использовались. В редких случаях, необходимых для более полной дифференциации патологического очага, применялось контрастирование, а описание протокола T1- и T2-ВИ проводилось до и после введения контраста. Полученные результаты статистически обрабатывались при помощи программ “Statistica 10” (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 15.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования стало очевидно, что УЗИ-диагностика подтверждала наличие патологии только у 29 (30,52%) пациенток основной группы и у 38 (3,18%) женщин группы сравнения. При этом отмечено, что во время УЗИ-исследования наиболее информативно регистрировались небольшие эндометриомы яичников и ретроцервикальное расположение эндометриоидных гетеротопий.

Типичное расположение очагов наружного эндометриоза (НЭ) приведено на *рис. 1 и 2*.

Что касается очагов, расположенных на брюшине или с вовлечением соседних органов без образования выраженного спаечного процесса в малом тазу, то для их диагностики более информативным оказалось обследование с помощью МРТ.

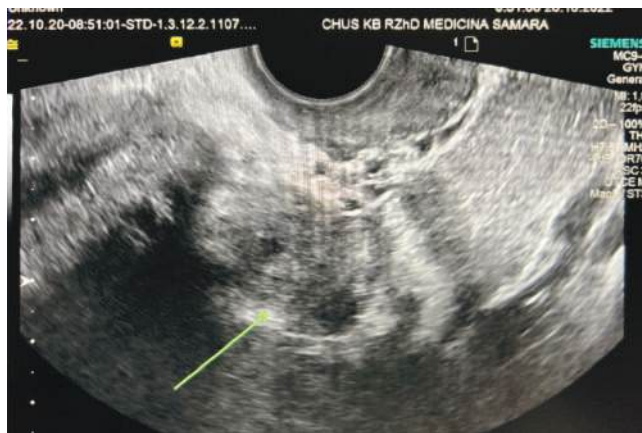
При УЗ-диагностике синдрома ХТБ, возникшего по причине хронического воспалительного процесса,

наиболее наглядно визуализируется хронический эндометрит (рис. 3).

Что касается других воспалительных заболеваний, в том числе хронического сальпингита или сальпингоофорита, то для их диагностики вне обострения более информативно использовать МРТ.

Рисунок 1. Пациентка Б., 32 года. В-режим

Figure 1. A 32-year old patient B. B-regime.



Примечание. В дугласовом пространстве лоцируется образование пониженной эхогенности с четким неровным контуром размером 28 x 19 мм, болезненное при трансвагинальном исследовании. Кровоток в образовании при ЦДК не определяется.

Рисунок 2. Пациентка А., 28 лет

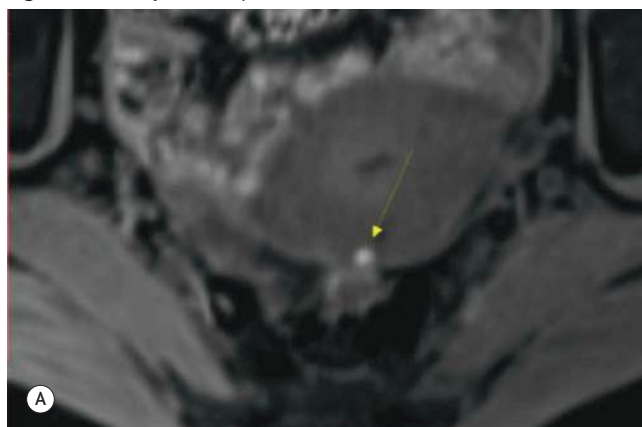
Figure 2. A 28-year old patient A.



Примечание. Жидкостное образование в правом яичнике с мелкодисперсной взвесью размерами 17 x 13 мм. При ЦДК аваскулярно, при трансвагинальном исследовании – болезненное.

Рисунок 4. Пациентка Л., 26 лет

Figure 4. A 26-year old patient L.



Примечание. Эндометриозные гетеротопии задней стенки матки и правого яичника: А) Т2-ВИ и В) Т1-ВИ.

Подтверждение наличия очагов эндометриоза методом МРТ в основной группе было у 54 пациенток (56,84%), воспалительных заболеваний (группа сравнения) – у 41 женщины (46,59%). Оставшимся 12 пациенткам основной группы (12,64%) и 9 женщинам из группы сравнения (10,23%) диагноз выставлялся на основании данных лапароскопии, проведенной до их включения в программу исследования.

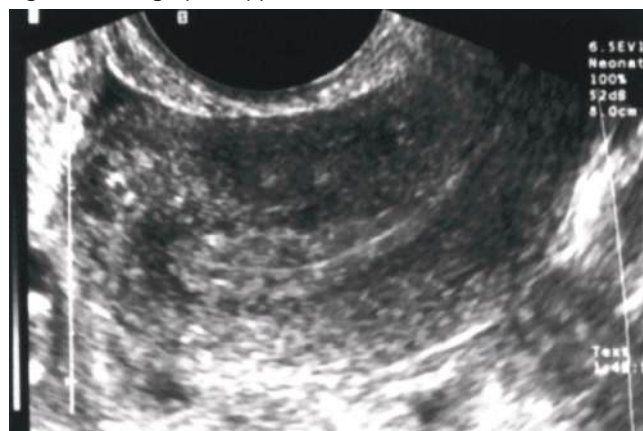
На рис. 4 указано стрелкой, как именно визуализируются несколько гипоинтенсивных участков с кистозными и геморрагическими включениями в области задней стенки матки и правого яичника. При этом стоит отметить, что в описании МРТ-снимков активные железистые элементы наиболее часто представлены как кистозные или геморрагические патологические участки.

Геморрагические очаги на Т1-ВИ визуализируются в виде гиперинтенсивных образований, в то время как на Т2-ВИ визуализируются в виде гипоинтенсивных очагов. Что касается кистозных образований, то в обоих режимах они преимущественно гипоинтенсивны.

Фиброзные компоненты на снимках МРТ, которые характерны для хронического воспалительного процесса, обычно представлены линейными или очаговыми гипоинтенсивными образованиями в обоих режимах (рис. 5).

Рисунок 3. УЗ-картина хронического эндометрита

Figure 3. Sonographic appearance of chronic endometriosis



Примечание. Матка диффузно изменена, эндометрий неоднородной эхогенности неравномерно утолщен и содержит гипозоногенные включения.

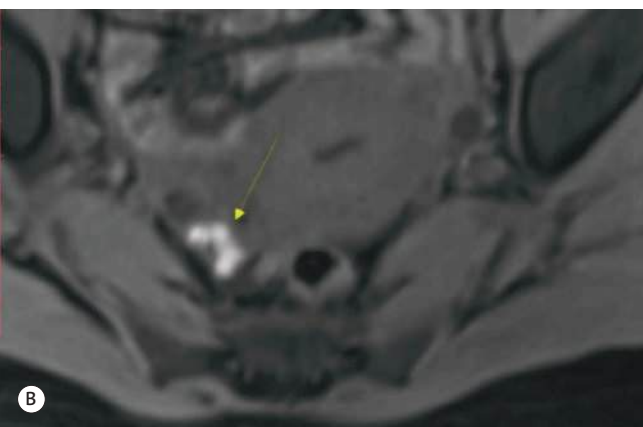
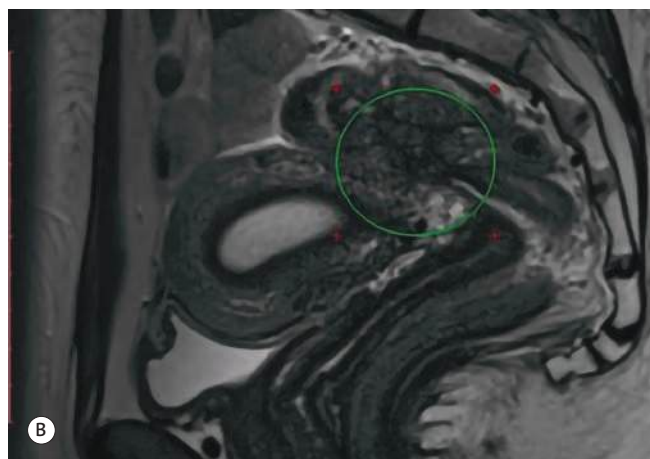
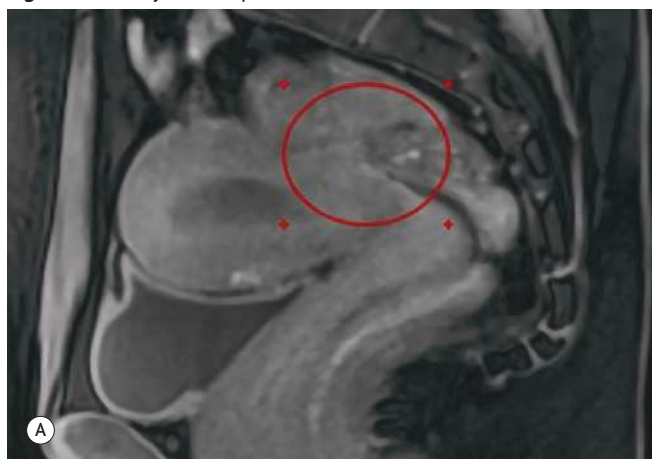
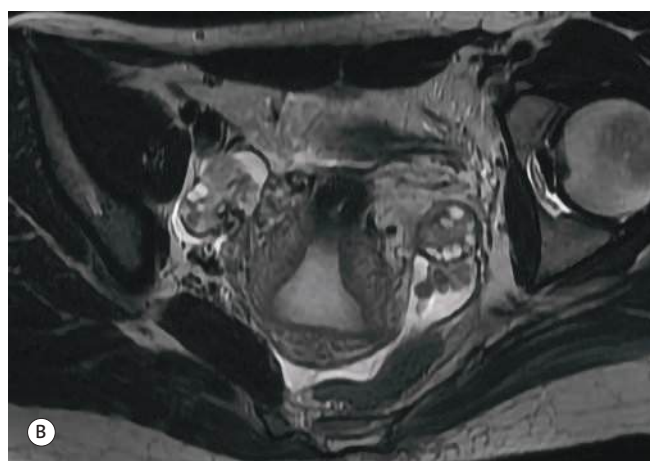
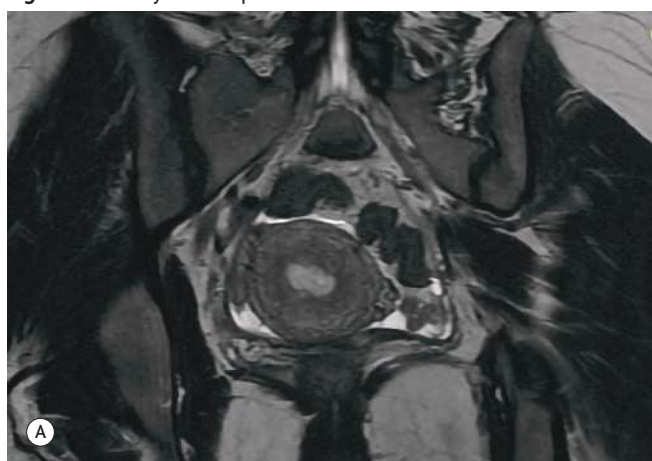


Рисунок 5. Пациентка Б., 31 год
Figure 5. A 31-year old patient B.



Примечание. В ретроцервикальном пространстве вдоль задней стенки матки видны участки фиброзных изменений. К ним подтянут яичник и передняя стенка прямой кишки: А) Т2-ВИ и В) Т1-ВИ.

Рисунок 6. Пациентка В., 33 года
Figure 6. A 33-year old patient B.



Примечание. Фиброзные расширенные маточные трубы, утолщенные, с повышенным МР-сигналом. Гипоэхогенные структуры в яичниках (Т2-ВИ).

На рис. 5 видно, что в области ретроцервикального пространства вдоль задней стенки матки (указано стрелками) в обоих режимах визуализируются гипоэхогенные линейные и очаговые образования, характерные для очага фиброза.

На следующем рисунке представлен снимок МРТ хронического оофорита (рис. 6).

Выводы

Рассматривая результаты проведенных диагностических исследований, можно сделать выводы:

1) При наличии ранних стадий НЭ (могут служить причиной ХТБ у женщин репродуктивного возраста) проведение МРТ обосновано в тех случаях, когда невозможно получить подтверждение диагноза с помощью УЗ-методов.

2) При обследовании на аппарате МРТ (на начальных стадиях НЭ) провести дифференциальный диагноз между фиброзными изменениями, вызванными воспалительным процессом или наличием малых форм НЭ, так же затруднительно, потому что МР-критерии обоих состояний имеют сходные характеристики: в обоих случаях присутствуют гипоэхогенные очаговые или линейные образования вне зависимости от режима проведения МРТ.

Таким образом, для четкой дифференциации причины ХТБ использования исключительно лучевых методов диагностики недостаточно. Необходимо проведение дополнительного лабораторного обследования.

Поступила / Received 25.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 22.07.2024
Принята в печать / Accepted 22.07.2024

Список литературы / References

- Suzuki Y, Wada S, Nakajima A, Fukushi Y, Hayashi M, Matsuda T et al. Magnetic Resonance Imaging Grading System for Preoperative Diagnosis of Leiomyomas and Uterine Smooth Muscle Tumors. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(3):507–513. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.08.660>.
- Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril.* 2017;108(6):886–894. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.026>.
- Cicchello LA, Hamper UM, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of gynecologic causes of pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(1):85–114. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.02.005>.
- Подзолкова НМ, Фадеев ИЕ, Масс ЕЕ, Полетова ТН, Сумятина ЛВ, Денисова ТВ. Неинвазивная диагностика и консервативная терапия эндометриоза. *Гинекология.* 2022;24(3):167–173. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.3.201508>.

- Podzolkova NM, Fadeev IE, Mass EE, Poletova TN, Sumyatina LV, Denisova TV. Non-invasive diagnosis and non-surgical treatment of endometriosis. *Gynecology*. 2022;24(3):167–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.3.201508>.
7. Гончарова МА, Петров ЮА, Кислякова НН. Генитальный эндометриоз: основные направления диагностики и лечения. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020;(2):5–9. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1089>
Goncharova MA, Petrov YuA, Kislyakova NN. Genital endometriosis: basic directions of diagnostics and treatment. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2020;(2):5–9. (In Russ.) Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1089>.
 8. Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):5–24. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597127>.
 9. Буланов МН, Сорокина ЮВ, Буланова ММ, Горта РН. Ультразвуковая диагностика пограничных опухолей яичников: обзор литературы и собственные данные. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2020;(3):40–64. Режим доступа: <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-3-40-64>.
Bulanov MN, Sorokina YuV, Bulanova MM, Gorta RN. Ultrasound findings in patients with borderline ovarian tumors: literature review and own research data. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020;(3):40–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-3-40-64>.
 10. Сенча АН (ред.). *Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. От простого к сложному*. М.: МЕДпресс-информ; 2021. 296 с. Режим доступа: <https://www.chitai-gorod.ru/product/ultrazvukovoe-issledovanie-s-primeneniem-kontrastnyh-preparatov-ot-prostogo-kslozhnomu-2839487>.
 11. Меджидова АМ, Эседова АЭ. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом. *Исследования и практика в медицине*. 2017;4(4):89–98. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-besplodiya-u-zhenschin-s-vnutrennim-genitalnym-endometrioziem>.
Medzhidova AM, Esedova AE. Topical issues of diagnosis and treatment of infertility in women with internal genital endometriosis. *Research and Practice in Medicine*. 2017;4(4):89–98. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-besplodiya-u-zhenschin-s-vnutrennim-genitalnym-endometrioziem>.
 12. Сандакова ЕА, Чистякова ДМ, Ваганова АФ, Ракитина ЮВ. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста. *Пермский медицинский журнал*. 2019;36(5):21–26. <https://doi.org/10.17816/pmj36521-26>.
Sandakova EA, Chistyakova DM, Vaganova AF, Rakitina YV. Role of magnetic resonance tomography in diagnosis of genital endometriosis among women of reproductive age. *Perm Medical Journal*. 2019;36(5):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj36521-26>.
 13. Tong A, VanBuren WM, Chamié L, Feldman M, Hindman N, Huang C et al. Recommendations for MRI technique in the evaluation of pelvic endometriosis: consensus statement from the Society of Abdominal Radiology endometriosis disease-focused panel. *Abdom Radiol*. 2020;45(6):1569–1586. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02483-w>.
 14. Трофименко ИА, Шевченко АВ. Дифференциальная диагностика хронических тазовых болей у женщин методом магнитно-резонансной томографии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(5):126–128. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pgxgof>.
Trofimenko IA, Shevchenko AV. Differential diagnosis of chronic pelvic pain in women by magnetic resonance imaging. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(5):126–128. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pgxgof>.
 15. Leonardi M, Condous G. How to perform an ultrasound to diagnose endometriosis. *Australas J Ultrasound Med*. 2018;21(2):61–69. <https://doi.org/10.1002/ajum.12093>.
 16. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrao MS, Carmona F, Fraser IS et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392–411. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049>.
 17. Блажнова ЕМ, Оганесян АТ, Ибрагимова АР, Балтер РБ, Иванова ТВ. Современные возможности диагностики начальных форм наружного эндометриоза. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2023;104(2):6–14. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-2-106-114>.
Blazhnova EM, Oganisyan AT, Ibragimova AR, Balter RB, Ivanova TV. Current diagnostic possibilities for the initial forms of external endometriosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2023;104(2):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-2-106-114>.
 18. Блажнова ЕМ, Балтер РБ, Иванова ТВ, Пугачева ТА, Ибрагимова АР, Целкович ЛС, Оганисян АТ. Перспективы применения 3D-моделирования и биомаркеров в дифференциальной диагностике эндометриодных кист яичников. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2024;105(1):6–12. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2024-105-1-6-12>.
Blazhnova EM, Balter RB, Ivanova TV, Pugacheva TA, Ibragimova AR, Tselkovich LS, Oganisyan AT. Prospects for using 3D modeling and biomarkers in differential diagnosis of endometrioid ovarian cysts. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2024;105(1):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2024-105-1-6-12>.
 19. Целкович ЛС, Балтер РБ, Ибрагимова АР, Иванова ТВ, Блажнова ЕМ, Оганисян АТ. Анализ биомаркеров у женщин с «малыми формами» наружного эндометриоза. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки*. 2023;(1):246–250. Режим доступа: <https://www.nauteh-journal.ru/files/83648ec4-6ce7-4584-a880-4e6bb6bf1586>.
Tselkovich LS, Balter RB, Ibragimova AR, Ivanova TV, Blazhnova EM, Oganisyan AT. Biomarker analysis in women with “small forms” of external endometriosis. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. The Series “Natural and Technical Sciences”*. 2023;(1):246–250. (In Russ.) Available at: <https://www.nauteh-journal.ru/files/83648ec4-6ce7-4584-a880-4e6bb6bf1586>.
 20. Завылова КА, Шахов БЕ, Сафонов ДВ. Современные представления о диагностике хронической тазовой боли у женщин методом магнитно-резонансной томографии. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28294>.
Zavylova KA, Shakhov BE, Safonov DV. Modern concepts of the diagnosis of chronic pelvic pain in women by magnetic resonance imaging. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28294>.
 21. Сенча АН, Поморцев АВ, Костюков КВ, Федоткина ЕП. *Ультразвуковая диагностика заболеваний органов малого таза. Избранные вопросы*. М.: МЕДпресс-информ, 2023. 260 с. Режим доступа: https://www.med-press.ru/catalog/akusherstvo_i_ginekologiya/56660/.
 22. Алексеева МН, Хашченко ЕП, Уварова ЕВ. Современные ультразвуковые и МРТ-критерии в диагностике наружного генитального и глубокого инфильтративного эндометриоза. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2022;18(4):6–21. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-ultrazvukovye-i-mrt-kriterii-v-diagnostike-naruzhnogo-genitalnogo-i-glubokogo-infiltrativnogo-endometrioza>.
Alekseeva MN, Khaschenko EP, Uvarova EV. Modern ultrasound and MRI criteria in the diagnosis of external genital and deep infiltrative endometriosis. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2022;18(4):6–21. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-ultrazvukovye-i-mrt-kriterii-v-diagnostike-naruzhnogo-genitalnogo-i-glubokogo-infiltrativnogo-endometrioza>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.И. Борисова, Л.С. Целкович
 Написание текста – А.Р. Ибрагимова, Н.А. Котельникова
 Обзор литературы – Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова, Л.И. Борисова
 Статистическая обработка – А.Р. Ибрагимова, Л.И. Борисова, Н.А. Котельникова
 Анализ материала – Л.И. Борисова, Р.Б. Балтер
 Редактирование – Л.С. Целкович, Т.В. Иванова

Contribution of authors:

Concept of the article – Liliya I. Borisova, Lyudmila S. Tselkovich
 Text development – Alina R. Ibragimova, Nadezhda A. Kotelnikova
 Literature review – Regina B. Balter, Tatiana V. Ivanova, Liliya I. Borisova
 Statistical processing – Alina R. Ibragimova, Liliya I. Borisova, Nadezhda A. Kotelnikova
 Material analysis – Liliya I. Borisova, Regina B. Balter
 Editing – Lyudmila S. Tselkovich, Tatiana V. Ivanova

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:

Борисова Лилия Исмаиловна, соискатель кафедры ультразвуковой диагностики Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0003-7384-1281>; lilyavirt@yandex.ru

Целкович Людмила Савельевна, д.м.н., профессор кафедры ультразвуковой диагностики Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-0605-5104>; l.s.tselkovich@samsmu.ru

Балтер Регина Борисовна, д.м.н., заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6724-0066>; r.b.balter@samsmu.ru

Ибрагимова Алина Ришатовна, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-3676-6935>; a.r.ibragimova@samsmu.ru

Иванова Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-6153-7456>; t.v.ivanova@samsmu.ru

Котельникова Надежда Александровна, соискатель кафедры ультразвуковой диагностики Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; semenovana5@mail.ru

Information about the authors:

Liliya I. Borisova, Applicant for the Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-7384-1281>; lilyavirt@yandex.ru

Lyudmila S. Tselkovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0605-5104>; l.s.tselkovich@samsmu.ru

Regina B. Balter, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6724-0066>; r.b.balter@samsmu.ru

Alina R. Ibragimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3676-6935>; a.r.ibragimova@samsmu.ru

Tatiana V. Ivanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6153-7456>; t.v.ivanova@samsmu.ru

Nadezhda A. Kotelnikova, Applicant for the Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; semenovana5@mail.ru

Пролапс тазовых органов: современные стратегии диагностики и лечения

А.В. Казакова, <https://orcid.org/0000-0002-8013-3895>, a.v.kazakova@samsmu.ru

Е.С. Каторкина, <https://orcid.org/0009-0003-7190-4795>, e.s.katorkina@samsmu.ru

А.В. Колсанов, <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>, a.v.kolsanov@samsmu.ru

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

Самарский государственный медицинский университет; 443089, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Несмотря на пристальное внимание гинекологов, колопроктологов и урологов, диагностика и комплексное лечение пролапса тазовых органов и сопряженных с ним анатомо-функциональных нарушений остаются актуальной и до конца не разрешенной проблемой, требующей мультидисциплинарного подхода к ее решению. Целью данного обзора литературы является анализ и систематизация актуальных литературных данных о современных методах диагностики, консервативного и хирургического лечения, используемых для коррекции пролапса тазовых органов. Данная статья предназначена для специалистов, которые проводят диагностику и коррекцию заболеваний тазового дна и перинальной области. Обсуждены наиболее актуальные и часто встречающиеся гинекологические, колопроктологические и урологические проблемы пролапса тазовых органов, включая ректоцеле и недержание мочи. Представлены методы диагностики и консервативного лечения, различные варианты хирургической коррекции и тактические подходы к их выбору, в том числе с применением 3D-технологий. Освещены современные позиции по методике укрепления тазового дна с помощью сетчатых имплантов, устанавливаемых через влагалище (MESH-технологии). Особое внимание уделено точкам взаимодействия смежных специалистов, специализирующихся на лечении различных систем тазового дна, и необходимости их совместного участия в лечебно-диагностическом процессе для обмена опытом и улучшения качества оказания медицинской помощи. Только комплексный мультидисциплинарный подход позволяет улучшить результаты хирургического лечения пролапса тазовых органов, снизить риск интраоперационных осложнений, отдаленных неблагоприятных результатов и частоту рецидивов заболевания. Внедрение предоперационного персонализированного 3D-моделирования, планирования и хирургической навигации позволяет разработать оптимальную тактику оперативного вмешательства и выполнение его с учетом индивидуальных топографических особенностей. Это будет способствовать снижению интраоперационной травматичности и осложнений, что создаст практическую основу для проведения операций в рамках технологий Fast Track.

Ключевые слова: дисфункция тазовых органов, пролапс тазовых органов, ректоцеле, цистоцеле, анальная инконтиненция, недержание мочи, 3D-моделирование, хирургическая навигация, трансвагинальная сетка, оперативная гинекология

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Казакова АВ, Каторкина ЕС, Колсанов АВ, Каторкин СЕ. Пролапс тазовых органов: современные стратегии диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2024;18(13):248–260. <https://doi.org/10.21518/ms2024-272>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pelvic organ prolapse: modern diagnostic and treatment strategies

Anna V. Kazakova, <https://orcid.org/0000-0002-8013-3895>, a.v.kazakova@samsmu.ru

Elena S. Katorkina, <https://orcid.org/0009-0003-7190-4795>, e.s.katorkina@samsmu.ru

Alexander V. Kolsanov, <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>, a.v.kolsanov@samsmu.ru

Sergei E. Katorkin✉, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, katorkinse@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia

Abstract

Despite the close attention of gynecologists, coloproctologists and urologists, the diagnosis and complex treatment of pelvic organ prolapse and associated anatomical and functional disorders remains a relevant and not fully resolved problem, requiring a multidisciplinary approach to its solution. The purpose of this literature review is to analyze and systematize current literature data on modern methods of diagnosis, conservative and surgical treatment used to correct pelvic organ prolapse. This article is intended for specialists who diagnose and correct diseases of the pelvic floor and perianal area. The most relevant and common gynecological, coloproctological and urological problems of pelvic organ prolapse, including rectocele and urinary incontinence, are discussed. Methods of diagnosis and conservative treatment, various options for surgical correction and tactical approaches to their selection, including the use of 3D technologies, are presented. Modern positions on the method of strengthening the pelvic floor using mesh implants installed through the vagina (MESH technology) are discussed. Particular attention is paid to the points of interaction between related specialists specializing in the treatment of various pelvic floor systems, and

the need for their joint participation in the treatment and diagnostic process to exchange experience and improve the quality of medical care. Only a comprehensive multidisciplinary approach can improve the results of surgical treatment of pelvic organ prolapse, reduce the risk of intraoperative complications, long-term unfavorable results and the frequency of disease relapses. The introduction of preoperative personalized 3D modeling, planning and surgical navigation makes it possible to develop optimal tactics for surgical intervention and its implementation taking into account individual topographical features. This will help reduce intraoperative trauma and complications and creates a practical basis for conducting operations within the framework of Fast Track technologies.

Keywords: pelvic organ dysfunction, pelvic organ prolapse, rectocele, cystocele, anal incontinence, urinary incontinence, 3D modeling, surgical navigation, transvaginal mesh, operative gynecology

Funding: this article was not supported by any external sources of funding.

For citation: Kazakova AV, Katorkina ES, Kolsanov AV, Katorkin SE. Pelvic organ prolapse: modern diagnostic and treatment strategies. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):248–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-272>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проплап тазовых органов (ПТО) является полиэтиологическим заболеванием, возникающим вследствие опущения или выпадения органов таза, основу которого составляют дистрофия и несостоятельность связочного аппарата матки и мышц тазового дна, повышенное внутрибрюшное давление. Это может привести к выпадению передней и/или задней стенки влагалища, матки (шейки матки) или верхушки влагалища. При ПТО может происходить опущение тазового дна и органов малого таза как изолированно в виде отдельных нозологических форм (ректоцеле, выпадение прямой кишки, энтероцеле, цистоцеле), так и в их сочетании [1].

В настоящее время наблюдается значительный рост распространенности ПТО, связанный с увеличением продолжительности жизни и деторождения, особенно в регионах с низкими ресурсами, что может стать проблемой глобального масштаба [2]. Прогнозируется, что к 2050 г. распространенность женщин, страдающих симптоматическим пролапсом тазовых органов, увеличится примерно на 50% [3].

Поэтому все чаще приходится сталкиваться с необходимостью диагностики и лечения расстройств тазового дна, включая ПТО и недержание мочи (НМ). Более 12% женщин подвергаются хирургическому лечению по поводу ПТО, а его реальная распространенность более высокая, учитывая пациенток, проходящих консервативное лечение [4]. Согласно базе данных MarketScan Commercial Claims and Encounters (США), предполагаемый риск хирургического вмешательства по поводу ПТО и НМ у женщин в возрасте 80 лет составляет 20,0% [3]. Причем в настоящее время отмечается тенденция к омоложению пациенток с выпадением половых органов, средний возраст которых не превышает 50 лет, среди которых удельная частота репродуктивного возраста достигает 26% [1].

ПТО не всегда является симптоматическим и может привести к дискомфорту во влагалище, нарушению функции мочевого пузыря и кишечника, что значительно снижает качество жизни пациенток с общими, социальными, психологическими и сексуальными последствиями [5]. Несмотря на пристальное внимание гинекологов, урологов и колопроктологов, диагностика и комплексное лечение ПТО и сопряженных с ним анатомо-функциональных

нарушений, остается актуальной и до конца не разрешенной проблемой, требующей мультидисциплинарного подхода к ее решению.

В гинекологической практике употребляется термин «пролапс гениталий» – это заболевание, при котором происходит опущение или выпадение органов малого таза (матка, мочевой пузырь, прямая или тонкая кишка) через влагалище. Генитальный пролапс необходимо рассматривать как разновидность грыжи тазового дна, определяющейся в области влагалищного входа. При изолированном опущении передней стенки влагалища используют термин *цистоцеле*, при опущении задней стенки – *ректоцеле*. В объединенном отчете International Urogynecological Association (IUGA) и International Continence Society (ICS) заболевание определяется как «опущение одной или нескольких частей передней стенки, задней стенки или верхушки влагалища (матки / шейки матки / рубца влагалищной манжетки) после гистерэктомии» [6].

Ректоцеле представляет собой дивертикуллоподобное выпячивание стенки прямой кишки в сторону влагалища – переднее ректоцеле и/или по задней полуокружности кишки – заднее ректоцеле. Переднее ректоцеле может быть представлено как изолированная форма или в сочетании с задним ректоцеле и внутренней инвагинацией прямой кишки. Ректоцеле выявляется при диспансерном гинекологическом обследовании у 40–80% женщин, не предъявляющих никаких жалоб. Среди пациенток, имеющих жалобы на нарушение опорожнения прямой кишки, его распространенность составляет от 7 до 56,5% [7]. Синдром обструктивной дефекации – нарушение опорожнения прямой кишки, обусловлен анатомическими изменениями заднего отдела тазового дна (ректоцеле, внутренняя инвагинация и выпадение прямой кишки, энтероцеле и сигмоцеле в сочетании с дискоординацией и/или атрофией мышц тазового дна), а диссинергическая дефекация – нарушением координации мышц тазового дна [8].

Возникающие при ПТО анатомические и функциональные нарушения приводят к взаимному отягощению. Так, НМ выявляется у 10–40% женщин с анальной инконтиненцией, а более 30% пациенток, консультированных по поводу НМ, страдают сопутствующим недержанием кала. Все варианты проявления ПТО (от внутренней инвагинации прямой

кишки и пролабирования стенок влагалища до полного выпадения матки, прямой кишки и/или мочевого пузыря) приводят к нарушению эвакуации кишечного содержимого или его недержанию. Прогрессирование дисфункции и ПТО являются всегда многофакторным и мультиорганным процессом, в большинстве наблюдений затрагивающим несколько смежных компартментов таза [9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По данным современной литературы, от 2,9 до 53% женщин отмечают те или иные проявления ПТО, причем до 47% из них – трудоспособного возраста [10]. Заболевание зачастую манифестирует еще в репродуктивном возрасте и носит прогрессирующий характер. По данным исследования Women's Health Initiative Study (США), среди 16616 женщин перименопаузального возраста частота выявления пролапса матки составила 14,2%, цистоцеле – 34,3%, ректоцеле – 18,6%. Проблема ПТО усложняется тем, что у более 85,0% пациентов диагностируются функциональные расстройства смежных органов: НМ – 70,1%, нарушение дефекации – 36,5%, диспаруния – 53,3% [11]. По данным R.A. Peinado-Molina et al., при обследовании 1446 женщин НМ выявлено у 55,8% (807), недержание кала – у 10,4% (150), симптоматическое выпадение матки – у 14,0% (203), а 18,7% (271) сообщили о боли в области таза [12]. Согласно данным H.P. Dietz et al., распространенность ректоцеле среди женщин (1296 женщин), наблюдавшихся в урогинекологическом центре, составила от 53%, причем 63% из них жаловались на затрудненную дефекацию [13]. По данным англоязычной научной литературы, проанализированной M.D. Barber и C. Maher, симптоматически определяемый ПТО встречается в 3–6% и до 50% – при вагинальном исследовании. Хирургическое лечение ПТО проводится в 2 раза чаще, чем операции по поводу НМ, и его распространенность варьирует в широких пределах от 6 до 18%, достигая пика у женщин в возрасте 60–69 лет [14].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Этиология ПТО имеет многофакторный характер. Определяющими факторами риска ПТО являются наследственная форма, дисплазия соединительной ткани; тяжелый физический труд и поднятие тяжестей; хронические заболевания кишечника и легких; вагинальные роды; возраст пациенток; избыточная масса тела и ожирение; курение; артериальная гипертензия; повышение внутрибрюшного давления; постоянный кашель; дефицит эстрогенов; дислипидемия [15]. Вероятность образования ПТО значительно повышается у рожавших, и его степень непосредственно связана с количеством родов. Возможность развития ПТО увеличивается при осложненном течении беременности и родов, в том числе при хирургических пособиях в родах, стремительных родах, разрывах промежности, родах крупным плодом, гистерэктомии. По данным обзора L. Cattani et al. 2021 г., главными определяющими факторами риска ПТО являются первые роды через

естественные родовые пути, что оценивалось по симптомам ПТО – ОШ: 2,65 [1,81–3,88], клиническим данным ПТО – ОШ: 4,85 [2,15–10,94] и связи с отрывом леватора – ОШ: 41,6 [4,13–419,41], и щипцы – ОШ: 2,51 [1,34–4,69], ОШ: 1,68 [1,21–2,34], ОШ: 5,92 [3,75–9,34] соответственно [16]. В систематическом обзоре и метаанализе факторов риска первичного ПТО и его рецидива S.F.M. Schulten et al. в качестве основных статистически значимых выделили вагинальные роды, массу плода при рождении, возраст, индекс массы тела и дефект леватора. По их мнению, предоперационная стадия ПТО и более молодой возраст являются причинами риска рецидива заболевания после операции на нативных тканях [17]. После гистерэктомии, являющейся одним из ведущих факторов, способствующих ПТО, может возникнуть выпадение свода влагалища, известное как апикулярный пролапс, и требующее хирургического вмешательства, когда консервативные меры оказываются неэффективными. Связочный аппарат матки является частью системы, обеспечивающей правильное положение тазового дна, поэтому после пересечения в процессе гистерэктомии связок матки снижается поддержка тазового дна, что с течением времени приводит к опущению органов таза [18]. Таким образом, воздействие указанных факторов на организм женщины с годами приводит к изменению положения тазовых органов и нарушению их функции и поэтому ПТО считается возрастным заболеванием.

Ректоцеле, являющееся наиболее распространенным в колопроктологии проявлением ПТО, развивается у женщин также под действием различных факторов и слабости связочно-мышечного аппарата с опущением либо выпадением тазовых органов [19]. Хронический запор, провоцирующий частое и интенсивное натуживание, и упорный кашель приводят к многократному резкому повышению внутрибрюшного давления и перерастяжению мышечно-фасциальных структур тазового дна, обеспечивающих нормальное положение органов [20]. Наиболее часто дефекты тазового дна образуются в зоне ректовагинальной перегородки. При ретроспективном обсервационном исследовании (n = 1296) ректоцеле было обнаружено у 48% (n = 618) пациенток, а 810 (63%) предъявляли жалобы на затрудненную дефекацию [13].

Тазовое дно представляет собой очень сложную структуру, состоящую из скелетных и поперечнополосатых мышц, опорных и поддерживающих связок, фасциальных покрытий и сложной нервной сети. Его двойная роль заключается в обеспечении поддержки внутренних органов таза (мочевого пузыря, кишечника и матки) и регулировании функциональной целостности этих органов [20]. Повреждение компартментов тазового дна приводит к их дисфункции, а пролабирование органов зависит от локализации дефекта в мышечном или связочном аппарате. Топографически тазовое дно разделяют на 3 основных отдела: передний (мочевой пузырь и уретра), средний (влагалище и матка) и задний (прямая кишка и задний проход). Пролапс может формироваться не только в пределах одного отдела, но и представлять собой их сочетание. Поэтому очень важно рассматривать систему органов малого

таза и тазового дна как единое целое. В настоящее время ни одна из множества теорий ПТО не может полностью объяснить причину его возникновения и механизм развития. В настоящее время не существует единой концептуальной модели, позволяющей оценить взаимосвязь многочисленных факторов или отражающей общую структуру и функцию тазового дна. Поэтому в своем исследовании J.O. DeLancey et al. сделали попытку описания единой концептуальной модели тазового дна для лучшего понимания влияния вышеупомянутых изменений в структурах таза и их биомеханических взаимодействиях на поддержку тазовых органов [21]. Концептуальная модель тазового дна объединяет существующие наблюдения и указывает на очевидные пробелы в знаниях о том, как роды, травмы, болезни и старение могут способствовать изменениям, связанным с функцией тазового дна, вызванным отслоением одной или нескольких важных точек соединения или недостаточностью лобково-висцеральных мышц. Учитывая отсутствие теории, дающей четкое представление о патогенезе ПТО, методы коррекции всегда направлены на устранение его симптомов и улучшение качества жизни пациентки, а не на профилактику.

Чтобы поддерживать хорошую функцию тазового дна, эта сложная система должна действовать в высокой степени интегрированно. Необходимо учитывать, что этиология ПТО неизбежно многофакторна и редко является следствием одного предрасполагающего фактора. Может поражаться один или все три отдела тазового дна, что часто приводит к ПТО и функциональным нарушениям мочевого пузыря (НМ и дисфункция мочеиспускания), прямой кишки (недержание кала), влагалища и/или матки (сексуальная дисфункция) [22]. Такое разделение тазового дна привело к разделению пациентов на отделения урологии, колоректальной хирургии или гинекологии, соответственно, в зависимости от наличия симптомов. При полной недостаточности тазового дна неизбежно повреждаются все три отдела, что приводит к апикальному пролапсу и связанной с этим органной дисфункции. Поэтому пациенту необходимы клинические данные и обследование по крайней мере у двух из трех клинических специальностей тазового дна [23]. Основной клинической целью является коррекция анатомии, но она также должна заключаться в сохранении или восстановлении функции тазового дна. Как следствие, эти пациенты нуждаются в тщательной клинической оценке, соответствующих исследованиях и консультировании, прежде чем определить стратегию лечения. Комплексная медицинская реабилитация включает изменение поведения и образа жизни, консервативное лечение (пессарии для поддержки таза, физиотерапия и биологическая обратная связь), фармакотерапию, малоинвазивную хирургию (интравагинальная слингопластика, крестцово-остистая фиксация, среднеуретральные ленты и др.) и радикальную специализированную хирургию (открытая или лапароскопическая сакрокольпопексия). Поэтому в этой сложной группе пациентов междисциплинарный подход не только важен, но и имеет решающее значение в обеспечении эффективного клинического результата [23].

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для оценки степени выраженности ПТО, а именно положения тазового дна при пробе Вальсальвы, было предложено множество классификаций [1]. Наиболее простой является классификация М.С. Малиновского, согласно которой выделяют 3 степени заболевания – от опущения матки (наружный зев шейки матки находится ниже спинальной плоскости) до полного выпадения, когда вся матка находится ниже половой щели (в грыжевом мешке).

В мировой практике используется классификация с полуколичественной системой оценки недостаточности тазового дна Baden-Walker [24]. Она основана на определении расстояния между опущенным органом и девственной плевой во время физиологического напряжения. При этом единица измерения равна половине расстояния от нормально расположенного органа до девственной плевы (система «половины пути»), а 4-я степень заболевания соответствует полному выпадению.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q), которая была рекомендована к использованию в повседневной практике урологов и гинекологов ведущими национальными и международными организациями урогинекологического профиля. Количественная система оценки пролапса POP-Q легко каталогизируется, предлагает подробное описание и имеет значительные преимущества в клинической практике и исследованиях [25].

Согласно опубликованным материалам Международной консультации урогинекологов (IUC) по пролапсу тазовых органов клиническое обследование органов малого таза остается центральным инструментом оценки заболевания, и для его описания и количественной оценки рекомендуются системы POP-Q или упрощенная S-POP [26]. Классификация POP-Q позволяет произвести количественную оценку опущения стенок влагалища с помощью измерения 9 параметров в сагиттальной плоскости. Измерение производится специальным инструментом с сантиметровой шкалой по среднесагиттальной линии в положении пациентки лежа на спине или под углом при максимальной выраженности пролапса (проба Вальсальвы). Стадирование по системе POP-Q производится по наиболее дистально расположенной части влагалищной стенки (доминирующему компоненту пролапса). Полная эверсия (выворот) влагалища соответствует 4-й стадии. Вся информация в классификации POP-Q закодирована 9 параметрами и стадией заболевания, что позволяет вести унифицированный регистр данных осмотра пациенток [26].

По уровню дефекта ректовагинальной перегородки различают нижнее ректоцеле (локализовано в нижней трети влагалища), среднее ректоцеле (в средней трети влагалища) и высокое ректоцеле (в верхней трети). Классификация ректоцеле в зависимости от выраженности клинической картины и данных рентгенографии предполагает 3 степени заболевания:

■ 1-я степень – ректоцеле определяется лишь при пальцевом исследовании прямой кишки как небольшой карман ее передней стенки, не достигающий уровня пред-

дверия влагалища. Пациентки предъявляют жалобы на чувство неполного опорожнения прямой кишки, а на рентгенограмме определяется выпячивание до 2 см;

■ 2-я степень – наличие выраженного выпячивания передней стенки прямой кишки, достигающего до уровня преддверия влагалища. Характерны жалобы на затрудненную дефекацию и чувство неполного опорожнения прямой кишки. На рентгенограмме выпячивание достигает 2–4 см;

■ 3-я степень – выпячивание передней стенки прямой кишки вместе с задней стенкой влагалища распространяется за пределы половой щели в покое и особенно при повышении внутрибрюшного давления. Характерны жалобы на неполную эвакуацию содержимого прямой кишки, частые позывы к дефекации, длительное безуспешное потуживание, чувство давления на промежность, боли в пояснично-крестцовой области, усиливающиеся при ходьбе и физической нагрузке. При пальцевом исследовании прямой кишки определяется большое выпячивание ее передней стенки во влагалище, за пределы наружного сфинктера заднего прохода. На рентгенограмме выпячивание превышает 4 см. Эта степень ректоцеле часто сочетается с выпадением передней стенки влагалища, цистоцеле, опущением и выпадением матки [27].

Необходимо отметить, что не все выпячивания задней стенки влагалища являются ректоцеле. Наличие глубокого слепого грыжевого мешка или выпадения свода (иной механизм поддержки) может привести к тому, что брюшина и ее содержимое вступят в непосредственный контакт с задней стенкой влагалища в виде энтероцеле или сигмоцеле. Различие между ними и ректоцеле определяется при ректовагинальном обследовании.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Распространенность симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей и кишечника, болей в нижней части живота и спины, вульвовагинальных болей и сексуальной дисфункции у женщин с ПТО велика, но данные о ней противоречивы. В то же время сведений о частоте возникновения сопутствующих симптомов при ПТО мало, а когортные исследования, оценивающие причинно-следственную связь, редки или непоследовательны [28].

Наиболее частыми симптомами пролапса ПТО являются боли в нижних отделах живота и тазу, а также местные симптомы со стороны влагалища: дискомфорт во влагалище, ощущение инородного тела в области промежности, квининг [29]. Выявляются симптомы со стороны мочевых путей: НМ, поллакиурия, затрудненное и/или продолжительное мочеиспускание, необходимость в мануальном пособии для опорожнения, в смене положения тела для начала / окончания мочеиспускания, подкапывание мочи и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря [30]. Также отмечаются жалобы на запоры, императивные позывы к дефекации, недержание газов или стула, неполное опорожнение кишечника, необходимость в мануальном пособии (пальцевом давлении на промежность или на заднюю стенку влагалища) для совершения дефекации. Выявляется сексуальная дисфункция – диспареуния, потеря

вагинальной чувствительности. В ряде случаев заболевание может протекать бессимптомно. Выраженность и преобладание тех или иных симптомов ПТО в основном зависит от его вида и стадии. Доказано, что у женщин при наличии симптомов диагностируется большая степень опущения тазовых органов по сравнению с бессимптомно протекающим заболеванием, что подтверждает наличие стойкой связи между стадией и клиникой данного заболевания [30].

Ректоцеле в большинстве случаев также протекает бессимптомно и выявляется при осмотре у пациенток, обратившихся по поводу других заболеваний анальной области или промежности. Единственным симптомом может являться ощущение инородного тела во влагалище. При появлении симптомов заболевания клиническая картина соответствует синдрому обструктивной дефекации: ощущение неполного опорожнения прямой кишки, затруднение дефекации, а также необходимость применения ручного пособия для опорожнения [31]. При выраженных формах ректоцеле даже после незначительной физической нагрузки может происходить выпадение задней стенки влагалища за пределы половой щели. Постоянное травмирование слизистой оболочки влагалища приводит к ее мацерации с явлениями зуда и дискомфорта. Может возникать диспареуния, что нарушает сексуальную функцию пациенток. Пациентки могут предъявлять жалобы на ощущение давления на влагалище и наличие округлого образования в этой области, периодические боли в нижней половине живота и в пояснице, НМ и газов при физической нагрузке, кашле или чихании. По данным проспективного обсервационного исследования 355 женщин (233 с симптомами и 122 с бессимптомным ПТО), проведенным G.A. Digesu et al. с использованием опросника P-QOL и системы количественной оценки POP-Q, установлена более значимая связь между задним пролапсом и симптомами кишечника, чем между передним пролапсом и симптомами мочеиспускания. При этом сексуальная дисфункция зависела от степени опущения шейки матки [32].

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Диагноз ПТО устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных, физикального обследования. При этом необходимо детально изучить историю заболевания, определить потенциальные факторы риска развития ПТО и влияние симптоматики на качество жизни. Проводится наружный осмотр, измеряется рост, масса тела, уровень физического развития. При физикальном обследовании необходимо выявлять маркеры дисплазии соединительной ткани: повышенная эластичность кожи, патология опорно-двигательной системы, склонность к формированию гематом, наличие хронических заболеваний вен нижних конечностей и др. Чем более выражены проявления дисплазии на экстрагенитальном уровне, тем раньше и в более тяжелой форме манифестирует ПТО [33]. Всем пациенткам для установления диагноза проводится визуальный осмотр наружных половых органов, шейки матки и стенок влагалища в зеркалах и бимануальное влагалищное исследование. Для визуализации

дефекта тазового дна используются зеркала Симпсона, помещаемые поочередно в своды влагалища. Необходимо обращать внимание на форму и расположение наружного отверстия уретры, степень подвижности его слизистой оболочки, наличие пролапса слизистой оболочки и полипов уретры, ее деструкции. Оценивают состояние слизистой оболочки влагалища, наличие рубцов и деформаций, выделений и их характер. Акцентируют внимание на состоянии передней и задней стенок влагалища в покое и при напряжении, степени опущения, состоянии шейки матки, ее форме, расположении, подвижности. А при отсутствии шейки матки – на расположение сводов влагалища. Определяют расположение тела матки, его форму, подвижность, состояние мышц тазового дна, наличие дефектов, состояние сухожильного центра промежности, его размеры и подвижность [34].

Пациенткам рекомендуется проведение кашлевого теста и пробы с натуживанием (проба Вальсальвы) без репозиции пролапса для объективной диагностики наличия НМ при напряжении и, возможно, недержания кала. Проведение кашлевого теста осуществляется при наличии у пациентки позыва к мочеиспусканию и наличии в мочевом пузыре не менее 300 мл. Необходимо определять степень силы и эффективность сокращений мышц тазового дна. Для этого просят пациентку сжать мышцы-леваторы ануса вокруг пальца исследующего [34]. Также оценивают состояние кожи промежности, слизистой оболочки влагалища, т. к. атрофия эпителия влагалища в результате дефицита эстрогенов, как правило, сочетается с атрофией уретры и окружающих тканей. Затем оценивают диаметр входа во влагалище и длину тела промежности (разрывы мягких тканей чаще отмечаются у женщин с низкой промежностью). Для оценки размеров и подвижности тела матки и придатков выполняют бимануальное исследование.

В заключение осмотра проводят трансректальное пальцевое исследование, при котором контролируют состояние тонуса и проверяют наличие энтероцеле либо ректоцеле.

Лабораторные диагностические исследования включают проведение общего (клинического) и микробиологического (культурального) исследования мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы при наличии жалоб со стороны мочевых путей, цитологического исследования микропрепарата шейки матки для исключения патологии шейки матки и выбора объема оперативного лечения.

В настоящее время предложено множество методов визуализации тазового дна, которые позволяют детально изучить анатомию: КТ, МРТ, рентгенологические методы, УЗИ, проведение которых показано пациенткам с ПТО в сложных наблюдениях и особенно при рецидиве заболевания [35]. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводят трансвагинальным датчиком. Пациенткам с жалобами на дизурические расстройства, кроме консультации врача-уролога, рекомендовано и проведение ультразвукового исследования мочевыводящих путей и почек, измерения скорости потока мочи (урофлоуметрия) с исследованием объема остаточной мочи (абдоминальным ультразвуковым датчиком). С помощью инвазивного

уродинамического исследования при наличии жалоб на urgentное недержание мочи или затрудненное мочеиспускание можно получить дополнительную информацию о функциональном состоянии детрузора и сфинктера уретры, подтвердить наличие гиперактивности детрузора при наличии клиники гиперактивного мочевого пузыря и стрессового НМ. В настоящее время нет единого мнения о целесообразности применения уродинамического исследования при наличии выраженного ПТО без его предварительной коррекции. В современной зарубежной литературе неоднократно поднимался вопрос о значимости и необходимости выполнения уродинамического исследования с репозицией пролапса для оценки наличия скрытой формы НМ и возможной гиперактивности детрузора, в частности у женщин с выраженным цистоцеле [36]. В то же время необходимо учитывать возможность гиперкоррекции ПТО с развитием компрессии уретры вследствие репозиции, что является артефактом исследования.

При наличии симптомов со стороны кишечника и подозрении на ректоцеле при наружном осмотре области промежности и заднего прохода обращают внимание на изменения перианальной кожи (мокнутые, высыпания и т.д.), форму ануса, его зияние, наличие рубцовых изменений и деформаций, а также состояние паховых лимфоузлов. При пальцевом исследовании прямой кишки определяют глубину выпячивания передней стенки прямой кишки в сторону влагалища. Также при осмотре пациентов просят натужиться, чтобы определить глубину выпячивания при повышении внутрибрюшного давления. Кроме этого, при пальцевом исследовании определяется складчатость, подвижность стенок прямой кишки и выявляется сопутствующая патология. Для выявления дефектов анального сфинктера при недержании кала пациенткам рекомендовано назначение аноректальной манометрии, магнитно-резонансной дефекографии, эндоанального ультразвукового исследования [37]. Специфической лабораторной диагностики ректоцеле не существует. Лабораторные диагностические исследования следует выполнять пациентам в ходе подготовки и планирования хирургического вмешательства для исключения сопутствующих заболеваний и состояний, а также при необходимости проведения дифференциальной диагностики. Всем пациенткам с ректоцеле рекомендуется выполнение дефекографии. При этом рентгенологическом исследовании эвакуаторной функции прямой кишки определяется ее расположение относительно лобково-копчиковой линии (в покое, при волевом сокращении), время ее опорожнения и остаточный объем, степень ректоцеле, а также другие проявления ПТО – внутренняя инвагинация прямой кишки, сигмоцеле [38]. Трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки рекомендуется выполнять у пациентов с ректоцеле в сочетании с послеродовыми повреждениями анального сфинктера и мышц тазового дна с целью выявления сопутствующих патологий прямой кишки и определения повреждений структур тазового дна: цистоцеле, сигмоцеле, внутренней инвагинации прямой кишки. Преимуществом УЗИ в диагностике внутренней ректальной инвагинации является возможность определить слои кишечной

стенки, вовлеченные в инвагинат, и отличить избыточную подвижность слизистой, создающей при натуживании заклонку над входом в анальный канал от инвагинации всей стенки прямой кишки. Данный метод дает возможность диагностировать повреждения леваторов, а также измерить толщину анального сфинктера и выявить нарушения его целостности [39]. При наличии у пациенток симптомов недостаточности анального сфинктера, а также при подозрении на наличие у пациенток с ректоцеле функциональных расстройств дефекации рекомендуется проведение комплексной сфинктерометрии и эвакуаторной пробы. Исследование пассажа по толстой кишке рекомендуется при длительных задержках или отсутствии самостоятельного стула с целью диагностики медленно-транзитного запора [40].

Мировая практика в настоящее время уделяет большое внимание быстро развивающемуся направлению медицины – «image and model-guided interventions», хирургическому лечению с помощью анализа изображений. Разработана современная аппаратура с возможностью навигации во время хирургического вмешательства в реальном масштабе времени с использованием рентгенологических, КТ, МРТ и УЗИ анатомических структур пациента и представлением их на экране в различных анатомических проекциях [41]. Теперь возможно до операции создавать, сохранять и моделировать планируемое продвижение по одной или нескольким предполагаемым траекториям. Для облегчения визуализации хирург может также создавать и управлять одной или несколькими 3D анатомическими моделями. Во время операции система отслеживает положение специальных хирургических инструментов по отношению к анатомическим структурам пациента и непрерывно обновляет позицию инструмента на этих изображениях. А при необходимости может также показывать, как фактическая позиция и движение инструмента во время операции соотносятся с предоперационным планом и помогают хирургу следовать запланированной траектории [42]. Ведущим остается решение хирурга, но информация о позиции инструмента, получаемая в реальном масштабе времени, может быть полезной при его принятии и обосновании.

В настоящее время хирургия органов малого таза практически немыслима без полноценной ультразвуковой ревизии и поэтому в последние годы в оперативной гинекологии в качестве навигационной системы стал активно применяться УЗ-мониторинг. Интраоперационная трансвагинальная и лапароскопическая ультразвуковая навигация расширила возможности более четкой идентификации структуры патологических образований независимо от их величины и локализации, выявления патологических процессов, которые не были диагностированы при трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии. Стало возможным обеспечение контроля эффективности выполнения хирургического вмешательства и предотвращения интраоперационных осложнений. Мобильность, информативность, отсутствие лучевой нагрузки и относительно небольшая стоимость являются предпосылками для все более интенсивного применения возможностей интраоперационной ультразвуковой навигации в гинекологии. Но большинство исследований с применением моделирования,

прогнозирования и навигации оперативных вмешательств представлены при опухолях яичников и матки [43].

По современным литературным данным, а также материалам International Society for Computer Aided Surger (ISCAS) и European Society of Picture Archiving and Communication Systems (EuroPacs), наиболее актуальными диагностическими направлениями, позволяющими улучшить исходы хирургических вмешательств, являются предоперационное 3D-моделирование, планирование оперативных вмешательств и интраоперационная навигационная обработка изображений и визуализация. Для получения цифрового 3D-изображения в настоящее время часто применяют КТ и МРТ, совмещают данные КТ и ПЭТ [44]. Основа технологии моделирования заключается в детекции отдельных точек (анатомических ориентиров) и установленных видимых хирургом маркеров, создание 3D-виртуальной модели части тела или органа. Затем программой проводится анализ полученных данных с моделированием отдельных этапов проведения операции. Результаты этого анализа выдаются системой в виде пошаговой стратегии в соответствии с этапами проводимого вмешательства. Преимущества предоперационной диагностики и моделирования, а также виртуальной навигации многофакторные. Основные из них – получение увеличенного 3D-изображения; обеспечение эффекта «проникновения»; высокая точность наведения и прецизионность хирургического вмешательства; снижение степени травматичности операции и кровопотери; сокращение времени анестезиологического пособия; создание практической основы для проведения этих операций в рамках технологий Fast Track [45]. При виртуальном моделировании особую ценность представляет пошаговый алгоритм действий, позволяющий вернуться к любой стадии операции, изменить и проконтролировать свои действия еще раз. При необходимости возможно внесение изменений в заложенные данные, исходя из конкретной клинической ситуации. В клинической практике используют не только 3D-моделирование с КТ или МРТ-реконструкцией для конкретного пациента, но и технологию 3D-печати для лучшего понимания 3D-хирургической анатомии, повышения видимости труднодоступных структур. Это позволяет выполнять виртуальные хирургические процедуры, планировать хирургическое вмешательство, обучать пациентов и студентов, а также создавать практические учебные материалы для резидентов [45]. Быстрый рост популярности 3D-моделирования подтверждает большой потенциал этой технологии в аспекте органосохраняющего лечения, которая уже активно применяется в общей хирургии, трансплантологии, урологии, офтальмологии, оториноларингологии, ортопедии, сосудистой хирургии и др. Быстрый рост применения в клинической практике 3D-моделирования подтверждает большой потенциал этой технологии и возможности ее применения в оперативной гинекологии. Современные принципы 3D-диагностики значительно расширяют возможности обследования пациенток с патологией тазового дна и позволяют объективизировать процесс обследования и хирургического лечения. Применение 3D-моделирования способствует планированию оперативного вмешательства

с индивидуальным учетом топографических особенностей и сосудистых зон таза, что приведет к снижению травматичности оперативного лечения. Это свидетельствует о необходимости более широкого применения метода на дооперационном этапе для выбора оптимальной хирургической тактики при ПТО. Вот почему эта технология может быть очень полезна при тазово-промежных операциях со сложной анатомией у пациентов как мужского, так и женского пола [46].

ЛЕЧЕНИЕ

При выборе тактики ведения пациентов с ПТО (консервативное или хирургическое) необходимо учитывать общее состояние и возраст; выраженность клинической картины; длительность заболевания и его влияние на качество жизни; возможность сохранения репродуктивной и сексуальной функций; наличие экстрагенитальных и сочетанных гинекологических заболеваний, требующих проведения одновременного лечения.

Консервативное лечение

Всем пациенткам с ПТО необходима модификация образа жизни, включающая снижение массы тела, предотвращение и лечение запоров, ограничение подъема тяжестей и физической активности, связанной с повышением внутрибрюшного давления [47].

Пациенткам с ПТО и атрофией слизистой влагалища рекомендуется использование вагинальных форм эстрогенов для улучшения трофики и кровообращения, повышения репаративно-регенеративных свойств слизистой влагалища. Пациенткам с ПТО назначают программы тренировки мышц тазового дна [48]. Для замедления прогрессирования дисфункции мышц тазового дна применяют комплекс упражнений для их укрепления, впервые описанный в 1948 г. А.Н. Kegel. Последующие исследования показали, что эти упражнения могут помочь предотвратить цистоцеле, ректоцеле и стрессовое недержание мочи [48]. Они могут быть дополнены наборами влагалищных тренажеров. Возможно применение различных вариантов терапии с элементами биологической обратной связи и электромиостимуляторов для восстановления тонуса мышц тазового дна.

Использование вагинальных пессариев является общепринятым эффективным нехирургическим методом лечения ПТО, вызывающим высокую удовлетворенность пациентов [49]. Они представляют собой наружные или внутренние, различающиеся по форме и размерам, укрепляющие и объемовосполняющие, пассивные механические устройства, предназначенные для поддержки влагалища и удержания выпавших органов в анатомически правильном положении. Для каждой стадии ПТО, по данным исследований, наиболее целесообразно применение соответствующего вида пессария. Критериями эффективности установки и ношения пессария являются отсутствие дискомфорта при вертикальном положении тела и физической активности; легкая установка и извлечение; отсутствие обструктивного мочеиспускания или дефекации. Применение пессария не должно вызывать развитие скрытой формы НМ [49].

В связи с полиэтиологичным характером заболевания коррекция нарушений, связанных с ректоцеле, требует комплексного подхода. Лечение также следует начинать с консервативной терапии, направленной на укрепление мышц тазового дна, улучшение эвакуаторной и моторной функций толстой кишки и ликвидацию сопутствующих функциональных расстройств дефекации. Рекомендуется назначение адекватного количества жидкости и пищевых волокон для нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта и устранения запоров. По данным S.M. Murad-Regadas et al., примерно 50% пациентов с затрудненной дефекацией, ректоцеле и множественными дисфункциями тазового дна показали удовлетворительный ответ на клиническое лечение и/или биологическую обратную связь [50]. Всем пациентам с ректоцеле, у которых не удается нормализовать стул с помощью высокошлаковой диеты, рекомендуется назначать слабительные средства и различные стимуляторы моторики ЖКТ. Пациентам с ректоцеле и выявленными признаками функциональных расстройств дефекации, рекомендуется проведение тренировки с биологической обратной связью по кинезиологическому образу при заболеваниях толстой кишки. Необходимо подчеркнуть значительное влияние колоректальных заболеваний тазового дна на различные аспекты жизни пациентов с точки зрения снижения качества жизни, тревоги, депрессии, бессонницы и нарушения сексуальной функции. Полученные данные указывают на необходимость комплексного внимания к этим пациентам, учитывая не только их физическое, но и психическое состояние, снижение качества жизни. При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий и сохраняющихся признаках синдрома обструктивной дефекации ставится вопрос о хирургическом лечении ректоцеле.

Хирургическое лечение

Основной целью хирургического лечения ПТО является восстановление анатомии промежности и тазовой диафрагмы с нормализацией функции соседних органов. Существует множество стратегий хирургического лечения, которые способствуют устранению ПТО: восстановление собственными тканями, аугментация с помощью сетки и минимально инвазивные операции, лапароскопические или роботизированные методы. Выбор между ними зависит от задействованных отделов, степени ПТО, сопутствующих заболеваний, ранее перенесенных операций, различий в долговременности эффекта и риске между операциями, а также от совместного принятия решений с пациентом [51].

Пациенткам с опущением передней стенки влагалища проводится оперативное лечение в объеме передней кольпорафии. Обязательным и самым важным этапом операции является укрепление предпузырной фасции с использованием собственных тканей влагалища или с применением сетчатых имплантатов (MESH-технологии). Пациенткам репродуктивного возраста предпочтение отдается пластике собственными тканями. Ввиду риска образования пролежней, эрозий и отторжений сетчатых имплантатов у женщин, живущих половой жизнью, оправдана именно данная тактика [51, 52]. При наличии

показаний для передней кольпорафии у женщин старше 65 лет идеально и, безусловно, оправданно применение сетчатых полипропиленовых имплантатов.

По данным Кокрейновского систематического обзора, выполненного в 2024 г. E. Yeung et al., использование синтетической сетки или биологических трансплантатов при трансвагинальном восстановлении пролапса передней стенки влагалища дает минимальные преимущества по сравнению с восстановлением естественных тканей [53].

В 2014 г. Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения (MHRA, United Kingdom) обнародовало официальную позицию по поводу применения сетчатых имплантов для хирургии ПТО, заключив, что их использование безопасно и эффективно для большинства пациентов, но необходимо проведение дальнейших исследований в отношении типов имплантатов и методов установки. Согласно официальному заявлению Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE, United Kingdom) 2019 г., коррекцию сетчатыми имплантами следует рассматривать как окончательный вариант восстановления ПТО [54]. Но при их использовании рекомендуется полностью информировать пациента о результатах и возможности осложнений.

Несмотря на наблюдаемые колебания, трансвагинальная сетчатая хирургия остается жизнеспособным вариантом, особенно в особых случаях с высоким риском рецидива и противопоказаниями к альтернативным хирургическим подходам. В большинстве стран континентальной Европы, Азии и Южной Америки MESH-технологии по-прежнему доступны в качестве эффективного хирургического варианта лечения [55]. По данным T.-S. Lo et al. в 2024 г., анализ результатов лечения 108 пациенток с симптоматическим распространенным ПТО (III и IV стадия) через 1 год после перенесенной операции с использованием системы Calistar-S (набор синтетических сеток для одного разреза при устранении пролапса апикального и переднего отделов) показал, что общий объективный показатель излечения составил 97%, а субъективный показатель излечения – 92,1%. Авторы считают, что система Calistar-S является безопасным и эффективным методом лечения поздней стадии ПТО с хорошими анатомическими результатами и субъективным облегчением при минимальной частоте осложнений [56].

Пациенткам с опущением задней стенки влагалища проводится кольпоперинеорафия с леваторопластикой. При проведении сакрокольпопексии (с супрацервикальной гистерэктомией или без нее) лапаротомическим и лапароскопическим доступом происходит фиксация дистальных 2/3 задней стенки влагалища / тела матки (при ее сохранении) к передней продольной связке крестца при помощи сетчатого имплантата с дополнительной фиксацией сетки к передней стенке влагалища и возможной пликацией крестцово-маточных связок.

Метод показан при наличии апикального пролапса, энтероцеле. Заключение Кокрейновского систематического обзора, опубликованного в 2016 г. C. Maher et al., свидетельствует об эффективности применения

сакрокольпопексии, которая превосходит методы (сакро-спинальная фиксация, маточно-крестцовая кольпопексия, пластика тазового дна с использованием сетчатых имплантатов), выполняемые влагалищным доступом [57]. При наличии апикального пролапса рекомендуется выполнение лапароскопической или робот-ассистированной сакральной кольпопексии / гистеропексии.

По данным Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG/AUGS), сакрокольпопексия позволяет снизить риск рецидивов ПТО, повторных хирургических вмешательств, послеоперационного НМ и диспареунии. Ее рекомендуется выполнять абдоминальным доступом с использованием сетчатого имплантата у пациентов с высоким риском рецидивирования ПТО: у женщин моложе 60 лет; с ИМТ >26 кг/м²; с 3–4-й стадиями по шкале POP-Q. По мнению N. d'Altilia et al., использование одной передней сетки может снизить риск осложнений (эрозия, экстрюзия) и обеспечивает хорошие субъективные результаты с улучшением качества жизни. Установка передней / задней сетки может быть оправдана при наличии клинически значимого заднего пролапса [58].

Пациенткам с выпадением матки и стенок влагалища оперативное лечение включает влагалищную гистерэктомию, переднюю кольпорафию, кольпоперинеорафию с леваторопластикой. При маточно-вагинальном пролапсе операцией выбора в 82% случаев является гистерэктомия вагинальным доступом с последующей коррекцией сводов влагалища. Одним из распространенных способов фиксации влагалища для профилактики либо устранения пролапса сводов влагалища после экстирпации матки и энтероцеле является укрепление заднего свода (кульдопластика по McCall, Halban, Мошковицу). При этом комплекс крестцово-маточных и кардинальных связок подшивается к задней поверхности брюшины, чем достигается закрытие позадиматочного пространства [51].

Пациенткам с ПТО рекомендовано проведение хирургических операций (срединная кольпорафия по L.C. Le Fort – F.L. Neugebauer, влагалищно-промежностный клейзис по A. Labhardt), направленных на частичную облитерацию влагалища. Срединная кольпорафия, как наименее инвазивная и наиболее эффективная методика, является операцией выбора для пациенток с тяжелыми формами пролапса гениталий, старше 70 лет, не ведущих половую жизнь [51].

При элонгации шейки матки и опущении стенок влагалища выполняют манчестерскую операцию. Производится ампутация удлиненной и опущенной шейки матки, пересечение кардинальных связок и фиксация их к передней стенке шейки матки. Эта операция позволяет сохранить анатомическую целостность тканей малого таза, снизить объем кровопотери, время операции и срок пребывания в стационаре.

При наличии апикального пролапса выполняются различные виды (сакроспинальная фиксация и сакральная кольпопексия) фиксации матки / шейки матки [51]. Одним из способов устранения маточно-вагинального пролапса является крестцово-остистая фиксация матки либо культи влагалища. Операция проводится влагалищным доступом, поэтому одновременно можно провести коррекцию

сопутствующей патологии (ректоцеле, стрессового недержания мочи). Методика показана при пролапсе сводов влагалища, энтероцеле. Суть операции заключается в устранении пролапса путем фиксации купола влагалища / шейки матки к крестцово-остистым связкам, при этом он подтягивается вверх и вбок к стенке таза. Недостатками этого хирургического метода являются возможное формирование гематом, абсцессов, болевой синдром в промежности за счет вовлечения срамного нерва, ишиалгии и диспареунии.

При хирургическом лечении необходимо проводить одновременную коррекцию ПТО и стрессового НМ, однако пациентам следует предупреждать о более высоком риске осложнений при комбинированном лечении по сравнению с поочередной коррекцией. По данным Кохрейновского систематического обзора С. Maher et al., пациенткам, страдающим ПТО, но не предъявляющим жалобы на НМ, не рекомендуется выполнение профилактических операций для устранения возможного недержания при коррекции пролапса [59]. При наличии высокого риска рецидива (повторные операции, полное выпадение тазовых органов, генетически обусловленные ПТО), рекомендуется выполнение операций с применением сетчатых имплантов. Применение сетчатых имплантов может уменьшать риски рецидива ПТО при повторных операциях, пролапсах 3–4-й степени, при наличии синдрома Эллерса–Данло. В то же время применение синтетических трансвагинальных имплантов может приводить к таким осложнениям, как интраоперационные повреждения кровеносных сосудов, нервов и органов на пути прокола сетки; возможны повреждения имплантом мочевого пузыря или кишечника; протрузии сетчатых имплантов во влагалище; послеоперационные проблемы с дефекацией и мочеиспусканием после операции; могут возникать боли в области таза, ягодиц и влагалища, диспареуния и т. д. Поэтому Комитет Международной федерации гинекологии (FIGO) по урогинекологии и тазовому дну рекомендует эти операции выполнять в специализированных клиниках только по определенным признанным показаниям, четко обсуждать риски и преимущества использования MESH-технологий перед операцией со своими пациентами, методично отслеживать их клинические и хирургические результаты [60]. Необходимо подчеркнуть, что любая операция по реконструкции тазового дна может вызвать осложнения и послеоперационные рецидивы.

Показания для хирургического лечения пациентов с ректоцеле устанавливаются индивидуально в следующих клинических ситуациях: беспокоящее в покое чувство давления в промежности и ощущение мешка во влагалище; опорожнение прямой кишки происходит только с помощью ручного пособия и не приносит удовлетворения от дефекации; по данным дефекографии вектор движения каловых масс направлен в сторону ректоцеле и остаточный объем контраста в кишке превышает 30%; отсутствие эффекта от консервативных мероприятий [61]. Оперативное лечение пациентов с ректоцеле заключается в хирургической коррекции дефекта ректовагинальной перегородки и ликвидации дивертикулообразного выпячивания прямой кишки. Исследование S. Van den Broeck et al. 2022 г., целью

которого являлась оценка потенциальных различий между колоректальными хирургами и гинекологами в лечении ректоцеле, продемонстрировало, что в различных аспектах диагностики и лечения наблюдается систематическая ошибка доступности. Колоректальные хирурги и гинекологи действуют на основании своего образования и опыта. И если у гинекологов при онлайн-опросе предпочтительным хирургическим методом была в 78% задняя пластика, то у 63% колопроктологов – ректопексия [62].

Операции по поводу ректоцеле выполняются с использованием трансвагинального, трансперинеального, трансректального и трансабдоминального доступов. Пациентам с изолированным ректоцеле рекомендуется выполнять пластику ректовагинальной перегородки местными тканями посредством сшивания краев леваторов (натяжная пластика). С 1990-х гг. также начали использовать методы укрепления ректовагинальной перегородки имплантатом трансвагинальным доступом с расположением адаптированного к ране фрагмента (ненатяжная пластика) синтетической или биологической сетки над ушитым дефектом ректовагинальной фасции. По мере накопления опыта применения различных вариантов сетчатых имплантов актуальным вопросом является выбор метода оценки эффективности хирургического вмешательства [61]. Возможными осложнениями хирургического лечения ректоцеле являются диспареуния (чаще встречается после натяжной пластики); эрозия влагалища (наиболее характерна для пластики синтетической сеткой); воспалительный процесс в области раны (вероятен при любом способе пластики).

Трансперинеальный доступ рекомендуется выполнять у пациенток с ректоцеле в сочетании с анальной инконтиненцией, обусловленной дефектом анального сфинктера. Пластика осуществляется местными тканями либо с использованием импланта и дополняется сфинктеропластикой [62]. Пациентам с ректоцеле в сочетании с внутренней инвагинацией в нижеампулярном отделе прямой кишки рекомендуется выполнять операцию трансректальным доступом. Основным оперативным вмешательством при данном доступе является степлерная трансанальная резекция прямой кишки (STARR) при помощи циркулярного степлера, по типу впервые предложенной в 1993 г. операции A. Longo [63]. Возможные осложнения метода: кровотечение из скрепочных швов; недостаточность анального сфинктера; перианальный болевой синдром; ректовагинальный свищ; гнойный воспалительный процесс в параректальной клетчатке. Методика STARR действительно улучшает клиническую эффективность, облегчает симптомы послеоперационного запора, снижает частоту отдаленных рецидивов, облегчает послеоперационный болевой синдром, лучше защищает аноректальную функцию и снижает воспалительную реакцию у пациентов с обструктивным запором [63]. Трансвагинальные и трансректальные хирургические методы эффективны для устранения дефекта заднего компартмента и улучшения качества жизни. Но трансвагинальный доступ, хотя и отличается минимальным послеоперационным болевым синдромом по сравнению с трансанальным, может мешать сексуальной активности. После эндовагинальной хирургии неплохие анатомические

результаты гарантированы, но сохранение лучшей функции прямой кишки преобладает после трансанального доступа. Вагинальные методики больше подходят гинекологам, тогда как трансректальные обычно выполняются колопроктологами или хирургами общей практики.

Трансабдоминальный доступ рекомендуется выполнять пациентам с ректоцеле в сочетании с другими проявлениями ПТО, такими как высокая внутренняя инвагинация (средне- и верхнеампулярные отделы прямой кишки), сигмоцеле. Ректоколюпосакропексия позволяет одновременно выполнить коррекцию ректоцеле за счет глубокой мобилизации прямой кишки с расщеплением ректовагинальной перегородки, фиксацию кишки к крестцу и укрепление тазового дна [61]. Данная методика позволяет добиться ликвидации анатомических дефектов ректовагинальной перегородки и тазового дна, а также улучшить эвакуаторную функцию прямой кишки. Систематический обзор и мета-анализ, проведенные G. Koimtzis et al. в 2024 г., показали, что сетчатая и резекционная ректопексии при выпадении прямой кишки имеют схожие краткосрочные и отдаленные результаты, не демонстрирует превосходства с точки зрения частоты осложнений и рецидивов. Поэтому решение о применяемом методе должно быть индивидуальным и основываться на предпочтениях и опыте хирурга [64].

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Всем больным, перенесшим хирургическое лечение по поводу ПТО и ректоцеле, в послеоперационном периоде необходимо динамическое наблюдение у гинеколога и колопроктолога, проведение профилактики и лечение запоров, а также периодическое выполнение гимнастических упражнений, направленных на восстановление тонуса мышц тазового дна по А.Н. Кегел [48]. После заживления операционной раны всем пациентам рекомендуются

контрольные осмотры через 3, 6 и 12 мес. после оперативного лечения. Результаты оцениваются по опросникам дистресса тазового дна Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 (POPDI-6) и Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) и шкале эвакуаторных нарушений [7]. Всем пациентам рекомендуется дефекография через 6, 12, 24, 36 мес. после операции для объективной оценки анатомического и функционального состояния тазовых органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность и значимость проблемы диагностики и лечения ПТО не вызывает сомнений. Длительный, прогрессирующий характер заболевания, приводящий к усугублению функциональных нарушений и выраженному снижению качества жизни, обуславливает необходимость обоснованного и индивидуального выбора метода хирургической коррекции. Внедрение предоперационного персонализированного 3D-моделирования, планирования и хирургической навигации позволяет разработать оптимальную тактику оперативного вмешательства и выполнение его с учетом индивидуальных топографических особенностей. Это будет способствовать снижению интраоперационной травматичности и осложнений, создаст практическую основу для проведения операций в рамках технологий Fast Track. Только комплексный мультидисциплинарный подход позволяет улучшить результаты хирургического лечения ПТО, снизить риск осложнений, отдаленных неблагоприятных результатов и частоту рецидивов заболевания при лечении пациентов с патологией тазового дна. При лечении ПТО необходимо сотрудничество между гинекологами, колопроктологами и урологами.

Поступила / Received 13.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2024
Принята в печать / Accepted 14.06.2024

Список литературы / References

1. Стрижаков АН, Косаченко АГ, Давыдов АИ. Генитальные грыжи. Современное состояние проблемы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(1):58–64. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-1-58-64>. Strizhakov AN, Kosachenko AG, Davydov AI. Genital hernias. The current state of the problem. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016;15(1):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-1-58-64>.
2. Hong MK, Ding DC. Current Treatments for Female Pelvic Floor Dysfunctions. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019;8(4):143–148. https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_7_19.
3. Wu JM, Matthews CA, Conover MM, Pate V, Jonsson Funk M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1201–1206. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000286>.
4. Адамьян ЛВ, Котова ЕГ, Протасова АЭ, Пивазян ЛГ, Папанова ЕК. Современная оперативная гериатрическая гинекология. *Проблемы репродукции*. 2024;30(1):10–25. <https://doi.org/10.17116/repro2024300110>. Adamyan LV, Kotova EG, Protasova AE, Pivazyan LG, Papanova EK. Modern operative gynecology in geriatric patients. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(1):10–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2024300110>.
5. Ghanbari Z, Ghaemi M, Shafiee A, Jelodarian P, Hosseini RS, Pouyamoghaddam S, Montazeri A. Quality of Life Following Pelvic Organ Prolapse Treatments in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(23):7166. <https://doi.org/10.3390/jcm11237166>.
6. Doumouchtsis SK, de Tayrac R, Lee J, Daly O, Melendez-Munoz J, Lindo FM et al. An International Continence Society (ICS)/ International Urogynecological Association (IUGA) joint report on the terminology for the assessment and management of obstetric pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J*. 2023;34(1):1–42. <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05397-x>.
7. Фоменко ОЮ, Шелыгин ЮА, Попов АА, Козлов ВА, Федоров АА, Белоусова СВ, Ефремова ЕС. Нарушение функции опорожнения прямой кишки у пациенток с пролапсом гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):67–72. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805167>. Fomenko OYu, Shelygin YuA, Popov AA, Kozlov VA, Fedorov AA, Belousova SV, Efremova ES. Rectal evacuatory dysfunction in patients with genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(5):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805167>.
8. Brilliantino A, Iacobellis F, Maglio M, Grillo M, Vicenzo L, Monaco L et al. The Relevance of the Excessive Perineal Descent in the Obstructed Defecation Syndrome: A Prospective Study of 141 Patients. *Dis Colon Rectum*. 2023;66(11):1508–1515. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000002526>.
9. Хрянин АА, Маркарян ДР, Агапов МА, Боcharова ВК. Гинекологические проблемы, опосредованно связанные с патологией перианальной области и колопроктологией. *Гинекология*. 2021;23(6):472–479. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201150>. Khryanin AA, Markaryan DR, Agapov MA, Bocharova VK. Gynecological conditions related to the perianal area and coloproctology. *Gynecology*. 2021;23(6):472–479. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201150>.
10. Mukwege A, Harlow SD, Hood MM, Reed BD, Dugan SA, Miller JM. Race/Ethnicity and Incidence of Pelvic Organ Prolapse in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2024;33(4):1042–1051. <https://doi.org/10.1089/jwh.2023.0804>.
11. Телеева ГИ, Целкович ЛС, Балтер РБ, Иванова ТВ, Ибрагимова АР, Рябов АЮ. Особенности состояния здоровья женщин с пролапсом гениталий. *Медицинский совет*. 2020;(21):210–217. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-210-217>. Teleeva GI, Tselkovich LS, Balter RB, Ivanova TV, Ibragimova AR, Ryabov AYU. Features of the health status of women with genital prolapse. *Meditinskii Sovet*. 2020;(21):210–217. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-210-217>.

12. Peinado-Molina RA, Hernández-Martínez A, Martínez-Vázquez S, Rodríguez-Almagro J, Martínez-Galiano JM. Pelvic floor dysfunction: prevalence and associated factors. *BMC Public Health*. 2023;23(1):2005. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16901-3>.
13. Dietz HP, Gómez M, Atan IK, Ferreira CSW. Association between vaginal parity and rectocele. *Int Urogynecol J*. 2018;29(10):1479–1483. <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3552-8>.
14. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2013;24(11):1783–1790. <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2169-9>.
15. Samimi P, Jones SH, Giri A. Family history and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2021;32(4):759–774. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04559-z>.
16. Cattani L, Decoene J, Page AS, Weeg N, Deprest J, Dietz HP. Pregnancy, labour and delivery as risk factors for pelvic organ prolapse: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2021;32(7):1623–1631. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04724-y>.
17. Schulten SFM, Claas-Quij M, Weemhoff M, van Eijndhoven HW, van Leijns SA, Vergeldt TF et al. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(2):192–208. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.046>.
18. Ciortea R, Roman MP, Măluțan AM, Bucuri CE, Ormidean CM, Nati ID, Mihu D. Comparison of laparoscopic sacrocolpopexy with vaginal reconstructive procedures and abdominal sacrocolpopexy for the surgical management of vaginal vault prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1269214. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1269214>.
19. Tan C, Tan M, Geng J, Tang J, Yang X. Rectal-vaginal pressure gradient in patients with pelvic organ prolapse and symptomatic rectocele. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):165. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01304-6>.
20. Mustain WC. Functional Disorders: Rectocele. *Clin Colon Rectal Surg*. 2017;30(1):63–75. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593425>.
21. DeLancey JO, Mastrovito S, Masteling M, Horner W, Ashton-Miller JA, Chen L. A unified pelvic floor conceptual model for studying morphological changes with prolapse, age, and parity. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;230(5):476–484.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.11.1247>.
22. DeLancey JO, Pipitone F, Masteling M, Xie B, Ashton-Miller JA, Chen L. Functional Anatomy of Urogenital Hiatus Closure: the Perineal Complex Triad Hypothesis. *Int Urogynecol J*. 2024;35(2):441–449. <https://doi.org/10.1007/s00192-023-05708-w>.
23. Oh S, Shin EK, Lee SY, Kim MJ, Lee Y, Jeon MJ. Anatomic Criterion for Clinically Relevant Apical Prolapse in Urogynecology Populations. *Urogynecology (Phila)*. 2023;29(11):860–864. <https://doi.org/10.1097/SPV.00000000000001383>.
24. Baden WF, Walker TA. Genesis of the vaginal profile: a correlated classification of vaginal relaxation. *Clin Obstet Gynecol*. 1972;15(4):1048–1054. <https://doi.org/10.1097/00003081-197212000-00020>.
25. Pollock GR, Twiss CO, Chartier S, Vedantham S, Funk J, Arif Tiwari H. Comparison of magnetic resonance defecography grading with POP-Q staging and Baden-Walker grading in the evaluation of female pelvic organ prolapse. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(4):1373–1380. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02513-8>.
26. Barbier H, Carberry CL, Karjalainen PK, Mahoney CK, Galán VM, Rosamilia A et al. International Urogynecology consultation chapter 2 committee 3: the clinical evaluation of pelvic organ prolapse including investigations into associated morbidity/pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2023;34(11):2657–2688. <https://doi.org/10.1007/s00192-023-05629-8>.
27. Радзинский ВЕ, Оразов МР, Михалева ЛМ, Крестинин МВ, Лологаева МС. Патогенез опущения влагалища с формированием ректоцеле. *Гинекология*. 2021;23(6):601–604. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201287>.
28. Radzinsky VE, Orazov MR, Mikhaleva LM, Krestinin MV, Lologayeva MS. Pathogenesis of vaginal prolapse with the formation of rectocele: a review. *Gynecology*. 2021;23(6):601–604. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201287>.
29. Harvey MA, Chih HJ, Geoffrion R, Amir B, Bhida A, Miotla P et al. International Urogynecology Consultation Chapter 1 Committee 5: relationship of pelvic organ prolapse to associated pelvic floor dysfunction symptoms: lower urinary tract, bowel, sexual dysfunction and abdominopelvic pain. *Int Urogynecol J*. 2021;32(10):2575–2594. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04941-5>.
30. Буянова СН, Федорина СИ, Петракова СА, Глебов ТА, Ключников ИД, Брыляева АЕ. Пропалс тазовых органов у женщин молодого возраста. *Российский вестник акушерско-гинеколог*. 2023;23(6-2):142–148. <https://doi.org/10.17116/rosakush202323062142>.
31. Buyanova SN, Fedorina SI, Petrakova SA, Glebov TA, Klushnikov ID, Brylyayeva AE. Pelvic organ prolapse in young women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(6-2):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush202323062142>.
32. Munno GM, La Verde M, Lettieri D, Nicoletti R, Nunziata M, Fasulo DD et al. Pelvic Organ Prolapse Syndrome and Lower Urinary Tract Symptom Update: What's New? *Healthcare (Basel)*. 2023;11(10):1513. <https://doi.org/10.3390/healthcare11101513>.
33. Grimes CL, Schimpf MQ, Wieslander CK, Sleemi A, Doyle P, Wu YM et al. Society of Gynecologic Surgeons (SGS) Systematic Review Group (SRG). Surgical interventions for posterior compartment prolapse and obstructed defecation symptoms: a systematic review with clinical practice recommendations. *Int Urogynecol J*. 2019;30(9):1433–1454. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04001-z>.
34. Digesu GA, Chaliha C, Salvatore S, Hutchings A, Khullar V. The relationship of vaginal prolapse severity to symptoms and quality of life. *BJOG*. 2005;112(7):971–976. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00568.x>.
35. Черёмин ММ, Смольнова ТЮ, Красный АМ, Чупрын ВД. Особенности генной экспрессии у пациенток с пролапсом гениталий. *Акушерство и гинекология*. 2024;3:50–56. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.17>.
36. Cheremina MM, Smolnova TYu, Krasnyi AM, Chuprynyn VD. Gene expression features in patients with genital prolapse. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;3:50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.17>.
37. Abrams P, Andersson KE, Birdier L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C et al. Fourth International Consultation on Incontinence. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):213–240. <https://doi.org/10.1002/nau.20870>.
38. Chernyak V, Bleier J, Kobi M, Paquette I, Flusberg M, Zimmern P et al. Clinical applications of pelvic floor imaging: opinion statement endorsed by the society of abdominal radiology (SAR), American Urological Association (AUA), and American Urogynecologic Society (AUGS). *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(4):1451–1464. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03017-8>.
39. Globberman D, Gagnon LH, Tang S, Brennan E, Kim-Fine S, Robert M. A prospective study investigating the diagnostic agreement between urodynamic and dynamic cystoscopy in women presenting with mixed urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2019;30(5):823–829. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3671-x>.
40. Лукьянов АС, Титов АЮ, Бирюков ОМ, Мудров АА, Костарев ИВ. Методы оценки эффективности операций с установкой сетчатых имплантов при ректоцеле. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(3):17–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-17-25>.
41. Lukianov AS, Titov AYU, Biryukov OM, Mudrov AA, Kostarev IV. Methods for Mesh Implantation Efficacy Assessment in Rectocele. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(3):17–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-17-25>.
42. Grossi U, Di Tanna GL, Heinrich H, Taylor SA, Knowles CH, Scott SM. Systematic review with meta-analysis: defecography should be a first-line diagnostic modality in patients with refractory constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(11-12):1186–1201. <https://doi.org/10.1111/apt.15039>.
43. Notten KJB, Vergeldt TFM, van Kuijk SMJ, Weemhoff M, Roovers JWR. Diagnostic Accuracy and Clinical Implications of Translabial Ultrasound for the Assessment of Levator Ani Defects and Levator Ani Biometry in Women With Pelvic Organ Prolapse: A Systematic Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2017;23(6):420–428. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000402>.
44. van Gruting IM, Stankiewicz A, Thakar R, Santoro GA, Int'Hout J, Sultan AH. Imaging modalities for the detection of posterior pelvic floor disorders in women with obstructed defaecation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9:CD011482. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011482.pub2>.
45. Ibrah Y, Okada M, Ibrah R, Azama K, Yamashiro T, Tsubakimoto M et al. CT and MR Imaging of Gynecologic Emergencies. *Radiographics*. 2017;37(5):1569–1586. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160170>.
46. Foti PV, Tonolini M, Costanzo V, Mammìno L, Palmucci S, Cianci A et al. Cross-sectional imaging of acute gynaecologic disorders: CT and MRI findings with differential diagnosis-part II: uterine emergencies and pelvic inflammatory disease. *Insights Imaging*. 2019;10(1):118. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0807-6>.
47. Дорфман МФ, Гаспаров АС. Моделирование и хирургическая навигация в оперативной гинекологии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(2):121–127. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-i-hirurgicheskaya-navigatsiya-v-operativnoy-ginekologii>.
48. Dorfman MF, Gasparov AS. Modeling and surgical navigation in operative gynecology. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2020;8(2):121–127. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-i-hirurgicheskaya-navigatsiya-v-operativnoy-ginekologii>.
49. Колсанов АВ, Зельтер ПМ, Хобта РВ, Чаплыгин СС, Манукян АА. Первые результаты применения интраоперационной навигации на основе данных КТ и МРТ у пациента с опухолью межжелудочковой перегородки. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(4):271–276. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-4-271-276>.
50. Kolsanov AV, Zelter PM, Hobta RV, Chaplygin SS, Manukyan AA. First results of intraoperative navigation based on CT and MRI data in a patient with a septum pellucidum tumor. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(4):271–276. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-4-271-276>.
51. Huri E, Mourad S, Bhida A, Digesu GA. 3D modeling and 3D printing in functional urology: the future perspective. *Int Urogynecol J*. 2020;31(10):1977–1978. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04286-5>.
52. Albanesi G, Giannini A, Carbone M, Russo E, Mannella P, Ferrari V, Simoncini T. Computed-tomography image segmentation and 3D-reconstruction of the female pelvis for the preoperative planning of sacrocolpopexy: preliminary

- nary data. *Int Urogynecol J.* 2019;30(5):725–731. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3706-3>.
47. Wang T, Wen Z, Li M. The effect of pelvic floor muscle training for women with pelvic organ prolapse: a meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022;33(7):1789–1801. <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05139-z>.
 48. Todhunter-Brown A, Hazelton C, Campbell P, Elders A, Hagen S, McClurg D. Conservative interventions for treating urinary incontinence in women: an Overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):CD012337. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012337.pub2>.
 49. Koch M, Carlin G, Lange S, Umek W, Krall C, Bodner-Adler B. Long-term adherence to pessary use in women with pelvic organ prolapse: A retrospective cohort study. *Maturitas.* 2023;178:107828. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107828>.
 50. Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Fernandes GO, Buchen G, Kenmotsu VT. Management of patients with rectoceles, multiple pelvic floor dysfunctions and obstructed defecation syndrome. *Arg Gastroenterol.* 2012;49(2):135–142. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032012000200008>.
 51. Raju R, Linder BJ. Evaluation and Management of Pelvic Organ Prolapse. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(12):3122–3129. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.09.005>.
 52. Mangir N, Roman S, Chapple CR, MacNeil S. Complications related to use of mesh implants in surgical treatment of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse: infection or inflammation? *World J Urol.* 2020;38(1):73–80. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02679-w>.
 53. Yeung E, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Chen Z, Wallace SA et al. Transvaginal mesh or grafts or native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;(3):CD012079. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012079.pub2>.
 54. NICE Guidance – Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management: © NICE (2019) Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. *BJU Int.* 2019;123(5):777–803. <https://doi.org/10.1111/bju.14763>.
 55. Degirmenci Y, Stewen K, Dionysopoulou A, Schiestl LJ, Hofmann K, Skala C et al. Trends in Urogynecology-Transvaginal Mesh Surgery in Germany. *J Clin Med.* 2024;13(4):987. <https://doi.org/10.3390/jcm13040987>.
 56. Lo TS, Rom E, Harun F, Jhang LS, Hsieh WC, Lin YH. Anterior-apical Transvaginal Mesh (Calistar-S) for Treatment of Advanced Urogenital Prolapse: Surgical and Functional Outcomes at 1 Year. *Int Urogynecol J.* 2024;35:1011–1019. <https://doi.org/10.1007/s00192-024-05749-9>.
 57. Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Marjoribanks J. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(2):CD012079. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012079>.
 58. d'Altilia N, Mancini V, Falagario U, Chirico M, Illiano E, Balzarro M et al. Are Two Meshes Better than One in Sacrocolpopexy for Pelvic Organ Prolapse? Comparison of Single Anterior versus Anterior and Posterior Vaginal Mesh Procedures. *Urol Int.* 2022;106(3):282–290. <https://doi.org/10.1159/000519818>.
 59. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD004014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004014.pub5>.
 60. Ugianskiene A, Davila GW, Su TH; FIGO Urogynecology and Pelvic Floor Committee. FIGO review of statements on use of synthetic mesh for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(2):147–155. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12932>.
 61. Aubert M, Mege D, Le Huu Nho R, Meurette G, Sielezneff I. Surgical management of the rectocele - An update. *J Visc Surg.* 2021;158(2):145–157. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2020.10.001>.
 62. Van den Broeck S, Jacquemyn Y, Hubens G, De Schepper H, Vermandel A, Komen N. Rectocele: victim of availability bias? Results of a Belgian survey of colorectal and gynecological surgeons. *Int Urogynecol J.* 2022;33(12):3505–3517. <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05118-4>.
 63. Lian T, Wang N. Stapled trans-anal rectal resection can improve constipation symptoms and inflammatory reaction of patients with outlet obstructive constipation. *Am J Transl Res.* 2021;13(10):11472–11481. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34786073/>.
 64. Koimtzis G, Stefanopoulos L, Geropoulos G, Chalklin CG, Karniadakis I, Alawad AA et al. Mesh Rectopexy or Resection Rectopexy for Rectal Prolapse: Is There a Gold Standard Method: A Systematic Review, Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *J Clin Med.* 2024;13(5):1363. <https://doi.org/10.3390/jcm13051363>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.В. Колсанов, А.В. Казакова**
 Написание текста – **Е.С. Каторкина, А.В. Казакова, С.Е. Каторкин**
 Обзор литературы – **Е.С. Каторкина, А.В. Казакова, С.Е. Каторкин**
 Редактирование – **С.Е. Каторкин, А.В. Колсанов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Колсанов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexandr V. Kolsanov, Anna V. Kazakova**
 Text development – **Elena S. Katorkina, Anna V. Kazakova, Sergei E. Katorkin**
 Literature review – **Elena S. Katorkina, Anna V. Kazakova, Sergei E. Katorkin**
 Editing – **Sergei E. Katorkin, Alexandr V. Kolsanov**
 Approval of the final version of the article – **Alexandr V. Kolsanov**

Информация об авторах:

Казакова Анна Владимировна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443089, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.v.kazakova@samsmu.ru
Каторкина Елена Сергеевна, заведующая отделением гинекологии Клиник, Самарский государственный медицинский университет; 443089, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e.s.katorkina@samsmu.ru
Колсанов Александр Владимирович, д.м.н., профессор, профессор РАН, ректор университета, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443089, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.v.kolsanov@samsmu.ru
Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443089, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; katorkinse@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Kazakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia; a.v.kazakova@samsmu.ru
Elena S. Katorkina, Head of the Department of Gynecology of Clinics Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia; e.s.katorkina@samsmu.ru
Alexandr V. Kolsanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Rector of the University, Head of the Department of the Operative Surgery and Clinical Anatomy with the Course of Medical Information Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia; a.v.kolsanov@samsmu.ru
Sergei E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia; katorkinse@mail.ru

Информированность, дислипидемия и особенности терапии статинами у пациентов с острым коронарным синдромом

Е.В. Константинова^{1,2✉}, katekons@mail.ru, А.А. Троицкая¹, Е.Е. Хорошилова¹, К.А. Бадаев¹, С.О. Денисова¹, А.Д. Щербацевич¹, А.О. Черников^{1,2}, Н.А. Рахими¹

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

² Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

Резюме

Введение. Информированность пациентов об уровне дислипидемии и приверженность к терапии статинами важны для первичной и вторичной профилактики острого коронарного синдрома.

Цель. Изучить информированность пациентов с острым коронарным синдромом об уровне общего холестерина крови, выраженности дислипидемии и особенностях терапии статинами.

Материалы и методы. Включены 304 пациента с острым коронарным синдромом. Оценивались клинично-демографические данные, информированность пациента об уровне общего холестерина крови, частота приема статинов, приверженность к терапии, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в крови. Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistica 23.0.

Результаты. Уровень общего холестерина крови знали 128 пациентов с острым коронарным синдромом из 304 (42%); среди пациентов, ранее переносивших инфаркт миокарда, – 68%, среди впервые госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома – 31%, $p < 0,05$. Уровень липопротеинов низкой плотности $\geq 1,4$ ммоль/л имели 286 (94%) пациентов. Статины принимали 96 (32%) пациентов: среди поступивших в стационар впервые по поводу острого коронарного синдрома – 20%, с повторным событием – 59%, $p < 0,05$. Пациенты в возрасте 75 лет и старше принимали статины в 56% случаев, пациенты моложе 75 лет – в 24,4%, $p < 0,05$. Из принимавших ранее статины 68% были привержены к терапии, среди них в 92% случаев не достигался целевой уровень липопротеинов низкой плотности.

Заключение. Среди пациентов с острым коронарным синдромом осведомленность об уровне общего холестерина крови составила 42%. При этом среди пациентов с повторным событием она была выше, чем у впервые госпитализированных. Статины принимали 1/3 пациентов с острым коронарным синдромом, чаще – с повторным событием в сравнении с впервые госпитализированными. Среди принимающих статины приверженность к лечению составляет 68%. Даже у приверженных к лечению статинами пациентов с острым коронарным синдромом наблюдается недостаточное снижение уровня липопротеинов низкой плотности согласно действующим рекомендациям. Полученные результаты подтверждают необходимость дальнейшей разработки и внедрения образовательных программ для пациентов на всех этапах медицинской помощи.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, дислипидемия, терапия статинами, приверженность, информированность пациентов, холестерин, липопротеины низкой плотности

Для цитирования: Константинова ЕВ, Троицкая АА, Хорошилова ЕЕ, Бадаев КА, Денисова СО, Щербацевич АД, Черников АО, Рахими НА. Информированность, дислипидемия и особенности терапии статинами у пациентов с острым коронарным синдромом. *Медицинский совет*. 2024;18(13):261–269. <https://doi.org/10.21518/ms2024-303>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Awareness, dyslipidemia and features of statin therapy in patients with acute coronary syndrome

Ekaterina V. Konstantinova^{1,2✉}, katekons@mail.ru, Anastasia A. Troitskaya¹, Elena E. Khoroshilova¹, Kirill A. Badaev¹, Svetlana O. Denisova¹, Alexandra D. Shcherbatsevich¹, Artem O. Chernikov^{1,2}, Nawid Ahmad Rahimi¹

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

² Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Lenin Ave., Moscow, 117049, Russia

Abstract

Introduction. Patients' awareness of dyslipidemia levels and adherence to statin therapy are important for the primary and secondary prevention of acute coronary syndrome.

Aim. To study the awareness of patients with acute coronary syndrome about their total cholesterol blood levels, severity of dyslipidemia, and features of statin therapy.

Materials and methods. The study included 304 patients with acute coronary syndrome. Clinical and demographic data, patients' awareness of total cholesterol blood levels, frequency of statin intake, adherence to therapy, low-density lipoprotein cholesterol blood levels were evaluated. Statistical analysis was performed in IBM SPSS Statistica 23.0.

Results. Total cholesterol blood levels were known to 128 patients with acute coronary syndrome out of 304 (42%); awareness was higher among patients with a history of myocardial infarction (68%) compared to those hospitalized for acute coronary syndrome for the first time (31%) ($p < 0.05$). Low-density lipoprotein cholesterol levels ≥ 1.4 mmol/L were present in 286 (94%) patients. Statins were taken by 96 (32%) patients; 20% of patient hospitalized for the first time for acute coronary syndrome were taking statins, compared to 59% with a recurrent event ($p < 0.05$). Patients aged 75 years and older were taking statins in 56% of cases, patients younger than 75 years – in 24.4% ($p < 0.05$). 68% of patients previously taking statins were adherent to therapy, but 92% of them did not achieve the target low-density lipoprotein cholesterol levels.

Conclusion. Awareness of total cholesterol blood levels was 42% among patients with acute coronary syndrome, with higher awareness among patients with a recurrent event compared to those hospitalized for the first time. Statins were taken by one-third of patients with acute coronary syndrome, more often in patients with a recurrent event compared to those hospitalized for the first time; adherence to therapy was 68% among patients taking statins. Even in statin-adherent patients with acute coronary syndrome, there was insufficient low-density lipoprotein cholesterol levels reduction according to current guidelines. The results confirm the need for further development and implementation of educational programs for patients at all stages of medical care.

Keywords: acute coronary syndrome, dyslipidemia, statin therapy, adherence to therapy, patient awareness, cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol

For citation: Konstantinova EV, Troitskaya AA, Khoroshilova EE, Badaev KA, Denisova SO, Shcherbatsevich AD, Chernikov AO, Rahimi NA. Awareness, dyslipidemia and features of statin therapy in patients with acute coronary syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):261–269. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-303>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются в настоящее время лидирующими причинами смерти во многих странах мира, включая Российскую Федерацию¹ [1, 2]. В ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и затрат на их диагностику, лечение и профилактику, поэтому они являются не только медицинской, но и социальной проблемой [3].

Лидирующую позицию в структуре причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Так, в нашей стране в 2022 г. в структуре смертности от болезней системы кровообращения на ее долю пришлось 42,3%². Ведущей причиной развития ИБС, включая ее острые формы, является атеросклероз (атеротромбоз) коронарных артерий [4–6]. В свою очередь, гиперлипидемия является ведущим фактором развития атеросклероза и его клинических проявлений [7].

Итоги эпидемиологических исследований подтвердили данные фундаментальных исследований о взаимосвязи уровня гиперлипидемии, в частности уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и риска развития и прогрессирования клинических осложнений атеросклероза, в первую очередь острого коронарного синдрома (ОКС) [8, 9].

В выполненных ранее исследованиях было показано, что большая часть взрослого населения России не знают собственного уровня ХС крови и других липидов и не информированы об опасности гиперлипидемии [10]. Отечественные и зарубежные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с нарушениями липидного обмена предполагают подход, основанный на достижении и удержании целевых

уровней ХС ЛПНП, в первую очередь у пациентов с острыми формами ИБС (ОКС), которые относятся к высокому сердечно-сосудистому риску [11, 12]. В работе М.В. Ежова и др. впервые была исследована частота нарушений липидного обмена и приема статинов пациентами с ОКС из разных регионов РФ и выявлена высокая частота дис- и гиперлипидемии и низкая частота приема статинов [13].

Целью нашего исследования стало изучение по данным работы московского регионального сосудистого центра – городской клинической больницы за несколько месяцев 2022–2023 гг. информированности пациентов с ОКС об уровне ХС крови, выраженности дислипидемии, частоте приема статинов и приверженности к терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 304 пациента, последовательно госпитализированные в региональный сосудистый центр – городскую клиническую больницу г. Москвы с диагнозом ОКС с декабря 2022 по август 2023 г. Пациенты *включались* в исследование при наличии подтвержденного диагноза ОКС и подписания информированного согласия на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом. В исследование *не включались* пациенты, у которых в результате клинического поиска был диагностирован некоронарогенная патология – кардиомиопатия, тромбоэмболия легочной артерии и др. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице*. Данные были получены на основе анамнеза, физикального обследования и анализа медицинской документации.

Пациентам задавали вопросы: знает ли он (она) свой уровень общего ХС крови; принимал (принимала) ли он (она) ранее статины; привержен (привержена) ли он (она) к этой терапии. В качестве инструмента оценки

¹ Федеральная служба государственной статистики. Демография. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.

² Там же.

● **Таблица.** Клинико-демографические характеристики пациентов (n = 304)

● **Table.** Clinical and demographic characteristics of patients (n = 304)

Параметр, n (%)	Значение
Возраст, М ± m, лет	64,8 ± 0,7
Мужской пол	203 (66,8)
Индекс массы тела > 25 кг/м ²	217 (71,4)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	187 (61,5)
Курящие	143 (47,0)
Артериальная гипертензия	241 (79,3)
Сахарный диабет 2-го типа	62 (20,4)
Острый коронарный синдром впервые	214 (70,4)
Нестабильная стенокардия	62 (20,4)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	175 (57,6)
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	67 (22,0)

приверженности пациентов к лечению применялся модифицированный опросник MARS-10 (The Medication Adherence Report Scale), который был успешно использован в ранее завершенных исследованиях для оценки приверженности к терапии [14–16]. Модифицированный опросник MARS-10 включал 7 вопросов, касающихся отношения пациента к приему препаратов, и заполнялся самим пациентом. Ответ на каждый вопрос подразумевал два варианта – да или нет, при этом ответ «да» оценивался в вопросах 1–5, 7 в 0 баллов, а в вопросе 6 – в 1 балл, ответ «нет» в вопросах 1–5, 7 – в 1 балл, а в вопросе 6 – в 0 баллов. Мы считали пациентов, набравших 0–1 балл, приверженными к лечению, а 2 балла и более – неприверженными к терапии.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistica 23.0. Нормальность распределения была проверена критерием Шапиро – Уилка. Сравнение дискретных величин проводилось

с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йейтсу. Уровень значимости менее 0,05 в проведенном исследовании был принят за статистическую значимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов с ОКС, включенных в исследование

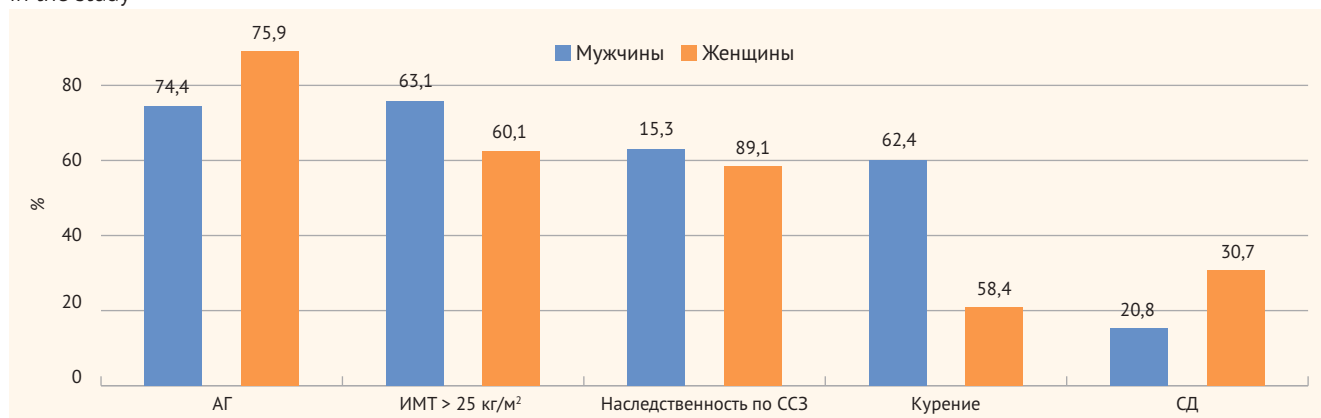
Возраст включенных в исследование пациентов с ОКС колебался от 32 до 90 лет. Из 304 пациентов 16 (5%) были моложе 45 лет, т.е. относились к молодой возрастной категории согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, от 45 до 60 лет (среднего возраста) – 76 (25%), пожилого – 142 (47%), старческого – 70 (23%). Среди проанализированной выборки пациентов значимо преобладали мужчины – 203 (67%), тогда как женщин было 101 (33%), $p < 0,05$. Пациентов, впервые госпитализированных с диагнозом ОКС, было 214 чел. (70%), у 90 пациентов (30%) отмечался ранее перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе.

По результатам дообследования были установлены следующие заключительные диагнозы: нестабильная стенокардия – у 62 пациентов (20%), инфаркт миокарда без подъема ST – у 67 (22%), инфаркт миокарда с подъемом ST – у 175 (58%). Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний отмечался у 187 пациентов – в 61,5% случаев; этот фактор риска был выявлен у 128 мужчин (63,1%) и 59 женщин (58,4%), $p = 0,434$.

Частота встречаемости других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний различалась по полу. Мужчины курили в 60% случаев (122), тогда как женщины – в 20,8% (21), $p < 0,05$. Артериальная гипертензия встречалась в 74,4% случаев (151) среди мужчин, в то время как среди женщин распространенность составляла 89,1% (90), $p < 0,05$. Сахарный диабет встречался среди женщин в 30,7% случаев (31), что было примерно в 2 раза чаще, чем у мужчин, среди которых сахарный диабет наблюдался в 15,3% случаев (31), $p < 0,05$. Индекс массы тела более 25 кг/м² наблюдался у 217 (71,4%) пациентов: среди мужчин – у 154 человек (75,9%), женщин – у 63 (62,4%), $p < 0,05$ (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в исследование, в зависимости от пола

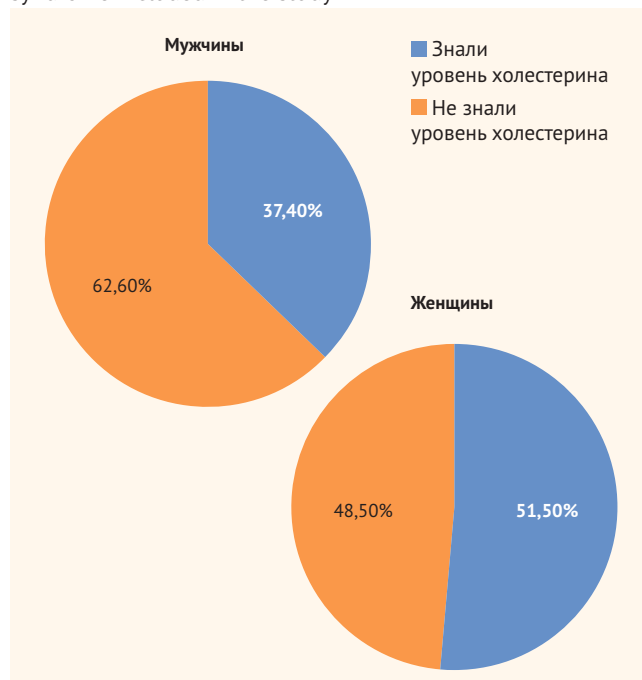
● **Figure 1.** Gender-dependent risk factors for cardiovascular diseases in patients with acute coronary syndrome included in the study



АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет.

● **Рисунок 2.** Доля осведомленности об уровне холестерина крови среди пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в исследование, в зависимости от пола

● **Figure 2.** Gender-dependent proportion of awareness of cholesterol blood levels among patients with acute coronary syndrome included in the study



● **Рисунок 3.** Уровень осведомленности об уровне холестерина крови среди пациентов с впервые поставленным диагнозом острого коронарного синдрома и повторным событием

● **Figure 3.** Level of awareness of cholesterol blood levels among patients with first-diagnosed acute coronary syndrome and recurrent event



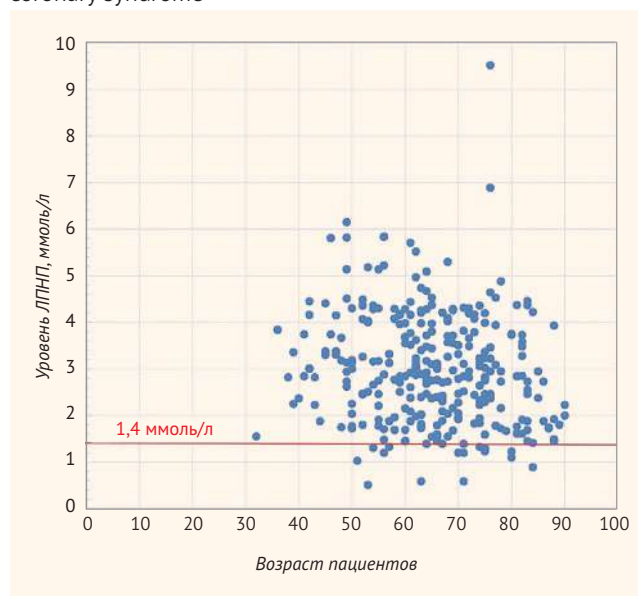
ОКС – острый коронарный синдром.

Осведомленность пациентов с ОКС об уровне холестерина крови

По полученным нами данным, среди 304 пациентов с ОКС, находившихся на лечении в центрально расположенном стационаре г. Москвы в 2022–2023 гг., только 128 пациентов (42%) знали об уровне общего ХС крови (до того, как им сообщили результаты обследования в данную госпитализацию). Женщины были осведомлены об уровне ХС крови в 51,5% случаев (52 пациентки), тогда как мужчины – только в 37,4% случаев (76 пациентов), $p < 0,05$ (рис. 2). Среди пациентов, госпитализированных с ОКС впервые, знали

● **Рисунок 4.** Уровень липопротеинов низкой плотности у пациентов с острым коронарным синдромом в соответствии с возрастом

● **Figure 4.** Age-related LDL-C levels in patients with acute coronary syndrome



ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

об уровне ХС крови 67 пациентов (31,3%), с повторным событием – 61 пациент (67,8%), $p < 0,05$. Таким образом, пациенты, которые имели в данную госпитализацию повторное сердечно-сосудистое событие, знали об уровне ХС чаще, чем заболевшие впервые (рис. 3).

Уровень липопротеинов низкой плотности крови у пациентов с ОКС

У каждого пациента, включенного в исследование, определяли уровень ЛПНП в анализе крови. Все пациенты с ОКС были отнесены к пациентам очень высокого риска. Пограничным значением ЛПНП был принят уровень 1,4 ммоль/л и менее. Повышенный уровень ЛПНП ($\geq 1,4$ ммоль/л) имели 286 (94,1%) пациентов. Средний уровень ЛПНП в группе составил 3,01 ммоль/л. У мужчин данный показатель составил в среднем 2,95 ммоль/л, у женщин – 3,11 ммоль/л. В подгруппе пациентов моложе 45 лет средний уровень ЛПНП в крови составил 3,07 ммоль/л, в подгруппе пациентов 45–60 лет – 3,25 ммоль/л, у пациентов пожилого возраста – 2,96 ммоль/л, у пациентов старческого возраста – 2,81 ммоль/л. Только 6% (18 пациентов) из проанализированной популяции имели уровень ЛПНП 1,4 ммоль/л и менее (рис. 4). Среди них 55,5% (10 пациентов) принимали статины до настоящей госпитализации, при этом они также были привержены к терапии статинами по результатам ответа на опросник. Среди пациентов, принимавших статины ранее (96 человек, 31,5%), уровень ЛПНП выше целевого наблюдался у 86 пациентов, т. е. в 90% случаев, несмотря на прием статинов.

Частота приема статинов пациентами с ОКС в реальной клинической практике

Среди 304 пациентов с ОКС статины принимали ранее 96 (32%), из числа поступивших в стационар впервые по поводу ОКС – 43 пациента (20%), с повторным

● **Рисунок 5.** Частота приема статинов пациентами с острым коронарным синдромом

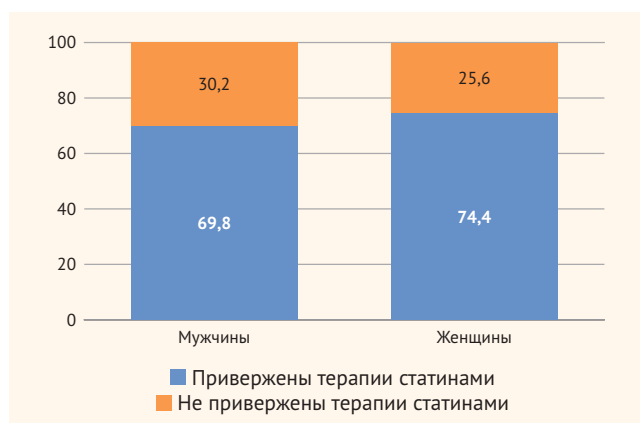
● **Figure 5.** Frequency of statins intake in patients with acute coronary syndrome



ОКС – острый коронарный синдром.

● **Рисунок 6.** Оценка уровня приверженности к терапии статинами среди мужчин и женщин с острым коронарным синдромом

● **Figure 6.** Assessment of level of adherence to statin therapy among men and women with acute coronary syndrome



событием – 53 (59%), $p < 0,05$. Среди 203 мужчин на терапии статинами ранее находились 53 (26%), среди женщин, принимающих ранее статины, – 43 (43%), $p < 0,05$. Пациенты в возрасте 75 лет и старше принимали статины в 39 (56%) случаях, среди пациентов моложе 75 лет отмечалась более низкая частота приема статинов, составившая 24,4% (53) (рис. 5).

Анализ приверженности к лечению статинами

До индексной госпитализации из 304 пациентов постоянно принимали статины 96 (32%), из которых приверженными к терапии были 65 чел. (68% из принимавших ранее статины). Результаты опроса показали, что необходимость терапии из 96 принимавших осознавали 72 пациента (75%), но при этом 47 (49%) отметили, что необходимость постоянного приема статинов их утомляла. Из 65 пациентов с высокой приверженностью к приему статинов 41 (63%) был с повторным событием, что было значимо больше в сравнении с пациентами с первым случаем госпитализации по поводу ОКС – 24 (37%), $p < 0,05$ (рис. 6).

● **Рисунок 7.** Частота приема статинов пациентами с острым коронарным синдромом, приверженность к терапии и достижение целевых значений липопротеинов низкой плотности в крови

● **Figure 7.** Frequency of statins intake in patients with acute coronary syndrome, adherence to therapy and achievement of LDL-C blood target levels



ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОКС – острый коронарный синдром.

Пациенты мужского пола были привержены к терапии статинами в 70% (142) случаев, что значимо не отличалось от приверженности пациентов-женщин, которые оказались привержены к терапии статинами в 74% (75) случаев. Необходимо отметить, что даже среди пациентов, которые были привержены к терапии статинами, повышенный уровень ЛПНП наблюдался у 60 чел. – в 92% случаев (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью проведенного исследования была оценка частоты осведомленности пациентов с ОКС об уровне ХС крови, приема ими статинов и выраженности повышения ХС ЛПНП в крови. Несмотря на то что исследование было одноцентровым, было включено довольно значительное количество пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС – 304 чел., что позволило судить о популяции пациентов с ОКС, включенных в исследование. Самую значимую часть популяции в исследовании составили пациенты в возрасте 60 лет и старше. Эти данные показывают, что подавляющее число пациентов были пожилого и старческого возраста, что, вероятно, отражает демографические процессы старения населения, связано с расположением стационара (центр Москвы) и соответствует нашим предыдущим наблюдениям [17]. В популяции обследованных преобладали пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, что, по-видимому, связано с тем, что в последние годы стационар работает как шоковый центр Москвы и это повлияло на увеличение относительной доли поступления пациентов с таким типом ОКС по сравнению с предыдущими годами.

Согласно действующим стратификационным шкалам по нарушениям липидного обмена, пациенты в нашем исследовании относились к очень высокому сердечно-сосудистому риску, так как у всех был подтвержден диагноз ОКС. Кроме того, у 79% пациентов была диагностирована артериальная гипертензия, в 71% случаев наблюдался индекс массы тела более 25 кг/м² (избыточная масса тела), сахарный диабет встречался в 20% случаев, 47% пациентов курили. В целом такая высокая распространенность данных факторов риска довольно характерна для российской популяции в целом, как показали данные завершившихся эпидемиологических исследований [18–20].

Мы обратили внимание на половые различия в частоте факторов риска: мужчины чаще курили и имели избыточную массу тела, женщины чаще страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Как отмечали российские эксперты, в частности С.А. Шальнова и др., информированность пациентов о факторах риска, например об уровне гиперлипидемии, является важной составляющей на пути к успеху профилактики, включая вторичную профилактику [10]. В нашем исследовании пациенты с ОКС знали об уровне общего ХС крови в 42% случаев, но отмечалась существенная разница между пациентами, уже переносившими ранее инфаркт миокарда, которые знали уровень общего ХС в 68% случаев, и пациентами

с первым случаем госпитализации с острой формой ИБС в стационар, которые знали об уровне общего ХС только в 31% случаев. Такая частота осведомленности, к сожалению, существенно не превышает результаты работ, выполненных ранее. Доля информированных в настоящее время не увеличилась и составляет, как и 8–9 лет назад, около 30% [10]. Более высокая информированность российской популяции о наличии такого фактора риска, как общий ХС крови, возможно, заставила бы задуматься о риске возникновения ОКС и повысить мотивацию к профилактическому поведению.

Необходимо также отметить, что за рубежом, в частности в США, в настоящее время, по литературным данным, имеется более высокая осведомленность пациентов об уровне липидов крови, например пациентов с выраженной гиперлипидемией [21]. Хотя сами американские исследователи по результатам 20-летнего наблюдения отмечают, что прогресс в этом направлении идет очень медленно и достигнутые результаты они оценивают как недостаточные [21]. Можно предполагать взаимосвязь недостаточной информированности пациентов о преимуществах гиполипидемической терапии при наличии факторов риска и недостаточной приверженности к приему терапии. По-видимому, целесообразны дальнейшие, более крупные исследования в этом направлении в нашей стране.

Из включенных в исследование пациентов с ОКС 94% имели значительно повышенный уровень ХС ЛПНП, в большинстве случаев – значимо выше целевого уровня для такой популяции пациентов. Средний уровень ЛПНП в группе обследованных пациентов составил 3,01 ммоль/л, т. е. превышал целевые значения более чем в 2 раза. Только около 6% пациентов с ОКС имели целевые значения ХС ЛПНП. В исследовании ЭССЕ-РФ, с которым нас разделяет 8 лет, у российских пациентов в группе очень высокого риска доля достигших целевых уровней составила 7,7% [22]. Зарубежные данные реальной практики также показывают не совсем оптимистичные результаты по этому вопросу. Так, например, в исследовании EUROASPIRE IV, включившем более 6000 пациентов с ИБС из 24 европейских стран, достижение целевых уровней ХС ЛПНП не превышало 19% [23]. Наше исследование практически касалось двух показателей липидограммы – знания пациента об уровне общего ХС крови и значение ХС ЛПНП в анализе крови. Как показали эпидемиологические исследования, именно эти два показателя наиболее часто повышены в российской популяции [22].

Полученные нами данные демонстрируют, что на текущий момент времени по-прежнему необходимы дальнейшие усилия для скорейшего улучшения ситуации. По-видимому, существует необходимость дальнейшей разработки и внедрения образовательных программ для пациентов на всех этапах медицинской помощи и для популяции в целом. Такие программы, возможно, должны включать не только пропаганду здорового образа жизни в целом, в том числе полноценную двигательную активность, но и конкретные диетические рекомендации и уже заболевшим, и здоровым лицам. В нашем исследовании

среди пациентов с верифицированным ОКС частота приема статинов составила 32%. Эти цифры еще не очень высоки, но выглядят немного оптимистичнее, чем результаты, полученные в 2015 г., когда по данным федерального регистра было показано, что частота приема статинов в регионах нашей страны составляла 21% [13]. По нашим данным, пациенты старше 75 лет чаще принимали статины в сравнении с более молодыми пациентами. Вопрос о факторах, влияющих на частоту приема статинов в пожилом возрасте, обсуждался в обзоре наших австралийских коллег, которые показали, что уровень доходов, количество одновременно принимаемых препаратов, выраженность депрессии и другие факторы могут оказывать влияние на этот показатель [24]. Тот факт, что люди более молодого возраста реже принимают гиполипидемическую терапию при наличии показаний, как и по нашим данным, отмечают и американские исследователи, которые также указывают, что именно молодой возраст наиболее важен для своевременной коррекции факторов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [21].

Около 30% пациентов с ОКС в нашем исследовании имели ранее перенесенный инфаркт миокарда, что говорит о необходимости совершенствования вторичной профилактики в этой популяции пациентов и лучшем контроле приверженности пациентов к назначенной терапии, оценка которой в отношении приема статинов была одной из задач нашего исследования. Назначение статинов, согласно действующим рекомендациям, является обязательной составляющей терапии и вторичной профилактики ОКС [5, 6]. Несмотря на их повсеместное назначение, многие зарубежные и отечественные исследования показали, что приверженность к такому типу терапии далека от удовлетворительной [24–27]. Известно, что приверженность к лечению является ключевым фактором эффективности терапии, поэтому важно понимать причины, по которым пациент прекращает принимать назначенную терапию. Исследование китайских коллег показало, что основными причинами, по которым пациенты с ИБС после выписки из стационара прекращают прием статинов, являлись недостаток знаний о преимуществах и необходимости липидснижающей терапии в 36,7% случаев, трудности с приобретением/получением лекарств – в 12,2%, а в 19,4% случаев причиной

прекращения приема статинов пациенты называли советы врачей после выписки (!) [28]. Возможно, ситуация может быть улучшена, если более активно работать с выписанными пациентами в специально организованных школах для пациентов, вовлекать учащихся медицинских вузов в амбулаторное мониторирование, например, посредством телефонного опроса, выписанных из стационара пациентов о приеме назначенных препаратов. Крайне важной представляется преемственность в работе врачей амбулаторного и стационарного звена и их междисциплинарное взаимодействие.

Необходимо отметить, что, по полученным в нашем исследовании данным, даже среди пациентов, которые были привержены к терапии статинами, повышенный уровень ЛПНП наблюдался в 92% случаев. Данные литературы, в частности исследование DYSIS, также показывают, что более чем у половины пациентов, лечившихся статинами, не удается достичь целевого уровня ХС ЛПНП [29]. Эти данные говорят о необходимости своевременной коррекции липидснижающей терапии и широком использовании комбинаций препаратов в соответствии с действующими рекомендациями. Большую часть усилий, по-видимому, желательно направлять на первичную профилактику еще до развития первого в жизни сердечно-сосудистого события [11, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что полученные нами результаты говорят о том, что в популяции пациентов с ОКС, госпитализированных в 2022–2023 гг. в центрально расположенный стационар г. Москвы, выявлена недостаточная информированность и невысокая частота лечения статинами. При этом имелись высокие показатели значений ХС ЛПНП в крови у большинства пациентов. Все это говорит о необходимости дальнейшей разработки и внедрения специальных образовательных программ для населения и проектов для пациентов, более широкого назначения липидснижающих препаратов и более полного контроля за их приемом.



Поступила / Received 20.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 08.07.2024

Принята в печать / Accepted 10.07.2024

Список литературы / References

1. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):133–143. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00607-3>.
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736–1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7).
3. Dunbar SB, Khavjou OA, Bakas T, Hunt G, Kirch RA, Leib AR et al. Projected Costs of Informal Caregiving for Cardiovascular Disease: 2015 to 2035: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(19):e558–e577. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000570>.
4. Барбараш ОЛ, Карпов ЮА, Кашталал ВВ, Бощенко АА, Руда ММ, Акчурин РС и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
5. Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, Boschenko AA, Ruda MM, Akchurin RS et al. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
5. Барбараш ОЛ, Дупляков ДВ, Затеишиков ДА, Панченко ЕП, Шахнович РМ, Явелов ИС и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, Panchenko EP, Shakhnovich RM, Yavelov IS et al. 2020 Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
6. Аверков ОВ, Дупляков ДВ, Гиляров МЮ, Новикова НА, Шахнович РМ, Яковлев АН и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>.

- Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu, Novikova NA, Shakhnovich RM, Yakovlev AN. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>.
7. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>.
8. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med*. 1986;15(3):254–273. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(86\)90045-9](https://doi.org/10.1016/0091-7435(86)90045-9).
9. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
10. Шальнова СА, Деев АД, Метельская ВА, Евстифеева СЕ, Ротарь ОП, Жернакова ЮВ и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29–37. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>.
11. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, Evstifeeva SE, Rotar OP, Zhernakova YuV et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>.
12. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
13. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
14. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
15. Ежов МВ, Лазарева НВ, Сагайдак ОВ, Выгодин ВА, Чубыкина УВ, Близняк СА и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;1(4):47–57. <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/229>.
16. Ezhov MV, Lazareva NV, Sagaidak OV, Vygodin VA, Chubykina UV, Bliznyuk SA et al. Prevalence of dyslipidemia and statins use in Russian Acute Coronary Syndrome Registry. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1(4):47–57. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/229>.
17. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000;42(3):241–247. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00130-9).
18. Chan AHY, Horne R, Hankins M, Chisari C. The Medication Adherence Report Scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(7):1281–1288. <https://doi.org/10.1111/bcp.14195>.
19. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, Dunn G, Bebbington PE, Fowler D, Freeman D. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophr Res*. 2008;100(1-3):53–59. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.10.029>.
20. Гиляров МЮ, Желтоухова МО, Константинова ЕВ, Муksiнова МД, Мурадова ЛШ, Нестеров АП, Удовиченко АЕ. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):164–170. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170>.
21. Gilyarov MYu, Zheltoukhova MO, Konstantinova EV, Muksinova MD, Muradova LS, Nesterov AP, Udovichenko AE. Treatment characteristics of acute coronary syndrome in elderly patients: practice of N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170>.
22. Сергиенко ИВ, Аншелес АА, Бойцов СА. Факторы риска, показатели липидного профиля и гипоплипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;2(4):43–53. <https://doi.org/10.34687/2219-8202JAD.2023.02.0005>.
23. Sergienko IV, Ansheles AA, Boytsov SA. Risk factors, lipid profile indicators and hypolipidemic therapy in patients of various categories of cardiovascular risk: the results of the Aterostop registry. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;2(4):43–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202JAD.2023.02.0005>.
24. Бойцов СА, Шальнова СА, Деев АД. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808198>.
25. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808198>.
26. Бойцов СА, Демкина АЕ, Ощенко ЕВ, Долгушева ЮА. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53–59. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10242>.
27. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10242>.
28. Sayed A, Navar AM, Slipczuk L, Ballantyne CM, Samad Z, Lavie CJ, Virani SS. Prevalence, Awareness, and Treatment of Elevated LDL Cholesterol in US Adults, 1999–2020. *JAMA Cardiol*. 2023;8(12):1185–1187. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3931>.
29. 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>.
30. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA et al. Analysis of atherogenic dyslipidemia prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2016;19(1):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
31. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243–250. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018>.
32. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Curtis AJ, Zomer E, Gambhir M, Jaana Korhonen M et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Factors Associated With Nonadherence and Discontinuation of Statins Among People Aged ≥65 Years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(6):798–805. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx256>.
33. Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Васильева ЛВ, Гринцевич ЮП, Родионова ЮН. Приверженность к терапии статинами у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в условиях реальной клинической практики. *Семеновский вестник*. 2020;11(1):38–48. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48>.
34. Podzolkov VI, Bragina AE, Vasilieva LV, Grintsevich YuP, Rodionova YuN. Adherence to statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk in real clinical practice. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(1):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48>.
35. Mathews R, Wang W, Kaltenbach LA, Thomas L, Shah RU, Ali M et al. Hospital Variation in Adherence Rates to Secondary Prevention Medications and the Implications on Quality. *Circulation*. 2018;137(20):2128–2138. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029160>.
36. Mathews R, Peterson ED, Honeycutt E, Chin CT, Effron MB, Zettler M et al. Early Medication Nonadherence After Acute Myocardial Infarction: Insights into Actionable Opportunities From the TREATment with ADP receptor iNhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):347–356. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001223>.
37. Yu G, Zhang Y, Wang Y, Chang G, Tao H, Zhang D. Factors that contribute to poor adherence to statin therapy in coronary heart disease patients from Chongqing and measures to improve their therapeutic outcomes. *Genes Dis*. 2018;5(4):335–341. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.01.001>.
38. Оганов РГ, Кухарчук ВВ, Арутюнов ГП, Галывич 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>.
39. 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*. 2012;11(4):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-70-78>.
40. Бойцов СА, Погосова НВ, Аншелес АА, Бадтиева ВА, Балахоннова ТВ, Барбараш ОЛ и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.
41. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Константинова, А.А. Троицкая, Е.Е. Хорошилова, А.О. Черников, Н.А. Рахими

Концепция и дизайн исследования – Н.А. Рахими, С.О. Денисова, А.Д. Щербацевич, К.А. Бадаев

Написание текста – А.А. Троицкая, Е.Е. Хорошилова, С.О. Денисова, А.Д. Щербацевич, К.А. Бадаев

Сбор и обработка материала – А.А. Троицкая, Е.Е. Хорошилова, С.О. Денисова, А.Д. Щербацевич, К.А. Бадаев

Обзор литературы – Н.А. Рахими, А.О. Черников, А.А. Троицкая, Е.Е. Хорошилова, Е.В. Константинова

Анализ материала – А.О. Черников, К.А. Бадаев, А.А. Троицкая, Е.Е. Хорошилова, С.О. Денисова, А.Д. Щербацевич

Редактирование – Е.В. Константинова, А.А. Троицкая, Е.Е. Хорошилова, К.А. Бадаев, Н.А. Рахими

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Константинова, С.О. Денисова, А.Д. Щербацевич, К.А. Бадаев

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina V. Konstantinova, Anastasia A. Troitskaya, Elena E. Khoroshilova, Artem O. Chernikov, Nawid Ahmad Rahimi

Study concept and design – Nawid Ahmad Rahimi, Svetlana O. Denisova, Alexandra D. Shcherbatsevich, Kirill A. Badaev

Text development – Anastasia A. Troitskaya, Elena E. Khoroshilova, Svetlana O. Denisova, Alexandra D. Shcherbatsevich, Kirill A. Badaev

Collection and processing of material – Anastasia A. Troitskaya, Elena E. Khoroshilova, Svetlana O. Denisova, Alexandra D. Shcherbatsevich, Kirill A. Badaev

Literature review – Nawid Ahmad Rahimi, Artem O. Chernikov, Anastasia A. Troitskaya, Elena E. Khoroshilova, Ekaterina V. Konstantinova

Material analysis – Artem O. Chernikov, Kirill A. Badaev, Anastasia A. Troitskaya, Elena E. Khoroshilova, Svetlana O. Denisova, Alexandra D. Shcherbatsevich

Editing – Ekaterina V. Konstantinova, Anastasia A. Troitskaya, Elena E. Khoroshilova, Nawid Ahmad Rahimi

Approval of the final version of the article – Ekaterina V. Konstantinova, Svetlana O. Denisova, Alexandra D. Shcherbatsevich, Kirill A. Badaev

Информация об авторах:

Константинова Екатерина Владимировна, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-кардиолог, Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>; katekons@mail.ru

Троицкая Анастасия Александровна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3368-6059>; asya.troi@yandex.ru

Хорошилова Елена Евгеньевна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7807-5761>; elenamilli24@mail.ru

Бадаев Кирилл Александрович, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0003-2281-4662>; badaeff2013@yandex.ru

Денисова Светлана Олеговна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0002-5782-1064>; svetok301@yandex.ru

Щербацевич Александра Дмитриевна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-8089-2553>

Черников Артем Олегович, старший лаборант кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда, Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0009-0000-0492-9878>

Рахими Навид Ахмад, аспирант кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0009-5664-8766>

Information about the authors:

Ekaterina V. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy Named After Acad. A.I. Nesterov, Faculty of Medicine, Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Cardiologist, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Lenin Ave., Moscow, 117049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>; katekons@mail.ru

Anastasia A. Troitskaya, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3368-6059>; asya.troi@yandex.ru

Elena E. Khoroshilova, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7807-5761>; elenamilli24@mail.ru

Kirill A. Badaev, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-2281-4662>; badaeff2013@yandex.ru

Svetlana O. Denisova, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-5782-1064>; svetok301@yandex.ru

Alexandra D. Shcherbatsevich, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-8089-2553>

Artem O. Chernikov, Senior Laboratory Assistant at the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Cardiologist of the Intensive Care Unit for Patients with Acute Myocardial Infarction, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Lenin Ave., Moscow, 117049, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-0492-9878>

Nawid Ahmad Rahimi, Postgraduate Student of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-5664-8766>

Коморбидность болезней органов дыхания 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

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма. Существуют две гипотезы относительно возможности хронической инфекции пародонта способствовать развитию системного воспаления: 1) 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; 2) изменение микробиоценоза полости рта может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов. Менее изучена взаимосвязь между заболеваниями пародонта и болезнями органов дыхания. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 31.01.2024 г., в которых рассматривалась эта взаимосвязь. Близость и непрерывность полости рта и дыхательных путей позволяет микробиому полости рта быть основным определяющим фактором легочного микробиома. Можно выделить 2 основных пути транслокации пародонтальных бактерий в легкие – аэрогенный и аспирационный. Представленные в обзоре данные позволяют предполагать вероятную двунаправленную связь заболеваний пародонта с внутрибольничной пневмонией, новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и ХОБЛ. Взаимосвязь между патологией пародонта и БА можно считать возможной, однако в ряде исследований эта связь не нашла подтверждения, что требует дальнейшего ее изучения. Связь заболеваний пародонта с внебольничной пневмонией практически не изучалась, однако возможна с учетом как прямого взаимодействия микробиоты полости рта и микробиоты по оси «рот – легкие», так и опосредованно по оси «рот – кишечник – легкие». Нехирургическое пародонтологическое лечение, вероятно, эффективно в лечении и профилактике заболеваний органов дыхания. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о важности здоровья пародонта и необходимости профилактики и лечения патологии пародонтита у пациентов пульмонологического профиля.

Ключевые слова: болезни пародонта, пародонтит, пародонтопатические бактерии, ось «рот – легкие», пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, новая коронавирусная инфекция COVID-19, нехирургическое лечение пародонтита

Для цитирования: Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность болезней органов дыхания и заболеваний пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(13):270–278. <https://doi.org/10.21518/ms2024-300>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidity of respiratory diseases and periodontal diseases

Dmitry I. Trukhan✉, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Anatoly F. Sulimov, afsulimov@yandex.ru

Larisa Yu. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, larissa_trukhan@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

At the beginning of the 21st century, the concept of “periodontal medicine” was formed, within the framework of which the bidirectional connection of periodontal pathology with systemic diseases of the body is considered. There are two hypotheses regarding the possibility of chronic periodontal infection to contribute to the development of systemic inflammation: 1) changes in the microbiocenosis of the oral cavity and periodontal inflammation lead to an increase in bacterial translocation into the systemic bloodstream, causing the circulation of inflammatory mediators and immune complexes to other organs and systems of the body; 2) changes in the microbiocenosis of the oral cavity can lead to disturbances and changes in the intestinal microbiome due to oral intake of periodontopathogenic organisms. The relationship between periodontal diseases and respiratory diseases has been less studied. We searched the Pubmed and Scopus databases for articles published up to January 31, 2024, that addressed this relationship. The proximity and continuity of the oral cavity and respiratory tract allows the oral microbiome to be a major determinant of the pulmonary microbiome. It is possible to distinguish 2 main ways of translocation of periodontal bacteria into the lungs – aerogenic and aspiration. The data presented in the review suggest a probable bidirectional relationship between periodontal diseases and hospital-acquired pneumonia, the new coronavirus infection COVID-19, and COPD. The relationship

between periodontal pathology and BA can be considered possible, but in a number of studies this relationship has not been confirmed, which requires further study. The connection between periodontal diseases and community-acquired pneumonia has practically not been studied, but it is possible, taking into account the direct interaction of the oral microbiota and the microbiota along the mouth-lung axis, and indirectly along the mouth-intestinal-lung axis. Non-surgical periodontal treatment is likely effective in the treatment and prevention of respiratory diseases. The data presented in the review indicate the importance of periodontal health and the need for the prevention and treatment of periodontitis pathology in pulmonary patients.

Keywords: periodontal diseases, periodontitis, comorbidity, periodontal bacteria, mouth-lung axis, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, new coronavirus infection COVID-19, non-surgical treatment of periodontitis

For citation: Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of respiratory diseases and periodontal diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):270–278. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-300>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пародонтит — заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [1]. Пародонтит является шестым по распространенности заболеванием в мире и первой причиной потери зубов у взрослых [2]. Американская академия пародонтологии рассматривает пародонтит как воспалительное заболевание бактериального происхождения [3, 4].

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма [5].

В наших предыдущих обзорах на основе анализа многочисленных эпидемиологических и клинических исследований продемонстрирована тесная двунаправленная связь заболеваний пародонта (прежде всего пародонтита) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [4, 6] и общими факторами риска для ССЗ и пародонтита, такими как метаболический синдром (МС), абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и сахарный диабет (СД) [7, 8], артериальная гипертензия (АГ) [9–11]. В метаанализах последних лет показано наличие двунаправленной связи заболеваний пародонта с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ревматоидным артритом [12–15].

Менее изучена взаимосвязь между заболеваниями пародонта и болезнями органов дыхания. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 31.01.2024 г., в которых рассматривалась эта взаимосвязь.

Существуют 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].

Однако, рассматривая взаимосвязь между заболеваниями пародонта и болезнями органов дыхания, можно предполагать их непосредственную связь по оси «рот – легкие». Близость и непрерывность полости рта и дыхательных путей позволяет микробиому полости рта быть основным определяющим фактором легочного микробиома [18]. Можно выделить 2 основных пути распространения пародонтальных бактерий в легкие – аэрогенный и аспирационный.

В совместном обзоре китайских пульмонологов и стоматологов отмечается, что микроэкосистема полости рта представляет собой очень сложную экосистему, расположенную во рту и включающую микробиом полости рта, разнообразные анатомические структуры полости рта, ротовую жидкость и взаимодействие между микробиотой полости рта, а также между микробиотой полости рта и хозяином. Микробиота, оседающая в микроэкосистеме полости рта, известна как основной источник микробиома легких и связана с возникновением и развитием респираторных заболеваний [19].

Пародонтопатические бактерии, такие как *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum*, способствуют прогрессированию связанных с ними респираторных заболеваний путем индукции гиперсекреции слизи (сверхэкспрессия муцина) и хронического воспаления дыхательных путей; цитотоксического воздействия, вызывающего нарушения морфологии и функции клеток респираторного эпителия; регуляции апоптоза респираторного эпителия; нарушения баланса иммунной системы в клетках респираторного эпителия; синергического патогенного действия с респираторными патогенами, такими как *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, в т.ч. способствуя адгезии и инвазии респираторных патогенов [20, 21]. Присутствие распространенных пародонтопатических бактерий было обнаружено в образцах, полученных при различных легочных заболеваниях [21]. Фактически не только аборигенные микробы полости рта способствуют или непосредственно вызывают респираторную инфекцию и воспаление при вдыхании в нижние дыхательные пути, но и внутренняя среда микроэкосистемы полости рта служит резервуаром для условно-патогенных респираторных патогенов [19].

Китайские ученые в недавно опубликованном обзоре [22] считают, что пародонтит вызывает микробный и иммунный дисбаланс в легких в результате действия нескольких факторов: 1) пародонтопатические бактерии после вдыхания и последующей колонизации в легких

вызывают воспалительную реакцию в легких; 2) пародонтит способствует оральной колонизации патогенов, связанных с пневмонией; 3) наличие пародонтита способствует изменению структуры и свойств респираторного эпителия; 4) следствием пародонтита является дисбаланс нейтрофилов, макрофагов и воспалительных цитокинов.

Иранские стоматологи [23], проведя анализ литературы, опубликованной по пародонтиту и респираторным заболеваниям за период 1994–2015 гг., указывают на наличие связи между пародонтитом и респираторными заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и пневмония. Целью метаанализа китайских ученых, опубликованного в конце 2022 г. [24], также была оценка связи между заболеваниями легких и здоровьем пародонта. Авторы информационных блоков в базах MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science, Science Citation Index, Wanfang и CNKI провели поиск всех соответствующих исследований взаимосвязи между заболеваниями легких и здоровьем пародонта. В итоговый метаанализ были включены 37 исследований. Объединенный анализ показал значительную связь между заболеваниями легких и пародонта (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,93; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,60–2,33; $p < 0,05$), а объединенное скорректированное ОШ составило 1,64 при ХОБЛ, 3,03 при бронхиальной астме (БА) и 2,21 при пневмонии. Объединенный анализ также показал, что пациенты с заболеваниями органов дыхания имели худший пародонтологический статус, поскольку большинство показателей, характеризующих состояние пародонта, у этих пациентов были хуже в сравнении с лицами без пульмонологической патологии.

Далее рассмотрим более подробно взаимосвязи заболеваний пародонта с отдельными нозологическими формами бронхолегочной патологии.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА И ПНЕВМОНИЯ

Египетские пульмонологи оценивали роль пародонтальных патогенов у пациентов с внутрибольничной пневмонией по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [25]. Примерно у 80% пациентов в образцах аспирата ротоглотки, зубных бляшек, бронхоальвеолярного лаважа и крови высевался 1 или более возбудитель, преимущественно *Staphylococcus aureus*, за которыми следовали коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae*. Характер чувствительности к антибиотикам показал соответствие бактериальных культур из зубных отложений и полости ротоглотки у 13 пациентов. Уровни С-реактивного белка (СРБ) были значительно выше у пациентов, чем у контрольной группы, и наблюдалась значительная корреляция между уровнями рецептора комплемента 1 (CR1) в сыворотке и слюне. Авторы считают, что микробиологический пейзаж зубных бляшек может способствовать оральной и ротоглоточной колонизации респираторных патогенов у госпитализированных пациентов.

В бразильском исследовании «случай – контроль» [26] приняли участие 315 человек: 85 случаев (с внутрибольничной пневмонией) и 230 контрольных (без внутри-

больничной пневмонии) в больнице общего профиля. У лиц с пародонтитом вероятность развития внутрибольничной пневмонии была в три раза выше (ОШ 3,06, 95% ДИ 1,82–5,15), чем у лиц без заболеваний пародонта. В другом бразильском исследовании [27] у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией наблюдалась более высокая распространенность пародонтита (25%), чем у пациентов контрольной группы (12,5%).

Взаимосвязь пародонтита и внутрибольничной пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии (ОРИТ) оценили в систематическом обзоре и метаанализе [28]. У лиц с пародонтитом, поступивших в ОРИТ, чаще развивалась внутрибольничная пневмония, чем у лиц без пародонтита (ОШ 2,55, 95% ДИ 1,68–3,86).

В обзоре американских ученых [29] отмечается, что плохая гигиена полости рта связана с повышенным риском неинвазивной внутрибольничной пневмонии, которая может быть вызвана бактериальными, вирусными или грибковыми патогенами, каждый из которых имеет свои собственные механизмы передачи и восприимчивость хозяина. Эти инфекции часто являются полимикробными и часто включают микробы из биопленок в полости рта. Уменьшение биопленки полости рта в этих популяциях уменьшит количество потенциальных респираторных патогенов в выделениях полости рта, которые можно аспирировать, что, в свою очередь, может снизить риск развития пневмонии.

В экспериментальном исследовании [30] японские ученые продемонстрировали, что *P. gingivalis* усиливает воспаление при пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*. *P. gingivalis* синергически увеличивал экспрессию/продукцию факторов некроза опухоли-альфа (TNF- α) и продукцию интерлейкина-17 (IL-17) по сравнению с инфекцией *S. pneumoniae* в отдельности. В заключение авторы отметили, что факторы вирулентности, продуцируемые *P. gingivalis*, участвуют в обострении инфекций дыхательных путей, таких как аспирационная пневмония.

Все ранее рассмотренные нами исследования проводились с целью изучения связи пародонтита с внутрибольничной пневмонией. Найдено только одно исследование, посвященное изучению связи пародонтита и внебольничной пневмонии. Результаты, полученные в южнокорейском ретроспективном когортном исследовании [31], не позволяют рассматривать пародонтит в качестве потенциального фактора риска развития внебольничной пневмонии. Безусловно, этого исследования явно недостаточно, поэтому целесообразно проведение исследований, рассматривающих как прямой путь «рот – легкие», так и непрямой «рот – кишечник – легкие». В исследованиях последних лет показано, что микробиота кишечника влияет на здоровье легких посредством жизненно важного перекрестного взаимодействия между микробиотой кишечника и легких, обозначаемого осью «кишечник – легкие». Установлена связь микробиоты кишечника и дыхательных путей при вирусных инфекциях дыхательных путей, включая SARS-CoV2 [32, 33]. Микробиом полости рта может функционировать как эндогенный резервуар для кишечных микробных штаммов, который поставляет новые бактерии в микробиом кишечника [34]. Взаимодействие двух микробиомов может способствовать

патологическим процессам многих заболеваний [17, 35, 36]. Кишечник является критическим местом развития иммунных клеток, которое контролирует не только кишечный, но и внекишечный иммунитет [37, 38]. Недавние исследования подчеркнули важную роль кишечной микробиоты в формировании воспаления легких и в развитии других заболеваний бронхолегочной системы [39–41].

ПАРОДОНТИТ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19

К теоретическим предпосылкам возможной ассоциации заболеваний пародонта с инфекцией COVID-19 относятся: 1) коморбидность патологии пародонта и ее тесная связь с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом, атеросклерозом, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые сопровождаются увеличением инфицирования, тяжести течения, развитием осложнений, повышением смертности при инфекции COVID-19; 2) клетки-мишени вируса SARS-CoV-2 находятся в полости рта; 3) системное воспаление при пародонтите имеет сходные черты с COVID-19, в т.ч. аналогичный профиль экспрессии цитокинов; 4) возможная роль пародонтопатических бактерий в усугублении COVID-19 и других легочных инфекций [42, 43]. В целом ряде исследований теоретические предпосылки о наличии ассоциации между патологией пародонта и COVID-19 получили клиническое подтверждение, что нашло отражение в наших обзорах, посвященных изучению связи патологии пародонта с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [42, 44, 45]. Эта взаимосвязь продемонстрирована и в более поздних публикациях [46–48]. Так, в итальянском метаанализе [46] выявлена статистически значимая тенденция к увеличению риска заражения SARS-CoV-2 у пациентов с пародонтитом (ОШ 1,69; 95% ДИ 0,91–3,13). Пародонтит был связан с 4-кратным увеличением шансов госпитализации (ОШ 4,72; 95% ДИ, 1,11–20,03, $p = 0,04$), 6-кратным увеличением потребности в искусственной вентиляции легких (ОШ 6,24; 95% ДИ 2,78–14,02, $p = 0,001$) и более чем 7-кратной смертностью от осложнений COVID-19 (ОШ 7,51; 95% ДИ 2,16–26,10, $p = 0,001$). По мнению авторов, пародонтит ухудшает клиническое течение COVID-19 по нескольким прямым и косвенным путям, включая повреждение нижних дыхательных путей из-за аспирации пародонтальных патогенов, обострение цитокинового шторма из-за вялотекущего хронического системного воспаления и диссеминацию SARS-CoV-2 через изъязвленный эпителий десны с последующей васкулопатией легочных сосудов [46].

Исследований, изучавших связь пародонтита с другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), нами не найдено.

ПАРОДОНТИТ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В большинстве исследований отмечена двусторонняя ассоциация БА и заболеваний пародонта.

В бразильском исследовании «случай – контроль» [49] у лиц с пародонтальной инфекцией вероятность

развития БА была примерно в пять раз выше, чем у лиц без такой пародонтальной инфекции (ОШ 4,38, 95% ДИ 2,47–7,75). В модели логистической регрессии после поправки на возраст, уровень образования, остеопороз, табакокурение и индекс массы тела скорректированный ОШ составил 4,82 (95% ДИ 2,66–8,76), что было статистически значимым. В другом исследовании «случай – контроль» [50] тех же ученых была обнаружена связь между подверженностью пародонтиту и тяжелой БА. У лиц с пародонтитом риск развития тяжелой БА был примерно в три раза выше, чем у людей без пародонтита (ОШ 2,98, 95% ДИ 1,74–5,11). Частота пародонтита у пациентов с тяжелой БА была выше, чем у лиц без БА (46,6% против 22,3%, $p < 0,05$). В следующем своем исследовании «случай – контроль» [51] ученые также отметили наличие статистически значимой положительной ассоциации между пародонтитом и тяжелой БА (ОШ 4,00; 95% ДИ 2,26–7,10), кроме этого, у пациентов с тяжелой БА отмечены высокие уровни пародонтального патогена *Prevotella intermedia* (ОШ 2,64; 95% ДИ 1,62–4,39; $p < 0,01$).

В южнокорейском исследовании [52] изучалась связь между БА и пародонтитом на репрезентативной выборке взрослых корейцев. Многовариантный логистический регрессионный анализ показал, что пациенты с текущим заболеванием БА в ≈ 5 раз чаще страдают пародонтитом (ОШ 5,36; 95% ДИ 1,27–22,68). Кроме того, у 83% пациентов, регулярно получающих плановые противовоспалительные препараты, реже диагностируется пародонтит, чем у лиц, которые не принимают лекарства регулярно (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,05–0,57). Однако связь не является значимой, если лечение противовоспалительными препаратами проводится по требованию (ОШ 1,80; 95% ДИ 0,87–3,74).

Риск заболеваний пародонта у пациентов с БА рассматривали в тайваньском общенациональном популяционном ретроспективном когортном исследовании [53]. За период с 2000 по 2010 г. у пациентов, не страдающих заболеваниями пародонта, было выявлено 19 206 пациентов с бронхиальной астмой. В контрольную группу вошли 76 824 лица без пародонтита и БА. Общая частота заболеваний пародонта была в 1,18 раза выше в когорте БА, чем в когорте сравнения ($p < 0,001$). Пациенты с БА, получающие ингаляционные кортикостероиды (ИГКС), имели более высокие значения относительного риска (ОР), чем те, кто их не употреблял (ОР 1,12; 95% ДИ 1,03–1,23).

В иорданском исследовании «случай – контроль» [54] пародонтит имелся у 40,0% больных и у 20,0% в контрольной группе ($p < 0,005$). Бинарная логистическая регрессия показала, что пациенты с БА чаще страдают пародонтитом, чем контрольная группа (ОШ 2,91, 95% ДИ 1,39–6,11, $p = 0,005$). У пациентов с БА процент участков с глубиной зондирующего кармана (PD) ≥ 4 мм и уровнем клинического прикрепления (CAL) ≥ 3 мм был выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Риск пародонтита (ОШ 5,27, 95% ДИ 1,59–17,51) и CAL ≥ 3 мм был выше у пациентов, принимавших пероральные кортикостероиды, по сравнению с ИГКС ($p < 0,05$).

В иранском исследовании [55] заболевания пародонта значительно чаще встречались у лиц с впервые

диагностированной БА. Пациенты с БА имели значительно ($p < 0,001$) более высокие показатели глубины кармана (PD), потери прикрепления (AL), десневого индекса (GI) и индекса зубного налета (PI). Сухость во рту пациентов с БА отмечалась чаще, чем у лиц без астмы ($p < 0,05$). Отмечена значительная отрицательная корреляция между потерей прикрепления (AL) с объемом форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) и показателями PD с ОФВ1 и ФЖЕЛ. Авторы отмечают, что заболевания пародонта чаще встречались у пациентов с впервые диагностированной БА, а БА протекала более тяжело у пациентов с пародонтитом.

Связь между астмой и пародонтитом изучалась в южнокорейском исследовании [56], результаты которого опубликованы в конце 2023 г. Исследователями было обнаружено, что распространенность пародонтита была значительно выше у участников с БА (13,1%), чем у контрольной группы (7,3%). В полностью скорректированной модели у пациентов с БА было более высокое отношение шансов (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,59–2,02, $p < 0,001$) для пародонтита, чем у пациентов без БА. Результаты были одинаковыми во всех возрастных и половых подгруппах. Скорректированное ОШ для пародонтита составило 2,15 (95% ДИ 1,68–2,76, $p < 0,001$) в группе «хорошо контролируемой» БА и 1,44 (95% ДИ 1,16–1,78, $p < 0,001$) в группе «получающих лечение по поводу обострения» пациентов с БА и 1,86 (95% ДИ 1,55–2,22, $p < 0,001$) в группе пациентов с БА, «не получающих лечения», по сравнению с контрольной группой. В американском перекрестном исследовании [57] пациенты с БА или ХОБЛ имели более высокий риск потери зубов по сравнению с лицами, не страдающими ни БА, ни ХОБЛ.

В бразильский систематический обзор и метаанализ [58] были включены результаты 21 исследования, опубликованные в период с 1979 по 2017 г. (из баз данных PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science и LILACS). Метаанализ показал статистически значимую разницу по индексу кровоточивости десен (PBI), индексу зубного налета (PI) и десневому индексу (GI) у пациентов с БА ($p < 0,001$).

В другом систематическом обзоре и метаанализе [59] бразильских ученых изучались возможные связи между БА и заболеваниями пародонта у взрослых. Поиск проводился в следующих базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane, LILACS, OpenGrey и Google Scholar. Было выявлено 3 395 исследований, 11 из них были включены в этот систематический обзор для качественного анализа, а 6 из них — для количественного синтеза. Было проведено шесть метаанализов по следующим клиническим параметрам: индекс зубного налета (PI), десневой индекс (GI), кровотечение при зондировании (BOR), индекс папиллярного кровотечения (PBI), индекс зубного камня (CI), потеря клинического прикрепления (CAL). Индексы CI, PBI и CAL показали статистически значимые более высокие средние значения для пациентов с БА.

Японские ученые предполагают наличие двунаправленной связи между заболеваниями пародонта и БА.

Лекарственные препараты для лечения БА (в первую очередь ингаляторы), гипоксия, обусловленная астмой, и дыхательное поведение пациентов потенциально могут способствовать развитию патологии пародонта. Пародонтопатические бактерии и продуцируемые ими медиаторы воспаления могут быть вовлечены в возникновение и/или обострение БА. При оценке взаимосвязи между этими двумя заболеваниями также следует учитывать общие способствующие факторы, такие как табакокурение, гастроэзофагеальный рефлюкс и воспаление 2-го типа — чрезмерный ответ иммунной системы на действие сигнальных белков: IL-4 и IL-13 [60]. Итальянские ученые рассматривают в качестве основного механизма этой взаимосвязи уменьшение слюноотделения. К другим возможным механизмам относят: кислотный pH в полости рта, вызванный ингаляционными препаратами (особенно вдыхаемыми сухими порошками), образ жизни (плохая гигиена полости рта и повышенное потребление сладких и кислых напитков), гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения местного иммунитета. Таким образом, БА может участвовать в генезе патологических изменений в полости рта как прямо, так и косвенно за счет действия лекарственных препаратов, применяемых для ее лечения [61]. Большинство препаратов для лечения БА вводят с помощью ингаляторов или небулайзеров, что делает невозможным избежать контакта препарата с твердыми тканями зубов и слизистой оболочкой полости рта и, таким образом, повышает риск изменений в ротовой полости, главным образом за счет снижения слюноотделения и pH, что может способствовать развитию заболеваний пародонта, кариеса, эрозии зубов, потере зубов, резорбции кости, а также грибковым инфекциям [62].

Вместе с тем в ряде исследований отсутствовала связь между пародонтитом и БА. Так, по данным американского популяционного наблюдательного эпидемиологического исследования [63], взрослые, страдающие БА, реже заболевали тяжелым пародонтитом по сравнению с контрольной группой без БА. В пуэрториканском исследовании [64] среди лиц с избыточным весом/ожирением пациенты с тяжелым пародонтитом реже болели БА. Проведенный китайскими учеными менделевский рандомизационный анализ [65] показал, что лица, страдающие БА, могут иметь меньший риск развития пародонтита, чем люди без БА. Таким образом, вопрос связи БА с заболеваниями пародонта остается открытым, необходимы дальнейшие исследования.

ПАРОДОНТИТ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Эпидемиологические данные, выявленные в американском метаанализе [66], указывают на то, что ухудшение состояния пародонта связано с повышенным риском ХОБЛ с отношением шансов в диапазоне от 1,45 до 4,50 (значимо при 95% ДИ). В китайском метаанализе 14 обсервационных исследований (1 гнездовое исследование «случай — контроль», 8 «случай — контроль» и 5 перекрестных) [67] выявлена значительная связь между заболеваниями

пародонта и ХОБЛ (ОШ 2,08, 95% ДИ 1,48–2,91; $p < 0,001$). В другом китайском метаанализе [68] продемонстрировано, что пациенты с ХОБЛ страдают от худшего состояния пародонта, о чем свидетельствуют более глубокие пародонтальные карманы, высокий уровень потери клинического прикрепления, худшая гигиена полости рта, большее воспаление и кровотечение в ткани десен и меньшее количество оставшихся зубов.

В иранском перекрестном исследовании [69] индексы ОФВ1 и ФЖЕЛ показали значительную отрицательную корреляцию с индексом зубного налета (PI) и потерей прикрепления (AL). Индекс теста оценки ХОБЛ (CAT) показал значительную, но положительную корреляцию только с переменными PI и AL. Индекс SpO2 имел значительную отрицательную корреляцию с десневым индексом (GI) и AL. Было обнаружено, что соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ имеет отрицательную корреляцию с глубиной зондирования (PD) и AL.

На высокую частоту обострений ХОБЛ у пациентов с пародонтитом указывают китайские ученые [22]. В систематический обзор [70] ирландских ученых вошли 8 исследований (3 клинических исследования, 1 проспективное когортное исследование, 1 исследование «случай – контроль» и 3 перекрестных исследования). Улучшение здоровья пародонта было связано со снижением частоты обострений ХОБЛ, госпитализаций и улучшением качества жизни пациентов с ХОБЛ.

В испанском метаанализе [47] выявлена статистически значимая связь пародонтита с ХОБЛ (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,16–1,42, $p < 0,001$).

В индийском исследовании [71] выявлена отрицательная корреляция между тяжестью заболеваний пародонта и функцией внешнего дыхания (снижение ОФВ1, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ). Параметры, характеризующие состояние пародонта, глубина зондирующего кармана (PD), потеря клинического прикрепления (CAL) и индекс зубного налета (PI) продемонстрировали отрицательную корреляцию с функцией внешнего дыхания. Эти пародонтальные индексы были независимо связаны с выраженностью ограничения воздушного потока, частотой обострений и госпитализацией в предыдущем году.

В другом индийском исследовании [72] общие средние значения упрощенного индекса гигиены полости рта (OHI-S), комплексного пародонтального индекса (CPI) и уровня потери прикрепления к пародонту (LOA) были выше у пациентов с ХОБЛ ($3,92 \pm 0,95$, $3,68 \pm 0,60$ и $2,33 \pm 1,10$ соответственно) по сравнению с контролем. Кроме того, средние показатели гигиены полости рта и пародонтита увеличивались с увеличением тяжести ХОБЛ. По мнению авторов, заболевания пародонта и ХОБЛ имеют сходный патогенез, который включает активацию и использование воспалительных цитокинов и нейтрофилов, которые вызывают патологические изменения в различных тканях с хроническим дегенеративным исходом [72].

Китайские ученые [73, 74] отмечают, что в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с ХОБЛ обнаруживаются патогенные бактерии полости рта, что позволяет предполагать, что микробиота полости рта играет важную роль в патогенезе и развитии

ХОБЛ посредством неспецифического иммунного ответа, специфического иммунного ответа и активности протеингидролазы. В обзоре японских ученых [60] отмечается, что заболевания пародонта и ХОБЛ имеют общие факторы риска, такие как старение и курение. Другие сходства включают локальное хроническое воспаление и связь с возникновением и прогрессированием системных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет.

В консенсусном отчете совместного семинара Европейской федерации пародонтологии (EFP) и европейского отделения Всемирной организации семейных врачей (WONCA Europe) отмечается, что пародонтит независимо связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, ХОБЛ, обструктивным апноэ во сне и осложнениями COVID-19 [75].

ЛЕЧЕНИЕ

В американском обзоре отмечается, что результаты нескольких исследований [76] позволяют предполагать возможный положительный эффект пародонтальной терапии в улучшении функции легких с уменьшением частоты заболеваний, обострений сопутствующей бронхолегочной патологии и снижением риска неблагоприятных респираторных событий. Меры по контролю зубного налета и поддержанию здоровья тканей пародонта могут снизить частоту респираторных симптомов [21]. Так, различные вмешательства в полости рта, улучшающие гигиену полости рта посредством механической и/или местной химической дезинфекции или применения антибиотиков, снизили заболеваемость внутрибольничной пневмонией в среднем на 40% [77].

Положительное влияние пародонтологического нехирургического лечения на ХОБЛ, БА и внутрибольничную пневмонию отмечено в испанском метаанализе [47]. Раннее лечение заболеваний пародонта может значительно снизить тяжесть ХОБЛ [69] и частоту обострений [70], улучшить контроль над ХОБЛ [22]. Перекрестное американское исследование [57] с использованием данных Системы эпиднадзора за поведенческими факторами риска США (Behavioral Risk Factor Surveillance System, BRFSS) за 2016 г. ($n = 387\,217$) показали, что для снижения риска потери зубов пациентам с ХОБЛ и БА следует регулярно посещать стоматолога.

Таким образом, пародонтологические терапевтические вмешательства могут быть профилактической мерой при заболеваниях органов дыхания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные позволяют предполагать вероятную двунаправленную связь заболеваний пародонта с внутрибольничной пневмонией, новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и ХОБЛ. Взаимосвязь между патологией пародонта и БА можно рассматривать в качестве возможной, однако в ряде исследований эта связь не нашла подтверждения, что требует дальнейшего

ее изучения. Связь заболеваний пародонта с внебольничной пневмонией практически не изучалась, однако возможна с учетом как прямого взаимодействия микробиоты полости рта и микробиоты по оси «рот – легкие», так и опосредованно по оси «рот – кишечник – легкие».

Нехирургическое пародонтологическое лечение, вероятно, эффективно в лечении и профилактике заболеваний

органов дыхания. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о важности здоровья пародонта и необходимости профилактики и лечения патологии пародонтита у пациентов пульмонологического профиля.



Поступила / Received 28.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2024

Принята в печать / Accepted 31.05.2024

Список литературы / References

1. Янушевич ОО, Кузьмина ЭМ, Максимовский ЮМ, Малый АЮ, Дмитриева ЛА, Реванова ЭЭ и др. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе «пародонтит». Режим доступа: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/8_parodontit.pdf.
2. Balta MG, Papathanasiou E, Blij 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>.
3. 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>.
4. Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;(11):15–24. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24>.
Trukhan DI, Trukhan LY. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2016;(11):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24>.
5. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology*. 2000;23:9–12. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x>.
6. Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73–79. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94304>.
Trukhan DI, Trukhan LY. Periodontal and cardiovascular diseases: In parallel or in a bundle? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73–79. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94304>.
7. Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;(17):12–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-12-16>.
Trukhan DI, Trukhan LY. Some aspects of periodontal disease and comorbid cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(17):12–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-12-16>.
8. Трухан ДИ, Трухан ЛЮ, Иванова ДС. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;(3):6–17. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.3.00044>.
Trukhan DI, Trukhan LY, Ivanova DS. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. *Clinical Review for General Practice*. 2021;(3):6–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.3.00044>.
9. Сулимов АФ, Трухан ЛЮ, Тимашов ВН. Изменения органов и тканей полости рта при артериальной гипертензии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Справочник поликлинического врача*. 2020;(1):39–42. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2020/1-2020/izmeneniya-organov-i-tkaney-polosti-rta-pri-arterialnoy-gipertenzii-i-drugikh-zabolevaniyakh-serdech>.
Sulimov AF, Trukhan LY, Timashov VN. Changes in oral structures and tissues in hypertension and other cardiovascular diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2020;(1):39–42. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2020/1-2020/izmeneniya-organov-i-tkaney-polosti-rta-pri-arterialnoy-gipertenzii-i-drugikh-zabolevaniyakh-serdech>.
10. Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: обзор новых данных. *Фарматека*. 2023;4(6):62–68. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273>.
Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LY. Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273>.
11. Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Ассоциация артериальной гипертензии и патологии пародонта: обзор новых данных. *Фарматека*. 2023;30(9-10):40–51. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51>.
Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LY. Association of arterial hypertension and periodontal disease: a review of new data. *Pharmateka*. 2023;30(9-10):40–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51>.
12. Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol*. 2021;87:204–240. <https://doi.org/10.1111/prd.12387>.
13. Chen TP, Yu HC, Lin WY, Chang YC. The role of microbiome in the pathogenesis of oral-gut-liver axis between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease. *J Dent Sci*. 2023;18(3):972–975. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.03.012>.
14. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:606–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>.
15. 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>.
16. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:547–558. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.547>.
17. Yamazaki K. Oral-gut axis as 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. Mammen MJ, Scannapieco FA, Sethi S. Oral-lung microbiome interactions in lung diseases. *Periodontol*. 2020;83(1):234–241. <https://doi.org/10.1111/prd.12301>.
19. Dong J, Li W, Wang Q, Chen J, Zu Y, Zhou X, Guo Q. Relationships Between Oral Microecosystem and Respiratory Diseases. *Front Mol Biosci*. 2022;8:718222. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.718222>.
20. Shi T, Wang J, Dong J, Hu P, Guo Q. Periodontopathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* and Their Roles in the Progression of Respiratory Diseases. *Pathogens*. 2023;12(9):1110. <https://doi.org/10.3390/pathogens12091110>.
21. Zhang Z, Wen S, Liu J, Ouyang Y, Su Z, Chen D et al. Advances in the relationship between periodontopathogens and respiratory diseases (Review). *Mol Med Rep*. 2024;29(3):42. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13166>.
22. Xiong K, Yang P, Cui Y, Li J, Li Y, Tang B. Research on the Association Between Periodontitis and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1937–1948. <https://doi.org/10.2147/COPD.S425172>.
23. Moghadam SA, Shirzaei M, Risbaf S. The Associations between Periodontitis and Respiratory Disease. *J Nepal Health Res Coun*. 2017;15(1):1–6. <https://doi.org/10.3126/jnhrc.v15i1.18023>.
24. Wu Z, Xiao C, Chen F, Wang Y, Guo Z. Pulmonary disease and periodontal health: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2022;26(4):1857–1868. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02577-3>.
25. El Attar MM, Zaghloul MZ, Elmenoufi HS. Role of periodontitis in hospital-acquired pneumonia. *East Mediterr Health J*. 2010;16(5):563–569. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20799559>.
26. Gomes-Filho IS, de Oliveira TF, da Cruz SS, Passos-Souares Jde S, Trindade SC, Oliveira MT et al. Influence of periodontitis in the development of nosocomial pneumonia: a case control study. *J Periodontol*. 2014;85(5):e82–90. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130369>.
27. Almondes CMS, Souza LCD, Leite DFC, Rodrigues VP, Lopes FF, Cruz MCFND. Relationship between Periodontal Status and Ventilator-Associated Pneumonia. *J Int Acad Periodontol*. 2017;19(4):110–117. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473726>.
28. Jerônimo LS, Abreu LG, Cunha FA, Esteves Lima RP. Association Between Periodontitis and Nosocomial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Oral Health Prev Dent*. 2020;18(1):11–17. <https://doi.org/10.3390/johpd.a44114>.
29. Scannapieco FA, Giuliano KK, Baker D. Oral health status and the etiology and prevention of nonventilator hospital-associated pneumonia. *Periodontol*. 2022;89(1):51–58. <https://doi.org/10.1111/prd.12423>.
30. Okabe T, Kamiya Y, Kikuchi T, Goto H, Umemura M, Suzuki Y et al. *Porphyromonas gingivalis* Components/Secretions Synergistically Enhance Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae* in Mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12704. <https://doi.org/10.3390/ijms222312704>.
31. Kim SJ, Kim K, Choi S, Chang J, Kim SM, Park SM, Cho HJ. Chronic periodontitis and community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):268. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-1017-1>.

32. Khan AA, Singh H, Bilal M, Ashraf MT. Microbiota, probiotics and respiratory infections: the three musketeers can tip off potential management of COVID-19. *Am J Transl Res*. 2021;13(10):10977–10993. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34786037>.
33. Трухан ДИ. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков. *Медицинский совет*. 2022;16(7):132–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>.
Trukhan DI. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(7):132–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>.
34. 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>.
35. Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, Miyauchi E, Suda W, Sato K et al. Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Immunol*. 2021;12:766170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766170>
36. Yamazaki K, Kamada N. Exploring the oral-gut linkage: Interrelationship between oral and systemic diseases. *Mucosal Immunol*. 2023;17(1):147–153. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2023.11.006>.
37. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>.
38. McAleer JP, Kolis JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol*. 2018;48(1):39–49. <https://doi.org/10.1002/eji.201646721>.
39. Yang D, Xing Y, Song X, Qian Y. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation. *Immunology*. 2020;159(2):156–166. <https://doi.org/10.1111/imm.13139>.
40. Woodall CA, McGeoch LJ, Hay AD, Hammond A. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: A systematic review. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0262057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262057>.
41. Wang H, Wang Y. What Makes the Gut-Lung Axis Working? From the Perspective of Microbiota and Traditional Chinese Medicine. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2024;2024:8640014. <https://doi.org/10.1155/2024/8640014>.
42. Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;(2):6–12. <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.2.00120>.
Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LY. Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical Review for General Practice*. 2022;(2):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.2.00120>.
43. Трухан ДИ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания / патологические состояния органов дыхания. *Медицинский совет*. 2022;16(18):154–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161>.
Trukhan DI. New coronavirus infection (COVID-19) and respiratory diseases / pathological conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):154–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161>.
44. Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Consilium Medicum*. 2022;24(5):349–357. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201755>.
Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LY. Changes in the organs and tissues of the oral cavity in the new coronavirus infection (COVID-19): A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):349–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201755>.
45. Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ, Чусов ИС, Степанов ИН. Орофациальная боль в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;(4):54–65. <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.4.00153>.
Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LY, Chusov IS, Stepanov IN. Orofacial pain during the new coronavirus infection (COVID-19) pandemic. *Clinical Review for General Practice*. 2022;(4):54–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.4.00153>.
46. Baima G, Marruganti C, Sanz M, Aimet M, Romandini M. Periodontitis and COVID-19: Biological Mechanisms and Meta-analyses of Epidemiological Evidence. *J Dent Res*. 2022;101(12):1430–1440. <https://doi.org/10.1177/00220345221104725>.
47. Molina A, Huck O, Herrera D, Montero E. The association between respiratory diseases and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2023;50(6):842–887. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13767>.
48. Al-Maweri SA, Alhajj MN, Halboub E, Tamimi F, Salleh NM, Al-Akhal MS et al. The impact of periodontal disease on the clinical outcomes of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):658. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03378-0>.
49. Gomes-Filho IS, Soledade-Marques KR, Seixas da Cruz S, de Santana Passos-Soares J, Trindade SC, Souza-Machado A et al. Does periodontal infection have an effect on severe asthma in adults? *J Periodontol*. 2014;85(6):e179–87. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130509>.
50. Soledade-Marques KR, Gomes-Filho IS, da Cruz SS, Passos-Soares JS, Trindade SC, Cerqueira EMM et al. Association between periodontitis and severe asthma in adults: A case-control study. *Oral Dis*. 2018;24(3):442–448. <https://doi.org/10.1111/odi.12737>.
51. Lopes MP, Cruz AA, Xavier MT, Stöcker A, Carvalho-Filho P, Miranda PM et al. Prevotella intermedia and periodontitis are associated with severe asthma. *J Periodontol*. 2020;91(1):46–54. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0065>.
52. Lee SW, Lim HJ, Lee E. Association Between Asthma and Periodontitis: Results From the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2017;88(6):575–581. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160706>.
53. Shen TC, Chang PY, Lin CL, Wei CC, Tu CY, Hsia TC et al. Risk of Periodontal Disease in Patients With Asthma: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Periodontol*. 2017;88(8):723–730. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160414>.
54. Khassawneh B, Alhabashneh R, Ibrahim F. The association between bronchial asthma and periodontitis: A case-control study in Jordan. *J Asthma*. 2019;56(4):404–410. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1466315>.
55. Moeintaghavi A, Akbari A, Rezaeetalab F. Association between periodontitis and periodontal indices in newly diagnosed bronchial asthma. *J Adv Periodontol Implant Dent*. 2022;14(2):97–103. <https://doi.org/10.34172/japid.2022.010>.
56. Park SJ, Jung HJ, Park MW, Choi HG, Kim H, Wee JH. Association between Asthma and Periodontitis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(24):3637. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13243637>.
57. Dwibedi N, Wiener RC, Findley PA, Shen C, Sambamoorthi U. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, tooth loss, and edentulism among adults in the United States: 2016 Behavioral Risk Factor Surveillance System survey. *J Am Dent Assoc*. 2020;151(10):735–744.e1. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.07.032>.
58. Moraschini V, Calasans-Maia JA, Calasans-Maia MD. Association between asthma and periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2018;89(4):440–455. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170363>.
59. Ferreira MKM, Ferreira RO, Castro MML, Magno MB, Almeida APCPSC, Fagundes NCF et al. Is there an association between asthma and periodontal disease among adults? Systematic review and meta-analysis. *Life Sci*. 2019;223:74–87. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.005>.
60. Tamiya H, Abe M, Nagase T, Mitani A. The Link between Periodontal Disease and Asthma: How Do These Two Diseases Affect Each Other? *J Clin Med*. 2023;12(21):6747. <https://doi.org/10.3390/jcm12216747>.
61. Gani F, Caminati M, Bellavia F, Baroso A, Faccioni P, Pancera P et al. Oral health in asthmatic patients: a review: Asthma and its therapy may impact on oral health. *Clin Mol Allergy*. 2020;18(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00137-2>.
62. Pacheco-Quito EM, Jaramillo J, Sarmiento-Ordoñez J, Cuenca-León K. Drugs Prescribed for Asthma and Their Adverse Effects on Dental Health. *Dent J (Basel)*. 2023;11(5):113. <https://doi.org/10.3390/dj11050113>.
63. Shah PD, Badner VM, Moss KL. Association between asthma and periodontitis in the US adult population: A population-based observational epidemiological study. *J Clin Periodontol*. 2022;49(3):230–239. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13579>.
64. Rivera R, Andriankaja OM, Perez CM, Josphipura K. Relationship between periodontal disease and asthma among overweight/obese adults. *J Clin Periodontol*. 2016;43(7):566–571. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12553>.
65. Jiao R, Li W, Song J, Chen Z. Causal association between asthma and periodontitis: A two-sample Mendelian randomization analysis. *Oral Dis*. 2024;30(3):1564–1572. <https://doi.org/10.1111/odi.14565>.
66. Garcia RI, Nunn ME, Vokonas PS. Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):71–77. <https://doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.71>.
67. Zeng XT, Tu ML, Liu DY, Zheng D, Zhang J, Leng W. Periodontal disease and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e46508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046508>.
68. Shi Q, Zhang B, Xing H, Yang S, Xu J, Liu H. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health-Evidence from a Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9:33. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00033>.
69. Moeintaghavi A, Mohammadzadeh Lari S, Shiezhadeh F, Mohammadian Z, Tajik S, Nasrabadi N. Relationship between periodontal variables and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Adv Periodontol Implant Dent*. 2018;10(1):1–7. <https://doi.org/10.15171/japid.2018.001>.
70. Kelly N, Winning L, Irwin C, Lundy FT, Linden D, McGarvey L et al. Periodontal status and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):425. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01757-z>.
71. Subbappa A, Lokesh KS, Chaya SK, Kaleem Ullah M, Siddaiah JB, Bhojraj N, Mahesh PA. Unmasking the Silent Threat: Periodontal Health's Impact on COPD Severity and Hospitalization. *J Pers Med*. 2023;13(12):1714. <https://doi.org/10.3390/jpm13121714>.

72. Satyanarayana D, Kulkarni S, Doshi D, Reddy MP, Khaled S, Srilatha A. Periodontal health status among chronic obstructive pulmonary disease with age- and gender-matched controls. *J Indian Soc Periodontol*. 2023;27(5):524–529. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_479_22.
73. Yang HJ, Zhang Z, Wang ZM. The Relationship Between Oral Microbiota and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;54(1):54–60. <https://doi.org/10.12182/20230160502>.
74. Liu S, Xie G, Chen M, He Y, Yu W, Chen X et al. Oral microbial dysbiosis in patients with periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1121399. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1121399>.
75. Herrera D, Sanz M, Shapira L, Brotons C, Chapple I, Frese T, Graziani F et al. Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe). *J Clin Periodontol*. 2023;50(6):819–841. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13807>.
76. Kouanda B, Sattar Z, Geraghty P. Periodontal Diseases: Major Exacerbators of Pulmonary Diseases? *Pulm Med*. 2021;2021:4712406. <https://doi.org/10.1155/2021/4712406>.
77. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8(1):54–69. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.54>.

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, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Material analysis – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Editing – Dmitry I. Trukhan, Larisa Yu. Trukhan

Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa 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

Anatoly 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

Larisa Yu. Trukhan, Cand. Sci. (Med.), Dentist, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; larissa_trukhan@mail.ru