



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 23

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталия Марченко

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шлынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

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

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтиче-
ских работников.

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 содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 28 декабря 2024 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

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

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

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	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/Аллергология» 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/Аллергология» 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:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Nataliya Marchenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsessler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

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

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –

subscription index 88144.

Russian Post Catalog –

subscription index П5802

The publication is specialized and intended for
medical and pharmaceutical workers.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission

of the Russian Federation. Author's materials

are those of the author(s) and do not necessarily

reflect the opinion of the editorial office.

Reproduction of materials is allowed under

Creative Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on

December 28, 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/Allergology <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/Allergology <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*)

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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, Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

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

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

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

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

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*)

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

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, 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*)

Николаenko 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, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

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

Editorial Review Board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

A.A. 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. Eroichenkov, 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*)

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

V.S. Isachenko, 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) (*Allergy, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhvskiy 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.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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., 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, Saint Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (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. Surnina, 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) (*Allergy, 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 (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..... 8

Высококачественные дженерики – осознанный выбор врача в лечении глаукомы. XXII конгресс Российского глаукомного общества 15

Кардиология

Семиголовский Н.Ю., Ратников В.А., Симулис И.С., Светликов А.В., Ермолаева Л.Г., Салыгина Д.С., Данилов М.С., Семиголовский С.Н., Горохов А.А., Мазуренко М.С.
Тромбоцитопения у больных COVID-19: роль фондапаринукса и сукцинатов в улучшении исходов (обмен опытом) ... 20

Мишина И.Е., Берёзина Е.В., Блинова К.А., Парфенов А.С., Лебедева О.В., Хорошилова О.В., Гудухин А.А., Жабурина М.В., Довгалюк Ю.В.
Кардиореабилитация с телемедицинским сопровождением: контролируемое когортное клиническое исследование 27

Оракова Ф.Х., Хадзугов А.Б., Тхабисимова И.К., Тхабисимова М.М., Медалиева Р.Х., Мизова Д.З., Азиков М.М., Афаунова Д.М., Ханиева А.Р., Акежева Ф.Т., Моллаева А.Т., Лукожева Л.В.
Кардиоингибиторный вариант синкопе, индуцированный при проведении длительной пассивной ортостатической пробы 36

Корнеева Е.В., Воевода М.И., Максимов В.Н., Семаев С.Е.
Ассоциация генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* с метаболическим синдромом у коренных и некоренных молодых жителей Западной Сибири 46

Неврология

Шишкова В.Н., Шишков В.А., Винокуров В.Г.
Артериальная гипертензия – важный фактор в развитии когнитивных и психоэмоциональных нарушений ... 54

Путилина М.В.
Роль тревоги в формировании артериальной гипертензии 62

Бронхопульмонология и отоларингология

Готовяхина Т.В., Степанова Ю.Е.
Видеостробоскопия в диагностике заболеваний гортани. 70

Крюков А.И., Гуров А.В., Фомина Д.С., Товмасын А.С., Рабаданов Г.К.
Современный взгляд на проблему терапии рецидивирующего полипозного риносинусита: сравнительное исследование эффективности применения различных препаратов моноклональных антител 80

Исаченко В.С., Черноиван А.В., Высоцкая С.С., Алексанян Ю.С.
Клиническая оценка противовоспалительного действия хлорамфеникола в сочетании с беклометазоном у пациентов с хроническим средним отитом 87

Гастроэнтерология

Приходько В.А., Оковитый С.В.
Возможности применения морфолина тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума 94

Пахомова И.Г., Леякова А.А.
Особенности ведения пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдромом раздраженного кишечника 104

Минушкин О.Н.
Как достичь длительной ремиссии у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта? 112

Эндокринология

Батрак Г.А., Батрак Н.В., Жабурина М.В.
Сахарный диабет 2-го типа: течение и исходы беременности на примере клинического случая. 118

Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Остроухова Е.Н., Черная М.Е., Лискер А.В., Мамедова Н.А., Евлоева В.О.
Синдром гипогликемии: особенности дифференциальной диагностики 123

Григорьева И.Н., Непомнящих Д.Л.
Потенциал метформина в снижении веса. 130

Мелтонян А.Р., Лаевская М.Ю., Савченков Ю.Н., Бабенко А.Ю.
Тиоредоксин-ингибирующий белок TXNIP как перспективный диагностический маркер метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 137

Зилов А.В., Болиева Л.З.
Современные возможности профилактики и коррекции нарушений углеводного обмена 144

Ревматология

Башкова И.Б., Мадянов И.В.
К вопросу о плейотропных эффектах фебуксостата 151

Гинекология

Доброхотова Ю.Э., Щеголев А.А., Маркаров А.Э., Котомина Т.С., Хлынова С.А., Димитрова В.И., Маркова Э.А., Слюсарева О.А.
Современный подход к лечению перекрута придатков матки. 160

Матейкович Е.А., Зиядинов А.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е., Полякова В.А.
Индекс массы тела и возраст менархе как предикторы нежелательных репродуктивных исходов 167

Ярмолинская М.И., Черкашина С.А.
Реалии и перспективы гормональной терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом 177

Офтальмология

Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н.
Хемореактивный анализ метилэтилпиридинола и возможные механизмы офтальмопротекции 187

Дерматология

Арсеньева А.А., Орлов Е.В., Пахомова Ю.М.
Возможности применения комбинации глюкокортикостероида и салициловой кислоты в форме раствора при псориазе вульгарном 199

Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Катунина О.Р., Кочетков М.А., Острецова М.Н., Жукова О.В., Толстогузова Э.В., Медникова М.А.
Дерматоскопические и патоморфологические особенности мономорфных высыпаний при кожном и индолентном системном мастоцитозе 206

Практика

Раскальев Р.А., Калюта Т.Ю., Андриянова Е.А., Федонников А.С.
Различия уровня депрессии у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и стентирование 215

Игнатъева О.И., Сергачев А.В., Павелкина В.Ф., Игнатъев В.Н., Еровиченков А.А.
Коморбидная соматическая и неврологическая патология при COVID-19 с летальным исходом 223

Оноприев В.В., Болотова Е.В., Дудникова А.В., Батракова Л.В., Абраменко А.Г.
Оценка экологических рисков здоровью студентов методом анкетирования 230

Кончугова Т.В., Апханова Т.В., Васильева В.А., Марченкова Л.А., Кульчицкая Д.Б., Марфина Т.В., Мухина А.А.
Эффективность контроля за отеками у пациентов с ожирением и лимфедемой после мастэктомии с помощью биоимпедансометрии 237

Абдуллаев Ш.П., Абдуллаев Ш.П., Шатохин М.Н., Краснов А.В., Бочков П.О., Тучкова С.Н., Лоран О.Б., Сычев Д.А.
Оценка влияния полиморфизмов CYP2D6 на фармакокинетику, эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы 244

Тарадин Г.Г., Яровая Н.Ф., Ракитская И.В., Цыба И.Н., Кононенко Л.В., Могилевская К.Э., Середенко Е.В., Калуга А.А.
Течение гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) с поздними глазными и орбитальными проявлениями (клиническое наблюдение) 256

Селиверстов П.В.
Психология адаптации пациентов к использованию искусственного интеллекта при проведении скрининга хронических неинфекционных заболеваний 266

Попадюк В.И., Кириченко И.М., Гусенбеков Г.Г.
Особенности восприятия и разборчивости речи студентов медицинских образовательных учреждений, обучающихся на русском языке 273

Кодзоев Р.Р., Ляшенко Е.Н.
Отсроченные и долгосрочные последствия применения эпидуральной анестезии в родах: литературный обзор 281

Енькова Е.В., Хоперская О.В., Енькова В.В., Шамарин С.В., Карпова Д.В.
Предменструальный синдром: современный взгляд на проблему 287

Content

News, discoveries and events 8

High-quality generics is an informed doctor's choice in the treatment of glaucoma. 22nd Congress of the Russian Glaucoma Society. 15

Cardiology

Semigolovskii N.Yu., Ratnikov V.A., Simutis I.S., Svetlikov A.V., Ermolaeva L.G., Salygina D.S., Danilov M.S., Semigolovskii S.N., Gorokhov A.A., Mazurenko M.S.
Thrombocytopenia in COVID-19 patients: The role of fondaparinux and succinates in improving outcomes (exchange of experience) 20

Mishina I.E., Berezina E.V., Blinova K.A., Parfenov A.S., Lebedeva O.V., Khoroshilova O.V., Gudukhin A.A., Zhaburina M.V., Dovgaluk Yu.V.
Telemedicine-assisted cardiac rehabilitation: A controlled cohort clinical trial 27

Orakova F.H., Khadzugov A.B., Tkhabisimova I.K., Tkhabisimova M.M., Medalieva R.H., Mizova D.Z., Azikov M.M., Afaunova D.M., Khanieva A.R., Akezhova F.T., Mollaeva A.T., Lukozheva L.V.
Cardioinhibitory syncope induced during a long-term passive orthostatic test 36

Korneeva E.V., Voevoda M.I., Maximov V.N., Semaev S.E.
Association of genes *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* with metabolic syndrome in indigenous and non-indigenous young residents of Western Siberia 46

Neurology

Shishkova V.N., Shishkov V.A., Vinokurov V.G.
Arterial hypertension is an important risk factor for the development of cognitive and psychoemotional disorders 54

Putilina M.V.
The role of anxiety in the development of arterial hypertension 62

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

Gotovyakhina T.V., Stepanova Yu.E.
Videostrobokymography in the diagnosis of laryngeal diseases 70

Kryukov A.I., Gurov A.V., Fomina D.S., Tovmasyan A.S., Rabadanov G.K.
Modern view on the problem of therapy of recurrent polyposis rhinosinusitis, comparative study of the effectiveness of different monoclonal antibody preparations 80

Isachenko V.S., Chernoiivan A.V., Vysockaya S.S., Aleksanian Yu.S.
Clinical evaluation of the anti-inflammatory effect of chloramphenicol in combination with beclomethasone in patients with otitis externa and otitis media 87

Gastroenterology

Prikhodko V.A., Okovityi S.V.
Perspectives for the use of morpholinium tiazotate as a pharmacotherapy for hepato-cardiac disorders 94

Pakhomova I.G., Lelyakova A.A.
A patient is admitted with a combined course of GERD and IBS. Features of patient management 104

Minushkin O.N.
How to achieve a long-term remission in patients with chronic gastrointestinal diseases? 112

Endocrinology

Batrak G.A., Batrak N.V., Zhaburina M.V.
Type 2 diabetes mellitus: course and outcomes of pregnancy on the example of a clinical case 18

Volkova A.R., Khalimov Iu.Sh., Ostroouchova E.N., Chernaya M.E., Lisker A.V., Mamedova N.A., Evloeva V.O.
Hypoglycemia syndrome: Features of differential diagnostics 123

Grigor'eva I.N., Nepomnyashchy D.L.
The potential of metformin in weight loss 130

Meltonian A.R., Laevskaya M.Yu., Savchenkov Yu.N., Babenko A.Yu.
Thioredoxin-interacting protein TXNIP as a promising diagnostic marker for metabolic-associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes 137

Zilov A.V., Bolieva L.Z.
Current opportunities for the prevention and treatment of carbohydrate metabolism disorders 144

Rheumatology

Bashkova I.B., Madyanov I.V.
On the issue of pleiotropic effects of febuxostat 151

Gynecology

Dobrokhotova Ju.E., Shchegolev A.A., Markarov A.E., Kotomina T.S., Khlynova S.A., Dimitrova V.I., Markova E.A., Slyusareva O.A.
Current approach to the management of adnexal torsion 60

Mateykovich E.A., Ziyadinov A.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E., Polyakova V.A.
Body mass index and age at menarche as predictors of adverse reproductive outcomes 167

Yarmolinskaya M.I., Cherkashina S.A.
Realities and prospects of hormonal therapy for recurrent urinary tract infections in patients with genitourinary menopausal syndrome ... 177

Ophthalmology

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gromov A.N.
Chemoreactome analysis of methylethylpyridinol and possible mechanisms of ophthalmoprotection ... 187

Dermatology

Arseniyeva A.A., Orlov Yu.M., Pakhomova Ju.M.
The effectiveness of using a combination of glucocorticosteroid and salicylic acid in the form of a solution for psoriasis vulgaris of the scalp 199

Kasikhina E.I., Potekaev N.N., Katunina O.R., Kochetkov M.A., Ostretsova M.N., Zhukova O.V., Tolstoguzova E.V., Mednikova M.A.
Dermatoscopic features of monomorphic lesions in cutaneous and indolent systemic mastocytosis 206

Practice

Raskaliev R.A., Kalyuta T.Yu., Andriyanova E.A., Fedonnikov A.S.
Differences in depression levels in patients who underwent coronary artery bypass grafting and stenting 215

Ignatieva O.I., Sergachev A.V., Pavelkina V.F., Ignatiev V.N., Erovinchenkov A.A.
Somatic and neurological comorbidities in COVID-19 with fatal outcome 223

Onopriev V.V., Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Batrakova L.V., Abramenko A.G.
Assessment of ecological risks to the health of students using a questionnaire method 230

Konchugova T.V., Apkhanova T.V., Vasilieva V.A., Marchenkova L.A., Kulchitskaya D.B., Marphina T.V., Mukhina A.A.
Effectiveness of control of edema in patients with obesity and lymphedema after mastectomy using bioimpedanceometry 237

Abdullaev Sh.P., Abdullaev Sh.P., Shatokhin M.N., Krasnov A.V., Bochkov P.O., Tuchkova S.N., Loran O.B., Sychev D.A.
Impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of tamsulosin therapy in patients with benign prostatic hyperplasia 244

Taradin G.G., Yarovaia N.F., Rakitskaya I.V., Tsyba I.N., Kononenko L.V., Mogilevskaya K.E., Seredenko E.V., Kaluga A.A.
The course of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) with late ocular and orbital manifestations (clinical observation) ... 256

Seliverstov P.V.
Psychology of patient adaptation to the use of artificial intelligence in screening for chronic noncommunicable diseases 266

Popadyuk V.I., Kirichenko I.M., Gusenbekov G.G.
Peculiarities of speech perception and intelligibility of students of medical educational institutions studying in Russian 273

Kodzoev R.R., Lyashenko E.N.
Delayed and long-term effects of epidural anesthesia in childbirth: A literature review 281

Enkova E.V., Khoperskaya O.V., Enkova V.V., Shamarin S.V., Karpova D.V.
Premenstrual syndrome: A modern view on the problem 287



Высококачественные дженерики – осознанный выбор врача в лечении глаукомы

По данным федерального статистического наблюдения, в России зарегистрировано около 1,3 млн пациентов с первичной глаукомой – одной из ведущих причин слепоты в мире, второй по распространенности после катаракты¹. Рациональное решение проблемы глаукомы, а также роль и качество современных дженериков с позиции доказательной медицины обсудили участники симпозиума, состоявшегося в рамках XXII конгресса Российского глаукомного общества. Модератором мероприятия выступил Андрей Брежнев, доцент кафедры офтальмологии Курского государственного медицинского университета, руководитель организационно-методическим отделом ОБУЗ «Офтальмологическая клиническая больница» в Курске.

High-quality generics is an informed doctor's choice in the treatment of glaucoma

According to the Federal State Statistics Service, about 1.3 million patients with primary glaucoma, one of the leading causes of blindness worldwide, the second-most common after cataract¹, are registered in Russia. A reasonable solution to the problem of glaucoma, the role and quality of modern generics from the evidence-based standpoint were discussed by participants of the symposium held within the framework of the 22nd Congress of the Russian Glaucoma Society. The event was moderated by Andrey Brezhnev, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Kursk State Medical University, Head of the Organizational and Methodological Department, Kursk Ophthalmological Clinical Hospital – Regional Publicly Funded Health Facility.

Эксперты – врачи из разных российских регионов отметили высокую востребованность дженериков в мире, включая Россию. «В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост мирового рынка генерических препаратов, – сообщила Дарья Кашперская, врач-офтальмолог

Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн. – По экспертным оценкам, к 2030 г. мировой рынок дженериков вырастет почти в два раза. В России также отмечается устойчивый рост, но он пока идет более медленными темпами». Докладчик напомнила, что дженерик (в российской юридической документации «воспроизведенный

¹ Клинические рекомендации – Глаукома первичная закрытоугольная – 2021-2022-2023 (22.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ.



препарат») эквивалентен по качественному и количественному составу действующего вещества референтному препарату или препарату сравнения, чаще всего оригинальному лекарственному средству. Кроме того, он находится в такой же лекарственной форме и биоэквивалентен или терапевтически эквивалентен референтному препарату, что подтверждено соответствующим исследованием. Между тем, согласно решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», если исследуемый лекарственный препарат, представляющий собой раствор (например, капли глазные), содержит ту же концентрацию того же действующего вещества, что и зарегистрированный лекарственный препарат, то подтверждать эквивалентность между ними не требуется. «Таким образом, – подчеркнула Дарья Кашперская, – мы не всегда можем быть уверены в эффективности и безопасности генерического препарата. Однако некоторые участники рынка эти клинические исследования (КИ) проводят. Так делают прежде всего те производители, которые берут на себя ответственность за эффективность и безопасность своего продукта». Одним из примеров такого подхода является проведение КИ, в ходе которого была доказана терапевтическая эквивалентность дженерика Дорзотимол® производства хорватской компании «Ядран» оригинальному препарату Косопт®. Многоцентровое проспективное открытое рандомизированное сравнительное контролируемое

исследование по оценке эффективности и безопасности у пациентов с конкретным заболеванием, проводимое в параллельных группах, показало, что по всем рассматриваемым критериям эффективности статистически значимые межгрупповые различия отсутствуют. Частота возникновения нежелательных явлений в основной группе достоверно не отличается от частоты возникновения нежелательных явлений в контрольной группе. «Оба препарата полностью сопоставимы по качественному и количественному составу действующих веществ, – отметила докладчик. – Кроме того, они соответствуют друг другу по вспомогательным веществам, что, кстати, не является обязательным требованием».

Дарья Кашперская также ознакомила присутствующих с результатами опроса на тему «Дженерик или оригинальный препарат», который проводился с июня по октябрь 2024 г. в Екатеринбурге. В анкетировании участвовали 52 врача амбулаторного звена, из них 56% работают в государственных учреждениях.

Опрос показал, что для 17% респондентов эти препараты сопоставимы. Большинство опрошенных врачей (63%) отметили, что их выбор зависит от препарата и производителя, 13% не задумывались над данным вопросом, хотя назначают дженерики в своей рутинной практике, и лишь 6% считают, что оригинальные препараты лучше.

В ходе анкетирования также выяснилось, что 45% врачей в государственных учреждениях назначают препарат только по международному непатентованному

наименованию (МНН), а вот врачи частных клиник только в 4% назначают препарат исключительно по МНН.

В этот же период времени был проведен опрос 42 человек, страдающих глаукомой.

Большинство респондентов (52%) ответили, что оригинальные препараты и дженерики могут действовать одинаково, тогда как 40% считают, что оригинальные препараты всегда лучше. По мнению 7% респондентов, лучше те препараты, которые дешевле. Согласно на замены с целью экономии по совету фармацевта 26% опрошенных, 12% ориентируются на мнение фармацевта, родственников, друзей и соседей, 10% получают льготные препараты. Важно, что 45% респондентов всегда покупают только те глазные капли, которые выписал им врач.

«Быть уверенным в эффективности и безопасности генерического препарата можно только при наличии КИ, – отметила в заключении своего выступления Дарья Кашперская. – Однако лишь 42% опрошенных врачей при назначении дженерика обращают на это внимание. Но, на мой взгляд, можно увеличить долю пациентов, получающих адекватную терапию в рамках законодательства, выписывая препарат по МНН и предлагая на выбор несколько торговых наименований».

Андрей Степичев, врач-офтальмолог, лазерный хирург, руководитель направления патологии глазного дна клиники экспертной офтальмологии «Профессорская плюс» (г. Екатеринбург), затронул тему офтальмогипертензии (ОГ) в послеоперационном периоде интравитреальных инъекций у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Он сообщил, что, по данным на 2020 г., количество больных ВМД в мире составляет 196 млн, а к 2040 г. ожидается рост до 288 млн человек. У 15–20% больных наблюдается «влажная», экссудативная форма ВМД. Что касается лечения, то одним из перспективных направлений является интравитреальное введение лекарственного препарата (ИВВЛП). Было проведено уже более 5,9 млн таких инъекций.

«Сегодня, как во всем мире, так и в России возможность поставить инъекцию повышается, – отметил эксперт. – Мы ожидаем рост количества интравитреальных инъекций». Он также напомнил, что после проведения ИВВЛП в 15–30% случаев развивается ОГ. Речь идет о повышении уровня внутриглазного давления (ВГД) более 21 мм рт. ст. на одном или обоих глазах при отсутствии у пациента глаукомы и изменений со стороны диска зрительного нерва и нервных волокон, а также при открытом и анатомически не измененном угле передней камеры.

В своем выступлении Андрей Степичев озвучил результаты исследования эффективности препарата бримонидина Биманокс® (Ядран, Хорватия) в профилактике ОГ после интравитреальных инъекций у пациентов с влажной формой ВМД. В ходе исследования проводилась когерентная томография, а также измерение ВГД тонометром и стандартный осмотр пациента.

Как отметил докладчик, исследование включало 230 глаз пациентов с ВМД, получавших антиVEGF-терапию. Пациенты, средний возраст которых составил

69 ± 7 лет, были рандомизированы в 2 группы. Первая получала стандартное лечение после инъекций (фторхинолоны второго поколения и нестероидные противовоспалительные препараты), вторая – дополнительно получала Биманокс® по 1 капле 2 раза в день (в день инъекции для профилактики повышенного ВГД). Исследователями были получены следующие результаты: частота развития ОГ у пациентов в первой группе составила более 14%, а в группе бримонидина – около 8,7% в первый час наблюдения. Через сутки после инъекции число случаев ОГ в обеих группах снизилось до нуля, что свидетельствует о транзитном характере повышения ВГД. Таким образом, было показано, что применение бримонидина позволило снизить риск развития ОГ на 39,4%. В ходе исследования не было выявлено каких-либо субъективных или объективных побочных эффектов у пациентов, которые дополнительно получали бримонидин.

Доктор Степичев особо подчеркнул, что в отношении данного препарата было проведено многоцентровое масштабное исследование терапевтической эквивалентности препарата Биманокс® к оригинальному препарату Альфаган®Р. Продолжительность исследования составила 12 нед. В него были включены 130 пациентов с ПОУГ в возрасте от 18 до 75 лет. В ходе исследования была доказана полная терапевтическая эквивалентность препарата Биманокс® оригинальному препарату. Статистически значимых различий в эффективности, безопасности и переносимости между оригинальным препаратом и препаратом Биманокс® не выявлено.

Эксперт перечислил основные преимущества препарата Биманокс®, отметив, что он обладает прямым нейротропным действием; способствует сохранению полей зрения; усиливает выработку нейротрофических факторов, сохраняя ганглиозные клетки сетчатки. При этом он уточнил, что, несмотря на краткосрочную безопасность, долгосрочные последствия повышения ВГД после антиVEGF-терапии для пациентов с глаукомой требуют дальнейшего изучения. Решение о применении бримонидина 0,2% (Биманокс®) должно приниматься индивидуально с учетом потенциальных рисков и пользы для каждого пациента.

Наталья Кулешова, врач-офтальмолог высшей квалификационной категории, заведующая лечебно-диагностическим отделением Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», посвятила свое выступление возможности применения ингибиторов карбоангидразы и их фиксированных комбинаций с бета-блокаторами в терапии различных форм глаукомы.

Она напомнила, что в прошлом году на рынке глазных препаратов появились новые лекарственные средства, но уже с известными действующими веществами. Речь идет о молекуле дорзоламида – препарате Дорзокулин® и о фиксированной комбинации (ФК) дорзоламида с тимололом – Дорзотимол®. Это генерические препараты высокого европейского качества от хорватской компании «Ядран». Эксперт акцентировала особое

внимание на свойствах дорзоламида – молекулы, которая хорошо известна врачам и хорошо изучена: проведены исследования, продемонстрировавшие повышение скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях, центральной артерии сетчатки при эктопическом использовании ингибиторов карбоангидразы.

«Дорзоламид обладает целым рядом преимуществ, среди них – улучшение кровотока, гипотензивная эффективность 15–23%, через 5 лет применения снижение уровня ВГД на 22%, высокая эффективность и безопасность при использовании у детей, – сообщила докладчик. – Что касается преимуществ ФК, то, по данным некоторых авторов, мы можем на старте терапии ожидать снижения глазного давления до 40%. Эффективность применения ФК превосходит эффект от раздельного применения. Кроме того, отмечено положительное влияние на глазной кровоток».

На этапе регистрации препаратов Дорзокулин® и Дорзотимол® были проведены многоцентровые проспективные открытые рандомизированные сравнительные контролируемые исследования по оценке их эффективности, безопасности и переносимости по отношению к оригинальным лекарственным средствам – Трусопт® и Косопт® соответственно. «В ходе исследований доказана полная терапевтическая эквивалентность противоглаукомных препаратов компании «Ядран» оригинальным препаратами, – констатировала Наталья Кулешова. – Статистически значимых различий в эффективности, безопасности и переносимости между оригинальными препаратами и препаратами компании «Ядран» нет. Соответственно, данные лекарственные средства мы можем считать препаратами генерического ряда первой линии назначения».

Эксперт особо подчеркнула, что Дорзокулин® возможен к применению с первой недели жизни детей, тогда как Дорзотимол® – с 18 лет.

В ходе своего выступления Наталья Кулешова также сообщила о результатах исследования, проведенного с целью оценки гипотензивной эффективности препаратов Дорзокулин® и Дорзотимол® в терапии глаукомы. В исследовании участвовали 45 человек с глаукомой – 17 мужчин и 28 женщин. Под наблюдением в течение 3 мес. находились 22 человека с псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ), 11 – со вторичной глаукомой, 9 – с открытоугольной глаукомой (ОУГ), 3 – с офтальмогипертензией (ОГ).

Говоря о полученных результатах, докладчик отметила высокую гипотензивную эффективность препаратов Дорзокулин® и Дорзотимол®:

- стартовая терапия препаратом Дорзотимол® у пациентов с I и II ст. глаукомы, которые готовились к антиглаукомной хирургии, привела к снижению ВГД от 13,8 до 23,5%.
- при стартовой терапии ПЭГ II ст. эффективность препарата Дорзотимол® оценивалась от 21,8 до 30%.
- гипотензивная эффективность препарата Дорзокулин® при старте терапии ПЭГ I ст. составила от 38,7 до 42%.
- при усилении имеющейся терапии ПЭГ II и III ст. назначением препарата Дорзотимол® отмечен дополнительный гипотензивный эффект от 12,5 до 25%.

Наталья Кулешова отдельно остановилась на особом режиме гипотензивной терапии у пациентов с ПЭГ, имеющих исходно очень высокий уровень глазного давления, сильно выраженные суточные инфильтрации и весьма значимую деградацию зрительных функций. Все 22 пациента с ПЭГ были поделены на 3 группы:

■ 1-я группа – 5 человек с впервые выявленной глаукомой. Им была назначена терапия на основе комбинации препарата Дорзокулин® с аналогами простагландина. В результате был получен отличный результат – снижение ВГД на 38,7–42%.

■ 2-я группа – 10 человек, из них – 4 пациента с очень высоким уровнем глазного давления, им была запланирована антиглаукомная операция. На этапе подготовки к ней больным назначили Дорзотимол®, что позволило добиться высокого гипотензивного эффекта – снижения ВГД от 21,8 до 30%.

В 3-ю группу пациентов с ПЭГ вошли 7 человек. Из них и оставшихся 6 пациентов 2-й группы была сформирована смешанная группа, к которой изначально применяли гипотензивный режим. В качестве дополнительной терапии был применен Дорзотимол®, показавший от 12,5 до 25% эффективности.

В своем докладе эксперт сделала акцент на результатах стартовой терапии препаратами Дорзокулин® и Дорзотимол® у пациентов с вторичной глаукомой, вызванной различными этиологическими факторами (неоваскулярная, поствоспалительная, факотопическая и флегмогипертензивная на фоне синдрома Стержда – Вебера глаукома, мезодермальная прогрессирующая дистрофия радужки). У всех 11 пациентов с вторичной глаукомой было достигнуто снижение ВГД от 14 до 18% и не зарегистрировано ни одного побочного эффекта.

Учитывая полученные в ходе исследований результаты, докладчик констатировала, что гипотензивные препараты Дорзокулин® и Дорзотимол® могут использоваться на более раннем этапе как старт комбинированной терапии у пациентов с ПОУГ, особенно в сочетании с псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС). Дорзокулин® и Дорзотимол® показали достаточную гипотензивную эффективность в качестве монотерапии, а также в сочетании с препаратами из других групп в лечении различных форм глаукомы и ОГ. Пациентами отмечена хорошая местная переносимость.

Таким образом, все выступающие сошлись на важности использования в терапии глаукомы дженериков, обладающих солидной доказательной базой. Высокая эффективность таких препаратов и в то же время доступность для пациентов позволяет им успешно конкурировать с оригинальными лекарствами и зачастую быть более предпочтительными для больных.

Андрей Брежнев подвел итог всему сказанному, подчеркнув актуальность вопроса, касающегося роли и места дженериков в медицинской практике. «Этот вопрос дискуссионный, и он будет подниматься еще долгие годы, – отметил эксперт. – В то же время очевидно, что свое место дженерики заняли и продолжают отвоевывать рынок. Так, согласно американской статистике,

если в середине 80-х годов прошлого века доля дженериков составляла примерно 20%, то в середине 90-х годов – уже половину всех продаваемых лекарственных препаратов, а к середине двухтысячных – превысила 85% и сейчас приближается к 90%. Что касается офтальмологии, то, по данным наших английских коллег, за 10 последних лет прирост генерических препаратов на рынке офтальмологических средств составил 30–40%. Этот тренд продолжается ввиду появления на рынке дженериков простагландинов, ФК. Вопрос о том, нужны они или нет, не стоит. Безусловно, они свое место заняли и будут, скорее всего, использоваться все шире и шире». По словам Андрея Брежнева, вопрос состоит в том, все ли дженерики одинаково полезны. А это уже повод для исследований и дискуссий. «При прочих равных условиях на первое место будут выходить нюансы, позволяющие делать выбор в пользу того или иного препарата, – отметил он. – Примером может быть возраст пациентов. Чем шире возрастной диапазон назначения, тем больше возможностей у дженериков расширить свое

присутствие в педиатрической практике, в лечении ювенильной глаукомы, врожденной глаукомы. Еще одним нюансом, по его словам, является такое показание, как вторичная глаукома. «Не у всех генерических препаратов она прописана отдельной строкой, – подчеркнул Александр Брежнев. – Но у препаратов компании «Ядран», о которых сегодня шла речь, это показание имеется, что позволяет более широко их применять в клинической практике, учитывая развитие ряда направлений.

Присутствующие на симпозиуме врачи отметили особую актуальность поднятой на нем темы, а также высокий уровень организации мероприятия. Живой интерес врачей вызвал сам формат симпозиума, включающий дискуссии и обмен личным практическим опытом. Все это позволило врачам получить не только новые знания, касающиеся лечения глаукомы, но и новый инструмент оценки препаратов при подборе противоглаукомной терапии.



Ирина Широкова, «Ремедиум»

Тромбоцитопении у больных COVID-19: роль фондапаринукса и сукцинатов в улучшении исходов (обмен опытом)

Н.Ю. Семиголовский^{1,2✉}, semigolovski@yandex.ru, В.А. Ратников^{1,2}, И.С. Симулис^{2,3}, А.В. Светликов^{1,2}, Л.Г. Ермолаева¹, Д.С. Салыгина², М.С. Данилов^{2,3}, С.Н. Семиголовский⁴, А.А. Горохов¹, М.С. Мазуренко¹

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

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

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ Научно-исследовательский лечебный центр «Деома», Многопрофильная клиника имени Н.И. Пирогова; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, д. 49–51

Резюме

Как известно, заболевание новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19 сопровождается коагулопатией, для лечения которой и профилактики тромбозов у госпитализированных пациентов используются гепарины, способные вызывать развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2-го типа (ГИТ), осложняющейся парадоксальными тромбозами. Описано и немалое количество случаев внезапных тромбозов после вакцинации препаратами производства фирм Pfizer, Moderna и Oxford–AstraZeneca, которые были обусловлены вакциноиндуцированной иммунной тромбоцитической тромбоцитопенией и так называемым спонтанным ГИТ-синдромом. Анализ историй болезни госпитализированных больных COVID-19 (суммарно 3 455 человек), в большинстве получающих гепарины, показал 8-кратное увеличение частоты выраженной тромбоцитопении в сравнении с больными доковидного периода, причем примерно 25% случаев выраженной тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) можно отнести к проявлению ГИТ. Использование разработанных нами в доковидный период оригинального Правила экспресс-диагностики ГИТ (принцип «100–5–100») и оригинального Алгоритма ведения пациентов с ГИТ (включает переход на введение фондапаринукса и применение сукцинатсодержащих препаратов), как показало ранее проведенное исследование, позволило снизить частоту тяжелых тромбоцитических осложнений гепаринотерапии и достоверно улучшить результаты лечения неинфекционных пациентов. Эти правило и алгоритм были применены у больных НКИ начиная с 2021 г. Использование названных принципов отчасти объясняет снижение госпитальной летальности почти в 3 раза в 2021 г. по сравнению с 2020 г. (с 18,0% до 6,7%). Возрастной состав больных в сравниваемые годы (2020 и 2021) существенно не различался ($p > 0,1$). Такая положительная динамика летальности совпадает с ростом использования в стационаре фондапаринукса и препаратов янтарной кислоты в лечении этих пациентов. Таким образом, применение описанных правил и алгоритма в лечении пациентов с НКИ COVID-19 повышает эффективность лечения и снижает госпитальную летальность.

Ключевые слова: COVID-19, гепарин, низкомолекулярные гепарины, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, фондапаринукс, госпитальная летальность, сукцинатсодержащие препараты

Для цитирования: Семиголовский Н.Ю., Ратников В.А., Симулис И.С., Светликов А.В., Ермолаева Л.Г., Салыгина Д.С., Данилов М.С., Семиголовский С.Н., Горохов А.А., Мазуренко М.С. Тромбоцитопении у больных COVID-19: роль фондапаринукса и сукцинатов в улучшении исходов (обмен опытом). *Медицинский совет*. 2024;18(23):20–26. <https://doi.org/10.21518/ms2024-557>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombocytopenia in COVID-19 patients: The role of fondaparinux and succinates in improving outcomes (exchange of experience)

Nikita Yu. Semigolovskii^{1,2✉}, semigolovski@yandex.ru, Viacheslav A. Ratnikov^{1,2}, Iona S. Simutis^{2,3}, Alexei V. Svetlikov^{1,2}, Larisa G. Ermolaeva¹, Darya S. Salygina², Mark S. Danilov^{2,3}, Savva N. Semigolovskii⁴, Andrey A. Gorokhov¹, Maria S. Mazurenko¹

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

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

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁴ Scientific Research Medical Center “Deoma”, Multidisciplinary Clinic named after N.I. Pirogov; 49–51, Bolshoy Ave., Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199178, Russia

Abstract

As is known, the new coronavirus infection (NCI) COVID-19 is accompanied by coagulopathy, for the treatment of which heparins are widely used that can cause heparin-induced thrombocytopenia type 2 (HIT), complicated by paradoxical thrombosis. A considerable number of cases of sudden thrombosis after vaccination with Pfizer, Moderna, and Oxford–AstraZeneca vaccines was also described, caused by vaccine-induced “spontaneous HIT syndrome”. An analysis of the medical histories of hospitalized COVID-19 patients

(a total of 3,455), showed an 8-fold increase in the frequency of severe thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/l$), compared with patients of the pre-Covid period, and approximately 25% of them can be attributed to the manifestation of HIT. The use of the original Rule of express HIT-diagnostics in the pre-Covid period ("100–5–100") and the original Algorithm for HIT-treatment (includes the transition to the use of Fondaparinux and succinate-containing drugs), as shown by an earlier our study, made it possible to reduce the frequency of severe thrombotic complications and significantly improve the results of treatment in non-infectious patients. These Rule and Algorithm have been applied in patients with NCI since 2021. The use of these principles partly explains the 3-times decrease of in-hospital mortality in 2021, compared with 2020 (from 18.0% to 6.7%), that coincides with an increase in the use of Fondaparinux and succinate-containing preparations in hospital. Thus, the application of the described Rule and Algorithm in the treatment of patients with NCI COVID-19 increases the effectiveness of treatment and reduces hospital mortality.

Keywords: COVID-19, heparin, low molecular weight heparins, heparin-induced thrombocytopenia, fondaparinux, hospital mortality, succinate-containing drugs

For citation: Semigolovskii NYu, Ratnikov VA, Simutis IS, Svetlikov AV, Ermolaeva LG, Salygina DS, Danilov MS, Semigolovskii SN, Gorokhov AA, Mazurenko MS. Thrombocytopenia in COVID-19 patients: The role of fondaparinux and succinates in improving outcomes (exchange of experience). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-557>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хорошо известно, что коагулопатия ассоциирована с высоким риском неблагоприятных исходов при COVID-19. Она характеризуется активацией системы свертывания крови, что проявляется, в частности, заметным повышением уровня D-димера в крови. При этом количество тромбоцитов снижается, и тромбоцитопения с уровнем менее 150 тыс/мкл выявляется у 70–95% больных [1, 2].

Кроме того, как указывается во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ версии 11, у больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19 часто находят артериальный и венозный тромбозы [3]. Согласно рекомендациям, назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) считается показанным как минимум в профилактических дозах ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ). Далее цитировались результаты исследований АТТАСС, ACTIV-4a и REMAP-CAP у госпитализированных больных, которые не находились в блоке интенсивной терапии и не получали высокопоточную оксигенотерапию, вентиляцию легких или инотропную/вазопрессорную поддержку, в соответствии с которыми именно «высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от исходного уровня D-димера». Сходные рекомендации по гепаринотерапии содержат и зарубежные источники [4, 5].

Ввиду столь массового применения гепаринов не исключается более частое развитие опасных осложнений антикоагулянтного лечения – гепарин-индуцированных парадоксальных тромбозов на фоне иммунной тромбоцитопении. С ее наиболее опасной формой, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) 2-го типа, связаны характерные артериальные и венозные тромбозы и высокая летальность. При этом, как выяснилось, немалое количество случаев внезапных тромбозов после вакцинации препаратами производства фирм Pfizer, Moderna и Oxford–AstraZeneca было обусловлено вакциноиндуцированной иммунной тромбоцитарной тромбоцитопенией и так называемым спонтанным

ГИТ-синдромом у лиц, даже не получавших гепаринотерапии [6–9]. Частота выявления ГИТ у больных COVID-19 при этом, по данным обзоров и метаанализов, колеблется от 1,2% до 8,2% (в группе особо тяжело больных) [10, 11].

Действительно, ГИТ 2-го типа (далее – ГИТ), развивающаяся на фоне применения как НФГ, так и НМГ, является одним из особо опасных видов лекарственной тромбоцитопении, поскольку в 30–50% случаев она осложняется парадоксальными тромбозами, что было доказано в доковидный период [12–15]. Как оказалось, ГИТ может сопровождаться летальностью на уровне 20–30% [12, 16].

При этом диагностика ГИТ затруднена труднодоступностью и дороговизной определения специфических ГИТ-антител, а также усложненностью и невысокой специфичностью существующих шкал риска для ее прогнозирования. Основываясь на данных литературы и собственном опыте (3-летний анализ распространенности и исходов ГИТ на материале многопрофильного стационара в 2013–2015 гг.) [17, 18], нами было разработано упрощенное Правило диагностики ГИТ (принцип «100–5–100») и Алгоритм ведения таких больных с использованием фондапаринукса [19–20].

Было показано, что применение правила и алгоритма позволило снизить частоту тяжелых осложнений гепаринотерапии и достоверно улучшить результаты лечения хирургических пациентов в доковидный период [21]. Представляло интерес использовать эти принципы в лечении ГИТ и ее осложнений у госпитализированных больных НКИ COVID-19, практически в 100% получающих гепарины, а также проследить динамику исходов до и после их применения.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

В 2020 и 2021 гг. в стационар Северо-Западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова (СЗОНКЦ) поступило, соответственно, 501 и 2 954 пациента с НКИ COVID-19, все в тяжелом и среднетяжелом состоянии. Наличие НКИ было подтверждено у них методом полимеразной цепной реакции (с использованием тест-систем «Синтол ОТ-ПЦР PB-SARS-CoV2» российского производства). По базе данных стационара (2020–2021 гг.) проанализированы истории болезни пациентов с выраженной

тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$), отвечающие Правилу диагностики ГИТ. Были прослежены и исходы лечения, включавшего применение правила и алгоритма начиная с 2021 г. Проведено также сравнение названных 2 лет по фармакологическому обеспечению стационара препаратами антикоагулянтного и антигипоксического действия (фондапаринукс, сукцинатсодержащие препараты – Реамберин, Ремаксол, Цитофлавин).

ВНЕДРЕНИЕ ФОНДАПАРИНУКСА В ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ИСХОДОВ

В 2020 г. в отделениях реанимации и интенсивной терапии пациентов с COVID-19 было пролечено 425 больных, из них умерло 90 (21,2%). Общая летальность госпитализированных больных COVID-19 составила 18,0%. В 2021 г. в этих отделениях реанимации пролечено 569 больных, из них умерло 198 (34,8%). В целом по больнице летальность больных НКИ составила 6,7% (табл. 1).

Таким образом, в 2021 г. в сравнении с 2020 г. при росте летальности больных НКИ в отделениях реанимации имело место снижение общей летальности по больнице с 18,0% до 6,7%. При этом возрастной состав больных в сравниваемые годы существенно не различался ($p > 0,1$; табл. 2).

● **Таблица 1.** Летальность госпитализированных и реанимационных больных COVID-19 в 2020–2021 гг. (%)

● **Table 1.** Mortality of COVID-19 patients admitted to hospitals and intensive care units, 2020–2021 (%)

Летальность пациентов	2020	2021
среди госпитализированных	18,0	6,7
среди реанимационных	21,2	34,8

● **Таблица 2.** Распределение госпитализированных больных COVID-19 по возрасту в 2020 и 2021 гг.

● **Table 2.** Age distribution of COVID-19 patients admitted to hospitals, 2020–2021

Возраст	2020		2021	
	Количество больных	%	Количество больных	%
до 29	6	1,2	61	3,1
от 30 до 39	28	5,6	230	7,8
от 40 до 49	74	14,8	398	13,5
от 50 до 59	116	23,2	592	20,0
от 60	277	55,3	1 664	56,3
Всего	501	100,0	2 954	100,0

● **Таблица 3.** Распределение и летальность больных COVID-19 с вероятной ГИТ в 2020 и 2021 гг.

● **Table 3.** Distribution and mortality of COVID-19 patients with potential heparin induced thrombocytopenia (HIT), 2020–2021

Пациенты с вероятной ГИТ	2020	2021
среди госпитализированных	52	227
умерло	33	72
летальность	63,5%	31,7%

На основании приведенных сведений можно сделать выводы о почти 3-кратном снижении общей летальности больных НКИ в стационаре в 2021 г. по сравнению с 2020 г. (с 18,0 до 6,7%) при практически неизменном возрастном составе больных в сравниваемые периоды.

Анализ пула госпитализированных больных COVID-19, в большинстве получающих гепарины, показал 8-кратное увеличение частоты выраженной тромбоцитопении в сравнении с больными доковидного периода, причем анализ историй болезни показал, что 25% случаев тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) можно отнести к проявлению ГИТ [наши неопубликованные данные].

Летальность при этом достигала 60%, если не использовался, в частности, алгоритм лечения (отмечены тромбоэмболия легочной артерии, инфаркты сердца и мозга, ишемии конечностей и др.) [22].

В табл. 3 приведены данные о распределении больных COVID-19 с возможной ГИТ и исходах 2020–2021 гг. Как видно, в 2020 г. больных НКИ с вероятной ГИТ среди госпитализированных насчитывалось при ретроспективной оценке 52 человека, 33 из которых скончались (летальность – 63,5%). В 2021 г. из 227 пациентов с предположительной ГИТ умерло 72 (летальность – 31,7%). Налицо 2-кратное снижение с началом использования Алгоритма лечения ГИТ и Правил диагностики ГИТ.

Ранее мы уже публиковали описание клинического случая успешного использования фондапаринукса в драматической ситуации у пациента старческого возраста с развившейся в постковидном периоде ГИТ, препятствующей имплантации водителя ритма по поводу полной атриовентрикулярной блокады [23].

Любопытно при этом, что если среди основных причин смерти реанимационных больных многопрофильного стационара до начала пандемии COVID-19 тромбоэмболия ветвей легочной артерии достигала 33,7% [24], то, по материалам аутопсий больных НКИ в нашем стационаре [неопубликованные данные], как отмечалось и в доступной литературе, распространенность тромботических поражений легких той или иной степени выраженности при COVID-19 стала практически всеобъемлющей.

Показательно также, что, по данным аптеки стационара за 2020–2022 гг., в динамике отмечалось неуклонное нарастание применения фондапаринукса в эти годы – от 180 доз препарата в 2020 г. до 470 в 2021 г. и 835 в 2022 г., когда еще продолжалось лечение пациентов с НКИ (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес к прогностической значимости тромбоцитопении и ГИТ особенно вырос в период пандемии COVID-19, когда выяснилось, что она сама по себе является независимым прогностическим фактором летального исхода, а частота ГИТ при НКИ, как указывалось в разных исследованиях, колеблется в 10 раз – от 0,8% до 8,2% [10, 11].

Примечательно, что виднейший канадский специалист в области изучения ГИТ Теодор Варкентин (Т.Е. Warkentin) нашел у COVID-19 и ГИТ больше сходств, чем различий (табл. 5) [25].

● **Таблица 4.** Динамика расходования препаратов антикоагулянтного и антигипоксического действия в стационаре в 2020–2021 гг.

● **Table 4.** Trends in hospital consumption of anticoagulants and antihypoxic drugs, 2020–2021

Препараты	2020	2021
Арикстра, шприцы	180	40
Фондапаринукс, шприцы	–	470
Реамберин, флаконы	2 281	3 597
Ремаксол, флаконы	2 118	2 664
Цитофлавин, ампулы	6 830	8 127
Цитофлавин, таблетки	2 600	10 882

Негепариновый антикоагулянт пентасакхарид фондапаринукс (с 2021 г. – одноименный отечественный препарат) наиболее доступен в нашей стране среди средств, используемых при ГИТ, а вероятность развития ГИТ при первичном его использовании описывается как крайне низкая, имеются лишь единичные описания таких случаев [26, 27].

Большинством исследователей признано, что фондапаринукс является эффективным и безопасным препаратом выбора при развитии ГИТ [28–31]. Препарат повышает способность антитромбина инактивировать фактор Ха. Он не связывается и не взаимодействует с другими белками плазмы крови. Фондапаринукс выводится в основном в неизмененном виде с мочой (до 80%) и имеет период полувыведения от 15 до 17 ч (до 21 ч у пожилых

пациентов). Равновесные уровни в плазме достигаются после трети или четверти однократной суточной дозы¹.

Контролировать действие препарата в ходе терапии не требуется, что создает большое преимущество над другими антикоагулянтными средствами и исключает сомнения, высказывавшиеся Т.Е. Warkentin [32]. Тем более что проведенные исследования выявили минимальную перекрестную активность фондапаринукса с ГИТ-антителами [33, 34].

По данным М. Kang и et al. [29], фондапаринукс проявил сходную с аргатробаном и данапароидом (общепризнанными антикоагулянтами для лечения ГИТ) эффективность и безопасность у пациентов с подозрением на ГИТ.

Все это создает препарату преимущества как в плане эффективности, так и экономичности его применения [35, 36]. Фондапаринукс, вводимый подкожно, как выяснилось, не уступает внутривенно вводимому НФГ даже при начальном лечении тромбоэмболии легочной артерии. Он показан при остром коронарном синдроме и венозных тромбоэмболических осложнениях [37]. Препарат не оказывает влияния на уровень протромбина и активированное частичное тромбопластиновое время. Гайдлайны кардиоторакальных хирургов США уже с 2012 г. [38] предусматривают введение фондапаринукса даже беременным женщинам при отсутствии данапароида, поскольку этот препарат не проникает через плаценту.

Неслучайно применение принципов использования негепариновых антикоагулянтов во избежание развития

¹ Arixtra (fondaparinux sodium) injection. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021345s0101bl.pdf.

● **Таблица 5.** Сходства и различия ГИТ и COVID-19 [25]

● **Table 5.** Similarities and differences between HIT and COVID-19 [28]

Параметр	COVID-19	ГИТ
сходства		
Риск ухудшения	1–5% (?) инфицированных	1–5% получающих гепарины
Высокая частота тромбозов	~40–50% пациентов ОРИТ	~40–50% всех ГИТ
Тяжесть тромбозов	выше в ОРИТ, чем в палате	чаще там, где сильнее тромбоцитопения
Венозные/артериальные	чаще венозные тромбозы	чаще венозные тромбозы
Иерархия артериальных тромбозов	ОНМК > ОИМ > конечности	конечности > ОНМК > ОИМ
Редкие тромбозы	да (тромбоз венозного синуса головного мозга, мезентериальный тромбоз, венозный и артериальный)	да (сосуды надпочечников, тромбоз венозного синуса головного мозга и артериальный)
Активация эндотелия	да	да
Нейтрофилия	да	да
Активация лейкоцитов	да	да
различия		
Выраженная тромбоцитопения	нет (чаще незначительная), умеренная и выраженная встречаются у некоторых с фатальным COVID-19	да (падение уровня тромбоцитов >50% у ~90% больных ГИТ; средний уровень 60–70 × 10 ⁹ /л)
Пулмональный тромбоз <i>in situ</i>	часто	нечасто
Картина респираторного дистресс-синдрома	часто	нет
Маркеры риска тромбоза	нет определенных маркеров	ГИТ-антитела
Консенсус по тромбопрофилактике и лечению	нет консенсуса по дозам антикоагулянтов	обычно рекомендуются терапевтические дозы антикоагулянтов (даже в отсутствие подтвержденного тромбоза)

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

ГИТ, по крайней мере у больных с тромбоцитопенией при COVID-19, нашло отражение в рекомендациях Министерства здравоохранения РФ и методических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» [39] начиная с 2020 г.

В нашем стационаре, в частности, отмечен также и рост использования в 2021 г., по сравнению с 2020 г., суцинатсодержащих растворов (Реамберин, Ремаксол, Цитофлавин), обладающих антигипоксическим эффектом и корригирующих COVID-19-ассоциированную эндотелиальную дисфункцию (табл. 4) [40–43].

Мы отдаем себе отчет в том, что основным и несомненным вкладом в улучшение исходов терапии стало в первую очередь накопление опыта лечения и более широкое использование специфической терапии (Артлегиа, Эфлейра, Актэма, Илсира), а также избирательное применение различных видов искусственной и вспомогательной вентиляции легких. Определенное значение имело и благоприятное мутирование вируса COVID-19 в динамике, как и рост количества привитых пациентов. Вместе с тем очевидна и роль осведомленности врачей стационара с проблемой ГИТ и путями ее решения.

Выводы

Помимо множества известных факторов, положительно повлиять на исходы COVID-19 в 2021 г. (снижение госпитальной летальности почти в 3 раза) могло и применение оригинальных Правила диагностики ГИТ и Алгоритма ведения больных с предполагаемой ГИТ на фоне всеобщей гепаринотерапии. Алгоритм включает своевременный переход на использование негепаринового антикоагулянта (фондапаринукс) и суцинатсодержащих антигипоксических средств, обладающих свойством эндотелиопротекции. Именно более широкое использование негепаринового антикоагулянта способно предотвратить тромбозы, не провоцируя развитие фатальной ГИТ.

При развитии тромбоцитопении на фоне гепаринотерапии целесообразно активное и широкое использование иммуноглобулинов на ГИТ-антитела, а в их отсутствие – применение оригинального Правила диагностики ГИТ («100–5–100») с переходом на использование фондапаринукса как эффективного и доступного альтернативного антикоагулянта.

Поступила / Received 23.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2024

Принята в печать / Accepted 25.11.2024

Список литературы / References

- Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. The complicated relationships of heparin-induced thrombocytopenia and platelet factor 4 antibodies with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(4):547–558. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13582>.
- Lingamaneni P, Gonakoti S, Moturi K, Vohra I, Zia M. Heparin-Induced Thrombocytopenia in COVID-19. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620944091. <https://doi.org/10.1177/2324709620944091>.
- Авдеев СН, Адамьян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. М.: 2021. 225 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf.
- Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, management and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *JAMA*. 2020;324(24):2548–2549. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23422>.
- Baigent C, Windecker S, Andreini D, Arbelo E, Barbato E, Bartorelli AL et al. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 – care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1059–1103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab697>.
- Warkentin TE, Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2021;204:40–51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.018>.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092–2101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>.
- Cattaneo M. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome associated with viral vector COVID-19 vaccines. *Eur J Intern Med*. 2021;89:22–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.031>.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>.
- Uprasert N, Tangcheewinsirikul N, Rojnuckarin P, Patell R, Zwicker JJ, Chiasakul T. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2021;5(21):4521–4534. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005314>.
- Rostami M, Mansouritorgabeh H. Significance of heparin induced thrombocytopenia (HIT) in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;56(2):241–252. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02827-5>.
- Бокерия ЛА, Чичерин ИИ. *Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы)*. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2007. 96 с. Режим доступа: <https://e.lanbook.com/book/102450>.
- Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2005;127(2 Suppl.):35S–45S. https://doi.org/10.1378/chest.127.2_suppl.35S.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1286–1292. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104263441704>.
- Енисеева ЕС, Власук ТП. Острый стент-тромбоз у больного с гепарининдуцированной тромбоцитопенией. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;120(5):130–131. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qzviwh>.
- Eniseeva ES, Vlasuk TP. Acute stent-thrombosis in patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;120(5):130–131. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/qzviwh>.
- LaMuraglia GM, Houbballah R, Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient. *J Vasc Surg*. 2012;55(2):562–570. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.082>.
- Семиголовский НЮ, Семиголовский СН, Сапегин АА. Гепарин-индуцированные тромбоцитопении в практике анестезиолога-реаниматолога. *Эфферентная терапия*. 2014;20(1):26–27. Режим доступа: https://anesth.ru/materials_baltik.pdf.
- Семиголовский НЮ, Семиголовский СН. Реанимационные осложнения гепарин-индуцированной тромбоцитопении. 3-летний анализ в многопрофильном стационаре. В: Захарченко МП, Курочка ВК, Алексанин СС, Майстренко НА, Панов ВП, Рембовский ВР и др. (ред.). *Факторы риска, популяционное (индивидуальное) здоровье в гигиенической донозологической диагностике: материалы 15-й Евразийской научной конференции «Донология» – 2020*. СПб.; 2020. С. 441–443. Режим доступа: <https://donosology.narod.ru/files/Dono-2020.pdf>.
- Semigolovskii N, Semigolovskii S. Heparin-induced thrombocytopenia in multidisciplinary hospital: the original diagnostic "Rule" and new treatment algorithm is able to reduce mortality rate: a 3-year observation study. *Surg Gastroenterol Oncol*. 2018;23(Suppl. 1):S186–S187. Available at: <http://endocenter.ru/docs/IASGO.pdf>.
- Семиголовский НЮ, Вавилова ТВ, Кашченко ВА, Семиголовский СН, Сапегин АА. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов с венозными тромбозными осложнениями. Клинические наблюдения и обзор литературы. *Медицинский совет*. 2018;5(5):110–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-5-110-116>.
- Semigolovskii NY, Vavilova TV, Kashchenko VA, Semigolovskii SN, Sapegin AA. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with venous thromboembolic complications – clinical cases and review of the literature. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;5(5):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-5-110-116>.
- Семиголовский НЮ, Кашченко ВА, Семиголовский СН. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у реанимационных пациентов. Оригинальные «Правило» диагностики и новый Алгоритм лечения способны снизить летальность. В: *Актуальные вопросы совершенствования*

- анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации: сборник тезисов XVII Съезда Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Санкт-Петербург, 28–30 сентября 2018 г. СПб.: Человек и его здоровье; 2018. С. 210–211. Режим доступа: <https://elibrary.ru/yxzdrp>.
22. Семиголовский НЮ, Семиголовский СН, Левчук АЛ, Дрыгин АН, Боткина АА. Особенности лечения коагулопатий при COVID-19 с использованием опыта доковидного лечения гепарининдуцированной тромбоцитопении. В: Мазурова ВИ, Трофимов ЕА (ред.). *Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 22–23 апреля 2022 г.* СПб.; 2022. С. 185. Режим доступа: https://cub_bucket.hb.bizmrg.com/content/27abb630960311ecacf03cecf05ce10/files/ewcw2998qp.pdf.
 23. Семиголовский НЮ, Мазуренко СО, Семиголовский СН, Шабалина МО. Случай успешного лечения полной атриовентрикулярной блокады, осложненной внезапной аритмической смертью, у больного старческого возраста с тромбоцитопенией в постковидном периоде. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):103–120. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-103-120>. Semigolovskii NY, Mazurenko SO, Semigolovskii SN, Shabalina MO. A case of successful treatment of complete atrioventricular block complicated by sudden arrhythmic death in an elderly patient with post COVID-19 thrombocytopenia. *Atherothrombosis*. 2021;11(2):103–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-103-120>.
 24. Мазуренко МС, Семиголовский НЮ, Мазуренко СО, Иванов ИГ, Ермолаева ЛГ. Место пневмонии в оценке причин смерти пациентов отделений реанимации до начала пандемии COVID-19. В: Мазурова ВИ, Трофимов ЕА (ред.). *Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 22–23 апреля 2022 г.* СПб.; 2022. С. 120. Режим доступа: https://cub_bucket.hb.bizmrg.com/content/27abb630960311ecacf03cecf05ce10/files/ewcw2998qp.pdf.
 25. Warkentin TE, Kaatz S. COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thromb Res*. 2020;196:38–51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.017>.
 26. Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, Armitage JO. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;91(5):437–441. <https://doi.org/10.1111/ejh.12179>.
 27. Warkentin TE. Fondaparinux: does it cause HIT? Can it treat HIT? *Expert Rev Hematol*. 2010;3(5):567–581. <https://doi.org/10.1586/ehm.10.54>.
 28. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Dohmen PM, Brachmann J et al. Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – findings from the GerHIT multi-centre registry study. *Thromb Res*. 2014;134(1):29–35. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.029>.
 29. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015;125(6):924–929. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-599498>.
 30. Barilla D, Martinelli GL, Cotroneo A, Romano A, Iacopino P. Thrombosis due to Heparin-induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery: is Fondaparinux an Effective Treatment? *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2016;4(3):240–245. <https://doi.org/10.4172/2329-9517.1000240>.
 31. Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, de Greef R. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(Suppl. 2):1–9. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241002-00001>.
 32. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(1):49–60. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398381>.
 33. Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood*. 2005;105(1):139–144. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-2010>.
 34. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, Sheppard JA, Moore JC, Eriksson BI et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood*. 2005;106(12):3791–3796. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-1938>.
 35. Gordoia A, Posnett J, Borris L, Bossuyt P, Jönsson B, Levy E, de Pouvoirville G. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost*. 2003;1(10):2167–2174. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00396.x>.
 36. Sullivan SD, Kwong L, Nutescu E. Cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing hip fracture surgery. *Value Health*. 2006;9(2):68–76. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2006.00085.x>.
 37. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1695–1702. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035451>.
 38. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl.):e495S–e530S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2303>.
 39. Авдеев СН, Андреев АА, Арсентьев ЛВ, Афончиков ВС, Афуков ИИ, Белкин АА и др. *Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: методические рекомендации*. 2020. 186 с. Режим доступа: https://edu.gosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/11_05_2020/Metrekhi_FAR.pdf.
 40. Симутис ИС, Бояринов ГА, Юрьев МЮ, Петровский ДС, Коваленко АЛ, Сапожников КВ. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. *Общая реаниматология*. 2021;17(3):50–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-50-64>. Simutis IS, Boyarinov GA, Yuriev MYu, Petrovsky DS, Kovalenko AL, Sapozhnikov KV. Meglumine Sodium Succinate to Correct COVID-19-Associated Coagulopathy: the Feasibility Study. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2021;17(3):50–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-50-64>.
 41. Коротаев АС, Ратников ВА, Симутис ИС, Бояринов ГА, Сапегин АА, Гайковская ЛБ и др. Поражение эндотелия при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции (COVID-19) как мотив выбора инфузионной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;6(3):83–90. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202206183>.
 42. Korotaev AS, Ratnikov VA, Simutis IS, Boyarinov GA, Sapegin AA, Gaikovaya LB et al. Endothelial injury in severe COVID-19 as a reason for infusion therapy choice. *Anesthesiology i Reanimatologiya / Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;6(3):83–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202206183>.
 43. Симутис ИС, Ратников ВА, Щеглов АН, Николаева ОВ, Бояринов ГА, Сапегин АА и др. Системный воспалительный ответ и опосредованная COVID-19 эндотелиальная дисфункция – общие пути решения. *Терапевтический архив*. 2023;95(6):487–493. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.6.202232>. Simutis IS, Ratnikov VA, Scheglov AN, Nikolaeva OV, Boyarinov GA, Sapegin AA et al. Potential for infusion correction of COVID-19-associated endotheliopathy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(6):487–493. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.6.202232>.
 44. Николаева ОВ, Симутис ИС, Ратников ВА, Бояринов ГА, Сапегин АА, Гайковская ЛБ и др. Потенциал инфузионной терапии в коррекции COVID-19-ассоциированной эндотелиопатии. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(2). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32532>. Nikolaeva OV, Simutis IS, Ratnikov VA, Boyarinov GA, Sapegin AA, Gaykovaya LB et al. The potential of fluid therapy in the correction of COVID-19-associated endotheliopathy. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(2). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32532>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Ю. Семиголовский

Написание текста – Н.Ю. Семиголовский, С.Н. Семиголовский, Л.Г. Ермолаева

Сбор и обработка материала – М.С. Данилов, Д.С. Салыгина, С.Н. Семиголовский, А.А. Горехов, М.С. Мазуренко

Обзор литературы – Н.Ю. Семиголовский, С.Н. Семиголовский

Анализ материала – И.С. Симутис, Н.Ю. Семиголовский

Редактирование – И.С. Симутис, А.В. Светликов, В.А. Ратников

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Ю. Семиголовский, И.С. Симутис

Contribution of authors:

Concept of the article – Nikita Yu. Semigolovskii

Text development – Nikita Yu. Semigolovskii, Savva N. Semigolovskii, Larisa G. Ermolaeva

Collection and processing of material – Mark S. Danilov, Darya S. Salygina, Savva N. Semigolovskii, Andrey A. Gorokhov, Maria S. Mazurenko

Literature review – Nikita Yu. Semigolovskii, Savva N. Semigolovskii

Material analysis – Ionas S. Simutis, Nikita Yu. Semigolovskii

Editing – Ionas S. Simutis, Alexei V. Svetlikov, Viacheslav A. Ratnikov

Approval of the final version of the article – Nikita Yu. Semigolovskii, Ionas S. Simutis

Информация об авторах:

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог, кардиолог, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач отделения реанимации и интенсивной терапии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovskii@yandex.ru

Ратников Вячеслав Альбертович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – медицинский директор, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; профессор Научно-клинического образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-9645-8408>; dr.ratnikov@mail.ru

Симулис Ионас Стасис, д.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>; simutis@mail.ru

Светликов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; заведующий отделением сосудистой хирургии имени Т. Топпера, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8652-8778>; asvetlikov@mail.ru

Ермолаева Лариса Геннадьевна, к.м.н., врач-терапевт, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-5040-6768>; larerm@mail.ru

Салыгина Дарья Сергеевна, старший ординатор отделения реанимации и интенсивной терапии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; ds.salygina@mail.ru

Данилов Марк Самуилович, к.м.н., анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 44; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; markdani@yandex.ru

Семиголовский Савва Никитович, врач-хирург, сосудистый хирург, Научно-исследовательский лечебный центр «Деома», Многопрофильная клиника имени Н.И. Пирогова; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, д. 49–51; <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>; ssirkfrik@mail.ru

Горохов Андрей Александрович, студент лечебного факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0009-0000-4539-7249>; st075990@student.spbu.ru

Мазуренко Мария Сергеевна, студентка лечебного факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-2402-829X>; mazurenko.maria@inbox.ru

Information about the authors:

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Cardiologist, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Doctor of the Department of Resuscitation and Intensive Care, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovskii@yandex.ru

Viacheslav A. Ratnikov, Dr. Sci. (Med.), Deputy General Director – Medical Director, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; Professor of the Scientific and Clinical Educational Center "Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine" of the Institute of High Medical Technologies, Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9645-8408>; dr.ratnikov@mail.ru

Jonas S. Simutis, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., Saint Petersburg, 194291, Russia; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V.L. Vanevsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>; simutis@mail.ru

Alexei V. Svetlikov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Head of the Department of Vascular Surgery named after T. Topper, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8652-8778>; asvetlikov@mail.ru

Larisa G. Ermolaeva, Cand. Sci. (Med.), General Practitioner, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5040-6768>; larerm@mail.ru

Darya S. Salygina, Senior Resident of the Department of Resuscitation and Intensive Care, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; ds.salygina@mail.ru

Mark S. Danilov, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Resuscitation and Intensive Care, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V.L. Vanevsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; markdani@yandex.ru

Savva N. Semigolovskii, Surgeon, Vascular Surgeon, Scientific Research Medical Center "Deoma", Multidisciplinary Clinic named after N.I. Pirogov; 49–51, Bolshoy Ave., Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199178, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>; ssirkfrik@mail.ru

Andrey A. Gorokhov, Student of the Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-4539-7249>; st075990@student.spbu.ru

Maria S. Mazurenko, Student of the Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2402-829X>; mazurenko.maria@inbox.ru

Кардиореабилитация с телемедицинским сопровождением: контролируемое когортное клиническое исследование

И.Е. Мишина^{1,2}, Е.В. Берёзина¹, К.А. Блинова^{1✉}, xenny7@yandex.ru, А.С. Парфенов¹, О.В. Лебедева³, О.В. Хорошилова³, А.А. Гудухин², М.В. Жабурина¹, Ю.В. Довгалак¹

¹ Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

² Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

³ Кардиологический диспансер; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 22

Резюме

Введение. При традиционном методе кардиореабилитации (КР) рекомендуется продолжение физических тренировок в домашних условиях, но многие пациенты не выполняют данные назначения, и эффективность программы реабилитации снижается. Благодаря применению телемедицинских технологий врач может удаленно контролировать состояние пациента, обеспечивая безопасность, эффективность проведения тренировок.

Цель. Апробировать способ организации телемедицинского сопровождения КР пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Материалы и методы. При проведении исследования 27 пациентам проводилась КР с телемедицинским сопровождением, а 26 – традиционно. Для оценки эффективности применения телемедицинских технологий в КР проводилась оценка результатов теста с шестиминутной ходьбой под контролем электрокардиограммы с помощью телемедицинской системы «Аккордикс» (ООО «Нейрософт», г. Иваново) до начала программы реабилитации и после нее.

Результаты. После окончания КР в группе пациентов с телемедицинским сопровождением при проведении теста с шестиминутной ходьбой были выявлены достоверные показатели прироста пройденной дистанции по сравнению с результатами пациентов контрольной группы (72 [52; 99,5] м vs 45 [0,75; 51] м; $p < 0,05$), восстановления толерантности к физической нагрузке (отношение пройденной дистанции к должной 15 [11,5; 18,5]% vs 3 [-1,75; 8,75]%; $p < 0,05$), а также увеличения времени нахождения пульса в тренировочном коридоре (15% vs 0,04%; $p < 0,05$). Также у пациентов группы телемедицинской КР количество тренировок было значимо больше (14,5 [12,5; 17] vs 8,5 [4,5; 11,5]; $p < 0,05$).

Выводы. Представленный способ проведения КР с использованием телемедицинских технологий показал большую эффективность по сравнению с традиционным подходом. Регистрируемые при помощи ЭКГ изменения анализируются телемедицинской системой, обеспечивая контроль и безопасность физической нагрузки. Пациенту использование телемедицинских технологий позволяет уменьшить страх повторного инфаркта миокарда и повысить приверженность к КР.

Ключевые слова: телемедицинские технологии, тест с шестиминутной ходьбой, физические тренировки, ЭКГ-контроль, инфаркт миокарда

Благодарности. Исследование было проведено в рамках выполнения государственного задания для ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ «Дистанционный кардиомониторинг в медицинской реабилитации» (SLFW-2024-0022), номер государственного учета в ЕГИСУ НИОКТР 124031100012-3.

Для цитирования: Мишина ИЕ, Берёзина ЕВ, Блинова КА, Парфенов АС, Лебедева ОВ, Хорошилова ОВ, Гудухин АА, Жабурина МВ, Довгалак ЮВ. Кардиореабилитация с телемедицинским сопровождением: контролируемое когортное клиническое исследование. *Медицинский совет.* 2024;18(23):27–34. <https://doi.org/10.21518/ms2024-474>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Telemedicine-assisted cardiac rehabilitation: A controlled cohort clinical trial

Irina E. Mishina^{1,2}, Elena V. Berezina¹, Ksenia A. Blinova^{1✉}, xenny7@yandex.ru, Alexander S. Parfenov¹, Olga V. Lebedeva³, Olga V. Khoroshilova³, Anton A. Gudukhin², Maria V. Zhaburina¹, Yuri V. Dovgaluk¹

¹ Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

² Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

³ Cardiology Dispensary; 22, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Abstract

Introduction. The traditional method of cardiac rehabilitation (CR) recommends continuing physical training at home, but many patients do not follow these instructions and the effectiveness of the rehabilitation program decreases. Thanks to the use of telemedicine technologies, the doctor can remotely monitor the patient's condition, ensuring the safety and effectiveness of training.

Aim. To test the method of organizing telemedicine support for CR of patients who have suffered a myocardial infarction.

Materials and methods. During the study, 27 patients underwent CR with telemedicine support, and 26 patients underwent traditional CR. To assess the effectiveness of using telemedicine technologies in CR, the results of the six-minute walk test under the control of an electrocardiogram were assessed using the Accordix telemedicine system (Neurosoft LLC, Ivanovo) before and after the rehabilitation program.

Results. After the end of the CR, in the group of patients with telemedicine support, during the six-minute walk test, reliable indicators of an increase in the distance covered were revealed compared to the results of patients in the control group (72 [52; 99.5] m vs. 45 [0.75; 51] m, $p < 0.05$), restoration of tolerance to physical activity (the ratio of the distance covered to the expected 15 [11.5; 18.5]% vs. 3 [-1.75; 8.75]%, $p < 0.05$), as well as an increase in the time the pulse stays in the training corridor (15% vs. 0.04%, $p < 0.05$). Also, in patients in the telemedicine CR group, the number of workouts was significantly higher (14.5 [12.5; 17] vs. 8.5 [4.5; 11.5], $p < 0.05$).

Conclusion. The presented method of conducting CR using telemedicine technologies has shown greater efficiency compared to the traditional approach. Changes recorded using ECG are analyzed by the telemedicine system, ensuring control and safety of physical activity. The use of telemedicine technologies allows the patient to reduce the fear of repeated myocardial infarction and increase adherence to CR.

Keywords: telemedicine technologies, six-minute walk test, physical training, ECG monitoring, myocardial infarction

Acknowledgments. This study was conducted within the framework of the state assignment for the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ivanovo State Medical University "Remote Cardiac Monitoring in Medical Rehabilitation" (SLFW-2024-0022), state registration number in the Unified State Register of Scientific and Technical Work 124031100012-3.

For citation: Mishina IE, Berezina EV, Blinova KA, Parfenov AS, Lebedeva OV, Khoroshilova OV, Gudukhin AA, Zhaburina MV, Dovgaluk YuV. Telemedicine-assisted cardiac rehabilitation: A controlled cohort clinical trial. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):27–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-474>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кардиологическая реабилитация (КР) за последние десятилетия превратилась в многопрофильное вмешательство, которое включает применение физических упражнений, психосоциальное консультирование, образовательную программу и немедикаментозную модификацию факторов риска. Основное предназначение КР – профилактика дальнейших сердечно-сосудистых событий и возвращение пациента к прежним социальным ролям и обязанностям [1, 2]. Участие в КР снижает смертность пациентов от всех причин на 32–35% [3, 4], смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – на 26%, количество госпитализаций – на 23% [4, 5], улучшает прогноз [6] и качество жизни [7] и получило рекомендации класса IA в международных руководствах по лечению пациентов после перенесенных инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и операций на коронарных сосудах [8, 9].

Традиционная КР представляет собой исторически обоснованный подход к восстановлению привычного образа жизни пациентов с ССЗ [10]. При постоянном контакте с врачом пациент получает эмоциональную поддержку, комплексную оценку физического состояния и мгновенную обратную связь о своем состоянии [11]. Такой подход поощряет активное участие пациента в процессе лечения и способствует большей приверженности к участию в программе реабилитации в условиях стационара [12, 13].

В настоящее время широко применяется традиционная методика КР: при поступлении в отделение медицинской реабилитации пациенту подбирают оптимальную физическую нагрузку путем проведения ежедневных физических тренировок под контролем пульса или электрокардиограммы (ЭКГ) [14]. Врач-кардиолог или специалист

по лечебной физкультуре контролирует тренировочный процесс в режиме реального времени. Обычно продолжительность данного этапа составляет от 2 до 3 нед. в условиях круглосуточного или дневного стационара, за которые пациента обучают способам контроля самочувствия и интенсивности физической нагрузки.

После прохождения курса реабилитации пациенту даются рекомендации продолжать физические тренировки в домашних условиях [15]. В амбулаторно-поликлинических условиях он наблюдается врачом-кардиологом в плановом порядке или при появлении жалоб. Но без постоянной поддержки и наблюдения врача большинство пациентов прекращают тренировки, а при их нерегулярном проведении или отсутствии эффективность программы КР снижается [16].

КР с применением телемедицинских технологий является альтернативой кардиореабилитации, проводимой на базе реабилитационного центра. При ее проведении один или несколько модулей программы КР осуществляются в амбулаторных условиях с использованием носимых устройств и удаленной связи между членами мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДПК) и пациентом.

КР с применением телемедицинских технологий представляет собой инновационный способ лечения, который позволяет врачу удаленно контролировать состояние здоровья пациента. В ранее описанных методиках проведения телереабилитации [17, 18] применялось дорогостоящее громоздкое оборудование (например, в системе SAPHIRE применялся велоэргометр с сенсорным экраном и беспроводными датчиками для регистрации ЭКГ, артериального давления и артериальной сатурации). В других исследованиях контроль жизненно важных параметров пациента (ЭКГ) происходил в покое [19], что

ограничивало возможность получить данные о состоянии здоровья пациента в режиме реального времени. Предлагаемый способ КР экономически доступен и прост в использовании, а также позволяет проводить ЭКГ-мониторинг во время проведения теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) и физических тренировок с регистрацией ишемии миокарда на ранних стадиях. Для пациента данный способ снижает необходимость частых посещений медицинского учреждения, что экономит время и снижает расходы, связанные с поездками на повторные приемы. Использование телемедицинских технологий позволяет расширять сферу услуг КР без увеличения нагрузки на медицинский персонал или использования дополнительных ресурсов [20, 21].

Интеграция традиционных подходов и удаленного мониторинга может оптимизировать результаты проводимого лечения для пациентов, сочетая преимущества традиционной реабилитации с удобством телемедицины.

Целью настоящего исследования являлась апробация способа организации телемедицинского сопровождения КР пациентов, перенесших острый коронарный синдром [22].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было выполнено контролируемое (сравнительное) когортное клиническое исследование, в которое были включены 53 пациента, перенесшие острый инфаркт миокарда (ИМ). Спустя 4–6 нед. после начала заболевания пациенты поступали на третий этап медицинской реабилитации, который проводился в условиях отделения дневного стационара ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иваново.

При поступлении в отделение КР всем пациентам было выполнено обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, а также выполнены оценка параметров тела (рост, вес, расчет индекса массы тела), контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня артериального давления (АД), уточнение наличия сопутствующей патологии терапевтического профиля. Также проводилось анкетирование по вопросам готовности к прохождению КР с применением телемедицинских технологий.

Всем обследованным до назначения программ физической реабилитации был проведен ТШХ под контролем электрокардиограммы с помощью официально зарегистрированной телемедицинской системы «Аккордикс» (ООО «Нейрософт», г. Иваново), которая в режиме реального времени обеспечивает дистанционный мониторинг и запись физиологических параметров в состоянии покоя и при физической нагрузке. ТШХ также проводился при завершении обучающего курса КР (промежуточный результат для определения коридора тренировочного пульса) и через 4 нед. после его окончания. Также все пациенты вели дневник для регистрации физических тренировок.

По результатам обследования и анкетирования были отобраны пациенты исследуемой группы, имеющие показания, а также готовые пройти программу КР с телемедицинским сопровождением (27 чел., 50,9%).

Предложенная программа телемедицинского сопровождения КР заключается в следующем: пациентам исследуемой группы при поступлении в амбулаторное отделение медицинской реабилитации проводились аэробные тренировки с использованием телемедицинской системы, лечебная физкультура, немедикаментозная коррекция модифицируемых факторов риска, консультации психолога в течение 14 дней. Перед началом программы реабилитации и перед выпиской осуществлялось нагрузочное тестирование, по результатам которого подбирался тренировочный пульс для проведения физических тренировок в течение 4 нед. в амбулаторных условиях. Данные пациентов передавались в телемедицинский центр, где при очной консультации врача-кардиолога назначался индивидуальный курс КР с учетом параметров тренировочного пульса пациента, а контрольные точки нагрузки вносились в систему «Аккордикс». Для проведения домашних тренировок в соответствии с индивидуальной программой КР под контролем ЭКГ пациенту выдавалось оборудование, включающее блок кардиорегистратора с комплектом одноразовых электродов или с многоразовой электродной системой, выполненной в виде жилета с индивидуальной подгонкой места фиксации электродов. Телемедицинская система позволяла в режиме реального времени проводить анализ и автоматическую обработку сигналов ЭКГ в процессе проведения амбулаторных тренировок пациентом, контролировать достижение пациентом контрольных точек интенсивности физической нагрузки. Пациентов обучали проводить физические тренировки с контролем пульса в пределах тренировочного коридора, а также оценивать воспринимаемое напряжение в период физической активности по шкале Борга (от 6 до 20). Если пульс был ниже или выше указанных значений, пациент получал предупреждение (в виде вибрации аппарата и текстового сообщения) о том, что необходимо уменьшить нагрузку или немедленно прервать выполнение упражнений, что позволяло обеспечить безопасность физических тренировок и повысить их эффективность. Обучение оценке субъективных ощущений, чувства физического стресса, усилий и усталости осуществлялось с целью выработки умения контролировать интенсивность выполняемой нагрузки в дальнейшем, без использования системы «Аккордикс». У врача была возможность контролировать реакцию сердечно-сосудистой системы при непосредственном проведении тренировок (синхронный режим) либо оценить изменения ЭКГ в удобное время (асинхронный режим). Также в процессе проведения тренировок проводилось информирование пациента о нежелательных реакциях. Через 4 нед. по завершении программы КР при помощи телемедицинских технологий для оценки ее эффективности проводилось нагрузочное тестирование.

Пациенты контрольной группы (26 чел., 49,1%) проходили стандартную программу КР в условиях амбулаторного реабилитационного отделения, также включающую лечебную физкультуру, программу контролируемой ходьбы, немедикаментозную коррекцию модифицируемых факторов риска, консультации психолога в течение 2 нед.

В дальнейшем пациентам давались рекомендации о продолжении физических тренировок с контролем индивидуально определенного тренировочного пульса без дальнейшего дистанционного сопровождения на протяжении 1 мес. Для корректного сравнения результатов исследования пациентам контрольной группы проводилось нагрузочное тестирование при помощи системы «Аккордикс».

Также при прохождении программы КР пациенты контрольной группы отмечали количество пройденных самостоятельно тренировок и время, затраченное на каждую из них. У пациентов группы вмешательства эту информацию можно было получить из протоколов телемедицинской системы.

Толерантность к физической нагрузке пациентов обеих групп оценивалась по процентному соотношению пройденной во время ТШХ дистанции к показателю должного (расчетного) значения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 12.0. Результаты представлены в виде сравнения абсолютных и относительных (%) величин. Для описания количественных признаков при их непараметрическом распределении рассчитывали медиану и интерквартильный размах (Ме [25%; 75%]). Для сравнения центральных тенденций использовали критерий Манна – Уитни (U-тест). Сравнение качественных параметров данных выполнялось путем составления таблиц сопряженности и расчета критерия согласия Пирсона χ^2 . Результаты статистических тестов принимались значимыми на уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты исследуемой и контрольной групп не отличались по возрасту ($64,04 \pm 8,2$ vs $61,46 \pm 11,1$ года), в обеих группах преобладали мужчины (23 чел. (85,1%) vs 25 чел. (96,2%)). По величине индекса массы тела (ИМТ) у пациентов, выбравших КР при помощи телемедицинских технологий, достоверно чаще встречалось ожирение (13 чел. (48%) vs 7 чел. (28%); $p < 0,05$).

Пациенты, отдавшие предпочтение программе КР при помощи телемедицинских технологий, чаще жили в районном городе или селе (24 чел. (88,9%) vs 14 чел. (53,8%); $p < 0,05$), а пациенты, выбравшие традиционную форму прохождения КР, чаще жили в непосредственной близости от реабилитационного центра (11,1% и 46,2% соответственно; $p < 0,05$).

Медиана исходных результатов ТШХ, полученная до начала программ КР, была достоверно меньше у пациентов исследуемой группы (356 [325; 427] м) против контрольной группы (390 [337; 411] м) ($p < 0,05$). После окончания программы у пациентов, сделавших выбор в пользу КР с применением телемедицинских технологий, выявлено достоверное увеличение пройденной дистанции с 356 [325; 427] м до 448 [378; 517,5] м ($p < 0,05$). Прирост дистанции, пройденной во время ТШХ пациентами исследуемой группы, являлся статистически значимым по сравнению с данными пациентов контрольной группы (72 [52; 99,5] м vs 45 [0,75; 51] м; $p < 0,05$) (рис. 1), что, по

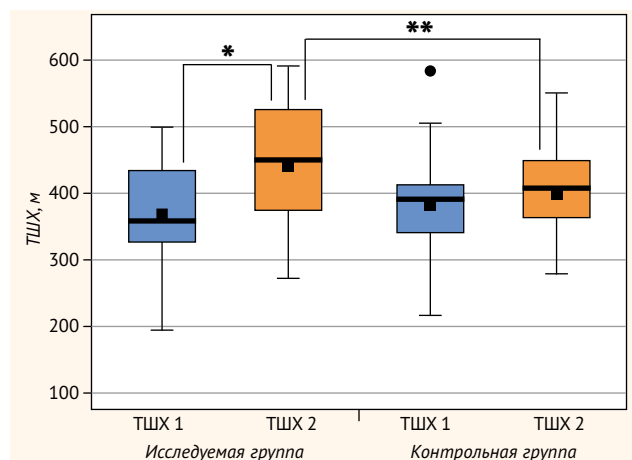
данным V. Gremeaux et al. [23], является также клинически значимым результатом.

Повышение толерантности к физической нагрузке пациентов основной группы приблизило их к показателю должного (расчетного) значения дистанции, пройденной во время ТШХ, значимо больше пациентов группы контроля (15 [11,5; 18,5]% vs 3 [-1,75; 8,75]%; $p < 0,05$) (рис. 2).

По результатам ТШХ в начале программы КР и после ее окончания у пациентов группы вмешательства было

● **Рисунок 1.** Значения дистанции, пройденной во время теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), у пациентов исследуемой и контрольной групп до начала программы (ТШХ 1) и после ее окончания (ТШХ 2)

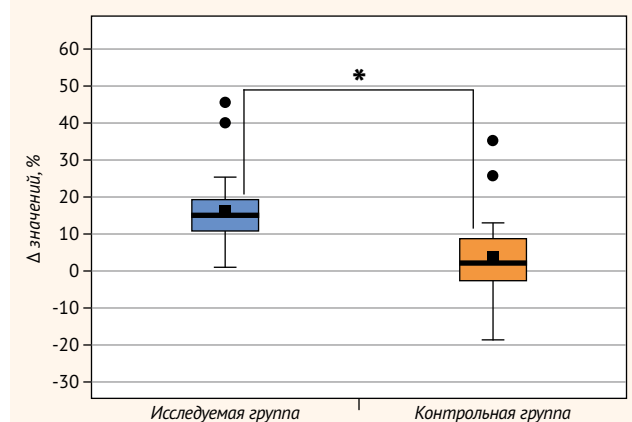
● **Figure 1.** Values of the distance covered in the 6-minute walk test (6MWT) in patients of the study group and the control group before starting (6MWT 1) and after completion of (6MWT 2) the program



Примечание. Статистическая значимость различий: * – значения дистанции, пройденной во время ТШХ, у пациентов исследуемой группы в начале и в конце программы КР, $p < 0,05$; ** – значения дистанции, пройденной во время ТШХ, у пациентов исследуемой и контрольной групп в конце программы КР, $p < 0,05$.

● **Рисунок 2.** Разница значений пройденной во время теста с шестиминутной ходьбой дистанции по отношению к должной до начала программы и после ее окончания у пациентов исследуемой и контрольной групп

● **Figure 2.** Difference in the values of the distance covered in the 6-minute walk test with respect to the reference distance before starting and after completion of the program in patients of the study group and the control group



Примечание. Статистическая значимость различий: * – разницы значений пройденной во время ТШХ дистанции по отношению к должной в начале и в конце программы КР, $p < 0,05$.

выявлено увеличение времени удержания пульса в тренировочном коридоре, что подчеркивает результативность обучающего компонента телемедицинской системы «Аккордикс» (таблица).

Медиана значений удержания ЧСС в зоне тренировочного коридора во время физической нагрузки у пациентов, проходивших КР с телемедицинским сопровождением, составила 87,2% [67,7; 100] при среднем темпе 81,6 [65,3; 94,7] шагов в минуту, что говорит о высокой эффективности проводимых тренировок.

При этом во время повторной ТШХ в группе ЧСС-контролируемых тренировок прирост времени нахождения пульса в зоне тренировочного коридора составил 15% и оказался достоверно выше по сравнению с группой контроля, где этот показатель составил 0,04% ($p < 0,05$), что подтверждает повышение способности пациентов основной группы самостоятельно поддерживать физическую нагрузку на заданном тренировочном уровне.

За все время проведения тренировок у пациентов исследуемой группы 2 раза были выявлены единичные желудочковые экстрасистолы, которые были зарегистрированы при помощи ЭКГ и не потребовали врачебного вмешательства. У пациентов контрольной группы жалоб при проведении физических тренировок не было.

Медиана количества тренировок у пациентов, проходящих КР по традиционной методике, составила 8,5 [4,5; 11,5], тогда как у пациентов группы телемедицинской КР она составила 14,5 [12,5; 17] ($p < 0,05$), что доказывает влияние дистанционного контроля врача на повышение приверженности пациентов к проведению физических упражнений. Значимых отличий во времени проведения тренировок у пациентов обеих групп обнаружено не было (исследуемая группа 32 [23,5; 36,5] мин, контрольная группа 25 [15,5; 30] мин).

ОБСУЖДЕНИЕ

Физические тренировки доказанно способствуют увеличению функциональных возможностей организма и являются одним из основных компонентов КР. При этом основной задачей, стоящей перед специалистом, составляющим индивидуальную программу физической реабилитации, является подбор не только эффективной, но и безопасной для пациента физической нагрузки, которая не вызовет нежелательных кардиособытий. В представленном сравнительном клиническом исследовании была протестирована модель КР с применением телемедицинских технологий, которая позволяет проводить

ЭКГ-контролируемые тренировки в домашних условиях. Врач-кардиолог имеет возможность удаленно в режиме реального времени наблюдать и контролировать проведение тренировки, а пациент обучается самоконтролю ее эффективности и безопасности. Это особенно актуально для пациентов, которые склонны переоценивать свои физические возможности, забывая о перенесенном заболевании [24, 25].

Кроме того, предложенный способ имеет еще ряд преимуществ. В исследовании N. Serves et al. [25] показано, что пациенты после ИМ не всегда готовы к продолжению тренировок и сохранению физической активности в домашних условиях. Поэтому дистанционное сопровождение (в режиме онлайн и офлайн) при помощи системы «Аккордикс» обеспечивает контроль физической активности пациентов и может способствовать изменению их образа жизни в дальнейшем, повышая мотивацию к продолжению регулярных безопасных физических нагрузок [26, 27]. Это подтверждает систематический обзор, выполненный R.J. Thomas et al. [28], где рассматриваются преимущества и недостатки проведения КР при синхронной и асинхронной коммуникации. Термин «асинхронная коммуникация» авторы относят к модели КР, в которой пациент и врач общаются в запланированное время, а физические упражнения пациент выполняет самостоятельно. Данный подход часто технологически проще и позволяет пациенту планировать тренировки в удобное время. Однако он не позволяет пациенту получить обратную связь и контроль за выполнением тренировки в режиме реального времени. При «синхронной коммуникации» общение и физические тренировки происходят в реальном времени, когда пациент активно выполняет упражнения. Данная модель обычно более трудоемкая и дорогостоящая, требует от пациента проведения тренировки в доступное для врача время. Но она обеспечивает пациенту чувство безопасности благодаря постоянному контролю в режиме реального времени во время тренировок, а также способствует повышению приверженности к КР. Предложенный способ КР [22] может проводиться в синхронном и асинхронном режимах, позволяя пациенту и врачу выбрать наиболее удобный вариант проведения медицинской реабилитации, сочетая их преимущества.

Представленный способ относится к гибридной форме проведения КР [29, 30], так как первоначально обучение и тренировки пациентов проводились на базе реабилитационного центра, а затем данные передавались врачам телемедицинского отдела. По данным B. Heindl et al. [31], гибридная форма способствует повышению

● **Таблица.** Время удержания частоты сердечных сокращений при проведении теста с шестиминутной ходьбой у обследованных пациентов

● **Table.** Heart rate maintenance time in the 6-minute walk test in the examined patients

Регистрируемые параметры		Исследуемая группа (n = 27) Me [25%; 75%]	Контрольная группа (n = 26) Me [25%; 75%]
Время удержания ЧСС при проведении ТШХ в тренировочном коридоре (% от времени проведения)	до начала программы КР	56,1 [38,5; 86]	60,5 [39,1; 90,5]
	после окончания программы КР	80 [54,3; 100]*	64 [45,5; 92,6]

Примечание. Статистическая значимость различий: * – разницы значений времени удержания ЧСС в тренировочном коридоре до и после начала программы КР, $p < 0,05$.

приверженности пациентов к продолжению КР и менее экономически затратна по сравнению с традиционным способом.

Полученные результаты дают основание полагать, что данный способ проведения КР показывает большую эффективность по сравнению с традиционным ведением пациентов. Увеличение пройденной во время ТШХ дистанции у пациентов, проходивших курс КР с применением телемедицинских технологий, оказалось статистически значимым по сравнению с результатами у пациентов, принимавших участие в традиционной КР. Также пациенты в процессе тренировок научились лучше контролировать ЧСС в пределах тренировочного коридора.

ВЫВОДЫ

Представленный способ проведения КР при помощи телемедицинских технологий показал большую эффективность по сравнению с традиционным подходом в КР, что подтверждается статистически значимым увеличением дистанции ТШХ, достаточно быстрым и безопасным повышением толерантности к физической нагрузке.

Он дает возможность обучить пациента самоконтролю при проведении тренировок, делая их более эффективными. Врач и пациент могут выбрать удобный вариант программы КР – самостоятельное проведение тренировок пациентом или реализацию их с онлайн-контролем со стороны врача. Регистрируемые при помощи ЭКГ изменения анализируются телемедицинской системой, обеспечивая контроль и безопасность физической нагрузки, позволяя врачу при появлении нежелательных изменений на ЭКГ скорректировать ее в режиме реального времени. Пациенту использование телемедицинских технологий позволяет уменьшить страх повторного инфаркта миокарда и повысить приверженность к длительным программам КР, обеспечивая безопасность повышения интенсивности физической нагрузки на ранних этапах КР одновременно с обучением пациента контролю их интенсивности и переносимости, который в дальнейшем будет необходим в ходе продолжения физических тренировок без мониторинга ЭКГ.

Поступила / Received 30.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2024
Принята в печать / Accepted 21.10.2024

Список литературы / References

- Khadanga S, Savage P, Keteyian S, Yant B, Gaalema D, Ades P. Cardiac rehabilitation: the gateway for secondary prevention. *Heart*. 2024;heart-jnl-2023-323152. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323152>.
- Antoniou V, Kapreli E, Davos CH, Batalik L, Pepera G. Safety and long-term outcomes of remote cardiac rehabilitation in coronary heart disease patients: A systematic review. *Digit Health*. 2024;10:20552076241237661. <https://doi.org/10.1177/20552076241237661>.
- Eijlsvogels TMH, Maessen MFH, Bakker EA, Meindersma EP, van Gorp N, Pijnenburg N et al. Association of cardiac rehabilitation with all-cause mortality among patients with cardiovascular disease in the Netherlands. *Jama Netw Open*. 2020;3(7):e2011686. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11686>.
- Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence-based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(16):1756–1774. <https://doi.org/10.1177/2047487320905719>.
- Yant B, Kromer L, Savage PD, Khadanga S, Ades PA, Gaalema DE. Financial incentives and case management to improve cardiac rehabilitation participation among patients with lower socio-economic status: Rationale and protocol for a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2023;129:107174. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2023.107174>.
- Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler A, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2023;44(6):452–469. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac747>.
- Bauer TM, Yaser JM, Daramola T, Mansour AI, Ailawadi G, Pagani FD et al. Cardiac Rehabilitation Reduces 2-Year Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2023;116(5):1099–1105. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2023.05.044>.
- Economidou EC, Lianopoulou B, Soteriades S, Soteriades ES. Cardiac Rehabilitation Programs: Content, Effectiveness, Limitations, and Gaps in Knowledge. *Cardiol Rev*. 2024;32(2):157–161. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000492>.
- Барбараш ОЛ., Дупляков ДВ, Затеищikov ДА., Панченко ЕП, Шахнович РМ, Явлов 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, Zateyshchikov 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>.
- Ullah A, Kumar M, Sayyar M, Sapna F, John C, Memon S et al. Revolutionizing Cardiac Care: A Comprehensive Narrative Review of Cardiac Rehabilitation and the Evolution of Cardiovascular Medicine. *Cureus*. 2023;15(10):e46469. <https://doi.org/10.7759/cureus.46469>.
- Lakušić N, Sopek Merkaš I. Quo vadis cardiac rehabilitation; the role of comprehensive cardiac rehabilitation in modern cardiology. *World J Cardiol*. 2023;15(12):627–632. <https://doi.org/10.4330/wjcv15.i12.627>.
- Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3757. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.
- Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3757. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.
- 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/10.15829/1560-4071-2020-4103>.
- Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu, Novikova NA, Shakhnovich RM, Yakovlev AN et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>.
- Valkenet K, Bor P, Reijneveld E, Veenhof C, Dronkers J. Physical activity monitoring during hospital stay: a validation study. *Disabil Rehabil*. 2022;45(3):449–454. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2034995>.
- McDonagh STJ, Dalal H, Moore S, Clark CE, Dean SG, Jolly K et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10):CD007130. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007130.pub5>.
- Li Z, Guo K, Yang Y, Shuai Y, Fan R, Li Y et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for patients with coronary heart disease: a systematic review and evidence mapping study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2024;60(2):361–372. <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.23.08165-0>.
- Каменская ОВ, Логинова ИЮ, Климова АС, Таркова АР, Найдёнов РА, Кретов ЕИ, Ломиворотов ВВ. Телемедицинские системы в кардиореабилитации: обзор современных возможностей и перспективы применения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3365. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3365>.
- Kamenskaya OV, Loginova IYU, Klinkova AS, Tarkova AR, Naidenov RA, Kretov EI, Lomivorotov VV. Telehealth in cardiac rehabilitation: a review of current applications and future prospects for practical use. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3365. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3365>.

18. Кучинский ДЕ, Мельникова ПС. Телекардиореабилитация. Современные возможности и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(57):51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/oytwzc>. Kuchinsky DE, Melnikova PS. Telecardiorehabilitation. Modern possibilities and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(57):51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/oytwzc>.
19. Schon C, Felismino A, de Sá J, Corte R, Ribeiro T, Bruno S. Efficacy of early cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction: Randomized clinical trial protocol. *PLoS ONE*. 2024;19(1):e0296345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300855>.
20. Keteyian SJ, Ades PA, Beatty AL, Gavic-Ott A, Hines S, Lui K et al. A Review of the Design and Implementation of a Hybrid Cardiac Rehabilitation Program: AN EXPANDING OPPORTUNITY FOR OPTIMIZING CARDIOVASCULAR CARE. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2022;42(1):1–9. <https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000634>.
21. Suebkinorn O, Ramos JS, Grace SL, Gebremichael LG, Bulamu N, Pinero de Plaza MA et al. Effectiveness of alternative vs traditional exercises on cardiac rehabilitation program utilization in women with or at high risk of cardiovascular disease: a systematic review protocol. *JB I Evid Synth*. 2024;22(2):281–291. <https://doi.org/10.11124/IBIES-22-00394>.
22. Мишина ИЕ, Довгало ЮВ, Марковнин ВР, Березина ЕВ. *Способ телемедицинского сопровождения кардиореабилитации*. Патент RU 2798779 С1, 27.06.2023. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/fmnvew>.
23. Gremeaux V, Troisgros O, Benaïm S, Hannequin A, Laurent Y, Casillas JM, Benaïm C. Determining the minimal clinically important difference for the six-minute walk test and the 200-meter fast-walk test during cardiac rehabilitation program in coronary artery disease patients after acute coronary syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(4):611–619. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.11.023>.
24. Luijk A, Mortensen SR, Hamborg TG, Zangger G, Ahler JR, Christensen J et al. The effectiveness of digital health interventions for the maintenance of physical activity following cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Digit Health*. 2024;10:20552076241286641. <https://doi.org/10.1177/20552076241286641>.
25. Serves N, Pazart L, Gabriel D, Mourot L, Ecartot F. Adherence to rehabilitation and home exercise after myocardial infarction: a qualitative study of expectations, barriers and drivers. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2023;15(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13102-023-00714-3>.
26. Denton F, Waddell A, Kite C, Hesketh K, Atkinson L, Cocks M. et al. Remote maintenance cardiac rehabilitation (MAINTAIN): A protocol for a randomised feasibility study. *Digit Health*. 2023;9:20552076231152176. <https://doi.org/10.1177/20552076231152176>.
27. Owen O, O'Carroll V. The effectiveness of cardiac telerehabilitation in comparison to centre-based cardiac rehabilitation programmes: A literature review. *J Telemed Telecare*. 2024;30(4):631–646. <https://doi.org/10.1177/1357633X221085865>.
28. Thomas RJ, Petersen KE, Olson TP, Beatty AL, Ding R, Supervia M. Asynchronous and Synchronous Delivery Models for Home-Based Cardiac Rehabilitation: A scientific review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2021;41(6):407–412. <https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000656>.
29. Naessens S, Van Mechelen M, Bliek ED, Vorlat A, Cock LD, Hens W. Effectiveness of a hybrid cardiac rehabilitation program: a comparative study with standard supervised exercise training. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(Suppl. 1):zwae175.201. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae175.201>.
30. Racodon M, Vanhove P, Bolpaire R, Masso P, Porrovecchio A, Secq A. Is hybrid cardiac rehabilitation superior to traditional cardiac rehabilitation? *Acta Cardiol*. 2023;78(7):773–777. <https://doi.org/10.1080/00015385.2023.2215610>.
31. Heindl B, Ramirez L, Joseph L, Clarkson S, Thomas R, Bittner V. Hybrid cardiac rehabilitation – The state of the science and the way forward. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;70:175–182. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.12.004>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Е. Мишина, Берёзина Е.В.
 Концепция и дизайн исследования – И.Е. Мишина
 Написание текста – И.Е. Мишина, К.А. Блинова
 Сбор и обработка материала – О.В. Лебедева, О.В. Хорошилова, Ю.В. Довгало
 Обзор литературы – К.А. Блинова
 Анализ материала – Е.В. Берёзина, К.А. Блинова, М.В. Жабурина
 Статистическая обработка – Е.В. Берёзина, А.С. Парфенов, А.А. Гудухин
 Редактирование – И.Е. Мишина, К.А. Блинова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Е. Мишина

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina E. Mishina, Elena V. Berezina
 Study concept and design – Irina E. Mishina
 Text development – Irina E. Mishina, Ksenia A. Blinova
 Collection and processing of material – Olga V. Lebedeva, Olga V. Khoroshilova, Yuri V. Dovgaluk
 Literature review – Ksenia A. Blinova
 Material analysis – Elena V. Berezina, Ksenia A. Blinova, Maria V. Zhaburina
 Statistical processing – Elena V. Berezina, Alexander S. Parfenov, Anton A. Gudukhin
 Editing – Irina E. Mishina, Ksenia A. Blinova
 Approval of the final version of the article – Irina E. Mishina

Информация об авторах:

Мишина Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; первый заместитель директора Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-7659-8008>; mishina-irina@mail.ru
Берёзина Елена Владимировна, д.т.н., профессор, заведующая кафедрой физики, химии и математики, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-6958-0619>; elena_berezina@mail.ru
Блинова Ксения Александровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-2896-8764>; xenny7@yandex.ru
Парфенов Александр Сергеевич, к.т.н., доцент кафедры физики, химии и математики, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-5729-4121>; alsparf@gmail.com
Лебедева Ольга Владимировна, врач-кардиолог отделения профилактики и реабилитации, Кардиологический диспансер; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 22; <https://orcid.org/0009-0005-4754-3699>; ov_lebedeva@yandex.ru
Хорошилова Ольга Владимировна, врач-кардиолог поликлиники, Кардиологический диспансер; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 22; <https://orcid.org/0000-0003-0487-7697>; Kh.ow@yandex.ru

Гудухин Антон Александрович, к.м.н., заведующий ресурсным образовательным центром высоких медицинских технологий «Центр медицинских аккредитаций» Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-6169-2421>; esqulap72@mail.ru

Жабурин Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-4028-0708>; mari9065122928@mail.ru

Довгалюк Юрий Викторович, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-9099-400X>; yuriy.d@mail.ru

Information about the authors:

Irina E. Mishina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Cardiology and General Medical Practice, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; First Deputy Director of the Medical Institute, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7659-8008>; mishina-irina@mail.ru

Elena V. Berezina, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Physics, Chemistry and Mathematics, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6958-0619>; elena_berezina@mail.ru

Ksenia A. Blinova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2896-8764>; xenny7@yandex.ru

Alexander S. Parfenov, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor of the Department of Physics, Chemistry and Mathematics, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5729-4121>; alsparf@gmail.com

Olga V. Lebedeva, Cardiologist of the Department of Prevention and Rehabilitation, Cardiology Dispensary; 22, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-4754-3699>; ov_lebedeva@yandex.ru

Olga V. Khoroshilova, Cardiologist of the Polyclinic, Cardiology Dispensary; 22, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0487-7697>; Kh.ow@yandex.ru

Anton A. Gudukhin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Resource Educational Center of High Medical Technologies “Center for Medical Accreditations” of the Medical Institute, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6169-2421>; esqulap72@mail.ru

Maria V. Zhaburina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otolaryngology and Ophthalmology, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4028-0708>; mari9065122928@mail.ru

Yuri V. Dovgaluk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Cardiology and General Medical Practice, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9099-400X>; yuriy.d@mail.ru

Кардиоингибиторный вариант синкопе, индуцированный при проведении длительной пассивной ортостатической пробы

Ф.Х. Оракова^{1✉}, aila01@rambler.ru, А.Б. Хадзугов¹, И.К. Тхабисимова¹, М.М. Тхабисимова¹, Р.Х. Медалиева¹, Д.З. Мизова¹, М.М. Азиков¹, Д.М. Афаунова¹, А.Р. Ханиева¹, Ф.Т. Акежева², А.Т. Моллаева¹, Л.В. Лукожева¹

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

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

Резюме

У пациентов, страдающих рецидивирующими обмороками, после исключения других возможных причин, рекомендуется провести длительную пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест) для документирования вазовагальных расстройств. Кардиоингибиторный вариант подтверждается, если обморок возникает при наличии паузы на электрокардиограмме. Статья содержит два клинических примера развития обморока при длительном ортостазе. Пациенты поступили с жалобами на эпизоды синкопальных состояний в анамнезе. Длительная пассивная ортостатическая проба – это метод диагностики, позволяющий провести дифференциальную диагностику синкопальных состояний у пациентов. На этапе диагностического обследования обоим пациентам проведены компьютерная томография головы, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ и АД, электроэнцефалография. Все показатели лабораторно-инструментальных методов диагностики у пациентов были в пределах нормы. В целях последующей верификации диагноза назначено проведение длительной пассивной ортостатической пробы (тилт-тест) в отделении функциональной диагностики лечебно-диагностического центра. В обоих случаях пробы проведены по Вестминстерскому протоколу. В результате были индуцированы синкопальные состояния с развитием нейрорефлекторного обморока кардиоингибиторного типа с асистолией (1-й клинический случай) и развитием кардиоингибиторного варианта обморока без асистолии (2-й клинический случай), которые сопровождались судорожным синдромом. Таким образом, тилт-тест используется для создания продолжительного пассивного стресса, позволяющего выявить наличие автономных факторов, вызывающих нейрорефлекторные обмороки у пациентов. В продемонстрированных клинических примерах показаны варианты развития кардиоингибиторного типа обморока при проведении тилт-теста. Положительный результат определяется появлением клинических признаков пресинкопе или развитием обморока, вызванных снижением артериального давления и/или частоты сердечных сокращений. Проведение данной методики показано у пациентов с большой вероятностью положительного результата тилт-теста.

Ключевые слова: вазовагальные синкопе, тилт-тест, частота сердечных сокращений, кардиоингибиторный ответ, асистолия

Для цитирования: Оракова ФХ, Хадзугов АБ, Тхабисимова ИК, Тхабисимова ММ, Медалиева РХ, Мизова ДЗ, Азиков ММ, Афаунова ДМ, Ханиева АР, Акежева ФТ, Моллаева АТ, Лукожева ЛВ. Кардиоингибиторный вариант синкопе, индуцированный при проведении длительной пассивной ортостатической пробы. *Медицинский совет*. 2024;18(23):36–44. <https://doi.org/10.21518/ms2024-552>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardioinhibitory variant of syncope induced during a long-term passive orthostatic test

Fatima Kh. Orakova^{1✉}, aila01@mail.ru, Artur B. Khadzugov¹, Irina K. Tkhabisimova¹, Maryia M. Tkhabisimova¹, Rimma Kh. Medalieva¹, Dana Z. Mizova¹, Mukhamed M. Azikov¹, Darina M. Afaunova¹, Alina R. Khanieva¹, Farida T. Akezheva², Aida T. Mollaeva¹, Leyla V. Lukozheva¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia

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

Abstract

In patients suffering from recurrent syncope and after excluding other possible causes, it is recommended to conduct a long-term passive orthostatic test (tilt test) to document vasovagal disorders. The cardioinhibitory variant is confirmed if fainting occurs when there is a pause on the electrocardiogram. The article contains two clinical examples of the development of syncope with prolonged orthostasis. Patients reported a history of episodes of syncopal states. A long-term passive orthostatic test is a diagnostic method that allows differential diagnosis of syncopal conditions in patients. At the stage of diagnostic examination, both patients underwent computed tomography of the head, echocardiography, daily monitoring of ECG and blood

pressure, electroencephalography. All indicators of laboratory and instrumental diagnostic methods in patients were within the normal range. In order to further verify the diagnosis, a long-term passive orthostatic test (tilt test) was prescribed in the department of functional diagnostics of the medical diagnostic center. In both cases, the samples were conducted according to the Westminster Protocol. As a result, syncopal conditions were induced with the development of neuroreflective syncope of the cardioinhibitory type with asystole (1 clinical case) and the development of a cardioinhibitory variant of syncope without asystole (2 clinical case), which were accompanied by convulsive syndrome. Thus, tilt test is used to create prolonged passive stress, which allows to identify the presence of autonomous factors that cause neuroreflective fainting in patients. The demonstrated clinical examples show variants of the development of a cardioinhibitory type of syncope during a tilt test. A positive result is determined by the appearance of clinical signs of presyncope or the development of syncope caused by a decrease in blood pressure and / or heart rate. This technique is indicated in patients with a high probability of a positive tilt test result.

Keywords: vasovagal syncope, tilt test, heart rate, cardioinhibitory response, asystole

For citation: Orakova FH, Khadzugov AB, Tkhabisimova IK, Tkhabisimova MM, Medalieva RH, Mizova DZ, Azikov MM, Afaunova DM, Khanieva AR, Akezhova FT, Mollaeva AT, Lukozheva LV. Cardioinhibitory syncope induced during a long-term passive orthostatic test. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):36–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-552>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синкопальные состояния являются наиболее распространенным видом пароксизмальной утраты сознания. В этой категории наиболее часто встречаются нейрорефлекторные синкопальные состояния, в структуре которых преобладают вазовагальные обмороки. Они характеризуются внезапной кратковременной утратой сознания при длительном ортостазе [1, 2]. Предикторами развития обмороков могут быть психоэмоциональный стресс, болевые ощущения, некоторые медицинские процедуры. Специфическими проявлениями вазовагальных обмороков являются кратковременность обморока и самопроизвольное восстановление сознания. Большинство случаев вазовагальных синкопальных состояний проявляются у молодых людей, манифестация обморока встречается до 40 лет [3]. У молодых чаще, чем пожилых, имеются продромальные симптомы, предшествующие потере сознания. Вазовагальный обморок характеризуется преходящей потерей сознания. У пациентов, страдающих рецидивирующими обмороками, и после исключения других возможных причин, рекомендуется провести длительную пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест) для документирования вазовагальных расстройств [4–6]. По литературным данным, около 66% пациентов имеют положительные результаты тилт-теста [7, 8]. Распространенность кардиоингибирующих обмороков, вызванных проведением тилт-теста, колеблется от 4,3 до 19% среди пациентов, страдавших синкопальными состояниями в анамнезе [9–11].

Однако следует отметить, что эти данные основаны на различных группах пациентов, которые разнятся по возрасту, критериям включения и методам проведения тилт-теста. Свидетельство асистолического ответа при проведении тилт-теста является прогностическим признаком спонтанного асистолического обморока и считается маркером для идентификации пациентов, которые нуждаются в постановке имплантированных электрокардиостимуляторов. Кардиоингибиторный вариант подтверждается, если обморок возникает на фоне регистрации на ЭКГ паузы менее 3 сек без асистолии и с развитием асистолии – пауза более 3 сек [12–15].

Следовательно, тилт-тест представляет собой один из ключевых методов диагностики у пациентов с подозрением на рефлекторный обморок после начальной клинической оценки.

Положительные результаты тилт-теста классифицируются с учетом вариантов течения и в соответствии с системой классификации VASIS [16–18]. Проведение данной методики показано у пациентов с большой вероятностью положительного результата тилт-теста.

Проведение тилт-теста не считается обязательным для пациентов, у которых верифицирована причина синкопального состояния. Важно отметить, что не существует идеальных протоколов для проведения длительных пассивных ортостатических тестов, которые бы обеспечивали максимальную чувствительность и специфичность. Но при этом проведение длительной пассивной ортостатической пробы рекомендуется пациентам при дифференциальной диагностике рефлекторных обмороков, синдрома постуральной ортостатической гипотензии, психогенного псевдообморока [19, 20].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент Л. 19 лет 01.09.2023 поступил в терапевтическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Нальчика «Городская клиническая больница». Жалобы при поступлении на общую слабость после эпизода синкопального состояния.

Анамнез заболевания. Накануне пациент ночью не спал, т. к. находился на работе в ночную смену. После этого днем во время поездки в общественном транспорте почувствовал дурноту, общую слабость, возникло чувство жара, головокружение, потемнение в глазах, после чего потерял сознание. Со слов пациента, восстановление сознания произошло в течение 1 мин. Была вызвана бригада скорой помощи. По данным медицинской документации, кратковременная утрата сознания (около 1 мин) не сопровождалась развитием судорог, прикусом языка, непроизвольным нарушением функции тазовых органов. Пациент госпитализирован в клинику для обследования и лечения.

Анамнез жизни. Сопутствующих общесоматических заболеваний не отмечено. Перенесенные травмы, операции, вредные привычки отрицает. Эпидемиологический анамнез: туберкулез, вирусный гепатит, ВИЧ, венерические заболевания отрицает. Гемотрансфузии, инвазивные манипуляции не проводились. Аллергический анамнез: неотягощен. Наследственный анамнез: не отягощен.

Физикальная диагностика. Общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Нормостеническое телосложение. Физические недостатки и аномалии развития отсутствуют. Периферические лимфоузлы не увеличены. Со стороны соматических органов и систем без патологии.

Неврологический статус: сознание ясное, в пространстве и времени ориентирован адекватно, зрачковые реакции сохранены. Мышечный тонус не изменен, сила достаточная. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных знаков нет.

Предварительный диагноз. На основании жалоб и анамнеза заболевания (эпизод однократной утраты сознания, жалобы на общую слабость), данных физикального осмотра был выставлен предварительный диагноз «синкопальное состояние».

Временная шкала хронологии развития болезни и прогноз пациента Л. представлена на рис. 1.

Диагностические процедуры. Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи без патологии.

● **Рисунок 1.** Временная шкала диагностики пациента Л.: ключевые события и прогноз

● **Figure 1.** Diagnostic timeline: key events and prognosis in patient L.



Примечание. Блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям, разработанным международными организациями в области здравоохранения для клинических случаев).

По данным ЭКГ от 01.09.2023: синусовый ритм с ЧСС 60 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. ЭКГ без патологических изменений.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ от 05.09.2023: ритм синусовый с ЧСС от 46 до 82 уд/мин (среднесуточная ЧСС 61 уд/мин). Зарегистрирована единичная наджелудочковая эктопическая активность в виде одиночных предсердных экстрасистол – всего 15 комплексов. АВ-проведение в пределах нормы. Диагностически значимые паузы не выявлены. Динамика интервала QT в течение суток в пределах нормы. Ишемических изменений не выявлено.

Результаты эхокардиографии от 06.09.2023: камеры сердца не расширены. Миокард ЛЖ не утолщен. Локальных нарушений кинетики миокарда левого желудочка (ЛЖ) не выявлено. Глобальная сократимость сохранена (ФВ 66%). Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Стенки аорты не уплотнены, аортальный клапан состоит из 3 неизмененных полулуний. Нарушений кровотока не выявлено. Створки митрального клапана не изменены. Кинетика в норме. Регургитация приклапанная. Расчетное систолическое давление в ЛА не увеличено. Избытка жидкости в полости перикарда не выявлено. МПП истончена в средней трети, патологических потоков не выявлено. Данные без гемодинамически значимых изменений.

Дуплексное сканирование БЦА от 06.09.2023: магистральные артерии шеи проходимы, топография сонных артерий не изменена. Подключичные артерии проходимы. Внутренние яремные вены проходимы. Позвоночные артерии нормального диаметра, проходимы, ход непрямолинейный, без достоверных признаков экстравазальной компрессии. Линейные скорости кровотока позвоночных артерий в пределах допустимых значений. Кровоток в основной артерии достаточный. При ротационных пробах значимых изменений кровотока в основной артерии не происходит. Линейные скорости кровотока в интракраниальных артериях в пределах допустимых значений, без достоверной асимметрии. Индексы периферического сопротивления сосудов в пределах допустимых значений. Признаков венозной дисциркуляции не выявлено.

По данным электроэнцефалографии от 07.09.2023: умеренные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. Ирритация дизэнцефально-стволовых структур. Эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Проведено чреспищеводное электрофизиологическое исследование 12.09.2023: на фоне проведения программируемой электрокардиостимуляции с одним экстрастимулом, а также при проведении учащающей и сверхчастотной стимуляции 200, 400, 600 и 800 имп/мин нарушения ритма спровоцировать не удалось. Данные за синдром слабости синусового узла не выявлено.

По данным КТ головного мозга 14.09.2023: патологических образований, зон ишемии, участков кровоизлияния в веществе головного мозга не выявлено. Костных травматических и деструктивных изменений костей мозгового черепа не выявлено. Минимальное пристеночное утолщение слизистой оболочки в единичных клетках

решетчатого лабиринта, по латеральной стенке левой верхнечелюстной пазухи.

Результаты тилт-теста (аппарат Task Force Monitor, Австрия). Проба проведена по Вестминстерскому протоколу. Тест проводили утром 18.09.2023 на поворотном столе под углом наклона 60%. Регистрировались следующие показатели: продолжительность интервала R-R на ЭКГ, ЧСС, чувствительность спонтанного барорефлекса (БРЧ), систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД). Чувствительность спонтанного барорефлекса – это показатель, основанный на измерении степени variability интервалов R-R в зависимости от снижения или повышения артериального давления. В исходном состоянии: синусовый ритм, умеренная брадикардия с синусовой аритмией ЧСС 49–58 уд/мин, АД 105/62 мм рт. ст., БРЧ – 31,5 мс/мм рт. ст. На втором этапе тилт-теста (после перевода в ортостаз): ритм синусовый, ЧСС учащается до 76 уд/мин, АД 93/56 мм рт. ст., БРЧ в ортостазе – 8,2 мс/мм рт. ст. После наклона кровати пациент оставался клинически и гемодинамически стабильным до 16-й мин. На 16-й мин ортостаза пациент пожаловался на чувство жара, ЧСС снизилась до 56 уд/мин и развился эпизод синкопе. Особенности ЭКГ: зарегистрирована асистолия, продолжительностью 6,7 сек, АД не определялось. У пациента развился обморок на фоне асистолии с тоническим судорожным синдромом. Его немедленно перевели в горизонтальное положение. Продолжительность синкопе составила 23 сек, после чего сознание пациента восстановилось. ЧСС и АД вернулись к исходным значениям через 1,5–2 мин после восстановления сознания, сохранялась выраженная бледность. На 3-м этапе тилт-теста самочувствие пациента удовлетворительное. Заключение: тест положительный, индуцирован нейрорефлекторный обморок кардиоингибиторного типа с асистолией (тип 2В) и тоническим судорожным синдромом, как видно на *рис. 2*.

В горизонтальном положении средняя ЧСС 54 уд/мин, в вертикальном положении средняя ЧСС 76 уд/мин. Прирост ЧСС после перехода в вертикальное положение 41%. В горизонтальном положении среднее АД 93 и 56 мм рт. ст., в вертикальном положении среднее АД 105 и 62 мм рт. ст. Барорефлекторная чувствительность: 31,5 → 8,2 (мс/ммHg). Индекс барорефлекторной чувствительности в покое 0,64 (норма 0,38–0,78). На 16-й мин индуцирован синкопе на фоне асистолии 6,7 сек с тоническим судорожным синдромом.

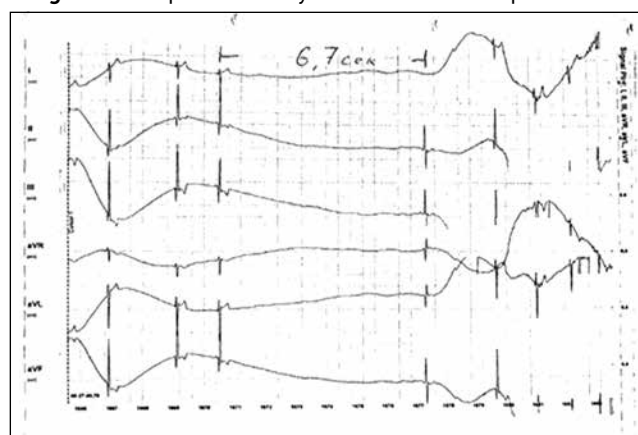
Заключение: тест положительный, индуцирован нейрорефлекторный обморок кардиоингибиторного типа с асистолией (тип 2В) и тоническим судорожным синдромом (*табл. 1*).

Клинический диагноз. Однократный нейрорефлекторный обморок кардиоингибиторного типа с асистолией и тоническим судорожным синдромом.

Рекомендации: первый этап коррекции у данного пациента включал обучение и модификацию образа жизни. При этом применялись следующие подходы: убеждение в доброкачественном характере состояния, обучение распознаванию триггеров и по возможности избеганию

● **Рисунок 2.** Фрагмент ЭКГ с асистолией пациента Л.

● **Figure 2.** The pattern of asystole on the ECG in patient L.



● **Таблица 1.** Протокол тилт-теста пациента Л.

● **Table 1.** Tilt-test record in patient L.

Время	Артериальное давление (мм рт. ст.)	Пульс	Примечание
Горизонтальное положение (I этап)			
1-я мин исследования	110/67	50	-
5-я мин исследования	107/62	49	-
10-я мин исследования	100/61	54	-
Вертикальное положение (II этап)			
1-я мин исследования	99/69	65	-
2-я мин исследования	96/66	64	-
3-я мин исследования	95/59	74	-
6-я мин исследования	115/75	79	-
9-я мин исследования	102/69	79	-
12-я мин исследования	96/65	81	-
15-я мин исследования	98/59	89	-
16-я мин исследования	94/50	72	-
16 мин и 30 сек исследования	72/37	56	-
16 мин и 45 сек исследования	-	-	асистолия
Горизонтальное положение (III этап)			
1-я мин исследования	138/71	98	-
3-я мин исследования	130/74	57	-
5-я мин исследования	122/76	52	-

провоцирующих триггеров и ситуаций, а также раннее выявление продромальных симптомов с целью купирования пресинкопального состояния. Также для снижения частоты рецидивов рекомендовано проведение тилт-тренировок, заключающихся в создании вынужденного вертикального положения тела в пространстве с постепенно

увеличивающимся периодом пребывания в вертикальном положении. Следующий этап лечения включает фармакотерапию, при отсутствии эффекта от вышеуказанных методов коррекции, в виде назначения флудрокортизона. Электрокардиостимуляция является эффективным методом, но не всегда она необходима. У пациентов с рефлекторными синкопе электрокардиостимуляция должна рассматриваться в последнюю очередь. Имплантация электрокардиостимуляторов может быть рассмотрена с целью снижения частоты рецидивов синкопе при выявлении асистолии во время тилт-теста у пациентов только в возрасте старше 40 лет. Имплантация электрокардиостимуляторов не показана в отсутствие верифицированного кардиоингибиторного рефлекторного ответа.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент С. 38 лет обратился в лечебно-диагностический центр г. Нальчика 11.12.2023 с жалобами на эпизоды пресинкопальных состояний и два эпизода кратковременной потери сознания.

Анамнез заболевания. Со слов пациента, данному состоянию предшествует головокружение, общая слабость. Считает себя больным с 22.11.2023, когда впервые случился обморок. Перед потерей сознания отмечал чувство жара, головокружение, потемнение в глазах. Повторный обморок зарегистрирован 30.11.2023. По словам пациента, потерял сознание утром, когда встал с кровати. Продолжительность утраты сознания составила около 30 сек. Со слов членов семьи, судорог и нарушений со стороны тазовых органов не было. До этого в анамнезе были жалобы на головокружение, потемнение в глазах, общую слабость, которые проходили самостоятельно. 30.11.2023 обратился в поликлинику к участковому терапевту. Пациенту было назначено лабораторно-диагностическое обследование.

Анамнез жизни. Сопутствующих общесоматических заболеваний в состоянии декомпенсации не отмечено. Перенесенные травмы, операции отрицает, курит в течение 10 лет. Эпидемиологический анамнез: туберкулез, вирусный гепатит, ВИЧ, венерические заболевания отрицает. Гемотрансфузии, инвазивные манипуляции не проводились. Аллергический анамнез: неотягощен. Наследственный анамнез: неотягощен.

Физикальная диагностика. Общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Нормостеническое телосложение. Физические недостатки и аномалии развития отсутствуют. Периферические лимфоузлы не увеличены. Со стороны соматических органов и систем без патологии.

Неврологический статус: сознание ясное, в пространстве и времени ориентирован адекватно, зрачковые реакции сохранены. Мышечный тонус не изменен, сила достаточная. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных знаков нет.

Предварительный диагноз. На основании жалоб и анамнеза заболевания (эпизоды синкопальных состояний в анамнезе, жалобы на общую слабость), данных физикального осмотра был выставлен предварительный

диагноз «синкопальное состояние». Временная шкала хронологии развития болезни и прогноз пациента С. представлена на рис. 3.

Диагностические процедуры. Пациенту было проведено обследование в городской поликлинике №1 г. Нальчика. Лабораторные показатели от 30.11.2023 (общий анализ крови, биохимические показатели крови, общий анализ мочи) в пределах нормы. По данным ЭКГ от 01.12.2023: синусовый ритм с ЧСС 76 уд/мин. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

По данным суточного мониторирования ЭКГ от 04.12.2023: на всем протяжении исследования ритм синусовый с ЧСС от 49 до 112 ударов в мин (среднесуточная ЧСС 77 уд/мин). Зарегистрирована единичная наджелудочковая эктопическая активность в виде одиночных предсердных экстрасистол (ЭС) – всего 79, парных – 2. Диагностически значимые паузы не выявлены. Диагностически значимой динамики сегмента ST не выявлено.

Результаты эхокардиографии от 06.12.2023: данные без гемодинамически значимых изменений. По данным электроэнцефалографии: эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Результаты тилт-теста (аппарат Task Force Monitor, Австрия). 18.12.2023 в отделении функциональной диагностики лечебно-диагностического центра г. Нальчика проведен тилт-тест. Проба проведена по Вестминстерскому протоколу. Исследование проводилось после предварительной подготовки пациента утром в 09.00 на поворотном столе под углом наклона 60%. Тест остановлен на 27-й мин в связи с провокацией синкопального состояния

● **Рисунок 3.** Временная шкала диагностики пациента С.: ключевые события и прогноз

● **Figure 3.** Diagnostic timeline: key events and prognosis in patient S.



у пациента, длительностью до 15 сек, сопровождаемого нарушением гемодинамических показателей (снижение АД до 60/35 мм рт. ст., снижение ЧСС до 37 уд/мин) и тоническим напряжением мышц нижних и верхних конечностей (прикус языка, непроизвольное мочеиспускание не отмечалось), как видно на *рис. 4*.

При переходе в горизонтальное положение и подъеме нижних конечностей отмечается восстановление гемодинамических показателей (АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 60 уд/мин). Восстановление самочувствия отмечает на 10-й мин (*табл. 2*).

Тест остановлен на 26-й мин. в связи с провокацией синкопального состояния у пациента длительностью до 15 сек. Восстановление самочувствия отмечает на 10-й мин. В горизонтальном положении средняя ЧСС 80 уд/мин, среднее АД 108/71 мм рт. ст. В вертикальном положении средняя ЧСС 91 уд/мин, среднее АД 112/74 мм рт. ст. Прирост ЧСС после перехода в вертикальное положение 13%.

Барорефлекторная чувствительность: 9,8→11,1 (мс/ммHg).

Заключение: тест положительный, индуцирован нейро-рефлекторный синкопе (тип 2А).

Клинический диагноз. Нейрорефлекторный обморок кардиоингибиторного типа без асистолии.

Рекомендации. Обучение и модификация образа жизни оказывают наибольший эффект в отношении снижения числа рецидивов синкопе. Пациенту проведено объяснение диагноза и разъяснения, касающиеся риска развития

рецидивов, тактики избегания триггеров и ситуаций. Проведено обучение физическим маневрам в виде изометрических физических маневров контрдавлением, а также рекомендовано проведение тилт-тренировок.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика проводилась со всеми заболеваниями, клиническим проявлением которых являются синкопальные состояния: эпилепсия, кардиогенный обморок, цереброваскулярные заболевания.

В ходе диагностического поиска был исключен кардиогенный характер обморока, т. к. характерным для него является развитие синкопе при физических нагрузках.

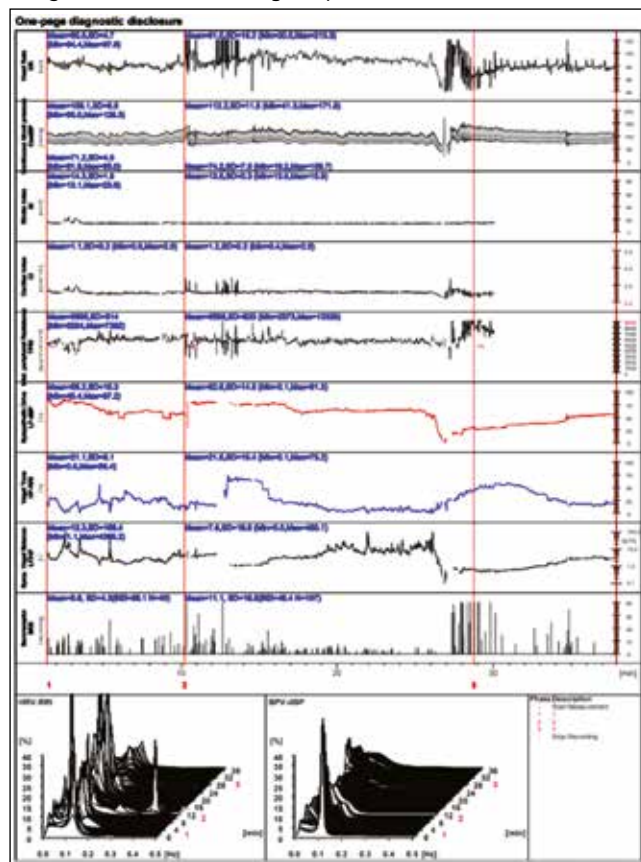
● **Таблица 2.** Протокол тилт-теста пациента С.

● **Table 2.** Tilt-test record in patient S.

Время	Артериальное давление (мм рт. ст.)	Пульс	Примечание
Горизонтальное положение (I этап)			
1-я мин исследования	113/75	84	-
5-я мин исследования	111/72	85	-
10-я мин исследования	111/73	82	-
Вертикальное положение (II этап)			
1-я мин исследования	119/82	86	-
2-я мин исследования	118/78	81	-
3-я мин исследования	116/72	82	-
6-я мин исследования	114/71	92	-
9-я мин исследования	114/74	86	-
12-я мин исследования	113/71	91	-
15-я мин исследования	112/76	82	-
18-я мин исследования	112/81	89	-
20-я мин исследования	114/76	87	-
21-я мин исследования	113/78	81	-
22-я мин исследования	112/72	83	-
25-я мин исследования	110/70	71	Общая слабость, дурнота
26-я мин исследования	60/35	37	Синкопе
Горизонтальное положение (III этап)			
1-я мин исследования	120/70	65	Общая слабость
3-я мин исследования	117/78	71	-
5-я мин исследования	130/75	62	-
6-я мин исследования	125/85	68	-
7-я мин исследования	118/76	70	-
8-я мин исследования	125/75	75	-
10-я мин исследования	128/78	72	Восстановление самочувствия

● **Рисунок 4.** Показатели тилт-теста пациента С.

● **Figure 4.** Tilt-test findings in patient S.



Период заторможенности или неполного восстановления сознания после падения, наличие автоматизированных движений и судорог свидетельствуют скорее о развитии эпилептического приступа, а не обморока. Указания на имеющиеся заболевания у пациента и его родственников позволяют сузить диагностический поиск. Данные диагностики были исключены в ходе проведения диагностических исследований (ЭЭГ, КТ головного мозга, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое исследование).

Прогноз. В связи с проведением дифференциальной диагностики и своевременной постановкой диагноза дальнейший прогноз при соблюдении рекомендаций благоприятный. Первичная профилактика предполагает устранение предрасполагающих факторов, повышение вегетативной устойчивости. Важное значение имеет предоставление информации о причинах обморока, необходимости избегать провоцирующих обстоятельств. При возникновении симптомов-предвестников для предупреждения синкопе пациентам рекомендуют принимать горизонтальное положение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из методов диагностики нейрорефлекторных синкопальных состояний является длительная пассивная ортостатическая проба. В продемонстрированных клинических примерах показаны варианты развития

кардиоингибиторного типа обморока при проведении тилт-теста. Наличие вазовагальных синкопальных состояний не ассоциируется с ухудшением общего прогноза для жизни. При этом необходимо учитывать особенности основного заболевания, потенциальную опасность симптомов синкопальных состояний, а также оценивать эффективность их профилактики. В свете этого также представляют интерес данные исследований, которые выявили, что физическая активность перед проведением длительной пассивной ортостатической пробы способствует повышению артериального давления и может предотвратить или сократить продолжительность обморока. Поэтому в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению обмороков тилт-тест включен в перечень исследований, которые проводятся в обучающих целях для распознавания симптомов, предшествующих обмороку, а также для изучения физических приемов, которые могут предотвратить развитие синкопе. Регулярное проведение определенных физических маневров, особенно при возникновении пресинкопальных симптомов, могут снизить вероятность возникновения вазовагальных обмороков. Очевидно, что вопросы патогенеза данного состояния, а также подходы к лечению требуют дальнейшего изучения.



Поступила / Received 23.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.10.2024
Принята в печать / Accepted 11.11.2024

Список литературы / References

- Brignole M, Moya A, Lange F, Deharo J, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>.
- Жиенбаева БС, Мажирова ТБ. Пароксизмальные состояния у взрослых (литературный обзор). *Вестник КазНМУ*. 2021;3(3):269–272. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/paroksizmalnye-sostoyaniya-u-vzroslykh-literaturnyy-obzor>.
- Zhienbayeva BS, Mazhirova TB. Paroxysmal states in adults (Literature review). *Vestnik KazNMU*. 2021;3(3):269–272. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/paroksizmalnye-sostoyaniya-u-vzroslykh-literaturnyy-obzor>.
- Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):e39–e110. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.003>.
- Salari N, Karimi Z, Hemmati M, Mohammadi A, Shohaimi S. Global prevalence of vasovagal syncope: A systematic review and meta-analysis. *Global Epidemiol*. 2024;7(7):100–136. <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2024.100136>.
- Chun KJ, Yim HR, Park J, Park SJ, Park KM, On YK, Kim JS. Role of baroreflex sensitivity in predicting tilt training response in patients with neurally mediated syncope. *Yonsei Med J*. 2016;2(57):313–320. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.313>.
- Кучинская ЕА, Певзнер АВ. Изменение образа жизни как метод лечения вазовагальных обмороков. *Кардиология*. 2020;60(1):93–98. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.1.n776>.
- Kuchinskaya EA, Pevsner AV. Lifestyle modification as a method of treatment of vasovagal syncope. *Cardiology*. 2020;60(1):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.1.n776>.
- Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens*. 2013;15(3):147–153. <https://doi.org/10.1111/jch.12062>.
- Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, Fukui A, Okada N, Yufu K et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with head-up tilt test-induced vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(12):1694–1701. <https://doi.org/10.1111/pace.12484>.
- Martone AM, Parrini I, Ciciarello F, Galluzzo V, Cacciatore S, Massaro C et al. Recent advances and future directions in syncope management: A comprehensive narrative review. *J Clin Med*. 2024;13(3):727. <https://doi.org/10.3390/jcm13030727>.
- Serodio FJ, Oliveira MM, Laranjo SM, Tavares C, Cunha PS, Abreu A et al. The arterial baroreflex effectiveness index in risk stratification of chronic heart failure patients who are candidates for cardiac resynchronization therapy. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(6):343–350. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.11.021>.
- Ардасhev АВ. *Клиническая аритмология*. М: Медпрактика; 2009. 1220 с. Режим доступа: <https://ardashev-arrhythmia.ru/publications/books/klinicheskaya-aritmologiya/>.
- Brignole M, Moya A, Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):e43–e80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy071>.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J, Elliott P, Fanciulli A et al. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;7(7):130–194. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J, Elliott P, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;7(7):130–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>.
- Fu Q, D Levine B. Pathophysiology of neurally mediated syncope: Role of cardiac output and total peripheral resistance. *Auton Neurosci*. 2014;184:24–26. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.07.004>.
- Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc J, Brignole M, Dahm J et al. Рекомендации по диагностике и лечению обмороков (2009 г.). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(1):108–116. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-1-108-116>.
- Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc J, Brignole M, Dahm J et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (2009). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(1):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-1-108-116>.
- Leung AKC, Leung AA, Wong AH, Hon KL. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):22–29. <https://doi.org/10.2174/1573396314666181113094047>.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients with Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive

Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(7):932–987. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.043>.

18. Певзнер АВ, Зюзина НЕ, Хеймец ГИ, Рогоза АН. Дифференциальная диагностика вазовагального обморока, ортостатической гипотонии и барорефлекторной недостаточности у больной с синкопальными состояниями. *Кардиология*. 2018;58(5):91–96. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10126>.
Pevzner AV, Zyuzina NE, Kheimets GI, Rogoza AN. Differential diagnosis of vasovagal fainting, orthostatic hypotension and baroreflex failure in a patient with syncope. *Kardiologiya*. 2018;58(5):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10126>.
19. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуший НМ, Голухова ЕЗ, Бабокин ВЕ, Березницкая ВВ и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые

тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.

- Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminushchiy NM, Golukhova EZ, Babokin VE, Bereznitskaya VV et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
20. Петрова НН, Семенова НВ. Транзиторные потери сознания как междисциплинарная проблема диагностики. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2023;57(3):30–40. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-812>.
Petrova NN, Semenova NV. Transitional loss of consciousness as an interdisciplinary problem of diagnosis. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2023;57(3):30–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-812>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ф.Х. Оракова, И.К. Тхабисимова, А.Б. Хадзугов

Написание текста – Ф.Х. Оракова, Р.Х. Медалиева, А.Т. Моллаева

Сбор и обработка материала – Ф.Х. Оракова, А.Б. Хадзугов, Ф.Т. Акежева, Д.З. Мизова, А.Р. Ханиева, Л.В. Лукожева

Анализ материала – Ф.Х. Оракова, А.Б. Хадзугов, М.М. Тхабисимова, М.М. Азиков, Д.М. Афаунова

Редактирование – Ф.Х. Оракова, И.К. Тхабисимова, А.Б. Хадзугов

Утверждение окончательного варианта – Ф.Х. Оракова, И.К. Тхабисимова, А.Б. Хадзугов

Contribution of authors:

Concept of the article – Fatima Kh. Orakova, Irina K. Tkhabisimova, Artur B. Khadzugov

Text development – Fatima Kh. Orakova, Rimma Kh. Medalieva, Aida T. Mollaeva

Collection and processing of material – Fatima Kh. Orakova, Artur B. Khadzugov, Farida T. Akezheva, Dana Z. Mizova, Alina R. Khanieva, Leyla V. Lukozheva

Material analysis – Fatima Kh. Orakova, Artur B. Khadzugov, Maryia M. Tkhabisimova, Mukhamed M. Azikov, Darina M. Afaunova

Editing – Fatima Kh. Orakova, Irina K. Tkhabisimova, Artur B. Khadzugov

Approval of the final version of the article – Fatima Kh. Orakova, Irina K. Tkhabisimova, Artur B. Khadzugov

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:

Оракова Фатима Хажбикеровна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0000-4231-6968>; aila01@mail.ru

Хадзугов Артур Барасбиевич, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0000-0002-7530-7483>; arturahad1976@gmail.com

Тхабисимова Ирина Корнеевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>; tkhabisim@mail.ru

Тхабисимова Мария Муштафеевна, к.ф.-м.н., доцент кафедры прикладной математики и информатики института искусственного интеллекта и цифровых технологий, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0000-0002-9571-422X>; tembotova.mari@mail.ru

Медалиева Римма Хачимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0006-7862-4333>; rimmed@mail.ru

Мизова Дана Зауровна, студентка Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0005-8243-5191>; mizova.dana@inbox.ru

Азиков Мухамед Мугарифович, студент, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0009-8703-787X>; mukhamedazikov@icloud.com

Афаунова Дарина Муаедовна, студентка, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0003-5865-8454>; darina.afaunova@icloud.com

Ханиева Алина Рустэновна, студентка, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0008-0449-3144>; lina_winters@mail.ru

Акежева Фарид Тоджидиновна, ординатор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0000-0918-6524>; fakezheva@mail.ru

Моллаева Аида Тимуровна, студентка, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0009-8517-8150>; mollaeva819@gmail.com

Лукожева Лейла Витальевна, студентка, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0003-7360-2782>; leyla.lukozheva.01@mail.ru

Information about the authors:

Fatima Kh. Orakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medicine and Medical Rehabilitation, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-4231-6968>; aila01@mail.ru

Artur B. Khadzugov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medicine and Medical, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7530-7483>; arturahad1976@gmail.com

Irina K. Tkhabisimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General Medicine and Medical Rehabilitation, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>; tkhabisim@mail.ru

Maryia M. Tkhabisimova, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor of the Department of Applied Mathematics and Informatics, Institute of Artificial Intelligence and Digital Technologies, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9571-422X>; tembotova.mari@mail.ru

Rimma Kh. Medalieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-7862-4333>; rimmed@mail.ru

Dana Z. Mizova, Student, Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-8243-5191>; mizova.dana@inbox.ru

Mukhamed M. Azikov, Student, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-8703-787X>; mukhamedazikov@icloud.com

Darina M. Afaunova, Student, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-5865-8454>; darina.afaunova@icloud.com

Alina R. Khanieva, Student, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-0449-3144>; lina_winters@mail.ru

Farida T. Akezheva, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-0918-6524>; fakezheva@mail.ru

Aida T. Mollaeva, Student, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-8517-8150>; mollaeva819@gmail.com

Leyla V. Lukozheva, Student, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-7360-2782>; leyla.lukozheva.01@mail.ru

Ассоциация генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* с метаболическим синдромом у коренных и некоренных молодых жителей Западной Сибири

Е.В. Корнеева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0143-982X>, evkorneeva39@rambler.ru

М.И. Воевода², <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>, director@frcftm.ru

В.Н. Максимов³, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, medik11@mail.ru

С.Е. Семаев³, <https://orcid.org/0000-0003-3999-8501>, niitpm.office@gmail.com

¹ Сургутский государственный университет; 628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, проспект Ленина, д. 1

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. В связи с негативной тенденцией роста сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний среди лиц молодого возраста, актуальной становится необходимость изучения генов, участвующих в развитии метаболических нарушений.

Цель. Изучить распространенность вариантов генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* и их ассоциацию с метаболическим синдромом у коренных и некоренных мужчин и женщин, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

Материалы и методы. К исследованию привлечены 863 человека, проживающих в городе Сургуте и в Сургутском районе Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в возрасте от 18 до 44 лет. Коренное население (280 человек) представлено 76 мужчинами и 204 женщинами, некоренное население (583 человек) – 207 мужчинами и 376 женщинами. Были выделены ДНК генов *CSK*, *ACE*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *TCF7L2* методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Установлено, что среди коренных (ханты) и некоренных мужчин и женщин есть некоторые отличия в распространенности аллелей и генотипов вариантов генов в сравнении с международной базой GnomAD (v.3.1), что связано с особенностями этнического состава и окружающей среды. Обнаружена ассоциация варианта rs1799752 гена *ACE* с метаболическим синдромом у некоренных жителей: у женщин с генотипом ID ($p = 0,027$), у мужчин с генотипом DD ($p = 0,019$).

Заключение. Таким образом, между коренными и некоренными жителями не выявлено статистически значимых различий в частоте аллелей и генотипов вариантов rs1378942 гена *CSK*, rs1801133 гена *MTHFR*, rs1799752 гена *ACE*, rs28365031 гена *ADRA2B* и rs7903146 гена *TCF7L2*. В группе некоренных жителей наличие метаболического синдрома чаще ассоциируется с носительством варианта rs1799752 гена *ACE*. Результаты исследований могут быть использованы для разработки индивидуальных подходов к лечению и профилактике, учитывающих генетические особенности каждого человека.

Ключевые слова: коренные (ханты) жители, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия

Для цитирования: Корнеева ЕВ, Воевода МИ, Максимов ВН, Семаев СЕ. Ассоциация генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* с метаболическим синдромом у коренных и некоренных молодых жителей Западной Сибири. *Медицинский совет*. 2024;18(23):46–53. <https://doi.org/10.21518/ms2024-520>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of genes *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* with metabolic syndrome in indigenous and non-indigenous young residents of Western Siberia

Elena V. Korneeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0143-982X>, evkorneeva39@rambler.ru

Mikhail I. Voevoda², <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>, director@frcftm.ru

Vladimir N. Maksimov³, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, medik11@mail.ru

Sergey E. Semaev³, <https://orcid.org/0000-0003-3999-8501>, niitpm.office@gmail.com

¹ Surgut State University; 1, Lenin Ave., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, 628412, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2, Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russia

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Introduction. Due to the negative trend of growth of cardiovascular and endocrine diseases among young people, the need to study the genes involved in the development of metabolic disorders is becoming urgent.

Aim. To study the prevalence of variants of genes *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* and their association with metabolic syndrome in indigenous and non-indigenous men and women living in the Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Yugra.

Materials and methods. The study involved 863 people living in the city of Surgut and in the Surgut district of the Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Yugra aged 18 to 44 years. The indigenous population (280 people) is represented by 76 men and 204 women, the non-indigenous population (583 people) is represented by 207 men and 376 women. The DNA of genes *CSK*, *ACE*, *ADRA2B*, *MTHFR* and *TCF7L2* was isolated by polymerase chain reaction.

Results. It was found that among indigenous (khanty) and non-indigenous men and women there are some differences in the prevalence of alleles and genotypes of gene variants in comparison with the international GnomAD database (v.3.1), which is associated with the peculiarities of ethnic composition and environment. The association of the rs1799752 variant of the gene *ACE* with metabolic syndrome was found in non-indigenous people: in women with the genotype ID ($p = 0.027$), in men with the genotype DD ($p = 0.019$).

Conclusion. Thus, there were no statistically significant differences between indigenous and non-indigenous residents in the frequency of alleles and genotypes of variants rs1378942 of the gene *CSK*, rs1801133 of the gene *MTHFR*, rs1799752 of the gene *ACE*, rs28365031 of the gene *ADRA2B* and rs7903146 of the gene *TCF7L2*. In the group of non-indigenous residents, the presence of metabolic syndrome is more often associated with the carrier variant rs1799752 of the gene *ACE*. The research results can be used to develop individual approaches to treatment and prevention that take into account the genetic characteristics of each person.

Keywords: indigenous (khanty) residents, Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra, obesity, dyslipidemia, arterial hypertension

For citation: Korneeva EV, Voevoda MI, Maksimov VN, Semaev SE. Association of genes *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* with metabolic syndrome in indigenous and non-indigenous young residents of Western Siberia. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-520>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) – это комплекс нарушений, включающий в себя ожирение, повышенное АД, нарушения липидного и углеводного обмена и другие факторы, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [1]. Исследования последних лет показывают, что генетические факторы играют важную роль в развитии МС [2]. Также существуют исследования, которые позволяют выявить генетические маркеры, связанные с конкретными факторами риска МС, например с ожирением, артериальной гипертензией (АГ), гипергликемией и дислипидемией. Одним из наиболее изученных генов, который может быть связан с нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы, является ген *CSK*. Он кодирует семейство тирозинкиназ, которые играют важную роль в регуляции роста и дифференцировки клеток, тем самым поддерживая нормальное функционирование организма. Недавние исследования показали, что при нарушении экспрессии гена *CSK* происходит увеличение активности тирозинкиназы, которая негативно влияет на эндотелиальные клетки, нефроны, клетки, продуцирующие гормоны [3]. В ряде зарубежных и отечественных работ была подтверждена связь между аллелем Т варианта rs1378942 гена *CSK* и уровнями АД [4]. По мнению исследователей, люди с этим вариантом гена могут иметь повышенный риск развития АГ [5–7]. В развитии сосудистых осложнений активно участвует ген *ACE*, который кодирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [8]. Исследования показывают, что у носителей аллеля D, что соответствует повышенному или высокому уровню АПФ, чаще развиваются ИБС, АГ, нефропатии и атеросклеротические

поражения сосудов¹ [9, 10]. В регуляции АД активное участие принимает ген *ADRA2B*, который кодирует симпатические рецепторы. По мнению многих авторов, именно связь раннего начала развития АГ у носителей гомозиготных генотипов II и DD является достоверно значимой [11]. В настоящее время активно изучается связь гена *ADRA2B* и повышение АД опосредованно, через гиперинсулинемию [12]. Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбоза и атеросклеротического поражения сосудов, недостаточности поджелудочной железы достаточно широко известна. Одним из генов, который влияет на уровень гомоцистеина, является ген *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза)² [13, 14]. Гипергомоцистеинемия часто связана с мутацией в гене *MTHFR* (цитозин заменяется на тимин). Именно у носителей генотипа ТТ часто встречается гипергомоцистеинемия [13, 14]. Роль в развитии СД отводится и гену *TCF7L2*, активно участвующего в регуляции секреции инсулина и созревании β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [15, 16]. Результаты ряда исследований показали, что генотипы СТ и ТТ варианта rs7903146 гена *TCF7L2* связаны с повышенным риском развития СД 2-го типа и печеночной резистентностью к инсулину [17].

Выявление генетических маркеров предрасположенности к МС позволит определить группы людей, которые имеют повышенный риск развития метаболических нарушений, и своевременно принять меры по профилактике.

Цель – изучить распространенность вариантов генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* и их ассоциацию с метаболическим синдромом у коренных и некоренных мужчин и женщин, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

¹ *ACE*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1636>.

² *MTHFR*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4524>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование «случай-контроль» проведено на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН). С письменного информированного согласия к исследованию привлечены 863 человека, проживающих в городе Сургуте и в Сургутском районе Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО – Югры). Возраст участников от 18 до 44 лет. Коренное население (280 человек) представлено 76 мужчинами и 204 женщинами, некоренное население (583 человека) – 207 мужчинами и 376 женщинами. Критерии включения: молодой возраст – 18–44 года; длительное проживание на территории ХМАО – Югры; отсутствие неинфекционных хронических заболеваний; отсутствие беременности и грудного вскармливания у женщин. Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (№1 от 01.10.2015) [18].

Для диагностики МС были учтены при проведении исследования следующие критерии, рекомендованные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [19]: измерение окружности талии, которая должна быть более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, измерение и оценка АД, которое должно быть не менее 130/85 мм рт. ст. [20, 21], определение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) (более 3,0 ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин), триглицеридов (ТГ) (не менее 1,7 ммоль/л) и глюкозы плазмы натощак (ГПН) (не менее 6,1 ммоль/л) [18]. Согласно общепринятым методикам были выделены ДНК следующих генов: *CSK*, *ACE*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *TCF7L2* [22–25].

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация полученного материала осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для описания количественных показателей использовали значения медианы (Me),

нижний и верхний квартили (25;75), абсолютные значения (n) и доли (%). При сравнении относительных показателей был использован показатель отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (95% ДИ). Статистическая значимость (p) – менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

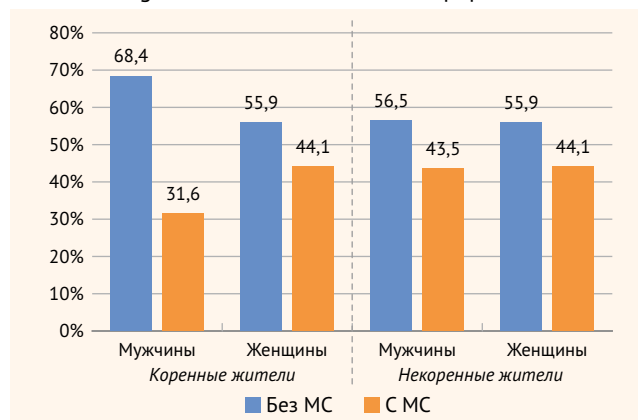
Метаболический синдром в общей выборке был установлен у 42,9% жителей. У коренных жителей МС встречался у 40,7% человек, из них у женщин-ханты на 12,5% чаще, чем у мужчин-ханты ($p = 0,058$). У некоренных жителей частота МС составила 43,9%, при этом у мужчин и женщин статистически не отличалась ($p = 0,876$) (рисунок).

В табл. 1, 2 представлены показатели антропометрического и лабораторного обследования молодых жителей округа, согласно критериям МС [19].

В ходе исследования были проанализированы данные по 5 вариантам генов: rs1378942 гена *CSK*, rs1799752 гена *ACE*, rs28365031 гена *ADRA2B*, rs1801133 гена *MTHFR* и rs7903146 гена *TCF7L2*. По результатам исследования установлено, что у всех обследованных молодых людей наиболее часто встречались аллель Т (на 30,8%), гетерозиготный генотип TG (на 23,8%) варианта rs1378942 гена *CSK*. Также было выявлено, что аллель D (на 36,0%), генотип ID (на 45,0%) и генотип DD (на 14,8%) варианта rs28365031 гена *ADRA2B* встречались в общей выборке мужчин и женщин чаще, чем в базе GnomAD³. Однако при сравнении с данными базы GnomAD, у обследованных

³ The genome Aggregation Database (GnomAD). Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.

● **Рисунок.** Распространенность метаболического синдрома среди коренных и некоренных жителей в общей выборке
● **Figure.** Prevalence of metabolic syndrome among indigenous and non-indigenous inhabitants in the ITT population



● **Таблица 1.** Характеристика коренных мужчин и женщин с метаболическим синдромом, Me, (25; 75)

● **Table 1.** Characteristics of indigenous men and women with metabolic syndrome, Me, (25; 75)

	ОТ, см	ХС-ЛНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛВП, ммоль/л	ГПН, ммоль/л	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Мужчины, n = 76	97,5	2,88	1,75	1,30	5,26	120,0	77,5
	94,0; 99,0	2,46; 3,31	1,15; 2,58	0,90; 1,80	4,92; 6,75	115,0; 126,0	70,0; 85,0
Женщины, n = 204	90,5	3,04	2,22	1,35	6,56	120,0	80,0
	87,0; 98,0	2,64; 3,32	1,87; 2,80	1,00; 1,70	4,89; 7,40	110,0; 126,0	70,0; 85,0

● **Таблица 2.** Характеристика некоренных мужчин и женщин с метаболическим синдромом, Ме [25; 75]
 ● **Table 2.** Characteristics of non-indigenous men and women with metabolic syndrome, Me [25; 75]

	ОТ, см	ХС-ЛНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛВП, ммоль/л	ГПН, ммоль/л	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Мужчины, n = 207	98,0	3,20	2,60	1,30	6,62	115,0	75,0
	95,0; 105,0	2,90; 3,77	2,10; 3,30	1,10; 1,60	5,54; 7,40	110,0; 129,0	70,0; 81,0
Женщины, n = 376	94,0	3,20	2,60	1,30	6,30	120,0	75,0
	88,0; 98,0	2,90; 3,70	1,90; 3,08	1,00; 1,60	5,10; 7,66	110,0; 130,0	70,0; 85,0

жителей ХМАО – Югры на 10,1% реже встречался гомозиготный вариант DD варианта rs1799752 гена *ACE*. Также было обнаружено, что аллель G (на 30,8%) и генотип GG (на 42,3%) варианта rs1378942 гена *CSK* встречались у обследованных жителей ХМАО – Югры чаще, чем в базе GnomAD (табл. 3). Установлено, что в общей выборке частота аллеля D варианта rs1799752 гена *ACE* оказалась выше на 12,0%, чем в общей популяции [26]. Относительно частоты аллеля T варианта rs1801133 гена *MTHFR* в общей выборке не было отмечено значимых отличий от частоты данного аллеля у жителей России (от 29,0 до 32,0% в разных регионах) [27] и у жителей Европы (34,8%) [26]. Интересные результаты были получены при изучении частоты аллеля D варианта rs28365031 гена *ADRA2B* у молодых жителей ХМАО – Югры. Оказалось, что она ниже в среднем по России и жителей Финляндии, но не отличалась от частоты у жителей Японии и Кореи [28]. Аллель T варианта rs7903146 гена *TCF7L2* в общей выборке распространен в 3 раза чаще, чем у азиатских народов, и реже на 7,8%, чем у европейцев [29] (табл. 3).

У жителей с МС носительство аллелей и генотипов было статистически незначимым по сравнению с группой молодых людей без МС. У молодых жителей, носителей редкого аллеля T и генотипа TT варианта rs1378942 гена *CSK*, установлено более частое наличие МС по сравнению с общей выборкой и с базой данных GnomAD (v.3.1), но данное различие было не достоверным. У молодых жителей без МС имела тенденция к более частой распространенности редкого генотипа DD варианта rs28365031 гена *ADRA2B* ($p = 0,086$) (табл. 3).

В общей выборке молодых коренных жителей округа полученные результаты распространения генотипов не отличаются от данных, полученных из международной базы данных генома (GnomAD) (v.3.1) финно-угорского населения Европы (табл. 4). Генотипы TG rs1378942 гена *CSK*, ID rs1799752 гена *ACE*, CC rs1801133 гена *MTHFR* и CC rs7903146 гена *TCF7L2* являются наиболее распространенными среди молодых коренных жителей ХМАО – Югры и финно-угорского населения Европы в целом.

У коренных жителей с МС носительство аллелей и генотипов статистически не отличалось от распространенности у коренных жителей без МС. При сравнении между коренными мужчинами и женщинами выявлена тенденция к более частому формированию МС у женщин-носителей генотипа ID варианта rs28365031 гена *ADRA2B* (на 16,5%, $p = 0,083$), генотипа TT варианта rs7903146 гена *TCF7L2* (на 50,0%, $p = 0,053$), генотипа CT rs1801133

● **Таблица 3.** Распространенность аллелей и генотипов вариантов исследуемых генов в общей выборке в сравнении с базой GnomAD (v.3.1)

● **Table 3.** Prevalence of alleles and genotypes of the studied gene variants in the ITT population in comparison with GnomAD database (v.3.1)

Вариант гена	Генотипы / аллель	Данные GnomAD, %	Полученные результаты			
			В общей выборке, %	С МС, %	Без МС, %	p
rs1378942 гена <i>CSK</i>	GG	62,3	20,0	19,5	20,5	0,348
	TG	26,5	50,3	49,2	51,1	
	TT	11,5	29,7	31,4	28,4	
	G	76,0	45,2	44,1	46,0	0,411
	T	24,0	54,8	55,9	54,0	
rs1801133 гена <i>MTHFR</i>	CC	59,1	52,8	54,1	51,9	0,600
	CT	32,7	37,1	36,5	37,5	
	TT	8,2	10,1	9,5	10,5	
	C	75,5	71,4	72,3	70,7	0,465
	T	24,5	28,6	27,7	29,3	
rs1799752 гена <i>ACE</i>	II	19,6	26,9	29,2	25,6	0,761
	ID	48,6	51,4	48,6	53,5	
	DD	31,8	21,7	22,2	21,3	
	I	50,2	52,6	53,5	51,9	0,514
	D	49,8	47,4	46,5	48,1	
rs28365031 гена <i>ADRA2B</i>	II	96,5	40,0	40,3	39,8	0,086
	ID	0,2	45,2	47,3	43,6	
	DD	0,0	14,8	12,4	16,6	
	I	98,6	62,6	63,9	61,6	0,317
	D	1,4	37,4	36,1	38,4	
rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	CC	61,3	61,6	62,2	61,3	0,435
	CT	31,9	32,3	31,1	33,3	
	TT	6,8	6,0	6,8	5,5	
	C	77,2	77,8	77,7	77,9	0,926
	T	22,8	22,2	22,3	23,1	

Примечание. p – уровень статистической значимости между жителями с МС и без МС.

гена *MTHFR* (на 23,0%, $p = 0,059$), но показатели не достигают уровня достоверности (табл. 4).

Исследование показало, что среди некоренных жителей округа чаще встречаются гомозиготные генотипы CC rs1801133 гена *MTHFR* и CC rs7903146 гена *TCF7L2*, чем в базе данных GnomAD (табл. 5).

В ходе исследования была обнаружена ассоциация между вариантом rs1799752 гена *ACE* и наличием МС у некоренных жителей округа. У женщин, являющихся носителями генотипа ID, МС встречалась чаще, чем у мужчин ($p = 0,027$). Также было выявлено, что МС чаще

диагностирован у некоренных мужчин с генотипом DD ($p = 0,019$) (табл. 5). Полученные результаты подтверждаются рядом исследований. При сравнении частоты генотипов гена *ACE* в группах пациентов с изолированной АГ и в рамках МС установлен преобладающий генотип DD в группе пациентов с МС ($p < 0,05$) [30]. Согласно проведенным исследованиям, у шорцев носителей аллеля D отмечается значительно более высокий уровень риска развития АГ при наличии МС [31]. Частота генотипа DD гена *ACE* ассоциировалась с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией среди сельского населения Ядав из Индии ($p < 0,05$) [32].

● **Таблица 4.** Распространенность аллелей и генотипов вариантов исследуемых генов у коренных жителей в общей выборке и в группе с метаболическим синдромом в сравнении с данными базой GnomAD (v.3.1) финно-угорского населения Европы
● **Table 4.** Prevalence of alleles and genotypes of the studied gene variants in indigenous inhabitants in the ITT population and in the group with metabolic syndrome in comparison with GnomAD (v.3.1) database of the Finno-Ugrian population of Europe

Вариант гена	Генотипы	Данные GnomAD, %	Полученные результаты					
			Оба пола, %	Мужчины, %		Женщины, %		p
				С МС	Без МС	С МС	Без МС	
rs1378942 гена <i>CSK</i>	GG	20,2	17,5	18,8	81,3	40,5	59,5	0,120
	TG	47,5	45,6	32,3	67,7	41,6	58,4	0,353
	TT	32,3	36,8	37,9	62,1	50,8	49,2	0,252
rs1801133 гена <i>MTHFR</i>	CC	51,5	54,4	34,0	66,0	42,2	57,8	0,339
	CT	42,4	36,0	23,8	76,2	46,8	53,2	0,059
	TT	6,1	9,6	37,5	62,5	44,4	55,6	0,741
rs1799752 гена <i>ACE</i>	II	32,3	26,1	38,1	61,9	55,8	44,2	0,172
	ID	52,5	52,1	26,5	73,5	36,6	63,4	0,275
	DD	15,2	21,8	33,3	66,7	50,0	50,0	0,213
rs28365031 гена <i>ADRA2B</i>	II	0,0	41,8	39,3	60,7	47,7	52,3	0,435
	ID	0,0	46,1	27,0	73,0	43,5	56,5	0,083
	DD	0,0	12,1	27,3	72,7	33,3	66,7	0,720
rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	CC	60,6	63,6	33,3	66,7	42,6	57,4	0,262
	CT	33,3	31,4	34,8	65,2	46,2	53,8	0,344
	TT	6,1	5,0	0,00	100,0	50,0	50,0	0,053

Примечание. p – уровень статистического различия формирования МС у носителей разных генотипов.

● **Таблица 5.** Распространенность аллелей и генотипов вариантов исследуемых генов у некоренных жителей в общей выборке и в группе с метаболическим синдромом в сравнении с данными базой GnomAD (v.3.1) населения Европы (не финны)
● **Table 5.** Prevalence of alleles and genotypes of the studied gene variants in non-indigenous inhabitants in the ITT population and in the group with metabolic syndrome in comparison with GnomAD (v.3.1) database of the population of Europe (non-Finnish)

Вариант гена	Генотипы	Данные GnomAD, %	Полученные результаты					
			Оба пола, %	Мужчины, %		Женщины, %		p
				С МС	Без МС	С МС	Без МС	
rs1378942 гена CSK	GG	16,7	20,3	45,5	54,5	45,1	54,9	0,968
	TG	43,9	50,4	43,1	56,9	42,5	57,5	0,916
	TT	39,4	29,3	42,6	57,4	46,7	53,3	0,614

● **Таблица 5 (окончание).** Распространенность аллелей и генотипов вариантов исследуемых генов у некоренных жителей в общей выборке и в группе с метаболическим синдромом в сравнении с данными базой GnomAD (v.3.1) населения Европы (не финны)

● **Table 5 (ending).** Prevalence of alleles and genotypes of the studied gene variants in non-indigenous inhabitants in the ITT population and in the group with metabolic syndrome in comparison with GnomAD (v.3.1) database of the population of Europe (non-Finnish)

Вариант гена	Генотипы	Данные GnomAD, %	Полученные результаты					
			Оба пола, %	Мужчины, %		Женщины, %		p
				С MC	Без MC	С MC	Без MC	
rs1801133 гена <i>MTHFR</i>	CC	40,6	53,5	46,7	53,3	45,1	54,9	0,799
	CT	45,9	37,1	41,6	58,4	43,4	56,6	0,766
	TT	13,5	9,4	36,0	64,0	41,7	58,3	0,656
rs1799752 гена <i>ACE</i>	II	33,2	27,2	48,3	51,7	42,6	57,4	0,486
	ID	47,3	51,1	35,2	64,8	48,4	51,6	0,027*
	DD	19,5	21,6	58,5	41,5	36,5	63,5	0,019**
rs28365031 гена <i>ADRA2B</i>	II	99,8	39,1	40,2	59,8	43,8	56,2	0,591
	ID	0,0	44,8	50,6	49,4	46,6	53,4	0,545
	DD	0,2	16,1	33,3	66,7	38,1	61,9	0,656
rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	CC	48,1	60,7	47,4	52,6	44,0	56,0	0,550
	CT	42,4	32,8	37,7	62,3	42,1	57,9	0,539
	TT	11,5	6,5	43,8	56,2	57,1	42,9	0,419

Примечание. p – уровень статистического различия формирования MC у носителей разных генотипов, *p – между некоренными женщинами и мужчинами с генотипом ID, **p – между некоренными мужчинами и женщинами с генотипом DD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал, что у молодых людей, проживающих на территории ХМАО – Югра, есть некоторые отличия в распространенности аллелей и генотипов вариантов генов по сравнению с данными базы GnomAD и литературными данными, что связано с особенностями этнического состава и окружающей среды. В общей выборке между коренными и некоренными жителями, проживающими в ХМАО – Югре, не выявлено статистически значимых различий в частоте аллелей и генотипов

вариантов rs1378942 гена *CSK*, rs1801133 гена *MTHFR*, rs1799752 гена *ACE*, rs28365031 гена *ADRA2B* и rs7903146 гена *TCF7L2*. Установлено, что в группе некоренных жителей наличие метаболического синдрома чаще ассоциируется с носительством варианта rs1799752 гена *ACE*. Результаты исследований могут быть использованы для разработки индивидуальных подходов к лечению и профилактики, учитывающих генетические особенности каждого человека.

Поступила / Received 28.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2024
Принята в печать / Accepted 14.11.2024

Список литературы / References

- Michalsen VL, Wild SH, Kvaløy K, Svartberg J, Melhus M, Broderstad AR. Obesity measures, metabolic health and their association with 15-year all-cause and cardiovascular mortality in the SAMINOR 1 Survey: a population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):510. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02288-9>.
- Collins RL, Brand H, Karczewski KJ, Zhao X, Alföldi J, Francioli LC et al. A structural variation reference for medical and population genetics. *Nature.* 2020;581(7809):444–451. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2287-8>.
- Mulerova T, Uchasova E, Ogarkov M, Barbarash O. Genetic forms and pathophysiology of essential arterial hypertension in minor indigenous peoples of Russia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01464-7>.
- Qian X, Li Y, Liu X, Tu R, Tian Z, Zhang H et al. C-src tyrosine kinase gene rs1378942 polymorphism and hypertension in Asians: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;487:202–209. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.10.003>.
- Lee HJ, Kang JO, Kim SM, Ji SM, Park SY, Kim ME et al. Gene Silencing and Haploinsufficiency of Csk Increase Blood Pressure. *PLoS ONE.* 2016;11(1):0146841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146841>.
- Zhai Y, Yang J, Zhang J, Yang J, Li Q, Zheng T. Src-family Protein Tyrosine Kinases: A promising target for treating Cardiovascular Diseases. *Int J Med Sci.* 2021;18(5):1216–1224. <https://doi.org/10.7150/ijms.49241>.
- Платунова ИМ, Никулина СЮ, Чернова АА, Прокопенко СВ, Никулин ДА. Роль гена CSK в развитии ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25913>.
- Platunova IM, Nikulina SYu, Chernova AA, Prokopenko SV, Nikulin DA. The role of the CSK gene in the development of ischemic stroke. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25913>.
- Шестакова МВ. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет.* 2010;13(3):14–19. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.
- Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes Mellitus.* 2010;13(3):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.

9. Tired L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet.* 1992;51(1):197–205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1319114>.
10. Liu JY, Yi YZ, Guo QW, Jia KX, Li XC, Cai JJ et al. Associations of ACE I/D and AGTR1 rs5182 polymorphisms with diabetes and their effects on lipids in an elderly Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02222-w>.
11. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):401–409. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.12.004>.
12. Eldeeb HM, Elgharabawy RM, Abd Elmoniem AE, Ahmed AA. Alpha-2 beta-adrenergic receptor (301-303 I/D) gene polymorphism in hypertension and type 2 diabetes mellitus diseases among Saudi cases in the Qassim region. *Sci Prog.* 2021;104(2):368504211012162. <https://doi.org/10.1177/00368504211012162>.
13. Chen L, Wu C, Dong Z, Cao S, Ren N, Yan X. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and elevated plasma homocysteine levels in small vessel disease. *Brain Behav.* 2023;13(5):2960. <https://doi.org/10.1002/brb3.2960>.
14. Liang Z, Li K, Chen H, Jia J, Li J, Huo Y. The Association of Plasma Homocysteine Concentrations with a 10-Year Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in a Community-Based Chinese Population. *Nutrients.* 2024;16(12):1945. <https://doi.org/10.3390/nu16121945>.
15. Li R, Ou J, Li L, Yang Y, Zhao J, Wu R. The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 Mediates Olanzapine-Induced Weight Gain and Insulin Resistance. *Front Pharmacol.* 2018;9:379. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00379>.
16. Cropano C, Santoro N, Groop L, Dalla Man C, Cobelli C, Galderisi A et al. The rs7903146 Variant in the TCF7L2 Gene Increases the Risk of Prediabetes/Type 2 Diabetes in Obese Adolescents by Impairing β -Cell Function and Hepatic Insulin Sensitivity. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1082–1089. <https://doi.org/10.2337/dc17-0290>.
17. Caro-Gomez MA, Naranjo-González CA, Gallego-Lopera N, Parra-Marín MV, Valencia DM, Arcos EG et al. Association of Native American ancestry and common variants in ACE, ADIPOR2, MTRN1B, GCK, TCF7L2 and FTO genes with glycemic traits in Colombian population. *Gene.* 2018;677:198–210. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.07.066>.
18. Воевода МИ, Корнеева ЕВ. Метаболический синдром у лиц молодого возраста, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;6(1):61–68. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/2369_8_voevoda.pdf.
19. Воевода МИ, Корнеева ЕВ. Metabolic syndrome in young subjects residing in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra. *Siberian Medical Review.* 2023;6(1):61–68. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/2369_8_voevoda.pdf.
20. Бутрова СА, Звенигородская ЛА, Кошельская ОА, Кухарчук ВВ, Мамедов МН, Медведева ИВ и др. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). 2009. Режим доступа: <https://profmedforum.ru/assets/files/09-04-2018/metab1-vse.pdf>.
21. 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):3227–3237. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
22. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
23. Föding M, Hörst WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol.* 2000;13(1):20–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10720211/>.
24. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1995;332(11):706–711. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503163321103>.
25. Fujimura H, Kawasaki T, Sakata T, Ariyoshi H, Kato H, Monden M, Miyata T. Common C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene increases the risk for deep vein thrombosis in patients with predisposition of thrombophilia. *Thromb Res.* 2000;98(1):1–8. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(99\)00231-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(99)00231-5).
26. Snapir A, Heinonen P, Tuomainen TP, Alhopuro P, Karvonen MK, Lakka TA et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1516–1522. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01201-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01201-3).
27. Phan L, Jin Y, Zhang H, Qiang W, Shekhtman E, Shao D et al. ALFA: Allele Frequency Aggregator. *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.* 2020. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/.
28. Трифонова ЕА, Еремина ЕР, Урнов ФД, Степанов ВА. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена MTHFR в популяциях Северной Евразии. *Acta Naturae.* 2012;4(1):53–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskoe-raznoobrazie-i-struktura-neravnovesiya-po-stsepleniyu-gena-mthfr-v-populyatsiyah-severnoy-evrazii>.
29. Trifonova EA, Eremina ER, Urnov FD, Stepanov VA. Genetic diversity and structure of linkage disequilibrium of the MTHFR gene in populations of Northern Eurasia. *Acta Naturae.* 2012;4(1):53–69. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskoe-raznoobrazie-i-struktura-neravnovesiya-po-stsepleniyu-gena-mthfr-v-populyatsiyah-severnoy-evrazii>.
30. Губина МА, Бабенко ВН, Бацевич ВА, Лейбова НА, Забияко АП. Полиморфизм митохондриальной ДНК и шести генов ядерного генома в популяции амурских эвенков. *Генетика.* 2022;58(1):52–67. <https://doi.org/10.31857/S0016675822010039>.
31. Gubina MA, Babenko VN, Batsevich VA, Leibova NA, Zabyako AP. Polymorphism of mitochondrial DNA and six nuclear genes in the Amur Evenk population. *Genetics.* 2022;58(1):52–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0016675822010039>.
32. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alfoldi J, Wang Q et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature.* 2020;581(7809):434–443. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>.
33. Кубанова АП, Зотова ТЮ, Азова ММ, Аит Аисса А. Влияние полиморфизма гена ACE на течение артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома. *Вестник новых медицинских технологий.* 2016;23(4):66–70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizma-gena-ace-na-techenie-arterialnoy-gipertenzii-v-ramkah-metabolicheskogo-sindroma>.
34. Kubanova AP, Zotova TYu, Azova MM, Aissa A. The ACE gene polymorphism influence on the course of hypertension in the Caucasians as part of the metabolic syndrome. *Journal of New Medical Technologies.* 2016;23(4):66–70. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizma-gena-ace-na-techenie-arterialnoy-gipertenzii-v-ramkah-metabolicheskogo-sindroma>.
35. Мулерова ТА, Цыганкова ДП, Огарков МЮ. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):190–197. <https://doi.org/10.14341/omet12295>.
36. Mulerova TA, Tsygankova DP, Ogarkov MYu. Polymorphic variants of ACE, AGT, AGTR1, MTHFR and NOS3 candidate genes connected with arterial hypertension as part of the metabolic syndrome among the shor people. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(2):190–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12295>.
37. Kumari N, Ahirwar R, Yadav A, Ramakrishnan L, Sagar SK, Mondal PR. ACE Gene I/D Polymorphism and Cardiometabolic Risk Factors: A Cross Sectional Study of Rural Population. *Biochem Genet.* 2024;62(2):1008–1020. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10462-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Корнеева, М.И. Воевода, В.Н. Максимов

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Корнеева, М.И. Воевода, В.Н. Максимов

Написание текста – Е.В. Корнеева

Сбор и обработка материала – Е.В. Корнеева, С.Е. Семаев

Обзор литературы – Е.В. Корнеева

Анализ материала – Е.В. Корнеева, М.И. Воевода, В.Н. Максимов

Статистическая обработка – Е.В. Корнеева, М.И. Воевода, В.Н. Максимов

Редактирование – М.И. Воевода, В.Н. Максимов

Утверждение окончательного варианта статьи – М.И. Воевода, В.Н. Максимов

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Korneeva, Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Study concept and design – Elena V. Korneeva, Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Text development – Elena V. Korneeva

Collection and processing of material – Elena V. Korneeva, Sergey E. Semaev

Literature review – Elena V. Korneeva

Material analysis – Elena V. Korneeva, Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Statistical processing – Elena V. Korneeva, Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Editing – Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Approval of the final version of the article – Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Информация об авторах:

Корнеева Елена Викторовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Сургутский государственный университет; 628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, проспект Ленина, д. 1; evkorneeva39@rambler.ru

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; director@frcftm.ru

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; medik11@mail.ru

Семаев Сергей Евгеньевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; niitpm.office@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Korneeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of internal diseases, Surgut State University; 1, Lenin Ave., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Yurga, 628412, Russia; evkorneeva39@rambler.ru

Mikhail I. Voevoda, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2, Timakov St., Novosibirsk, 630117, Russia; director@frcftm.ru

Vladimir N. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; medik11@mail.ru

Sergey E. Semaev, Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Genetic Investigation of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; niitpm.office@gmail.com

Артериальная гипертензия – важный фактор в развитии когнитивных и психоэмоциональных нарушений

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

В.А. Шишков², <https://orcid.org/0009-0007-3490-4349>

В.Г. Винокуров¹, <https://orcid.org/0009-0004-5034-2866>, vgvinokurov@mail.ru

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

² Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Важность своевременного выявления и коррекции когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с самыми распространенными хроническими неинфекционными заболеваниями приобретает в настоящее время особую актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой наиболее значимый фактор развития и прогрессирования нарушений в когнитивной и психоэмоциональной сферах. Особенно прогностически неблагоприятным фактом является формирование АГ у лиц молодого и среднего возраста. Поиск терапевтических нейропротективных стратегий, способных эффективно предотвращать или сдерживать повреждающие патофизиологические механизмы АГ на головной мозг, в настоящее время продолжается. За почти тридцатилетний период активного клинического применения оригинального этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) накоплен колоссальный клинический опыт и получены доказательства терапевтических преимуществ у пациентов, имеющих различные варианты сосудистых и метаболических нарушений. Основными фармакологическими эффектами ЭМГПС являются антиоксидантный, антигипоксикантный и мембраностабилизирующий, благодаря которым реализуются ноотропный, анксиолитический, вегетостабилизирующий и другие клинические эффекты. Также получены подтверждения влияния ЭМГПС на улучшение состояния сосудистой стенки, эндотелиальной функции и реологические свойства, что представляет собой важную составляющую комплексной терапии современного пациента с АГ. Согласно результатам международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО и его субанализа, на фоне длительной последовательной терапии ЭМГПС у пациентов с сопутствующей АГ достоверно улучшаются когнитивные функции, снижается уровень тревоги и астенизации, а также повышается качество жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистые когнитивные нарушения, психоэмоциональные нарушения, этилметилгидроксипиридина сукцинат, исследование и субанализ МЕМО

Для цитирования: Шишкова ВН, Шишков ВА, Винокуров ВГ. Артериальная гипертензия – важный фактор в развитии когнитивных и психоэмоциональных нарушений. *Медицинский совет*. 2024;18(23):54–60. <https://doi.org/10.21518/ms2024-554>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Arterial hypertension is an important risk factor for the development of cognitive and psychoemotional disorders

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

Vsevolod A. Shishkov², <https://orcid.org/0009-0007-3490-4349>

Vladimir G. Vinokurov¹, <https://orcid.org/0009-0004-5034-2866>, vgvinokurov@mail.ru

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

² Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

In the recent years timely identification and management of cognitive and psychoemotional disorders in patients with the most common chronic non-communicable diseases has acquired special importance. Arterial hypertension (AH) is the most significant factor for the development and progression of cognitive and psychoemotional disorders. The development of AH in young and middle-aged adults is a particularly unfavourable prognostic fact. A search is currently underway for therapeutic neuroprotective strategies that can effectively prevent or reduce the damaging pathophysiological effects of hypertension on the brain. For over almost 30 years of active clinical use of the original ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) the enormous clinical experience and evidence of therapeutic benefits in patients with various types of vascular and metabolic disorders have been accumulated. The principal pharmacological effects of EMHPS are antioxidant, antihypoxic, and membrane-protective, due to which the drug produces nootropic, anxiolytic, vegetative-stabilizing and other clinical effects. The favourable effect of EMHPS on the blood

vessel wall, endothelial function and rheological properties has also been confirmed, which presents an important component of the complex therapy of a modern patient with AH. The international multicenter, randomized, double-blind and placebo-controlled study MEMO and its subanalysis showed that EMHPS is significantly effective in improving cognitive functions, anxiety and asthenia levels and patient's quality of life during the long-term sequential therapy in patients with concomitant hypertension.

Keywords: arterial hypertension, vascular cognitive impairment, psychoemotional disorders, ethylmethylhydroxypyridine succinate, research and subanalysis MEMO

For citation: Shishkova VN, Shishkov VA, Vinokurov VG. Arterial hypertension is an important risk factor for the development of cognitive and psychoemotional disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-554>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Важность своевременного выявления и коррекции когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с самыми распространенными хроническими неинфекционными заболеваниями, в т. ч. сердечно-сосудистыми (ССЗ), приобретает в настоящее время особую актуальность.

При этом все чаще основными инициаторами скрининга когнитивных и психоэмоциональных расстройств становятся врачи-терапевты и кардиологи. Сложившаяся ситуация является закономерным следствием распространенности данных нарушений у пациентов с такими ССЗ, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и др. [1].

Следует отметить, что изменения в когнитивной и психоэмоциональной сфере являются важными факторами риска, ухудшающими течение основных ССЗ посредством негативного влияния на приверженность к терапии [2].

В свою очередь, прогрессирование хронических ССЗ также повышает риск развития или усугубляет течение как когнитивных, так и психоэмоциональных расстройств [1, 2]. Таким образом, в настоящее время отмечается высокий интерес к данной проблематике среди врачей-интернистов, что диктует необходимость рассматривать когнитивные и психоэмоциональные расстройства как коморбидные традиционным ССЗ.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК ВАЖНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

На сегодняшний день именно АГ является одним из самых распространенных ССЗ во всем мире, ее фактическая частота встречаемости среди взрослых лиц составляет около 45% [3].

Согласно данным, представленным экспертами за 2019 г., около 30% женщин и мужчин в возрасте от 30 до 79 лет во всем мире имели гипертонию [4]. Учитывая современные тенденции развития и распространенности АГ, эксперты прогнозируют увеличение численности гипертоников во всем мире на 20% к 2025 г. [5].

АГ является ведущим патогенетическим фактором риска развития и прогрессирования множества сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а также их осложнений (ишемическая болезнь сердца, острый

коронарный синдром, острая и хроническая сердечная недостаточность, ишемический и геморрагический инсульты, транзиторная ишемическая атака, гипертоническая энцефалопатия). Велика роль АГ в развитии почечной патологии – хроническая болезнь почек и почечная недостаточность также являются следствием длительного некомпенсированного течения артериальной гипертензии [6].

Согласно данным крупного отечественного эпидемиологического исследования, в настоящее время в нашей стране распространенность АГ среди мужчин молодого и среднего возраста составляет около 47%, а среди женщин такого же возраста – почти 40% [7].

Следует подчеркнуть, что при значимых показателях распространенности и достаточно хорошо изученных в современной клинической практике терапевтических подходах, только 43% мужчин и 54% женщин с АГ, получающих на постоянной основе антигипертензивные препараты, достигают целевых значений показателей систолического и диастолического давления. При этом проведенный анализ частоты встречаемости гипертонии в нашей стране, в зависимости от возраста, показал значительное увеличение числа страдающих АГ после 60 лет [7].

МИШЕНЬ ДЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Установлено, что среди всех ССЗ именно артериальная гипертензия (АГ) буквально с первых месяцев заболевания представляет собой наиболее значимый фактор развития и прогрессирования нарушений в когнитивной и психоэмоциональной сферах [8]. Особенно прогностически важным фактом является формирование гипертензии у лиц молодого и среднего возраста, часто протекающей бессимптомно на ранних этапах, длительно персистирующей, без постоянной антигипертензивной терапии. Так, опубликованный в 2020 г. метаанализ 209 проспективных клинических исследований продемонстрировал связь АГ в среднем и молодом возрасте с повышением в 1,5 раза риска развития когнитивных расстройств в пожилом возрасте [9].

Описана патогенетическая связь между длительным повышением артериального давления и развитием повреждений в центральной нервной системе, которые в дальнейшем формируют клиническую картину сосудистых когнитивных нарушений. Морфологическим субстратом сосудистых когнитивных расстройств при АГ является

развитие микроангиопатии, т. е. поражение самых мелких внутримозговых сосудов диаметром от 5 мкм до 2 мм и микроциркуляторного русла, что приводит к хронической гипоперфузии и ишемии тканей головного мозга [10]. Одновременно происходит поражение и более крупных экстрацеребральных сосудов. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция и гипертрофия мышечного слоя сосудистой стенки снижают ее эластичность и способствуют прогрессированию процессов атеросклероза, приводящих к появлению стенозов, что также ухудшает кровоснабжение головного мозга [11].

Гипоперфузия головного мозга, в свою очередь, может стать триггером, запускающим нарушения в метаболизме амилоида, что может активировать процессы нейродегенерации, особенно в случае имеющейся наследственной отягощенности [12].

В своем патогенезе сосудистые когнитивные нарушения часто ассоциированы с тревожными и депрессивными расстройствами, которые некоторыми авторами рассматриваются в качестве связующего звена между гипертонией и когнитивными нарушениями. Так, было показано, что у лиц с АГ тревожные или депрессивные расстройства выявляются более чем в 50% случаев [13]. В недавно проведенных отечественных исследованиях у пациентов с АГ среднего и пожилого возраста результаты нейропсихологического обследования продемонстрировали снижение таких параметров когнитивного спектра, как концентрация внимания, скорость обработки информации, управляющие функции, в сочетании с высоким уровнем тревоги и психоэмоционального напряжения [14–16].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные демонстрируют актуальность проведения скринингового обследования состояния когнитивной и психоэмоциональной сферы у пациентов с АГ с целью дальнейшего выбора нейропротективной терапии.

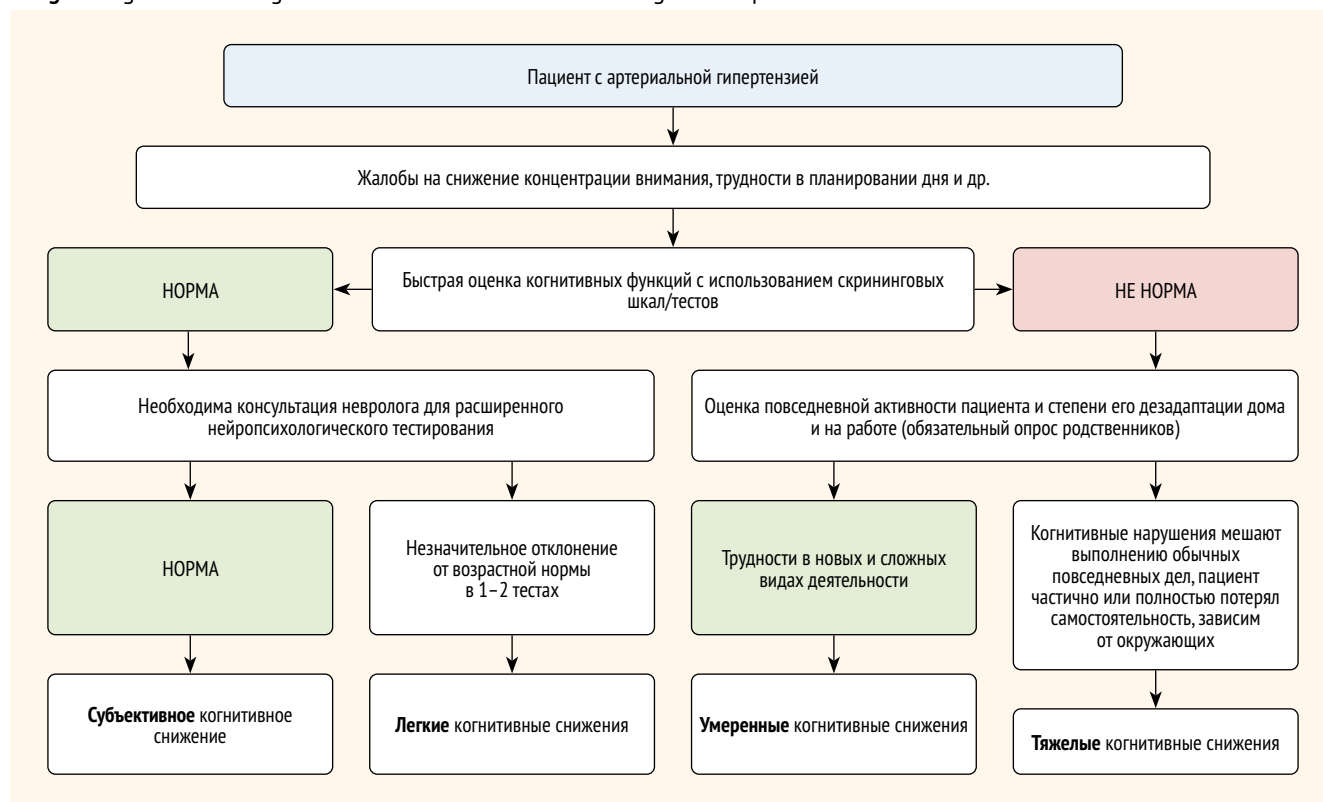
АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В недавно принятой и опубликованной резолюции Совета экспертов о возможности нейропротективной терапии у пациентов с АГ и когнитивными нарушениями был предложен диагностический алгоритм, позволяющий определить степень когнитивных нарушений у таких пациентов (рисунк) [17].

Следует отметить, что специфических нейропсихологических тестов для определения когнитивной дисфункции у пациентов с АГ не существует. Однако известный механизм развития повреждений при АГ позволяет относить данные нарушения к сосудистым когнитивным расстройствам. Таким образом, для проведения диагностики когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с АГ наиболее часто применяются следующие методики: монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), тест рисования часов, тест «таблицы Шульте», тест прокладывания пути (TMT), подбора цифр к символам (DSST) и др., оценивающие концентрацию внимания, скорость нейродинамических процессов, оперативную память и т. д. [18].

● **Рисунок.** Алгоритм диагностики и классификация сосудистых когнитивных нарушений

● **Figure.** Algorithm for diagnosis and classification of vascular cognitive impairment



ВОПРОСЫ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Главный вопрос, который возникает у кардиолога и терапевта в ситуации диагностирования когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с АГ, какой терапевтический потенциал имеется у традиционной антигипертензивной терапии в коррекции уже имеющихся нарушений?

Согласно опубликованным данным, в настоящее время активно изучаются свойства нескольких классов антигипертензивных препаратов с точки зрения их влияния на состояние когнитивного функционирования пациентов с АГ [19]. Также на сегодняшний день показано, что грамотно подобранная антигипертензивная терапия при условии ее постоянного применения с самых ранних этапов развития АГ может предотвратить развитие и прогрессирование додементных когнитивных нарушений [20]. Однако эти условия в реальной клинической практике весьма часто остаются недостижимыми ввиду позднего начала терапии и низкого комплаенса пациентов с АГ.

Учитывая патогенетические особенности формирования сосудистых когнитивных нарушений у пациентов с АГ, можно ожидать положительный терапевтический эффект от раннего применения нейропротекторной терапии [21]. Согласно определению, под нейропротекцией подразумевается такая терапия, которая может обеспечить защиту нейронов от гибели в результате развившейся гипоперфузии [17].

Таким образом, нейропротективная терапия должна эффективно предотвращать или сдерживать все повреждающие патофизиологические механизмы. Действительно, формирующаяся в условиях некомпенсированной АГ хроническая гипоперфузия запускает цепь разнообразных метаболических нарушений, которые в дальнейшем приводят к тяжелым необратимым последствиям [22]. Главную патологическую роль в этих процессах играет развитие окислительного стресса, что определяет важность применения в терапии нейропротекторных препаратов с антиоксидантным действием.

ОПТИМАЛЬНЫЙ НЕЙРОПРОТЕКТОР ДЛЯ ПАЦИЕНТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Безусловным лидером в нейропротективной терапии для пациентов с АГ можно назвать оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), который представляет собой знаменательное достижение отечественной фармацевтической науки. Действующее вещество состоит из двух функционально значимых соединений – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и сукцината, сочетание которых реализует его уникальные мультимодальные свойства и широкий спектр доказанных клинических эффектов [23–33].

Основными фармакологическими эффектами ЭМГПС являются антиоксидантный, антигипоксанта́нный и мембраностабилизирующий, благодаря которым реализуются

ноотропный, анксиолитический, вегетостабилизирующий и другие клинические эффекты.

Уникальным свойством ЭМГПС является регуляция функционального состава мембран клеток, что в результате уменьшает вязкость мембраны и стабилизирует работу клетки. Также важной с точки зрения получения клинических эффектов является участие в ресинтезе γ -аминомасляной кислоты и модуляции активности ее рецепторов, что потенцирует процессы нейротрансмиссии. Также ЭМГПС способен уменьшать выраженность глутаматной эксайтотоксичности, повышать уровень дофамина, модулировать активность рецепторов ацетилхолина и ацетилхолинэстеразы, что также вносит вклад в его ноотропный механизм действия. Важным свойством ЭМГПС является его способность снижать агрегацию тромбоцитов и улучшать функцию эндотелия, что представляет особую ценность для пациентов с АГ [23, 24].

За прошедшие почти тридцать лет с момента начала клинического применения оригинальный ЭМГПС (препарат Мексидол) многократно подтвердил свою эффективность и высокий профиль безопасности как в многочисленных исследованиях, так и в реальной клинической практике. ЭМГПС совместим со всеми препаратами для лечения соматических заболеваний, что особенно ценно для его применения у пациентов с артериальной гипертензией, принимающих препараты базовой антигипертензивной терапии.

Особенно важные результаты были получены в крупных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по правилам доказательной медицины [28–34].

В крупном международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МЕМО (МЕксидол – хроническая ишемия МОзга) была показана высокая эффективность длительной последовательной терапии ЭМГПС у пациентов с хронической ишемией мозга по следующей схеме: первые 14 дней – парентеральное применение препарата в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно и далее переход на таблетированную форму (Мексидол ФОРТЕ 250) по 1 таблетке 250 мг 3 р/сут в течение 2 мес. [29]. Так, в конце исследования в группе пациентов, получавших оригинальный ЭМГПС, отмечалось достоверное улучшение или полная нормализация когнитивного функционирования по данным проведенного МоСА-теста и теста замены цифровых символов. Дополнительно в исследовании МЕМО было получено значимое снижение уровня тревоги у пациентов, получавших длительную последовательную терапию ЭМГПС, что подтверждает его анксиолитический эффект [29].

В проведенном субанализе исследования МЕМО пациенты с хронической ишемией мозга были разделены на подгруппы: пациенты с АГ и без таковой, получавшие ЭМГПС или плацебо. После обработки результатов были получены достоверные различия в динамике баллов по МоСА-тесту между группами участников, что свидетельствует о превосходящей эффективности применения активного препарата ЭМГПС в подгруппе пациентов с АГ. Также на

фоне последовательной терапии ЭМГПС медиана балла по MoCA-тесту, т. е. значение интегративного показателя когнитивных функций, в конце периода наблюдения достигла нормальных значений у всех пациентов с АГ.

При дальнейшей оценке эффективности ЭМГПС у пациентов с АГ было получено значимое преимущество данной терапии в следующих параметрах: снижение выраженности астении по шкале MFI-20, уменьшение тревоги по шкале Бека, улучшение когнитивных функций по результатам теста замены цифровых символов, а также улучшение психологического компонента здоровья по опроснику SF-36. Также был подтвержден высокий уровень безопасности терапии ЭМГПС в сравнении с плацебо.

Исследователи предположили, что такой выраженный клинический эффект оригинального ЭМГПС, особенно у пациентов с АГ, был получен благодаря мультимодальному действию препарата: положительное влияние на патофизиологические этапы развития нарушений в ЦНС под действием АГ, нейропротективное действие, улучшение состояния сосудистой стенки, эндотелиальной функции и реологические эффекты, а также возможная связь с повышением эффективности антигипертензивной терапии [34].

В настоящее время становится очевидным, что нейропротективная терапия должна стать базовой частью

стратегии терапии пациентов с АГ. Согласно результатам исследования и субанализа МЕМО, на фоне длительной последовательной терапии ЭМГПС у пациентов с сопутствующей АГ достоверно улучшаются когнитивные функции, снижается уровень тревоги и астенизации, а также повышается качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных данных можно рекомендовать длительное последовательное применение оригинального препарата Мексидол в составе комплексной терапии у пациентов с АГ в качестве эффективного нейропротекторного средства, а также как необходимого компонента патогенетической терапии сосудистых когнитивных и психоэмоциональных нарушений. Схема последовательной терапии препаратом Мексидол, согласно данным исследований, состоит из 14 дней применения 500 мг/сут внутривенно или внутримышечно с дальнейшим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 р/сут в течение 2 мес.

Поступила / Received 18.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.12.2024

Принята в печать / Accepted 13.12.2024

Список литературы / References

1. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агалцов 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>.
2. Драпкина ОМ, Kontseva AV, Kalinina AM, Avdeev SN, Agaltsov MV, Alexandrova LM et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National Guide. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
3. Драпкина ОМ, Шишкова ВН, Котова МБ. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
4. Драпкина ОМ, Shishkova VN, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).
8. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom 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>.
9. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
10. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCDC. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
11. Шишкова ВН. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции. *Системные гипертензии*. 2014;11(1):45–51. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/336>.
12. Shishkova VN. Place of arterial hypertension in brain lesion development – from minor cognitive disorders to dementia. *Systemic Hypertension*. 2014;11(1):45–51. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/336>.
13. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–225. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993>.
14. Шишкова ВН, Адашева ТВ. Современный взгляд на механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возможность их коррекции. *Нервные болезни*. 2021;(2):41–46. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12317>.
15. Shishkova VN, Adasheva TV. Modern view on the mechanisms of cognitive impairment development in patients with cardiovascular diseases and the possibility of their correction. *Nervous Diseases*. 2021;(2):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12317>.
16. Teles de Menezes S, Giatti L, Brant LCC, Griep RH, Schmidt MI, Duncan BB et al. Hypertension, prehypertension, and hypertension control: association with decline in cognitive performance in the ELISA-Brasil cohort. *Hypertension*. 2021;77(2):672–681. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16080>.
17. Cipollini V, Troili F, Giubilei F. Emerging Biomarkers in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: From Pathophysiological Pathways to Clinical Application. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2812. <https://doi.org/10.3390/ijms20112812>.
18. Allosco ML, Gunstad J, Beard C, Xu X, Clark US, Labbe DR et al. The synergistic effects of anxiety and cerebral hypoperfusion on cognitive dysfunction

- in older adults with cardiovascular disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28(1):57–66. <https://doi.org/10.1177/0891988714541871>.
14. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Борисова ЕВ, Перепелов ВА, Перепелова ВМ. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченных пациентов среднего возраста с несложной артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):23–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808123>.
Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, Borisova EV, Perepelov VA, Perepelova EM. Cognitive functions, emotional status, MRI measurements in treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(8):23–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808123>.
 15. Шишкова ВН, Драницына БГ, Устарбекова ДБ, Ищук АГ, Капустина ЛА. Особенности нейропсихологических характеристик у пациентов с артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2023;17(6):322–329. <https://doi.org/10.21518/ms2023-085>.
Shishkova VN, Dranitsyna BG, Ustarbekova DB, Ishchuk AG, Kapustina LA. Features of neuropsychological characteristics of patients with arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):322–329. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-085>.
 16. Шишкова ВН, Нелюбина АС, Драницына БГ, Капустина ЛА, Устарбекова ДБ. Анализ когнитивных характеристик у пациентов с артериальной гипертензией в среднем и пожилом возрасте. *Медицинский совет*. 2023;17(13):57–64. <https://doi.org/10.21518/ms2023-207>.
Shishkova VN, Nelyubina AS, Dranitsyna BG, Kapustina LA, Ustarbekova DB. Analysis of cognitive characteristics in patients with arterial hypertension in middle and old age. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):57–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-207>.
 17. Мартынов АИ, Танашян ММ, Малавин АГ, Боголепова АН, Боровкова НЮ, Елисеева ЛН и др. Резолюция Совета экспертов «Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями». *Терапия*. 2023;9(10):148–158. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.148-158>.
Martynov AI, Tanashyan MM, Malayvin AG, Bogolepova AN, Borovkova NYu, Eliseeva LN et al. Resolution of the Expert Council "Possibilities of neuro-protective therapy in patients with arterial hypertension and cognitive disorders". *Therapy*. 2023;9(10):148–158. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.148-158>.
 18. Шишкова ВН. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):128–134. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141123?ysclid=lih85bemxe511367165>.
Shishkova VN. Cognitive impairments as a universal clinical syndrome in a therapist's practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(11):128–134. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141123?ysclid=lih85bemxe511367165>.
 19. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: A systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 2015;29(2):113–130. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0230-6>.
 20. Остроумова ОД, Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Яхно НН, Чазова ИЕ, Боголепова АН и др. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. *Системные гипертензии*. 2021;18(1):5–12. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575>.
Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, Yakhno NN, Chazova IE, Bogolepova AN et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575>.
 21. Шишкова ВН. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):113–118. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014821>.
Shishkova VN. Neuroprotection in hypertensive patients: Minimization of poor prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(8):113–118. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014821>.
 22. Luca M, Luca A, Calandra C. The Role of Oxidative Damage in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:504678. <https://doi.org/10.1155/2015/504678>.
 23. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86–90. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215?ysclid=m4txn0qnux42752681>.
Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215?ysclid=m4txn0qnux42752681>.
 24. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемотректометрический анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2017;117(1-2):75–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
 25. Шетекаури СА. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения Мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;156:156–159.
Shetekaury SA. Modern possibilities of antioxidant therapy and experience of Mexidol treatment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;156:156–159. (In Russ.)
 26. Таранцова АВ. Эффективность препаратов на основе этилметилгидроксипиридина сукцината: обзор литературы и личный опыт. *Фарматека*. 2018;5(16–25). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.5.16-25>.
Tarantsova AV. Efficacy of ethylmethylhydroxypyridine succinate-based preparations. *Pharmateka*. 2018;5(16–25). (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.5.16-25>.
 27. Пугачева ЕЛ. Эффективность препарата Мексидол у пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):84–89. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205184>.
Pugacheva EL. Efficacy of Mexidol in patients with type 2 diabetes mellitus with neurological complications. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205184>.
 28. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР, Мельникова ЕВ, Агафьяна АС, Голиков КВ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полшарного ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>.
Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina AS, Golikov KV et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>.
 29. Федин АИ, Захаров ВВ, Танашян ММ, Чуканова ЕИ, Маджидова ЕН, Шепанкевич ЛА, Остроумова ОД. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121117>.
Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, Chukanova EI, Madzhidova EN, Shchepankevich LA, Ostroumova OD. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol forte 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121117>.
 30. Захаров ВВ, Остроумова ОД, Кочетков АИ, Клепикова МВ, Федин АИ. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (исследование MEMO): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертензией. *Терапия*. 2023;9(1):145–159. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.145-159>.
Zakharov VV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, Klepikova MV, Fedin AI. International multicenter randomized double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO): subanalysis in patients with arterial hypertension. *Therapy*. 2023;9(1):145–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.145-159>.
 31. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Мамаева ХИ. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):71–74. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74>.
Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia.

- Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(2):71–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74>.
32. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(9):39–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>.
- Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(9):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>.
33. Щепанкевич ЛА, Николаев ЮА, Долгова НА. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(2):42–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>.
- Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(2):42–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>.
34. Кочетков АИ, Шаталова НА, Клепикова МВ, Филиппова ТВ, Остроумова ОД. К вопросу о доказательной базе нейропротекторной терапии: фокус на этилметилгидроксипиридина сукцинат. *Терапия.* 2023;9(8):162–172. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.8.162-172>.
- Kochetkov AI, Shatalova NA, Klepikova MV, Filippova TV, Ostroumova OD. More on the neuroprotectory therapy evidential base: Focus at ethylmethyl hydroxypyridine succinate. *Therapy.* 2023;9(8):162–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.8.162-172>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Н. Шишкова
 Написание текста – В.Н. Шишкова, В.А. Шишков, В.Г. Винокуров
 Сбор и обработка материала – В.А. Шишков, В.Г. Винокуров
 Обзор литературы – В.А. Шишков
 Анализ материала – В.Н. Шишкова, В.Г. Винокуров
 Редактирование – В.Н. Шишкова
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.Н. Шишкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika N. Shishkova
 Text development – Veronika N. Shishkova, Vsevolod A. Shishkov, Vladimir G. Vinokurov
 Collection and processing of material – Vsevolod A. Shishkov
 Literature review – Vsevolod A. Shishkov
 Material analysis – Veronika N. Shishkova, Vladimir G. Vinokurov
 Editing – Veronika N. Shishkova
 Approval of the final version of the article – Veronika N. Shishkova

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Veronika-1306@mail.ru
Шишков Всеволод Алексеевич, студент Медицинского института, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11
Винокуров Владимир Геннадьевич, к.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; vgvinokurov@mail.ru

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Veronika-1306@mail.ru
Vsevolod A. Shishkov, Student of the Medical Institute, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia
Vladimir G. Vinokurov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Outpatient Therapy, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; vgvinokurov@mail.ru

Роль тревоги в формировании артериальной гипертензии

М.В. Путилина, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

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

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из значимых проблем современной медицины, т. к. количество пациентов с этой нозологией катастрофически возрастает. Частота сочетания АГ и тревоги составляет 38%. Новые данные о роли тревоги в патогенезе АГ, вероятно, позволят изменить стратегии долгосрочной терапии и профилактики при их коморбидности. Необходимо более широко внедрять скрининговые тесты, когнитивно-поведенческие немедикаментозные методики, проводить обучение пациентов релаксационным практикам, ведению правильного образа жизни с ограничением или полным исключением факторов риска, таких как курение и алкоголь. В то же время нельзя недооценивать медикаментозные стратегии, т. к. другие методы начинают работать довольно медленно, часто необходим быстрый результат, который сможет повысить как приверженность к базовой терапии АГ, так и эффективность немедикаментозных методов. Для пациентов с АГ важны более быстрый анксиолитический фармакологический ответ, отсутствие синдрома отмены, отсутствие конкурентного антагонизма с базовыми препаратами, минимальное количество побочных эффектов. Традиционно используются бензодиазепины. Учитывая наличие у них побочных эффектов, среди препаратов первой линии следует рассмотреть атипичный анксиолитик бензодиазепинового ряда тофизопам. Тофизопам столь же эффективен, как и диазепам, имеет значительно меньше побочных эффектов и симптомов отмены, повышает приверженность пациентов к базовой терапии, улучшает когнитивные функции. Анксиолитическое действие препарата не сопровождается седативным, миорелаксирующим эффектами. При этом, являясь психоvegetативным регулятором, тофизопам устраняет различные формы вегетативных нарушений.

Ключевые слова: тревожные расстройства, гипертоническая болезнь, нейровоспаление, интерлейкины, оксидативный стресс, активные формы кислорода, гамма-аминомасляная кислота, противотревожные препараты

Для цитирования: Путилина МВ. Роль тревоги в формировании артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2024;18(23):62–68. <https://doi.org/10.21518/ms2024-543>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of anxiety in the development of arterial hypertension

Marina V. Putilina, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

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

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the significant problems of modern medicine, as the number of patients with this nosology is increasing catastrophically. The frequency of the combination of AH and anxiety is 38%. New data on the role of anxiety in the pathogenesis of AH will probably allow changing the strategies of long-term therapy and prevention in their comorbidity. It is necessary to more widely implement screening tests, cognitive-behavioral non-drug techniques, teach patients relaxation practices, a healthy lifestyle with limitation or complete exclusion of risk factors such as smoking and alcohol. At the same time, drug strategies should not be underestimated, as other methods begin to work quite slowly, a quick result is often needed, which can increase both adherence to basic therapy of AH and increase the effectiveness of non-drug methods. For patients with AH, a faster anxiolytic pharmacological response is important, without the development of withdrawal syndrome, the absence of competitive antagonism with basic drugs, a minimum number of side effects. Benzodiazepines are traditionally used. Given their side effects, among the first-line drugs, the atypical anxiolytic of the benzodiazepine series Tofisopam should be considered. Tofisopam is as effective as diazepam, has significantly fewer side effects and withdrawal symptoms, it increases patients' adherence to basic therapy, and improves cognitive functions. The anxiolytic effect of the drug is not accompanied by sedative or muscle relaxant effects. At the same time, being a psychovegetative regulator, Tofisopam eliminates various forms of vegetative disorders.

Keywords: anxiety disorders, hypertension, neuroinflammation, interleukins, oxidative stress, reactive oxygen species, gamma-aminobutyric acid, anti-anxiety drugs

For citation: Putilina MV. The role of anxiety in the development of arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-543>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из значимых проблем современной медицины, количество пациентов с этой нозологией катастрофически возрастает [1]. В период с 1990 по 2019 г. число пациентов с АГ увеличилось вдвое – с 650 млн до 1,3 млрд [1]. Пандемия COVID-19 усугубила эту ситуацию, приведя к тому, что более половины пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, имеют коморбидность в виде АГ [2, 3]. Одновременно в общей популяции возросло количество тревожных и депрессивных расстройств [4, 5]. Среди основных причин инвалидности, по данным ВОЗ, тревожные расстройства занимают 9-е место [6]. Это связано в первую очередь с их высокой распространенностью, хроническим прогрессирующим течением, высокой степенью коморбидности с другими заболеваниями. Метаанализ 2023 г. показал, что частота сочетания АГ и тревоги составляет 38% [6]. Новые данные о роли тревоги в патогенезе АГ, вероятно, позволяют изменить стратегии долгосрочной терапии и профилактики [6].

ОБЩНОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ТРЕВОГИ

Факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний (метаболические нарушения, сахарный диабет, стрессы, малоподвижный образ жизни, повышенная масса тела, курение, злоупотребление алкоголем) давно изучены [7]. Выявлена существенная корреляция между развитием инсульта и тревожными расстройствами [8, 9]. Тревожность сама является фактором риска АГ. Тревожные пациенты чаще не соблюдают прием гипотензивных средств, неадекватно реагируют на эмоциональные перегрузки. Ситуация осложняется у гериатрических пациентов, т. к. пожилой возраст усугубляет АГ и тревогу/депрессию. Однако в последние годы, особенно после пандемии, цереброваскулярные заболевания «помолодели». Возросла роль курения, гипергомоцистеинемии, астенических и болевых расстройств. Частые ОРВИ, последствия пандемии могут провоцировать в молодом и среднем

возрасте развитие гипертонической болезни, в том числе резистентных форм [10]. В 2023 г. были проанализированы общие факторы риска тревоги и АГ (табл. 1) [6].

Перечень общих механизмов не ограничивается только представленными в табл. 1. Более глубокий анализ отводит ведущую роль гиперактивности симпатической нервной системы [6, 11, 12]. Тревожные расстройства, как и АГ, развиваются на фоне вегетативной дисрегуляции [13]. Хорошо известен факт гипертонии «белого халата», патогенез которой часто связывают с развитием симпатоадреналового криза у тревожных пациентов. Однако при всей очевидности связи до сих пор нет единого подхода к этапности развития патологических реакций. Каскад нейробиологических повреждений развивается постепенно, поэтому не всегда можно выявить первичность АГ или тревоги. Системное нейровоспаление, гипоксия, оксидативный стресс запускают медленно прогрессирующие процессы повреждения сосудов различного калибра и всей нейроваскулярной единицы в целом [14]. Этим объясняется появление клинических проявлений в достаточно отсроченный период [15, 16].

Один из ключевых моментов развития гипертензии – изменение ангиотензина II. Ангиотензин II, напрямую связанный с интерлейкином-6 (ИЛ-6), при любом триггерном воздействии, например, неправильно подобранной гипотензивной терапии, синдроме падения у пожилых, выраженных когнитивных расстройствах, усиливает активность провоспалительных цитокинов. ИЛ-6 в ответ на изменение концентрации ангиотензина активизирует повреждение эндотелия с увеличением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) путем усиленной выработки ИЛ-17, поляризации Т-клеток и белков фракции CD. Повышенный уровень ИЛ-6 характерен и для тревожных пациентов, особенно при стрессовых ситуациях. Изменение иммунного ответа через систему естественных Т-киллеров и Toll-подобных рецепторов (TLR) приводит к повышенной миграции лейкоцитов, инфильтрации Т-клетками периваскулярного пространства. Увеличиваются уровни провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли, интерферона I типа, хемокинов, С-реактивного

● **Таблица 1.** Общность факторов риска развития артериальной гипертензии и тревоги (адапт. по [6])

● **Table 1.** The commonality of risk factors for hypertension and anxiety (adapted from [6])

Факторы риска	Влияние на АГ	Влияние на тревожность
Пожилыи возраст	Клеточное старение, снижение эластичности сосудов, эндотелиальная дисфункция	Нейрогуморальный дисбаланс, снижение количества специфических 5-НТ-рецепторов
Пол	Снижение уровней тестостерона и эстрогена	Снижение уровней тестостерона и эстрогена
Злоупотребление алкоголем	Повышение симпатической активности, аномальная функция мозга, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	Нейрогуморальный дисбаланс
Курение	Повышение симпатической активности, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, гипергомоцистеинемия	Синдром отмены никотина
Ожирение	Нарушение функции почек, инсулинорезистентность, увеличение канальцевой реабсорбции натрия	Стареющие клетки, нейровоспаление, нейродегенерация
Социальные факторы	Повышение симпатической активности, повышенная концентрация кортикотропин-высвобождающего фактора (КВФ) и норадреналина	Чрезмерный выброс гормонов стресса, повышенная концентрация КВФ и норадреналина, нейровоспаление
Шум от транспорта	Интенсивный окислительный стресс	Чрезмерный выброс гормонов стресса

белка (СРБ) [17]. Заслуживает особого внимания ИЛ-17 [6]. До недавнего времени он оставался в тени более изученных провоспалительных маркеров. Сегодня известно, что ИЛ-17 путем фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота NO воздействует на эндотелий, провоцирует вазоспазм, увеличивает толщину стенки сосуда, вызывая усиление жесткости артерий – одного из главных механизмов развития АГ [15]. Последующее развитие «болезни малых сосудов», характерной для гипертонической энцефалопатии, практически всегда идет параллельно с развитием тревожно-депрессивных расстройств [16]. ИЛ-17, взаимодействуя с нейрональным рецептором IL-17RA в медиальной префронтальной коре, способствует самостоятельному развитию тревожности, снижению глиального фибриллярного белка и экспрессии мозгового нейротрофического фактора [18]. Нарушение церебральной ауторегуляции в мелких сосудах головного мозга затрагивает не только иннервацию сосудистой стенки, но и ее миогенный компонент, в частности увеличивается активность мышечных симпатических нервов (MSNA), такая же активность была зарегистрирована при генерализованных тревожных и панических расстройствах [12]. Еще один важный компонент патогенеза – агрессия активными формами кислорода (ROS) – обуславливает большую коморбидность АГ и тревоги за счет прогрессирования митохондриальной дисфункции и системной гипоксии [19, 20]. Некоторые гипотензивные препараты (например, кандесартан и азелнидипин), снижая уровни ROS и ИЛ, улучшают когнитивные функции и снижают тревожность, но не вызывают полной редукции тревоги [21]. Таким образом, коморбидность тревоги и АГ требует особого подхода к терапии.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ТРЕВОГОЙ

При обращении пациента с колебаниями артериального давления (АД) необходимо сразу оценить выраженность тревожных расстройств для подбора индивидуальной терапии. К сожалению, реальная клиническая практика ограничивает время приема, что не позволяет применять классические диагностические шкалы. Поэтому целесообразно обращать внимание на особенности поведения:

- наличие беспокойства, суетливости;
- жалобы на ощущение напряженности и скованности;
- феномен гипертонии «белого халата»;
- жалобы пациента на невозможность расслабиться, тревожность по любому поводу;
- частую агрессию или плаксивость при осмотре;
- раздражительность, нетерпеливость, перебивание врача;
- частую бытовую плаксивость (со слов пациента);
- невозможность сконцентрироваться;
- ухудшение памяти;
- жалобы на трудности засыпания и нарушения ночного сна, быструю утомляемость;
- жалобы на отсутствие эффекта от уже назначенного лечения;

- частые обращения к врачам, многочисленные обследования;
- подробное изучение своей истории болезни;
- различные фобии.

Пациенты акцентируют свое внимание на большом количестве жалоб соматического характера, в анамнезе частое посещение врачей разных специальностей, отсутствие удовлетворенности от лечения [22, 23].

Соматические жалобы при этом классически иллюстрируют полисистемность вегетативной дисфункции:

1. Со стороны сердечно-сосудистой системы: учащенное сердцебиение, тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения или боли в груди, предобморочные состояния, приливы жара или холода, потливость, холодные и влажные ладони – как правило, на фоне резкого подъема АД, так называемое кризовое течение АГ.

2. Со стороны дыхательной системы: «ком» в горле, чувство нехватки воздуха, одышка, неравномерность дыхания.

3. Неврологические жалобы: головокружение, головные боли, тремор, мышечные подергивания, вздрагивания, парестезии, напряжение и боль в мышцах, нарушения сна.

4. Самые распространенные жалобы со стороны ЖКТ, которые зачастую не позволяют провести курсовое лечение специфическими препаратами: тошнота, сухость во рту, диспепсия, понос или запоры, боли в животе, метеоризм, нарушение аппетита.

5. Часто пациенты, особенно мужчины, жалуются на учащенное мочеиспускание, снижение либидо, импотенцию.

6. Субфебрильная температура вне проявлений ОРВИ/ОРЗ, особенно по утрам, озноб, гипергидроз.

Такая размытая клиническая картина заставляет пациента ходить от одного врача к другому, тем самым усугубляя коморбидность тревоги и АГ [23]. Любая назначенная медикаментозная терапия отдельного заболевания, даже с учетом клинических рекомендаций, может быть неэффективной, но в то же время усиливать риск полипрагмазии [24]. Следовательно, при выявлении стигм тревожных расстройств необходимо рассказать пациенту о причинах его состояния и назначить адекватную противотревожную терапию. В последние годы все больше внимания уделяется когнитивно-поведенческой терапии при лечении пациентов с тревожными расстройствами и АГ. Хороший результат показали различные немедикаментозные интервенции, включая релаксационные методики. В отечественной медицине они недостаточно быстро внедряются в амбулаторную практику, что, вероятно, можно объяснить небольшим количеством врачей, обладающих данными компетенциями. При выборе медикаментозного средства следует учитывать тот факт, что совокупность тревожных симптомов – результат системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов, среди которых ведущую роль играет гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). У здоровых людей избыток ГАМК связывается с бензодиазепиновыми рецепторами, с последующим открытием хлорных каналов. Последующая гиперполяризация мембраны снижает возбудимость нервной ткани. При стрессовых ситуациях чувствительность рецепторов ГАМК уменьшается,

физиологические противотревожные механизмы срабатывают не в полной мере, а с учетом системной ишемии/гипоксии у пациентов с АГ, особенно пожилого возраста, усиливается тревожное расстройство. Следующий этап нейрогуморального каскада тревоги, опосредованной ГАМК, проходит на фоне дисфункции серотонин-, катехоламин-пептидергических систем. Нейрохимические процессы имеют определенную клиническую симптоматику, в том числе когнитивный диссонанс, нарушения сна, снижение приверженности к гипотензивной терапии. Запускается порочный круг: артериальная гипертензия – тревожные расстройства. Первичность в этом круге сложно выявить, но, несомненно, купирование приступов тревоги благотворно отражается на течении АГ [25].

В арсенале фармакотерапии тревожных расстройств присутствуют препараты различных групп, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 2).

Важным аспектом терапии анксиолитиками является схема их применения. Рекомендуемая длительность фармакотерапии – от 3 до 6 мес. после наступления терапевтического эффекта. Для пациентов с АГ важны более быстрый ответ на терапию, отсутствие синдрома отмены, отсутствие конкурентного антагонизма с базовыми препаратами, минимальное количество побочных эффектов. Для решения этих задач чаще используются анксиолитики бензодиазепинового ряда, реже – небензодиазепиновые анксиолитики. Анксиолитики бензодиазепинового ряда (БД) – агонисты специфических бензодиазепиновых рецепторов, входящие в состав постсинаптического ГАМК_A-рецепторного комплекса в ЦНС. Они характеризуются быстрым клиническим эффектом (через несколько минут после приема), но, как правило, их лечебное действие дозозависимо, длительный прием приводит к развитию толерантности/зависимости [26]. При назначении типичных БД еще необходимо учитывать их седативный и миорелаксирующий эффекты: при приеме часто возникает сонливость, атаксия, нарушение координации. При назначении типичных БД важно учитывать следующие моменты:

■ С большой осторожностью следует назначать бензодиазепины пациентам с зависимостями (алкоголизм, наркомания, токсикомания), как текущими, так и анамnestическими, т. к. для них известен феномен перекрестной зависимости, а также более быстрого нарастания толерантности.

■ Не рекомендуется назначение пациентам с депрессией и при недавнем злоупотреблении психоактивными веществами.

■ Не рекомендовано применение у пожилых пациентов в связи с высоким риском падений.

■ При назначении бензодиазепинов следует учитывать период полувыведения бензодиазепина при решении вопроса о частоте приема.

■ Оптимальная длительность курса приема бензодиазепинов составляет 2–3 нед., по истечении которых препарат желательно постепенно отменить.

■ Необходимо динамическое наблюдение пациента, получающего бензодиазепины, с целью раннего выявления формирования зависимости и нарастания толерантности. При обнаружении вышеуказанных симптомов необходимо отменить ранее назначенный препарат.

■ Прекращение приема бензодиазепинов должно проводиться с постепенным снижением дозы для уменьшения выраженности синдрома отмены. При этом препараты с коротким периодом полувыведения (алпразолам и лоразепам) вызывают более выраженный синдром отмены, чем препараты с более длительным (клоназепам, диазепам).

Учитывая риск нежелательных реакций БД у пациентов с нарушенной гемодинамикой, следует тщательно оценить возможность их замены на атипичные формы [26–29]. В ряду атипичных БД наиболее изучен тофизопам (Грандаксин). Тофизопам относится к классу 2,3-бензодиазепинов, которые по своим фармакологическим характеристикам значительно отличаются от типичных 1,4-бензодиазепинов. Благодаря особенной химической структуре, в отличие от классических производных бензодиазепина, тофизопам в терапевтических дозах не потенцирует действие алкоголя и практически не вызывает развития

● **Таблица 2.** Преимущества и недостатки препаратов, применяемых для лечения тревожных расстройств

● **Table 2.** The pros and cons of anxiety medications

Класс препаратов	Преимущества	Недостатки
Бензодиазепины	Быстрое начало действия, через 20 мин.	Не рекомендовано использование более 14 дней. Возможность развития бензодиазепиновой зависимости. Риск падений у пожилых
Небензодиазепиновые анксиолитики	Препараты разных групп могут обладать дополнительными эффектами (буспирон – коррекция нежелательных реакций антидепрессантов (сексуальная дисфункция, апатия); гидроксиэтин, аллимемазин – противозудное действие)	Препараты с седативным потенциалом (гидроксизин, аллимемазин) могут вызывать дневную сонливость. Риск падений у пожилых. Риск удлинения интервала QT (гидроксизин). Развитие лекарственного паркинсонизма (аллимемазин). Отсроченное начало действия, через 1–2 нед. (буспирон, этифоксин)
Атипичные бензодиазепины (тофизопам)	Быстрое начало действия, отсутствие зависимости и привыкания, седативного и снотворного действия, вегетокоррекция, не потенцирует действие алкоголя	С осторожностью применять при органических поражениях головного мозга, эпилепсии; противопоказан при беременности
СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)	Высокая эффективность	Длительное начало действия, через 1–2 нед. Возможен синдром отмены. Возможно влияние на АД
ТЦА (трициклические антидепрессанты)	Высокая эффективность	Выраженный кардиотоксический эффект. Высокий риск передозировки. Развитие синдрома отмены. Ухудшение когнитивного статуса

физической, психической зависимости и синдрома отмены. Относится к дневным транквилизаторам. Анксиолитическое действие препарата не сопровождается седативным, миорелаксирующим эффектами. При этом, являясь психоэмоциональным регулятором, устраняет различные формы вегетативных нарушений. Обладает умеренной стимулирующей активностью. Сравнительное исследование анксиолитических свойств тофизопама (Грандаксин) и диазепама показало, что при схемах лечения: Грандаксин 50 мг три раза в день в течение 14 дней и диазепам 5 мг три раза в день также 14 дней, Грандаксин столь же эффективен, как и диазепам, при краткосрочном лечении симптомов тревоги. Но при его назначении наблюдалось значительно меньше побочных эффектов и симптомов синдрома отмены, чем в группе диазепама. Важно, что количество побочных эффектов Грандаксина не отличалось от отмеченного в группе плацебо [26]. Эффект Грандаксина у пациентов с АГ давно изучен, благодаря чему он довольно широко применяется в кардиологической и неврологической практиках [27]. В исследовании В.Д. Пасечникова и соавт. [28] при добавлении Грандаксина в дозе 50 мг 2 раза в день на протяжении 3 нед. к базовой терапии АГ и ингибиторам АПФ (эналаприл) на 25% повышался эффект от базовой терапии АГ, уменьшалось количество эпизодов повышения АД (выше 140/90 мм рт. ст.) за счет снижения уровня влияния тревоги и стресса на симпатoadреналовую систему. Добавление Грандаксина приводило к достоверному снижению тревожно-фобических симптомов (на 28%) и вегетативных расстройств (на 26%). При оценке показателей качества жизни по опроснику SF-36 Грандаксин оказал позитивное действие на психологическое здоровье с повышением жизненного тонуса и улучшением настроения у большинства исследуемых. Грандаксин стабилизировал не только показатели гемодинамики, но и когнитивный диссонанс [26]. При этом количество побочных эффектов Грандаксина не отличалось от отмеченного в группе плацебо [26]. Не было зарегистрировано синдрома отмены. Грандаксин обладает выраженным анксиолитическим, вегетостабилизирующим эффектами за счет быстрого накопления в плазме: C_{max} достигается в течение 2 ч. Фармакокинетика препарата обеспечивает быстрый ответ в виде редукции симптомов тревоги: 1 табл. (50 мг) Грандаксина у пациентов с высоким уровнем тревожности снижала тревожность на 28% в течение часа [30]. Не требуется индивидуальный подбор дозы с учетом состояния больного, клинической формы заболевания и индивидуальной чувствительности к препарату. Взрослым назначают по 50 мг 3 раза/сут. Как правило, не требуется повышения дозы. Пациентам пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью

суточную дозу можно снижать до 50 мг 2 раза в день. Курс лечения – от 14 дней до 21 дня. Таким образом, пациентам с АГ, особенно с гипертензией «белого халата», а также при кризовом течении гипертензии должно проводиться быстрое купирование тревоги, поэтому препаратом первой линии может служить Грандаксин.

К группе небензодиазепиновых анксиолитиков относятся препараты разных групп с различным механизмом действия. Объединяет их то, что они не действуют напрямую через ГАМК-систему, а влияют на другие нейронные рецепторы: серотониновые, дофаминовые, норадреналиновые, гистаминовые, ацетилхолиновые, сигма. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями стоит соблюдать особые меры предосторожности при назначении таких небензодиазепиновых анксиолитиков, как гидроксизин (противопоказан пациентам с факторами риска развития удлинения интервала QT) и алимемазин (противопоказан пациентам с гипотензией). Оказывая седативное действие, оба препарата могут вызывать дневную сонливость [31–33]. В отличие от гидроксизина бупирон не обладает М-холинолитическими и H1-гистаминоблокирующими свойствами, поэтому он обычно не вызывает сухости во рту, пареза аккомодации глаз, запоров и других антихолинергических побочных эффектов. Однако могут встречаться, особенно в начале терапии, головокружение, головная боль, поэтому у больных с сердечной недостаточностью и пожилых пациентов препарат следует использовать в меньших дозах [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль тревожных расстройств в формировании АГ или ухудшения ее течения требует дальнейшего изучения. Необходимо ранний скрининг, диагностика тревоги для выработки стратегических подходов к терапии. Более широкое внедрение когнитивно-поведенческих немедикаментозных методик, обучение пациентов релаксационным практикам, ведению правильного образа жизни с ограничением или полным исключением факторов риска, таких как курение и алкоголь, позволит снизить влияние тревоги. В то же время нельзя недооценивать медикаментозные стратегии, т. к. другие методы начинают работать довольно медленно, а часто необходим быстрый результат, который сможет повысить как приверженность к базовой терапии АГ, так и эффективность немедикаментозных методов. В реальной клинической практике с этой целью препаратом первой линии может являться тофизопам.



Поступила / Received 30.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.11.2024
Принята в печать / Accepted 03.12.2024

Список литературы / References

1. Kario K, Okura A, Hoshida S, Mogi M. WHO 2023 global report on hypertension warning of growing burden of hypertension worldwide and strategies for its treatment. *Hypertens Res.* 2024;47(5):1099–1102. <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01622-w>.
2. Арутюнов ГП, Тарловская ЕИ, Арутюнов АГ, Беленков ЮН, Конради АО, Лопатин ЮМ и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных

заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(10):4708. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>.
Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2

- survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>.
3. Путилина МВ, Мутувина ЗЮ, Курушина ОВ, Халилова ДМ, Саверская ЕН, Степанова СБ и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220184>.
Putilina MV, Mutovina ZYu, Kurushina OV, Khalilova DM, Saverskaya EN, Stepanova SB et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220184>.
 4. Liu J, Ning W, Zhang N, Zhu B, Mao Y. Estimation of the Global Disease Burden of Depression and Anxiety between 1990 and 2044: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Healthcare*. 2024;12(17):1721. <https://doi.org/10.3390/healthcare12171721>.
 5. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun*. 2021;4(1):fcb297. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab297>.
 6. Qiu T, Jiang Z, Chen X, Dai Y, Zhao H. Comorbidity of Anxiety and Hypertension: Common Risk Factors and Potential Mechanisms. *Int J Hypertens*. 2023;2023:9619388. <https://doi.org/10.1155/2023/9619388>.
 7. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Best LG, Welty TK et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006;47(2):162–167. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000199103.40105.b5>.
 8. Lu X, Juon HS, He X, Dallal CM, Wang MQ, Lee S. The Association Between Perceived Stress and Hypertension Among Asian Americans: Does Social Support and Social Network Make a Difference? *J Community Health*. 2019;44(3):451–462. <https://doi.org/10.1007/s10900-018-00612-7>.
 9. Путилина МВ. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):86–92. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/6/031997-72982014616>.
Putilina MV. Anxiety-depressive disorders and stroke: possible etiopathogenetic correlations. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(6):86–92. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/6/031997-72982014616>.
 10. Bielecka E, Sietalcycki P, Pietraszko P, Zapora-Kurel A, Zbroch E. Elevated Arterial Blood Pressure as a Delayed Complication Following COVID-19 – A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1837. <https://doi.org/10.3390/ijms25031837>.
 11. Butler M, Cross B, Hafeez D, Lim MF, Morrin H, Rengasamy ER et al. Emerging Knowledge of the Neurobiology of COVID-19. *Psychiatr Clin North Am*. 2022;45(1):29–43. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2021.11.001>.
 12. Bigalke JA, Durocher JJ, Greenlund IM, Keller-Ross M, Carter JR. Blood pressure and muscle sympathetic nerve activity are associated with trait anxiety in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;324(4):H494–H503. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00026.2023>.
 13. Lim LF, Solmi M, Cortese S. Association between anxiety and hypertension in adults: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;131:96–119. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.031>.
 14. Nuredini G, Saunders A, Rajkumar C, Okorie M. Current status of white coat hypertension: where are we? *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2020;14:1753944720931637. <https://doi.org/10.1177/1753944720931637>.
 15. Orejudo M, García-Redondo AB, Rodríguez-Díez RR, Rodríguez-Díez R, Santos-Sánchez L, Tejera-Muñoz A et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation. *Clin Sci*. 2020;134(5):513–527. <https://doi.org/10.1042/CS20190682>.
 16. Путилина МВ. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
Putilina MV. Current concepts about small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(11):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
 17. Zhou Y, Little PJ, Downey L, Afroz R, Wu Y, Ta HT et al. The Role of Toll-like Receptors in Atherothrombotic Cardiovascular Disease. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(3):457–471. <https://doi.org/10.1021/acspstci.9b00100>.
 18. Lai NS, Yu HC, Huang Tseng HY, Hsu CW, Huang HB, Lu MC. Increased Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Contribute to Inflammatory Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1841. <https://doi.org/10.3390/ijms22041841>.
 19. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021;397(10277):914–927. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00359-7).
 20. Путилина МВ, Федин АИ. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;(1):6–9. Режим доступа: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2005_06.pdf.
Putilina MV, Fedin AI. Post-stroke depression, possibilities of therapy in patients in the acute period of stroke. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*. 2005;(1):6–9. (In Russ.) Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2005_06.pdf.
 21. Yang J, Villar VAM, Jose PA, Zeng C. Renal Dopamine Receptors and Oxidative Stress: Role in Hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(9):716–735. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8106>.
 22. Путилина МВ. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *РМЖ*. 2011;19(9):569–573. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rastroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga/.
Putilina MV. Modern concepts of therapy of anxiety-depressive disorders in chronic cerebral ischemia. *RMJ*. 2011;19(9):569–573. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rastroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga/.
 23. Шишкова ВН. Эмоциональные нарушения, связанные со стрессом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет*. 2023;17(21):70–78. <https://doi.org/10.21518/ms2023-322>.
Shishkova VN. Stress-related emotional disturbances in patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-322>.
 24. Путилина МВ, Теплова НВ. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019;(4):7–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rsqewx>.
Putilina MV, Teplova NV. Drug safety as a priority area of russian medicine. *Lechebnoe Delo*. 2019;(4):7–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rsqewx>.
 25. Александрова ЕА, Паршина ЕВ, Бородачева ИВ, Суслов АГ, Беляков КМ, Юлин ВС, Фомин СВ. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(12):50–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
Aleksandrova EA, Parshina EV, Borodacheva IV, Suslov AG, Belyakov KM, Yulin VS, Fomin SV. Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
 26. Kokoszka AA Comparison of the Anxiolytic Properties of Tofisopam and Diazepam: A Double-Blind, Randomized, Crossover, Placebo-Controlled Pilot Study. *Pharmaceuticals*. 2024;17(1):140. <https://doi.org/10.3390/ph17010140>.
 27. Дюкова ГМ, Саксонова ЕВ, Голубев ВЛ. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(9):44–48. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1975/>.
Dyukova GM, Saksonova EV, Golubev VL. Grandaxin in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(9):44–48. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1975/>.
 28. Пасечников ВД, Глухова ТВ, Уманская ИЮ, Септа ИГ. Коррекция психосоматических расстройств в комплексной терапии артериальной гипертонии у женщин в перименопаузальном периоде. *Южно-Российский медицинский журнал*. 2002;(3):26–32. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4435/>.
Pasechnikov VD, Glukhova TV, Umanskaya IYu, Septa IG. Correction of psychosomatic disorders in the complex therapy of arterial hypertension in perimenopausal women. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2002;(3):26–32. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4435/>.
 29. Путилина МВ, Солдатов МА. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач*. 2006;(5):29–34. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=146226>.
Putilina MV, Soldatov MA. Cerebral strokes in old age. Features of the clinical picture, course, treatment. *Vrach*. 2006;(5):29–34. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=146226>.
 30. Арушанян ЭБ, Байда (Мастягина) ОА, Мастягин СС, Попов АВ. Хронобиологические особенности влияния тофизопама на вариабельность сердечного ритма у человека. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005;68(4):36–39. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146/1100>.
Arushanyan EB, Baida (Mastyagina) OA, Mastyagin SS, Popov AV. Chronobiological peculiarities of tofisopam action on human heart rate variability. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2005;68(4):36–39. (In Russ.) Available at: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1146/1100>.

31. Schlitt AF, Delaunois A, Colomar A, Claudio B, Cariolato L, Boev R et al. Risk of QT prolongation and torsade de pointes associated with exposure to hydroxyzine: re-evaluation of an established drug. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(3):e00309. <https://doi.org/10.1002/prp2.309>.
32. Левин ОС, Шиндряева НН, Аникина МА. Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):76–81. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/8/downloads/ru/031997-72982012814>.
Levin OS, Shindryaeva NN, Anikina MA. Drug-induced parkinsonism. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(8):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/8/downloads/ru/031997-72982012814>.
33. Демьянов ИА, Бойко ЕО, Зайцева ОГ, Погодина МГ. Оценка эффективности препарата Алимемазин (раствор для внутримышечного введения) в лечении тревожно-депрессивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):32–37. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/8/031997-72982012814>.
Demyanov IA, Boyko EO, Zaitceva OG, Pogodina MG. The efficacy of alimemazine (solution for intramuscular injection) in complex with antidepressants in the treatment of anxiety and depressive disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8):32–37. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/8/031997-72982012814>.
34. Быков ЮВ, Беккер РА. Буспирон в практике врача-психиатра: только ли анксиолитик? *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(5):32–52. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/329699764_Buspiron_v_praktike_vracha-psihiatra_tolko_li_anksiolitik_Buspiron_in_psychiatric_practice_is_it_only_an_anxiolytic.
Bykov YuV, Bekker RA. Buspirone in psychiatric practice: is it only an anxiolytic? *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2017;19(5):32–52. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/329699764_Buspiron_v_praktike_vracha-psihiatra_tolko_li_anksiolitik_Buspiron_in_psychiatric_practice_is_it_only_an_anxiolytic.

Информация об авторе:

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии имени Ю.Б. Белоусова Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Putilina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology named after Yu.B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru

Видеостробокимография в диагностике заболеваний гортани

Т.В. Готовяхина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8477-9503>, t.gotovyakhina@niilor.ru

Ю.Е. Степанова, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>, y.stepanova@niilor.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Введение. Видеоларингоскопия и видеоларингостробоскопия являются «золотым стандартом» диагностики заболеваний гортани. Во время видеоларингоскопии проводят анатомо-функциональную оценку состояния гортани. Видеоларингостробоскопия визуализирует качественные показатели колебаний голосовых складок с целью более детальной функциональной оценки. Видеостробокимография позволяет выполнить качественный и количественный анализ вибраторного цикла.

Цель. Оценить показатели видеостробокимографии при функциональной и органической дисфонии.

Материалы и методы. Обследовали 9 пациентов. В одном случае патология гортани отсутствовала. Среди функциональных нарушений представлены два наблюдения гипотонусной и одно гипертонусной дисфонии. Органические заболевания: хронический катаральный ларингит, хронический отечно-полипозный ларингит, отечные узелки, ангиоматозный полип, послеоперационный монохордит. Выполнены видеоларингоскопия, видеоларингостробоскопия, видеостробокимография. Видеостробокимограммы оценивали качественно по наличию периодических колебаний голосовых складок, фазовой и амплитудной симметрии, смещению слизистой волны, форме латеральных и медиальных пиков, форме щели в фазе открытия. С целью количественного анализа определяли коэффициент открытия (ОQ), который объективно отражал длительность фазы открытия.

Результаты. В норме фазовая и амплитудная симметрия сохранены, визуализировалась слизистая волна, выражены латеральные и медиальные пики колебаний, форма щели в фазе открытия ромбовидная, ОQ составил 0,5. К патологическим изменениям видеостробокимограмм относили: уменьшение амплитуды колебаний, увеличение или уменьшение слизистой волны, фазовую и амплитудную асимметрию, изменение формы латеральных и медиальных пиков, формы щели в фазе открытия. Показатель ОQ менялся от 0,42 до 1 в зависимости от длительности фазы открытия при различных заболеваниях гортани.

Выводы. Видеостробокимография дает возможность более подробно оценить показатели вибраторного цикла, провести графический анализ, сравнить картину на разных уровнях голосовой щели, получить объективные данные. Метод может использоваться в углубленной диагностике и оценке результатов лечения заболеваний гортани в дополнение к видеоларингостробоскопии.

Ключевые слова: дисфония, видеоларингоскопия, видеоларингостробоскопия, стробоскопия, кимография гортани, стробокимография

Для цитирования: Готовяхина ТВ, Степанова ЮЕ. Видеостробокимография в диагностике заболеваний гортани. *Медицинский совет.* 2024;18(23):70–78. <https://doi.org/10.21518/ms2024-509>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Videostrobokymography in the diagnosis of laryngeal diseases

Tatyana V. Gotovyakhina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8477-9503>, t.gotovyakhina@niilor.ru

Yulia E. Stepanova, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>, y.stepanova@niilor.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Introduction. Videolaryngoscopy and videolaryngostroboscopy are the “gold standard” for the diagnosis of laryngeal diseases. During a videolaryngoscopy, an anatomical and functional assessment of the state of the larynx is performed. Videolaryngostroboscopy visualizes the vibratory cycle of the vocal folds in order to provide a more detailed functional assessment. Videostrobokymography allows to perform a qualitative and quantitative analysis of the vibratory cycle.

Aim. To evaluate the indicators of videostrobokymography in functional and organic dysphonia.

Materials and methods. 9 patients were examined. In one case, there was no pathology of the larynx. Among the functional disorders, two cases of hypofunctional and one of hyperfunctional dysphonia are presented. Organic diseases: chronic catarrhal laryngitis, Reinke's edema, vocal fold nodules, vocal fold polyp, vocal fold injury after phonosurgery. Videolaryngoscopy, videolaryngostroboscopy, and videostrobokymography were performed. The strobokimograms were evaluated qualitatively by the presence of periodic oscillations of the vocal folds, phase and amplitude symmetry, mucous wave, the shape of lateral and medial peaks, and the shape of the gap in the opening phase. For the quantitative analysis, the opening quotient (OQ) was determined, which objectively reflected the duration of the opening phase.

Results. Normally, phase and amplitude symmetry were preserved, the mucous wave was visualized, lateral and medial peaks of vibrations were pronounced, the gap in the opening phase was in the shape of a rhomb, OQ was 0.5. Pathological changes included: a decrease in the amplitude of vibrations, an increase or decrease in the mucous wave, phase and amplitude asymmetry, a change in the shape of lateral and medial peaks, a change in the shape of the gap in the opening phase. The OQ index varied from 0.42 to 1 depending on the duration of the opening phase in various diseases of the larynx.

Conclusions. Videostrobokymography makes it possible to assess the indicators of the vibratory cycle in more detail, conduct a graphical analysis, compare the picture at different levels of the glottis, and obtain objective data. The method can be used in the in-depth diagnosis and evaluation of the results of treatment of diseases of the larynx in addition to videolaryngostroboscopy.

Keywords: dysphonia, videolaryngoscopy, videolaryngostroboscopy, stroboscopy, laryngeal kymography, strobokymography

For citation: Gotovyakhina TV, Stepanova YuE. Videostrobokymography in the diagnosis of laryngeal diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(23):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-509>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ведущая роль в диагностике заболеваний гортани в современной оториноларингологии принадлежит видеоларингоскопии. С развитием эндоскопической техники стало возможным получение увеличенного изображения гортани высокого качества. Визуализация гортани с использованием ригидных и гибких эндоскопов различного диаметра и угла обзора позволяет осмотреть большинство пациентов.

В ходе выполнения видеоларингоскопии проводят анатомо-функциональную оценку гортани во время дыхания и фонации. Метод дает возможность анализировать состояние слизистой оболочки, анатомических структур всех отделов гортани, подвижность и тонус голосовых складок, выявлять патологические образования [1–3].

При исследовании причин, приводящих к нарушению голосовой функции, важна более детальная функциональная оценка голосовых складок в процессе фонации. Провести качественный анализ вибраторного цикла позволяет видеостробоскопия гортани [1, 2].

Увидеть колебания голосовых складок без специального оборудования невозможно из-за особенностей нашего зрительного восприятия. Частота разговорного голоса может варьировать от 85 до 340 Гц, у вокалистов достигая 1 024 Гц. Скорость записи видеостробоскопии составляет 25 кадров в секунду. При этом глаз человека различает последовательные изображения с интервалом не менее 0,2 сек [3–5]. Визуализация колебаний голосовых складок во время фонации возможна за счет стробоскопического эффекта, основанного на законе Тальбота. Периодичность вспышек света, генерируемых лампой стробоскопа, несколько меньше, чем частота колебаний голосовых складок, определяемая на основе измерения частоты основного тона голоса. В результате формируется оптическая иллюзия замедленного движения голосовых складок, так называемый режим движения [1, 3–7]. В этом режиме появляется возможность определить колебания голосовых складок, субъективно оценить их амплитуду (по величине и симметричности), частоту (регулярность), смещение слизистой оболочки свободного края голосовой складки (слизистую волну). В режиме неподвижного изображения периодичность вспышек света

лампы стробоскопа совпадает с частотой колебаний голосовых складок, за счет чего определяются фазы фонации: открытия, закрытия и контакта [1, 3, 4, 8].

Данные, полученные при видеоларингостробоскопии, используются в диагностике различных заболеваний гортани. Оценка вибраторного цикла голосовых складок позволяет выявить наличие функциональной дисфонии, являющейся одной из ведущих причин жалоб на качество голосовой функции у профессионалов голоса [2, 9]. Также видеоларингостробоскопия применяется в диагностике большого количества органических заболеваний гортани. Особенно важен анализ вибраторного цикла при такой патологии, как узелки голосовых складок, хронические гиперпластические ларингиты, ранние стадии новообразований голосового отдела гортани. По результатам видеоларингостробоскопии врач получает представление о процессе восстановления голосовой функции гортани после фонохирургических вмешательств [2, 5, 10].

Метод видеоларингостробоскопии остается наиболее часто используемым диагностическим инструментом в фониатрических отделениях всего мира, поскольку он наиболее доступен, достаточно прост в использовании и дает ценную информацию о вибраторном цикле голосовых складок [2, 3, 11].

Ограничения метода заключаются в следующем. Колебания голосовых складок, наблюдаемые при видеоларингостробоскопии, не являются их реальными движениями, а представляют собой иллюзорные замедленные изображения. Поэтому метод эффективен при наличии периодических колебаний голосовых складок с постоянной частотой фонации длительностью не менее 2 сек для настройки частоты стробоскопического света, иначе невозможно достижение стробоскопического комфорта. Оценка результатов носит субъективный характер [11, 12].

Видеоларингоскопия и видеоларингостробоскопия входят в «золотой стандарт» исследования гортани у пациентов, страдающих дисфонией [3].

На сегодняшний день существуют методы, на основании которых возможно провести оценку вибраторного цикла голосовых складок не только качественно, но и количественно. К ним относятся высокоскоростная видеоларингоскопия, кимография, электроглоттография [2, 5, 11, 13–18]. Сочетание нескольких методов

исследования гортани в норме и при патологии позволяет провести более детальную диагностику [19–21].

Кимография гортани (от греч. *kyma* – волна и *grapho* – изображать) – это способ объективной регистрации колебаний голосовых складок, представленный в виде графика в системе декартовых прямоугольных координат. Получаемое изображение называется кимограммой [13, 22].

Метод позволяет по видеоизображению гортани оценить колебания голосовых складок на определенном уровне голосовой щели по выбору врача. Как правило, изображения кимографии получают из области максимальной вибрации голосовых складок (в середине голосовой щели) либо из участков патологических изменений (кисты, полипы голосовых складок и т. д.). Кимография гортани дает более подробное представление о механизме нарушений голоса, а также позволяет проводить математическую и статистическую обработку получаемых результатов [13, 22].

Существуют различные виды кимографии гортани: видеостробокимография, 2D-сканирующая видеокимография, видеокимография, высокоскоростная цифровая кимография [11, 22–27]. Они отличаются используемым оборудованием, техническими особенностями выполнения, точностью визуализации, а также набором определяемых качественных и количественных показателей. Все эти методы информативны для оценки колебаний голосовых складок, но имеют некоторые ограничения в клинических условиях.

Видеостробокимография – метод исследования, при котором изображение видеостробокимограммы реконструируется на основании видеозаписи стробоскопии гортани. В ходе построения видеостробокимограммы камера фиксирует множество кадров видеоизображения стробоскопии. Программным обеспечением из полученных кадров выхватывается одна и та же линия, соответствующая выбранному врачом уровню голосовой щели. Далее линии из разных кадров объединяются в новое изображение, располагаясь одна за другой по оси времени. В результате колебания голосовых складок на этом уровне голосовой щели визуализируются как волнообразные искажения их границ по направлению к средней линии и от нее в течение определенного времени [13–15, 22].

Это наиболее простой в исполнении и рентабельный метод кимографии [24, 27]. Процесс построения и анализа видеостробокимограммы не требует длительного времени. У врача имеется возможность в любой момент вернуться к видеозаписи стробоскопии и выбрать другой участок исследования или уровень построения видеостробокимограммы. Не возникает проблем с хранением больших объемов цифровых данных. Стоимость используемого оборудования ниже по сравнению с другими методами кимографии. Имеются следующие ограничения. Видеостробокимограммы не являются реальным изображением колебаний голосовых складок, а отображают данные, полученные за счет реконструкции иллюзорных замедленных изображений видеостробоскопии. Метод эффективен только в случае периодических колебаний голосовых складок с постоянной частотой фонации длительностью

не менее 2 сек [11, 15, 23, 27, 28]. Несмотря на вышеперечисленные недостатки, видеостробокимография в большинстве случаев достаточно точно отражает морфологические характеристики голосовых складок и остается надежным методом детального и быстрого анализа вибраторного цикла [27].

В последнее десятилетие на основе метода видеостробокимографии разработана 2D-сканирующая видеокимография. Для исследования также используется видеостробоскопическая система, но камера оснащена подвижным затвором. Это позволяет записывать каждый кадр видео не на основе моментального снимка отдельного участка голосовой щели, как при видеостробокимографии, а путем сканирования по всей длине голосовых складок от передней до задней комиссуры с временными интервалами. Скорость записи составляет 25–30 кадров в секунду. За счет этого вся фаза вибраторного цикла отображается в одном кадре [11, 23, 25]. Система 2D-сканирования может извлекать динамические изображения всей голосовой складки в режиме реального времени [23, 25]. Метод не требует очень большого пространства для хранения изображений. Имеются определенные недостатки: в ходе исследования невозможно сравнить показатели вибраторного цикла на разных уровнях голосовой щели, сочетание пространственной и временной информации может затруднить определение того, являются ли патологические 2D-изображения следствием анатомических особенностей голосовых складок или нерегулярного характера колебаний [23].

Видеокимография – оптический высокоскоростной метод исследования колебаний голосовых складок на определенном линейном участке голосовой щели [11, 28, 29]. Видеокимографическая камера имеет возможность работать в двух режимах: стандартом (50 кадров в секунду) и высокоскоростном (8 000 кадров в секунду) [28]. Видеокимографические изображения выводятся на экран в режиме реального времени в виде стандартного видеосигнала хорошего качества. В отличие от видеостробоскопии гортани, метод дает возможность получить реальные изображения вибраторного цикла и анализировать аperiodические колебания голосовых складок. На практике широкое применение данного метода затрудняется следующим: высокая стоимость оборудования, недоступность выбора нескольких уровней построения видеокимограммы в ходе одного исследования, на экране визуализируется только один линейный участок голосовой щели [11, 23, 25].

Высокоскоростная цифровая кимография для построения кимограммы использует изображения, полученные во время выполнения высокоскоростной ларингоскопии [5, 11, 30]. Системы для высокоскоростной съемки воспроизводят от 2 000 до 4 000 кадров в секунду, что позволяет поэтапно наблюдать процесс вибраторных движений голосовых складок, в том числе при аperiodических колебаниях. Метод дает возможность построения кимограмм на разных уровнях голосовой щели в течение одного исследования [5, 11, 26, 30]. Высокоскоростная цифровая кимография имеет свои недостатки: значительный период ожидания обработки изображений, в связи

с большим объемом получаемой информации продолжительность видеозаписи составляет не более нескольких секунд, предъявляются высокие требования к объему хранения данных в памяти процессора [11, 23].

Таким образом, среди методов кимографии только видеокимография и высокоскоростная цифровая кимография полезны для анализа аperiодических колебаний голосовых складок. Видеокимография обеспечивает визуализацию реальных колебаний голосовых складок, в то время как высокоскоростная цифровая кимография, стробокимография и 2D-сканирующая кимография получают кимограммы за счет программной реконструкции изображений высокоскоростной ларингоскопии или видеостробоскопии гортани соответственно [11]. Методы кимографии используются в диагностике функциональных и органических заболеваний гортани, при динамическом наблюдении пациентов на фоне терапии, на до- и послеоперационном этапе фонохирургических вмешательств, в рамках профотбора и диспансеризации пациентов голосоречевых профессий [5, 13].

Результаты кимографии гортани могут быть оценены качественно и количественно. Основными качественными характеристиками являются: наличие или отсутствие колебаний голосовых складок, их регулярность (фазовая симметрия), симметричность (амплитудная симметрия), смещение слизистой волны, форма латеральных и медиальных пиков, форма щели во время фазы открытия [8, 11–15, 27].

Объективным количественным показателем является коэффициент открытия (opening quotient, OQ). Он рассчитывается как отношение длительности фазы открытия к общей длительности одного вибраторного цикла голосовых складок [8, 11, 13–15, 27]. Средние значения коэффициента открытия в норме, по различным данным, составляют около 0,5 и сопоставимы у мужчин и женщин [24, 31, 32]. Коэффициент OQ может быть определен при любом методе кимографии и является общепринятым, используемым в большинстве исследований показателем [24, 32]. Известно, что коэффициент закрытия (closing quotient, CQ) обратен коэффициенту открытия и определяется, соответственно, как отношение длительности фазы контакта к общей длительности одного вибраторного цикла голосовых складок. Поэтому рассчитывать эти два коэффициента одновременно нецелесообразно. В зависимости от используемого метода кимографии также могут определяться количественные показатели фазовой и амплитудной асимметрии, площадь щели в фазе открытия и некоторые другие [8, 11, 13–15, 27].

Таким образом, методы кимографии гортани позволяют получить углубленную информацию о вибраторном цикле голосовых складок в норме и при патологии.

Цель работы – оценить показатели видеоостробокимографии при функциональных и органических заболеваниях гортани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В фониатрическом отделении ФГБУ СПб НИИ ЛОР обследовали 9 пациентов в возрасте от 28 до 53 лет. Из них 6 (66,7%) женщин и 3 (33,3%) мужчин. Все пациенты были представителями голосоречевых профессий.

Только одна пациентка была здорова. В остальных случаях больные обращались за помощью в связи с нарушением голосовой функции. В трех наблюдениях причиной являлась функциональная дисфония: у двух больных по гипотонусному, у одного – по гипертонусному типу. Органические заболевания гортани диагностировали у пяти пациентов: хронический катаральный ларингит, хронический отечно-полипозный ларингит Рейнке 1-й стадии, отечные узелки голосовых складок, ангиоматозный полип голосовой складки, послеоперационный монохордит.

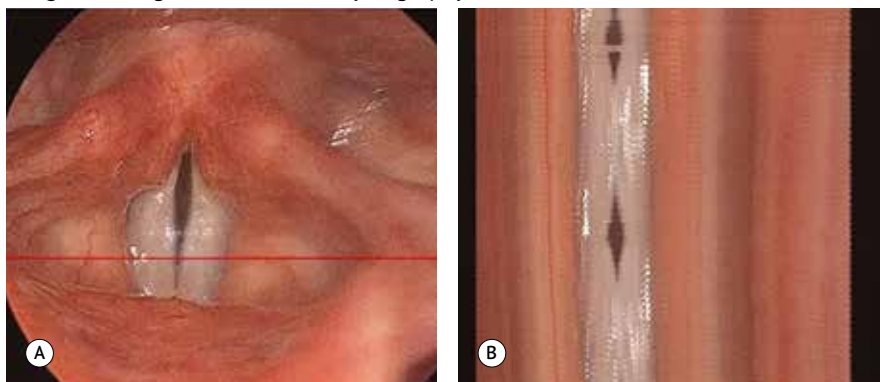
Всем пациентам проводили видеоларингоскопию, видеоларингостробоскопию, видеостробокимографию. Видеоларингоскопию и видеоларингостробоскопию выполняли по стандартной методике.

Для проведения видеостробокимографии первым этапом проводили видеоларингостробоскопию при произнесении звука «и» на удобной для пациента высоте и громкости. Частота стробоскопии составляла один вибраторный цикл в секунду. Вторым этапом переходили в модуль программного обеспечения, предназначенного для проведения видеостробокимографии. В нем параллельно отображались два окна – запись видеоларингостробоскопического исследования и окно построения и анализа видеостробокимограммы.

На экране видеоларингостробоскопического исследования выбирали участок видеозаписи для анализа. Необходимыми условиями были следующие: момент фонации, четкое изображение, строго вертикальное расположение срединной линии голосовой щели (от передней комиссуры до задней комиссуры), визуализация голосовых складок по всей длине и отсутствие на них отделяемого, длительность записи не менее 2 сек (2 вибраторных цикла), отсутствие смещения изображения за счет движения эндоскопа или глоточного рефлекса.

Определяли уровень построения видеостробокимограммы – в средней трети голосовой щели либо в месте локализации патологических изменений слизистой оболочки

● **Рисунок 1.** Этапы проведения видеостробокимографии гортани
● **Figure 1.** Stages of videostrobokymography



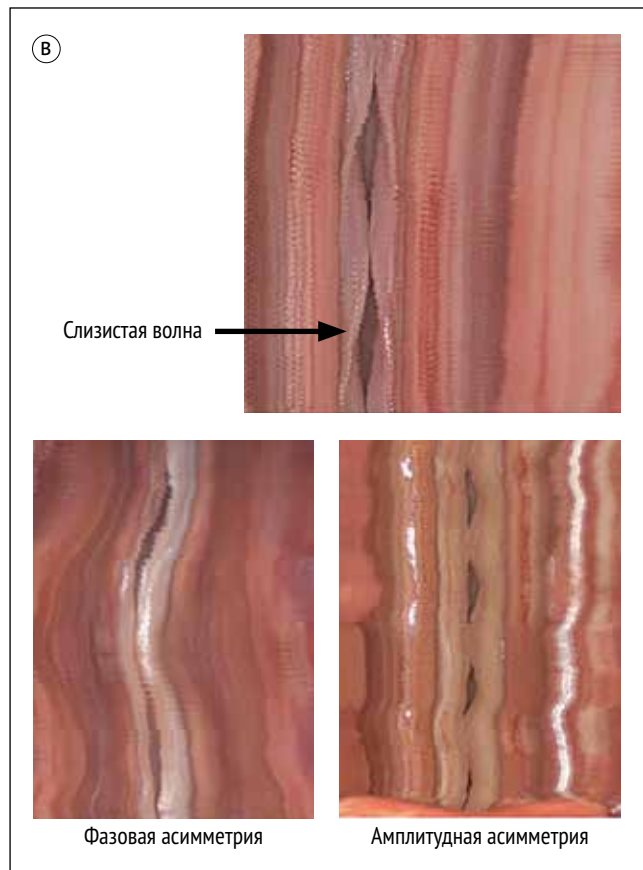
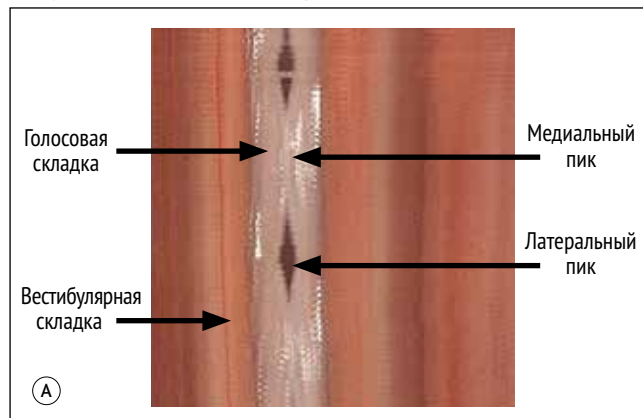
А – кадр видеозаписи ларингостробоскопии, горизонтальная красная линия в средней трети голосовой щели соответствует уровню построения видеостробокимограммы; В – видеостробокимограмма.

голосовых складок. Указывали длительность отрезка видеозаписи для анализа – от 2 до 4 сек (что соответствовало 2 либо 4 вибраторным циклам). Построение видеостробокимограммы происходило автоматически. Обработка данных программным обеспечением занимала менее 1 мин (рис. 1).

Затем проводили качественный анализ видеостробокимограммы по следующим показателям: наличие или отсутствие колебаний голосовых складок, регулярность (фазовая симметрия) и симметричность (амплитудная симметрия) колебаний, смещение слизистой волны, форма латеральных и медиальных пиков, форма щели во время фазы открытия (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Видеостробокимограмма, качественные показатели

● **Figure 2.** Videostrobokymography, quality indicators



А – медиальный и латеральный пики колебаний голосовых складок; В – смещение слизистой волны, фазовая и амплитудная асимметрия.

Для проведения количественного анализа с определением ОQ в окне построения и анализа видеостробокимограммы устанавливали первые две отметки на начало и конец анализируемого вибраторного цикла, третью – на начало фазы открытия голосовых складок в данном вибраторном цикле. Программное обеспечение автоматически рассчитывало ОQ (рис. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Здоровая пациентка

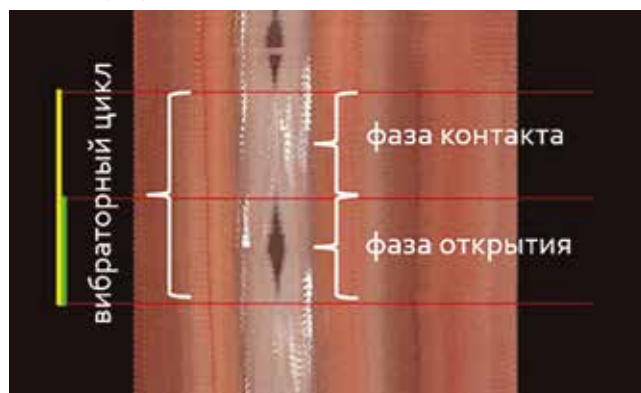
Пациентка В. 28 лет не предъявляла жалоб на голосовую функцию. Обратилась в фониатрическое отделение с целью профилактического осмотра перед началом занятий с педагогом по вокалу. Патологии гортани не выявлено. При видеоларингоскопии слизистая оболочка гортани розовая, голосовые складки белые, ровные, подвижные, при фонации полностью смыкаются. По данным видеоларингостробоскопии колебания голосовых складок симметричные, регулярные, слизистая волна выражена. По результатам видеостробокимографии на уровне средней трети голосовой щели фазовая и амплитудная симметрия колебаний голосовых складок сохранены, визуализируется смещение слизистой волны, хорошо выражены латеральные и медиальные пики колебаний, за счет чего форма щели во время фазы открытия ромбовидная. ОQ составлял 0,5, т. е. фаза контакта по длительности равна половине всего вибраторного цикла голосовых складок (рис. 4А).

Функциональные заболевания гортани

Функциональную дисфонию по гипотонусному типу диагностировали у пациентки М. 37 лет с утомляемостью голоса в течение 3 мес. Пациентка педагог, в течение последнего времени отмечала увеличение голосовой нагрузки. Слизистая оболочка гортани розовая, голосовые складки белые, ровные, при дыхании визуализируется нижняя поверхность голосовых складок, в момент фонации сохраняется узкая треугольная щель в задней трети голосовой щели. Колебания голосовых складок симметричные, регулярные, слизистая волна выражена.

● **Рисунок 3.** Видеостробокимограмма, вычисление коэффициента открытия (ОQ)

● **Figure 3.** Videostrobokymography, calculation of the opening quotient (OQ)



При анализе видеостробоскопических изображений на уровне средней трети голосовой щели фазовая и амплитудная симметрия сохранены, хорошо заметно уменьшение амплитуды колебаний голосовых складок, латеральные и медиальные пики сглажены, форма щели во время фазы открытия узкая веретенообразная. ОQ составлял 0,57, что говорит об увеличении продолжительности фазы открытия в общей длительности вибраторного цикла голосовых складок (рис. 4В).

Пациентка Г. 57 лет с функциональной дисфонией по гипотонусному типу жаловалась на постоянную осиплость, утомляемость голоса в течение полугода. До этого пациентка перенесла острое респираторное заболевание. Видеоларингоскопическое исследование выявляло отсутствие органической патологии гортани и наличие узкой треугольной щели по всей длине во время фонации. Колебания голосовых складок симметричные, регулярные, слизистая волна выражена. По результатам видеостробоскопии фазовая и амплитудная симметрия

сохранены, уменьшена амплитуда колебаний, сглажены латеральные пики, полностью отсутствовала фаза контакта голосовых складок, т. е. ОQ был равен 1 (рис. 4С).

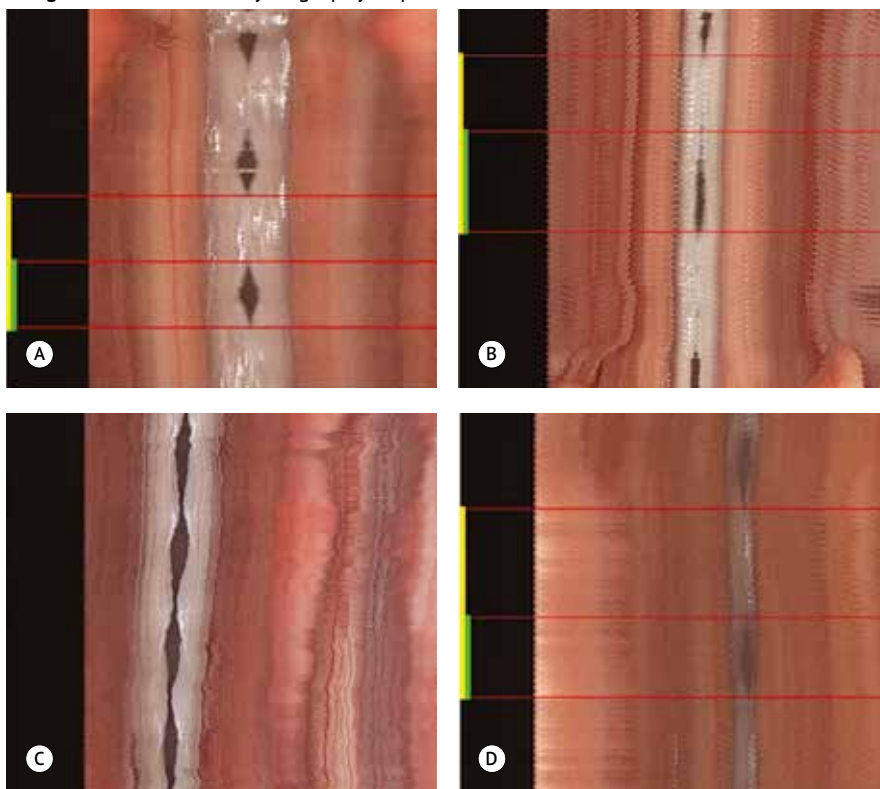
Функциональную дисфонию по гипертонусному типу выявили у пациента Л. 41 года, который обратился к фониатру в связи с осиплостью, утомляемостью голоса, дискомфортом в области мышц шеи во время голосовой нагрузки в течение года. Появление жалоб связывал с большими разговорными нагрузками на фоне стрессовых ситуаций. Слизистая оболочка гортани розовая, голосовые складки белые, ровные, во время фонации плотно смыкались, имелась гиперфункция вестибулярных складок. Колебания голосовых складок асимметричные, регулярные, слизистая волна выражена. По данным видеостробоскопии сохранена фазовая симметрия, отмечалась амплитудная асимметрия, сглажены латеральные и медиальные пики, форма щели в фазе открытия овальная. Вестибулярные складки частично прикрывали голосовые складки. ОQ составлял 0,42, т. е. большую часть вибраторного цикла голосовые складки находились в фазе контакта (рис. 4Д).

Органические заболевания гортани

Пациента С. 38 лет с хроническим катаральным ларингитом беспокоили осиплость, утомляемость голоса, першение в глотке при голосовой нагрузке в течение 3 лет. Из анамнеза жизни известно, что больной курит. Слизистая оболочка гортани умеренно гиперемирована, голосовые складки ровные, с сосудистой инъекцией, во время фонации сохранялась узкая линейная щель. Колебания

● **Рисунок 4.** Видеостробоскопические изображения пациентов

● **Figure 4.** Videostroboscopy of patients



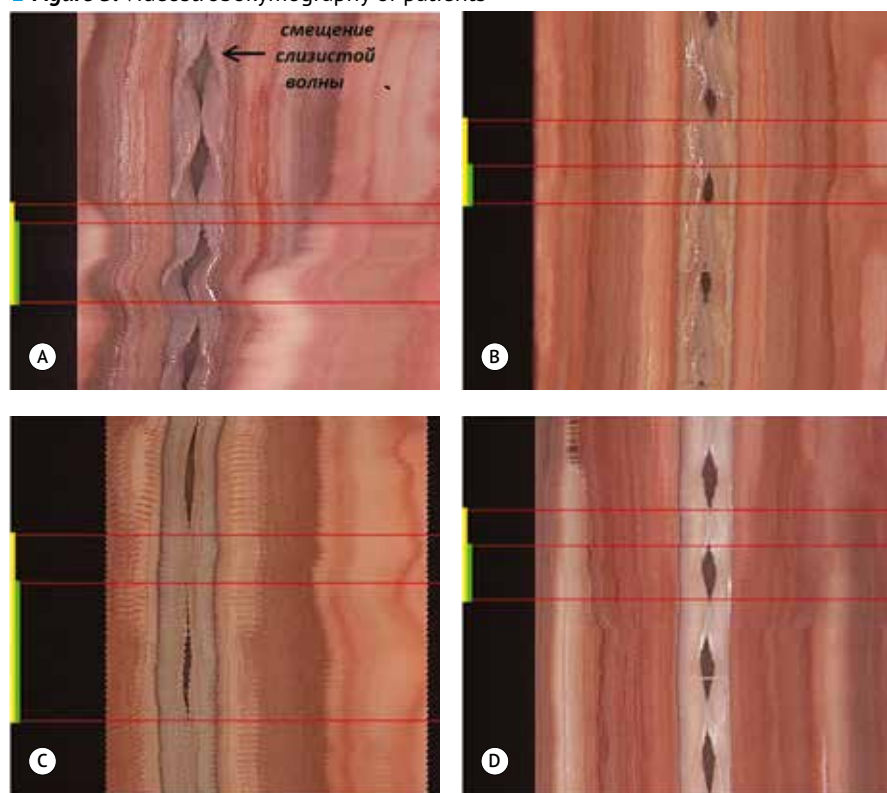
А – пациентка В., норма; В – пациентка М., функциональная дисфония по гипотонусному типу; С – пациентка Г., функциональная дисфония по гипотонусному типу; Д – пациент Л., функциональная дисфония по гипертонусному типу.

голосовых складок симметричные, нерегулярные, слизистая волна выражена. Видеостробоскопия, выполненная на уровне средней трети голосовой щели, демонстрировала фазовую асимметрию колебаний голосовых складок с уменьшением амплитуды, хорошо визуализировалось смещение слизистой волны за счет отека слизистой оболочки, сглажены латеральные пики, щель в фазе открытия неправильной формы. ОQ равен 0,8, т. е. фаза контакта укорочена (рис. 5А).

Хронический отечно-полипозный ларингит Рейнке – Гайека 1-й степени диагностировали у пациентки Р. 48 лет, обратившейся в фониатрическое отделение по поводу стойкой осиплости и утомляемости голоса на протяжении 2 лет. Стаж курения – более 20 лет. Слизистая оболочка гортани умеренно гиперемирована. Голосовые складки светло-розовые, веретенообразно утолщены за счет отека слизистой оболочки, с сосудистой инъекцией, во время фонации щель в форме песочных часов. Колебания голосовых складок симметричные, регулярные, слизистая волна хорошо выражена. По результатам видеостробоскопии на уровне средней трети голосовой щели фазовая и амплитудная симметрия сохранены, медиальные пики сглажены, форма щели в фазе открытия округлая. ОQ составлял 0,45, соответственно, фаза контакта удлинена (рис. 5В).

В случае отека голосовых складок пациентка А. 29 лет жаловалась на осиплость, утомляемость голоса, ощущение повышенного слезообразования в гортани, желание откашляться во время голосовой нагрузки.

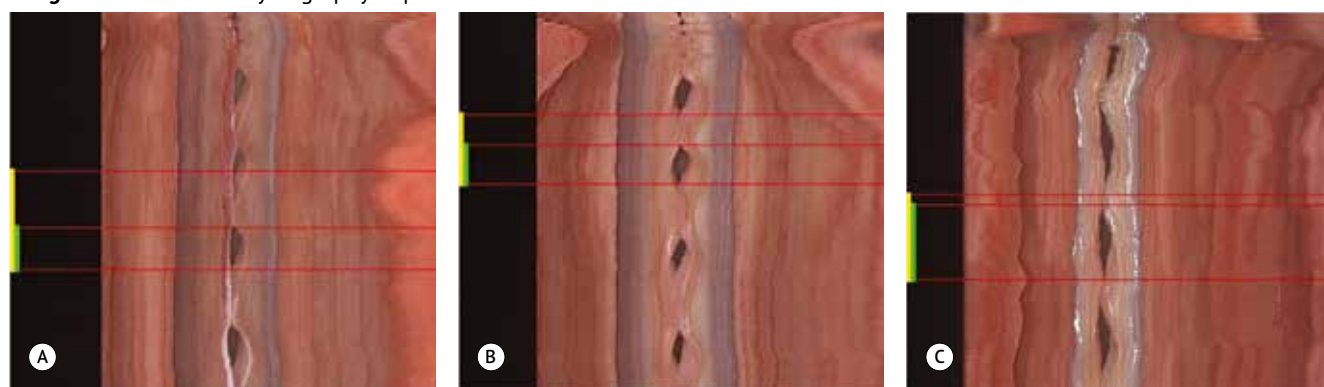
● **Рисунок 5.** Видеостробокимограммы пациентов
● **Figure 5.** Videostrobokymography of patients



A – пациент С., хронический катаральный ларингит; В – пациентка Р., хронический отечно-полипозный ларингит Рейнке – Гайека 1-й степени; С – пациентка А., отечные узелки голосовых складок, до лечения; D – пациентка А., узелки голосовых складок после лечения исчезли.

Жалобы возникли после использования крика. Слизистая оболочка гортани розовая, голосовые складки белые, в узловой точке визуализировали локальный отек слизистой оболочки обеих голосовых складок. Фонационная щель в форме песочных часов. Колебания голосовых складок симметричные, нерегулярные, слизистая волна выражена. При анализе видеостробокимограммы на уровне узелков отмечали фазовую асимметрию колебаний, амплитудная симметрия сохранена, но амплитуда колебаний уменьшена, латеральные и медиальные пики сглажены, щель в фазе открытия веретеновидная. ОQ составлял 0,74, т. е. длительность фазы контакта в области узелков голосовых складок была укорочена (рис. 5С).

● **Рисунок 6.** Видеостробокимограммы пациентов
● **Figure 6.** Videostrobokymography of patients



A – пациент Д., ангиоматозный полип правой голосовой складки, передняя треть голосовой щели (место локализации образования); В – пациент Д., ангиоматозный полип правой голосовой складки, средняя треть голосовой щели; С – пациентка К., послеоперационный правосторонний монохордит.

Проведен курс консервативного лечения: голосовой покой в течение 10 дней, ингаляции глюкокортикостероидного препарата, физиологического раствора, физиотерапия. В результате лечения при осмотре через 2 нед. голос восстановился, достигнуто выздоровление. Голосовые складки белые, ровные, полностью смыкались во время фонации, колебания их симметричные, регулярные. Также изменилась картина видеостробокимографии, выполненной на том же уровне голосовой щели: восстановилась фазовая симметрия, увеличилась амплитуда колебаний, лучше выражены латеральные и медиальные пики колебаний, форма щели в фазе открытия веретеновидная. ОQ после лечения составлял 0,6, что свидетельствует об удлинении фазы контакта голосовых складок в течение вибраторного цикла (рис. 5D).

Причиной стойкой осиплости пациента Д. 48 лет был ангиоматозный полип правой голосовой складки. В анамнезе заболевания голосовые нагрузки на фоне острого ларинготрахеита. Слизистая оболочка гортани розовая. Голосовые складки с легкой сосудистой инъекцией, левая ровная, на медиальном крае правой в передней трети образование розового цвета, на широком основании, с гладкой поверхностью. Колебания голосовых складок отсутствовали в месте образования, в остальном были сохранены. Слизистая волна также отсутствовала в области полипа. Видеостробокимограммы выполняли в двух точках: на уровне полипа и на уровне средней трети голосовой щели (рис. 6А, В). На уровне полипа хорошо заметно отсутствие колебаний правой голосовой складки, ОQ составлял 0,43. На уровне средней трети голосовой щели колебания голосовых складок сохранены, отмечали фазовую асимметрию, амплитудная

симметрия сохранена, латеральные и медиальные пики колебаний выражены, ОQ составлял 0,56. Таким образом, фаза контакта более продолжительная в области полипа.

У пациентки К. 32 лет, перенесшей хирургическое вмешательство по поводу кисты правой голосовой складки 2 мес. назад, сохранялась осиплость в связи с послеоперационным монохордитом. Слизистая оболочка гортани светло-розовая. Голосовые складки розовые, ровные, на правой более выражена сосудистая инъекция, во время фонации смыкались в средней трети. Колебания голосовых складок асимметричные (уменьшена амплитуда справа), нерегулярные, слизистая волна хорошо выражена только на левой голосовой складке. Видеоостробокимография на уровне средней трети голосовой щели показала наличие фазовой и амплитудной асимметрии, латеральные и медиальные пики колебаний больше выражены на левой голосовой складке. Смещение слизистой волны было заметно на левой и отсутствовало на правой голосовой складке. ОQ составлял 0,88, что свидетельствует о заметном укорочении фазы контакта голосовых складок во время фонации (рис. 6С).

Таким образом, представленные результаты исследования свидетельствуют о существенных различиях видеоостробокимографической картины у пациентов с функциональными и органическими заболеваниями гортани.

ВЫВОДЫ

Видеоостробокимография – новый метод исследования, который позволяет провести углубленную дифференциальную диагностику функциональных и органических

заболеваний гортани. Отличительной особенностью метода является возможность оценить показатели вибраторного цикла голосовых складок не только качественно, но и количественно.

Различные патологические состояния гортани характеризуются фазовой и амплитудной асимметрией колебаний голосовых складок, изменением формы латеральных и медиальных пиков колебаний, формы щели в фазе открытия, увеличением или уменьшением слизистой волны.

Показатель ОQ объективно отражает длительность фазы открытия голосовой щели в течение вибраторного цикла и изменяется в зависимости от выраженности патологических изменений голосовых складок в процессе лечения.

Этот метод не может заменить видеоларингостробоскопию, т. к. патологические изменения слизистой оболочки голосовых складок (узелки, полипы, кисты и т. д.) не визуализируются на видеоостробокимограммах. Видеоостробокимография может использоваться в дополнение к видеоларингостробоскопии для контроля за процессом лечения, в исследовательской работе, для математической и статистической обработки данных.

Полученные результаты позволяют сделать выводы о важности использования видеоостробокимографии в фониатрической практике. Данное исследование является нашим первым опытом применения видеоостробокимографии гортани.



Поступила / Received 27.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.10.2024

Принята в печать / Accepted 08.11.2024

Список литературы / References

1. Степанова ЮЕ, Корень ЕЕ, Готовяхина ТВ. Клинико-диагностический алгоритм работы врача-оториноларинголога с профессионалами голоса. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):116–123. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-116-123>.
Stepanova YuE, Koren' EE, Gotovyakhina TV. Clinical and diagnostic algorithm for otorhinolaryngologist's work with voice professionals. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):116–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-116-123>.
2. Степанова ЮЕ, Готовяхина ТВ. Видеоэндоскопические методы исследования гортани в современной фониатрии. *Медицинский совет*. 2022;16(20):8–15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-8-15>.
Stepanova JuE, Gotovyakhina TV. Video endoscopic methods of laryngeal examination in modern phoniatry. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(20):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-8-15>.
3. Степанова ЮЕ. Основы фониатрии (лекция). *Consilium Medicum*. 2023;25(3):187–193. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.3.202096>.
Stepanova JE. Fundamentals of phoniatry (lecture). *Consilium Medicum*. 2023;25(3):187–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.3.202096>.
4. Василенко ЮС. *Голос. Фониатрические аспекты*. М.: Дипак; 2013. 394 с.
5. Осипенко ЕВ, Султонова КБ. Высокоскоростная съемка гортани как метод оценки вибраторных характеристик голосовых складок. *Российская оториноларингология*. 2013;4(4):98–102. Режим доступа: https://lornii.ru/upload/iblock/4eb/j_4_2013.pdf.
Osipenko EV, Sulstonova KB. High-speed video as a method to diagnose vibration characteristics of vocal folds. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2013;4(4):98–102. (In Russ.) Available at: https://lornii.ru/upload/iblock/4eb/j_4_2013.pdf.
6. Максимов И. *Фониатрия*. М.: Медицина; 1987. 288 с. Режим доступа: https://marge-studio.ru/image/Docs/01_Maksimov-Foniatrya.pdf.
7. Степанова ЮЕ, Артюшкин СА, Готовяхина ТВ. *Заболевания гортани у лиц голосоречевых профессий*. СПб.: Полифорум; 2018. 84 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xmnged>.
8. Eysholdt U, Rosanowski F, Hoppe U. Vocal fold vibration irregularities caused by different types of laryngeal asymmetry. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260(8):412–417. <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0606-y>.
9. Готовяхина ТВ, Степанова ЮЕ, Корень ЕЕ. Влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость гортани. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):29–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-29-34>.
Gotovyakhina TV, Stepanova YuE, Koren' EE. Impact of COVID-19 pandemic on laryngeal morbidity. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(4):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-29-34>.
10. Степанова ЮЕ. Функциональные и органические дисфонии у профессионалов голоса (лекция). *Consilium Medicum*. 2023;25(9):629–635. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.9.202387>.
Stepanova JE. Functional and organic dysphonia in voice professionals (lecture). *Consilium Medicum*. 2023;25(9):629–635. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.9.202387>.
11. Park HJ, Kim W, Kim GH, Jeon GR, Lee BJ, Shin BJ et al. Imaging and Analysis of Human Vocal Fold Vibration Using Two-Dimensional (2D) Scanning Videokymography. *J Voice*. 2016;30(3):345–353. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.05.012>.
12. Kendall KA. High-speed laryngeal imaging compared with videostroboscopy in healthy subjects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(3):274–281. <https://doi.org/10.1001/archoto.2008.557>.
13. Kaplan SE, Bryson PC. Office-Based Videoimaging of the Larynx. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2015;3:132–137. <https://doi.org/10.1007/s40136-015-0090-0>.
14. Vydrova J, Svec JG, Sram F. Videokymography (VKG) in Laryngologic Practice. *Journal of MacroTrends in Health and Medicine*. 2015;3(1):87–95. Available at: <https://macrojournals.com/assets/docs/8HM31Vr.32215729.pdf>.
15. Kim GH, Wang SG, Lee BJ, Park HJ, Kim YC, Kim HS et al. Real-time dual visualization of two different modalities for the evaluation of vocal fold vibration – laryngeal videostroboscopy and 2D scanning videokymography: preliminary report. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(2):174–181. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.06.008>.
16. Herbst CT. Electroglottography – An Update. *J Voice*. 2020;34(4):503–526. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.12.014>.
17. Schlegel P, Kist A, Kunduk M, Dürr S, Döllinger M, Schützenberger A. Interdependencies between acoustic and high-speed videostroboscopy parameters. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246136>.

18. Nacci A, Macerata A, Bastiani L, Paludetti G, Galli J, Marchese MR et al. Evaluation of the Electroglottographic Signal Variability in Organic and Functional Dysphonia. *J Voice*. 2022;36(6):881.e5–881.e16. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.09.005>.
19. Bae IH, Wang SG, Kwon SB, Kim ST, Sung ES, Lee JC. Clinical Application of Two-Dimensional Scanning Digital Kymography in Discrimination of Diplophonia. *J Speech Lang Hear Res*. 2019;62(10):3643–3654. https://doi.org/10.1044/2019_JSLHR-S-18-0175.
20. Woo P. Objective Measures of Stroboscopy and High-Speed Video. *Adv Otorhinolaryngol*. 2020;85:25–44. <https://doi.org/10.1159/000456681>.
21. Kim KH, Wang SG, Ji YB, Tae K, Sung ES, Song CM. Evaluation of Voice and Vocal Fold Vibration after Thyroidectomy Using Two-Dimensional Scanning Digital Kymography and High-Speed Videolaryngoscopy. *J Voice*. 2023;37(3):471.e15–471.e22. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.01.005>.
22. Phadke KV, Vydrová J, Domagalská R, Švec JG. Evaluation of clinical value of videokymography for diagnosis and treatment of voice disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(11):3941–3949. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4726-1>.
23. Wang SG, Park HJ, Cho JK, Jang JY, Lee WY, Lee BJ et al. The first application of the two-dimensional scanning videokymography in excised canine larynx model. *J Voice*. 2016;30(1):1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.09.029>.
24. Sielska-Badurek EM, Jędra K, Sobol M, Niemczyk K, Osuch-Wójcikiewicz E. Laryngeal stroboscopy-Normative values for amplitude, open quotient, asymmetry and phase difference in young adults. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(2):158–165. <https://doi.org/10.1111/coa.13247>.
25. Kim GH, Lee YW, Bae IH, Park HJ, Wang SG, Kwon SB. Usefulness of Two-Dimensional Digital Kymography in Patients With Vocal Fold Scarring. *J Voice*. 2019;33(6):906–914. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.06.003>.
26. Oliveira RCCD, Gama ACC, Genilhú PFL, Santos MAR. High speed digital videolaryngoscopy: evaluation of vocal nodules and cysts in women. *Codas*. 2021;33(3):e20200095. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/2020200095>.
27. Du C, Yan Y, Wang L, Lu P. Application of videostrobokymography in analyzing factors affecting voice after surgery. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021;35(1):20–24. (In Chinese) <https://doi.org/10.13201/j.jissn.2096-7993.2021.01.005>.
28. Svec JG, Schutte HK. Videokymography: high-speed line scanning of vocal fold vibration. *J Voice*. 1996;10(2):201–205. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(96\)80047-6](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(96)80047-6).
29. Qiu Q, Schutte HK. A new generation videokymography for routine clinical vocal fold examination. *Laryngoscope*. 2006;116(10):1824–1828. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000233552.58895.d0>.
30. Wittenberg T, Tigges M, Mergell P, Eysholdt U. Functional imaging of vocal fold vibration: digital multislice high-speed kymography. *J Voice*. 2000;14(3):422–442. [https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(00\)80087-9](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(00)80087-9).
31. Lohscheller J, Svec JG, Döllinger M. Vocal fold vibration amplitude, open quotient, speed quotient and their variability along glottal length: kymographic data from normal subjects. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2013;38(4):182–192. <https://doi.org/10.3109/14015439.2012.731083>.
32. Krasnodębska P, Szkiełkowska A, Miśkiewicz B, Skarżyński H. Characteristics of euphony in direct and indirect mucosal wave imaging techniques. *J Voice*. 2017;31(3):383.e13–383.e18. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.08.021>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Е. Степанова

Концепция и дизайн исследования – Ю.Е. Степанова

Написание текста – Т.В. Готовяхина

Сбор и обработка материала – Т.В. Готовяхина

Обзор литературы – Т.В. Готовяхина

Анализ материала – Т.В. Готовяхина

Редактирование – Ю.Е. Степанова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Е. Степанова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia E. Stepanova

Study concept and design – Yulia E. Stepanova

Text development – Tatyana V. Gotovyakhina

Collection and processing of material – Tatyana V. Gotovyakhina

Literature review – Tatyana V. Gotovyakhina

Material analysis – Tatyana V. Gotovyakhina

Editing – Yulia E. Stepanova

Approval of the final version of the article – Yulia E. Stepanova

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:

Готовяхина Татьяна Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патофизиологии голоса и речи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; t.gotovyakhina@niilor.ru

Степанова Юлия Евгеньевна, д.м.н., доцент, заведующая научно-исследовательским отделом патофизиологии голоса и речи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; y.stepanova@niilor.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Gotovyakhina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Voice and Speech Pathophysiology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; t.gotovyakhina@niilor.ru

Yulia E. Stepanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Voice and Speech Pathophysiology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; y.stepanova@niilor.ru

Современный взгляд на проблему терапии рецидивирующего полипозного риносинусита: сравнительное исследование эффективности применения различных препаратов моноклональных антител

А.И. Крюков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>, nikio@zdrav.moc.ru

А.В. Гуров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

Д.С. Фомина^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>, Daria_fomina@mail.ru

А.С. Товмасын¹, <https://orcid.org/0000-0002-1214-4939>, 7svetlana@mail.ru

Г.К. Рабаданов¹, <https://orcid.org/0009-0003-9062-9477>, gasanvolgograd34@mail.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

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

³ Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии Городской клинической больницы №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

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

Резюме

Введение. Основными методами лечения пациентов с хроническим полипозным риносинуситом являются хирургический и консервативный. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении полипозного процесса, эпидемиологические и клинические исследования показывают, что полный контроль над данным заболеванием отсутствует. Принимая во внимание плюсы и минусы вышеперечисленных методов лечения, для научного сообщества представляется актуальным дальнейший поиск новых методов, которые будут сочетать в себе высокую эффективность и низкую вероятность развития нежелательных системных проявлений. Одним из таких методов является таргетная биологическая терапия с применением моноклональных антител.

Цель. Оценить эффективность использования моноклональных антител в терапии пациентов с полипозным риносинуситом.

Материалы и методы. Авторами были изучены амбулаторные карты 102 пациентов в возрасте от 20 до 87 лет, в терапии которых были использованы моноклональные антитела (дупилумаб, омализумаб, меполизумаб). Все пациенты имели сопутствующую патологию в виде хронического рецидивирующего полипозного риносинусита при основном заболевании – бронхиальной астме. Исследуемые были разделены на 3 группы, в лечении которых был использован один из препаратов моноклональных антител.

Результаты и обсуждение. В каждой из 3 групп на фоне терапии моноклональными антителами отмечался регресс основных симптомов хронического полипозного риносинусита (потеря обоняния и вкуса, ощущения боли / давления в области лица, уменьшение насморка, стекания слизи по задней стенке глотки, заложенности носа). Оценка эффективности терапии проводилась по результатам эндоскопической картины (шкала Lund-Kennedy), КТ-картины (шкала Lund-Mackay) и данным опросника SNOT-22.

Вывод. Изученные молекулы показали эффективность в терапии хронического полипозного риносинусита. Однако наиболее предпочтительной молекулой, использование которой позволяет достичь более выраженного регресса основной клинической симптоматики, снижения степени рецидивирования полипозного процесса с отсутствием потребности в повторных хирургических вмешательствах, а также позволяющей добиться улучшения качества жизни пациентов, явился дупилумаб.

Ключевые слова: полипоз носа, бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, хронический полипозный риносинусит, биологическая терапия

Для цитирования: Крюков АИ, Гуров АВ, Фомина ДС, Товмасын АС, Рабаданов ГК. Современный взгляд на проблему терапии рецидивирующего полипозного риносинусита, сравнительное исследование эффективности применения различных препаратов моноклональных антител. *Медицинский совет.* 2024;18(23):80–86. <https://doi.org/10.21518/ms2024-510>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern view on the problem of therapy of recurrent polyposis rhinosinusitis, comparative study of the effectiveness of different monoclonal antibody preparations

Andrey I. Kryukov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>, nikio@zdrav.moc.ru

Alexander V. Gurov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

Daria S. Fomina^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>, Daria_fomina@mail.ru

Anna S. Tovmasyan¹, <https://orcid.org/0000-0002-1214-4939>, 7svetlana@mail.ru

Gasán K. Rabadanov¹, <https://orcid.org/0009-0003-9062-9477>, gasanvolgograd34@mail.ru

¹ Sverzhensky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

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

³ Moscow City Scientific and Practical Center of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia

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

Abstract

Introduction. The main methods of treatment of patients with chronic polyposis rhinosinusitis are surgical and conservative, despite the significant successes achieved in the treatment of the polyposis process, epidemiologic and clinical studies show that there is no complete control of this disease. Taking into account the pros and cons of the above-mentioned methods of treatment, it seems relevant for the scientific community to further search for new methods that will combine high efficacy and low probability of developing undesirable systemic manifestations. One of such methods is targeted biological therapy with the use of monoclonal antibodies.

Aim. To evaluate the efficacy of monoclonal antibodies in the therapy of patients with polyposis rhinosinusitis.

Materials and methods. The authors studied the outpatient records of 102 patients aged 20 to 87 years, in whose therapy monoclonal antibodies (dupilumab, omalizumab, mepolizumab) were used. All patients participating had concomitant pathology in the form of chronic recurrent polyposis rhinosinusitis with the main disease – bronchial asthma. The subjects were divided into 3 groups, in the treatment of which one of the monoclonal antibody preparations was used.

Results and discussion. Regression of the main symptoms of chronic polyposis rhinosinusitis (loss of sense of smell and taste, pain/pressure in the facial area, reduction of runny nose, mucus flowing down the posterior pharyngeal wall, nasal congestion) was observed in each of the 3 groups against the background of therapy with monoclonal antibodies. The effectiveness of the therapy was evaluated according to the results of endoscopic picture (Lund-Kennedy scale), CT picture (Lund-Mackay scale) and the data of subjective questionnaire SNOT-22.

Conclusion. The studied molecules showed efficacy in the therapy of chronic polyposis rhinosinusitis. However, dupilumab was the most preferable molecule, the use of which allows to achieve more pronounced regression of the main clinical symptomatology, to reduce the degree of recurrence of the polyposis process with the absence of the need for repeated surgical interventions, as well as allows to improve the quality of life of patients.

Keywords: nasal polyposis, bronchial asthma, inhaled glucocorticosteroids, chronic polyposis rhinosinusitis, biological therapy

For citation: Kryukov AI, Gurov AV, Fomina DS, Tovmasyan AS, Rabadanov GK. Modern view on the problem of therapy of recurrent polyposis rhinosinusitis, comparative study of the effectiveness of different monoclonal antibody preparations. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-510>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), которое характеризуется образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами. По данным медицинских осмотров, средняя частота встречаемости ПРС в популяции составляет 1,13% (от 0,8 до 4,3%) на 10 000 населения. При этом более 60% всех пациентов составляют лица старше 50 лет. Средний возраст манифестации ПРС составляет 42 года [1]. Частота развития заболевания

примерно одинакова у мужчин и женщин, однако, имеются возрастные особенности обращаемости пациентов: так, до 60 лет выше обращаемость у лиц мужского пола, старше 60 лет – у женского [1–3].

Официальные данные о распространенности ПРС в России, основанные на показателях обращаемости, показывают, что в среднем 4,9 человека из 10 000 страдают этим заболеванием. Исходя из этой статистики, ежегодно в России выявляют около 70 000 новых случаев ПРС [4]. Это позволяет предположить, что в общей сложности около 1,4 млн россиян могут жить с этим заболеванием. Однако, как показывает практика, официальные данные зачастую не отражают реальную картину

распространенности ПРС. Это связано с тем, что многие пациенты с легкой формой заболевания не обращаются к врачу, а те, кто обращается, часто получают неверный диагноз. Важную роль в изучении истинного распространения ПРС играет аутопсия с эндоскопией полости носа. Данные исследований, проведенных с использованием этой методики, показывают, что полипозно измененная слизистая оболочка встречается у 32% пациентов. Это значительно превышает показатели, получаемые в клинико-эпидемиологических исследованиях, что говорит о том, что ПРС диагностируется значительно реже, чем есть на самом деле [5].

До сих пор нет единого мнения в вопросе о том, является ли полипоз носа самостоятельной нозологической единицей или одним из проявлений системных заболеваний: бронхиальной астмы (БА), аспирииндуцированного респираторного заболевания (АИРЗ) и др. [5].

В настоящее время установлено, что БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [6].

В РФ, по данным проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [7], а среди детей и подростков – около 10% [8].

У пациентов с БА частота хронического ПРС составляет 7–15% и, наоборот, среди пациентов с ПРС астма диагностируется в 29–70% случаев [9]. Согласно результатам компьютерной томографии (КТ) установлено, что у 100% пациентов со стероидзависимой БА имеются изменения слизистой оболочки околоносовых пазух [10].

В ряде случаев развитие хронического риносинусита сопряжено с наличием у пациентов аллергического ринита (АР). АР считается самым распространенным хроническим заболеванием респираторного тракта. По данным различных источников, уровень заболеваемости в Западной Европе составляет от 23 до 30%, в США от 12 до 30%, в разных регионах Африки 7,2–54,1%, в средиземноморских странах 1,6–47,2%, в Средней Азии 7,4–45,2%, в Юго-Восточной Азии 5,5–44,3%, в Восточной Европе и России 3,2–12,8%, в Южной Америке 5–74,6%, в Австралии 12–41,3% [11–14]. АР часто ассоциируется с различными коморбидными заболеваниями, к которым прежде всего относится БА. При этом как сам АР, так и сопровождающие его коморбидные болезни оказывают существенное влияние на качество жизни пациента, нарушая его физическую и социальную активность [15–17].

В медицине для описания заболевания используют три ключевых понятия: фенотип, эндотип и генотип. Фенотип – это совокупность всех внешних признаков и свойств организма, которые мы можем наблюдать и измерить. Это лицо заболевания, которое мы видим, например, симптомы, клинические проявления, внешний вид, результаты лабораторных анализов. Фенотип формируется в результате сложного взаимодействия между генотипом и средой. Генотип – это генетический код

организма, совокупность всех его генов, заложенная в ДНК [5].

Эндотип ПРС представляет собой степень инфильтрации полипозной ткани определенным типом клеток. В научном сообществе EPOS 2012 г. было предложено идентифицировать назальные полипы по гистологической картине на эозинофильный (Caucasian) и нейтрофильный (Chinese) типы [18], стоит выделить, что нейтрофильное воспаление в большей степени характерно для хронического полипозного риносинусита без назальных полипов (ХПРСбНП) с повышенным уровнем цитокинов Th1 и Th3 – типов иммунного ответа. При хроническом полипозном риносинусите с назальными полипами (ХПРСсНП), напротив, преобладает эозинофильное воспаление с повышенными уровнями цитокинов Th2-типа [19].

Наиболее часто для стадирования патологического процесса учитываются данные эндоскопии полости носа, результаты компьютерной томографии ОНП, морфологические особенности полипозной ткани. Исходя из этого, в литературе описаны несколько вариантов классификаций полипозного процесса и непосредственно самих назальных полипов. По гистологическому строению выделяют полипы 4 типов [20]: отечные эозинофильные полипы; воспалительные фиброзные полипы; полипы с гиперплазией серозно-слизистых желез; полипы с атипией стромальной ткани.

Клинически (эндоскопически) рекомендуется различать 3 стадии полипозного процесса [21]: полипы, ограниченные средним носовым ходом; полипы, распространяющиеся за пределы среднего носового хода; полипы, obturiruyushchie соответствующую половину носа.

Исходя из степени тяжести и стадии полипозного процесса, согласно вышеуказанным классификациям к основным симптомам, с которыми сталкиваются пациенты, относятся заложенность носа, потеря обоняния, ринорея, проблемы со сном и нарушения социального, эмоционального статуса и образа жизни, а также симптомы, связанные с поражением нижних дыхательных путей. Однако полипы имеют выраженную тенденцию к рецидивированию, что часто приводит к необходимости повторной операции [22, 23].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении ПРС, эпидемиологические и клинические исследования показывают, что полный контроль над данным заболеванием отсутствует [20, 24, 25].

Последние взгляды на патогенез ПРС свидетельствуют о том, что оптимальным лечением при этом заболевании является рациональное сочетание щадящего хирургического вмешательства, длительного лечения ИГКС и краткосрочной системной кортикостероидной терапии. При некоторых видах полипоза используется комбинированная противогрибковая и антимикробная терапия [26].

Частота рецидивов полипов носа после хирургического вмешательства увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, в основе которых лежит Th2-воспаление [27, 28]. Все эти факторы обуславливают актуальность консервативных методов лечения, которые позволили бы снизить частоту хирургических

вмешательств, зависимость от системной и топической глюкокортикостероидной терапии, улучшить социальное качество жизни пациентов с ХПРС [29, 30]. К основным направлениям оптимизации хирургических методов лечения относят:

- использование современной видеоэндоскопической техники, позволяющей минимизировать травматические повреждения во время операции, сохранять нормальную анатомию носа;
- применение навигационного оборудования, что способствует адекватному и безопасному пошаговому планированию этапов операции;
- использование мягкотканых шейверов и специального набора инструментов, что обеспечивает минимальную инвазивность;
- назначение противорецидивной терапии, которая позволяет ускорить послеоперационную реабилитацию и процесс восстановления внутриносовых структур, а также сократить рецидивы полипозного процесса.

Существующие методы хирургического лечения, хоть и эффективно устраняют полипозные вегетации, зачастую не соответствуют ожиданиям врача-оториноларинголога, т. к. они не лишены значительных недостатков [31–33]. Идеальный иГКС для локального применения должен обладать длительной экспозицией на поверхности слизистой оболочки, обеспечивать пролонгированный клинический эффект, характеризоваться высокой концентрацией в интерстициальном пространстве при минимальной дозировке и снижать уровни провоспалительных цитокинов при сохранении высокой эффективности терапии, одновременно с вышеперечисленным, уменьшать риск системных побочных реакций [34].

Два основных метода лечения ХПРС – консервативный и хирургический – не являются конкурентными, а способны успешно дополнять друг друга. В числе наиболее эффективных методов консервативного лечения ХПРС значительное место занимает терапия кортикостероидами. Принимая во внимание вышеперечисленные методы лечения, их плюсы и минусы, для научного сообщества представляется актуальным дальнейший поиск новых методов лечения, которые будут сочетать в себе высокую эффективность и низкую вероятность развития нежелательных системных проявлений.

В качестве одного из таких методов можно назвать таргетную биологическую терапию с использованием моноклональных антител, которые способны прицельно воздействовать на ключевые звенья Th2-воспаления. В этот список входят провоспалительные IL-4, IL-5, IL-13, активность которых приводит к восстановлению структуры слизистой оболочки полости носа и ОНП с последующим развитием ХПРС [35, 36]. Принцип действия моноклональных антител основан на их уникальной способности точно распознавать и связываться с определенными молекулами-мишенями, присутствующими на поверхности клеток или в биологических жидкостях. Эта способность делает моноклональные антитела мощным инструментом для воздействия на конкретные патогенные процессы в организме, не затрагивая здоровые ткани.

Поскольку у пациентов с ХПРС чаще всего наблюдается среднее либо среднетяжелое проявление T2-воспаления с высокой вероятностью отягощения клинических проявлений сопутствующей БА, инновационный альтернативный подход к лечению, а именно использование моноклональных антител, который благоприятно влияет на тяжесть проявления T2-воспаления, может стать новым звеном в терапии пациентов с ХПРС, по сравнению с пациентами, в лечении которых применяется только терапия системными либо топическими глюкокортикостероидами и неоднократными эндоназальными вмешательствами. К наиболее изученным препаратам, относящимся к категории моноклональных антител, применяемых для лечения пациентов с ХПРС относятся дупилумаб, меполизумаб, бенрализумаб и омализумаб [37].

Цель – оценить эффективность использования моноклональных антител в терапии пациентов с полипозным риносинуситом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГКБ № 52 в центре аллергологии и иммунологии было обследовано 102 амбулаторные карты пациентов, имеющих сочетанную патологию в виде БА и хронического ПРС, получавших лечение препаратами моноклональных антител. Вся медицинская документация собрана и структурирована в единый регистр, созданный коллегами из отделения аллергологии-иммунологии в ГКБ №52. Регистр представляет собой большой информационный ресурс, который включает в себя оцифрованные амбулаторные карты в формате индивидуальных анкет пациентов. Анкеты содержат полную информацию о ходе и результате терапии от момента получения первой инъекции препарата по состоянию на сегодняшний день. Каждая анкета включает в себя информацию о результатах анализов крови, результаты опросников визуально-аналоговых шкал и шкал эндоскопической картины и картины проведенного КТ-исследования, что позволяет верифицировать степень выраженности хронического ПРС. Помимо этого он включает в себя результаты широкого спектра методов исследования дыхательной функции, иммунологических, аллергических методов исследований, необходимых для диагностики БА, выявления тяжести течения данного заболевания, что обуславливает возможность подбора адекватной терапии. В частности, уровень азота в выдыхаемом воздухе, уровень эозинофилов, а также весь спектр анамнестических данных, предшествующих обращению пациента в ГКБ №52. Он содержит в себе информацию, необходимую для правильного понимания течения как БА, так и ХПРС в том числе дату манифестации как БА, так и хронического ПРС, степень тяжести и фенотип БА. Несмотря на то что данный регистр был создан врачами аллергологами-иммунологами, он является уникальной базой данных и для врачей-оториноларингологов, т. к. содержит информацию о количестве предшествующих хирургических вмешательств по поводу хронического ПРС.

Исследуемые пациенты были разделены на 3 группы:

- 1-я группа (n = 62, женщины – 34, мужчины – 28) получила в ходе таргетной терапии БА с сочетанным полипозным риносинуситом – дупилумаб;
- 2-я группа (n = 24, женщины – 14, мужчины – 10) – омализумаб;
- 3-я группа (n = 16, женщины – 7, мужчины – 9) – меполизумаб.

Возраст пациентов варьировал от 20 до 87 лет. Мужчин – 48 (46%), женщин – 54 (54%).

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ тяжести течения полипозного риносинусита согласно балльной системе SNOT-22, эндоскопической картине по шкале Lund-Kennedy (LKS) и результатам компьютерной томографии по шкале Lund-Mackay (LMS). Стоит отметить, что у 70% обследованных пациентов (женщины – 40, мужчины – 30) в анамнезе хирургическое лечение в объеме эндоскопической полисинусотомии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе (n = 62) пациентов, в терапии которых был использован препарат дупилумаб в виде 1 подкожной инъекции в дозировке 300 мг (1 раз в 2 нед.), был отмечен выраженный регресс основных симптомов ХПРС: потери обоняния и вкуса, ощущения боли / давления в области лица, уменьшение насморка, стекания слизи по задней стенке глотки, заложенности носа, что подтверждается баллами шкал SNOT-22, LKS и LMS. По результатам проведенного статистического анализа средний балл по шкале SNOT-22 у пациентов, в лечении которых была использована молекула дупилумаб, в исходном значении составил – 58,4. Через 6 мес. после начала лечения – 32,2, а через 12 мес. – 31,0. Средний балл до начала терапии по шкалам LKS/LMS составлял – 5/12, спустя 6 мес. – 4/8, а спустя 12 мес. – 3/7, что подтверждает эффективность проведенной терапии. Также доказано снижение частоты рецидивов полипозного

процесса и уменьшение необходимости проведения повторных эндоскопических операций.

Во 2-й группе (n = 24) на фоне лечения омализумабом по схеме 300 мг подкожно (1 раз в 2 нед.) у пациентов было отмечено снижение баллов по шкалам SNOT-22 и LKS/LMS относительно первоначальных показателей. Клиническим отражением данного процесса был регресс основных симптомов хронического ПРС. Так, средний балл по шкале SNOT-22 у пациентов, в терапии которых была использована молекула омализумаб, в исходном значении составил 59,9, через 6 мес. после начала лечения – 40,1, а через 12 мес. – 38,0 соответственно. Средний балл до начала терапии по шкалам LKS/LMS составлял – 7/11, спустя 6 мес. – 4/9, а спустя 12 мес. – 4/7.

В 3-й группе (n = 16) на фоне лечения меполизумабом в дозировке 100 мг подкожной инъекции 1 раз в 2 нед. отмечалось улучшение таких клинических проявлений, как потеря обоняния и вкуса, боль / давление в области лица, густые выделения из носа, а также чихание. Средний балл по шкале SNOT-22 у пациентов данной группы в исходном значении составил 56,5, через 6 мес. после начала лечения – 43,2, а через 12 мес. – 32,6. Средний балл до начала терапии по шкалам LKS/LMS составлял – 7/10, спустя 6 мес. – 4/9, а спустя 12 мес. – 3/8.

ВЫВОДЫ

Исследованные молекулы показали эффективность в терапии хронического ПРС. Однако наиболее предпочтительной молекулой, применение которой позволяет достичь более выраженного регресса основной клинической симптоматики, снижения степени рецидивирования ПРС с отсутствием потребности в повторных хирургических вмешательствах, а также позволяющей добиться улучшения качества жизни пациентов, явился дупилумаб. 

Поступила / Received 13.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2024

Принята в печать / Accepted 07.11.2024

Список литературы / References

- Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 1994;114(5):556–559. <https://doi.org/10.3109/00016489409126104>.
- Slater A, Smallman LA, Logan AC, Drake-Lee AB. Mucociliary function in patients with nasal polyps. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21(4):343–347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1996.tb01084.x>.
- Носуля ЕВ, Ким ИА, Афанасьева НВ, Сумбаева ОВ. Распространенность полипозного риносинусита среди городского населения Восточной Сибири. *Российская ринология.* 2007;(1):4–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hzqvaz>.
- Nosulya EV, Kim IA, Afanasyeva NV, Symbaeva OV. Polypous sinusitis prevalence among urban population of Eastern Siberia. *Russian Rhinology.* 2007;(1):4–8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hzqvaz>.
- Арефьева НА, Вишняков ВВ, Вахрушев СГ. Полипозный риносинусит. *Клинические рекомендации.* М.; 2010.
- Пискунов ГЗ. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. *Российская ринология.* 2019;27(4):224–231. <https://doi.org/10.17116/rostrino201927041224>.
- Piskunov GZ. Clinical phenotypes of polyposis rhinosinusitis. *Russian Rhinology.* 2019;27(4):224–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rostrino201927041224>.
- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R et al. Global Initiative for Asthma Therapy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(1):17–35. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2205PP>.
- Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>.
- Геппе НА, Колосова НГ. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей», 2012. Стратегия лечения. *Consilium Medicum. Пульмонология (Прил.).* 2012;(1):39–41. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/pulmo_2012_pri/natsionalnaya-programma-bronkhialnaya-astma-u-detey-2012-strategiya-lecheniya.
- Geppe NA, Kolosova NG. National program "Bronchial asthma in children", 2012. Treatment strategy. *Consilium Medicum. Pulmonology (Suppl.).* 2012;(1):39–41. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/pulmo_2012_pri/natsionalnaya-programma-bronkhialnaya-astma-u-detey-2012-strategiya-lecheniya.
- Samoliński B, Szczesnowicz-Dabrowska P. Relationship between inflammation of upper and lower respiratory airways. *Otolaryngol Pol.* 2002;56(1):49–55. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12053668/>.
- Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, El Hasnaoui A. Nasal polyposis in France: Impact on sleep and quality of life. *J Laryngol Otol.* 2005;119(7):543–549. <https://doi.org/10.1258/0022215054352108>.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* 2004;24(5):758–764. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00013904>.

12. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006;61(6):693–698. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01054.x>.
13. Nathan RA, O Meltzer E, Derebery J, Campbell UB, Stang PE, Corrao MA et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of the rhinitis in an America survey. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(6):600–608. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3179>.
14. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(2):186–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x>.
15. Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, Incorvaia C, Canonica GW et al. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12948-015-0008-x>.
16. Cingi C, Yorgancioglu A, Cingi CC, Oguzulgen K, Muluk NB, Ulusoy S et al. The “physician on call patient engagement trial” (POPET): measuring the impact of a mobile patient engagement application on health outcomes and quality of life in allergic rhinitis and asthma patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(6):487–497. <https://doi.org/10.1002/alr.21468>.
17. Xiao J, Wu WX, Ye YY, Lin WJ, Wang L. A network meta-analysis of randomized controlled trials focusing on different allergic rhinitis medications. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1568–e1578. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000242>.
18. Савлевич ЕЛ, Гаганов ЛЕ, Егоров ВИ, Курбачева ОМ, Герасимов АН, Шачнев КН. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации. *Иммунология*. 2018;39(4):208–213. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnoe-pilotnoe-issledovanie-endotipov-hronicheskogo-polipoznogo-rinosinusita-u-patsientov-prozhivayuschih-v-raznyh-viewer>.
19. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1449–1456.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>.
20. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin.20.600>.
21. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;167:17–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7574265/>.
22. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–1207. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1403290>.
23. Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(5):504–511. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.01.030>.
24. Козлов ВС, Савлевич ЕЛ. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(4):95–99. <https://doi.org/10.17116/otorino201580495-99>.
25. Kozlov VS, Savlevich EL. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The recent trend in the studies of the pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(4):95–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580495-99>.
26. Рязанцев СВ, Будковская МА. Тактика лечения полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2017;2(2):162–169. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-162-169>.
27. Ryazantsev SV, Budkovskaya MA. Tactics of treatment of polyposis rhinosinusitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;2(2):162–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-162-169>.
28. Лопатин АС. Современные теории патогенеза полипозного риносинусита. *Пульмонология*. 2003;5(5):110–115. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2629/2061>.
29. Lopatin AS. Modern theories of polypous rhinosinusitis pathogenesis. *Pulmonologiya*. 2003;5(5):110–115. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2629/2061>.
30. Пискунов ГЗ. Физиологическое и патофизиологическое обоснование функциональной риносинусиохирургии. *Folia Otorhinolaryngologicae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(1):23–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yulkqc>.
31. Piskunov GZ. Physiological and pathophysiological basis for functional endoscopic sinus surgery. *Folia Otorhinolaryngologicae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(1):23–28. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yulkqc>.
32. Курбачева ОМ, Дынева МЕ, Ильина НИ. Дупилумаб: основные аспекты применения при Т2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;16(16):186–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.
33. Kurbacheva OM, Dyneva ME, Ilina NI. Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2021;16(16):186–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.
34. Hopkins C. Ethical dilemmas associated with the introduction of biologic treatments in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2022;60(3):162–168. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.477>.
35. Karin J, Tim D, Gabriele H, Cardell LO, Marit W, Claus B. Type 2 inflammatory shift in chronic rhinosinusitis during 2007–2018 in Belgium. *Laryngoscope*. 2021;131(5):E1408–E1414. <https://doi.org/10.1002/lary.29128>.
36. Аллахверанов ДАО, Юнусов АС, Рябинин АГ. Отдаленные результаты эндоскопических методов лечения хронического полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2015;3(3):158–160. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennye-rezultaty-endoskopicheskikh-metodov-lecheniya-hronicheskogo-polipoznogo-rinosinusita>.
37. Allakhveranov DAO, Yunusov AS, Ryabinin AG. Longterm results of endoscopic treatment of chronic polypoid rhinosinusitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;3(3):158–160. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennye-rezultaty-endoskopicheskikh-metodov-lecheniya-hronicheskogo-polipoznogo-rinosinusita>.
38. Завадский АВ, Завадский НВ, Золотарева МА. Ведение послеоперационного периода у больных полипозом носа. *Российская оториноларингология*. 2015;5(5):89–94. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/unldtd>.
39. Zavadskiy AV, Zavadskiy NV, Zolotareva MA. Treatment in the postoperative period in patients with nasal polyposis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;5(5):89–94. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/unldtd>.
40. Широкая АВ, Свистушкин ВМ, Шатохина СН, Шабалин ВН. Оценка эффективности лечения больных полипозным риносинуситом и прогноз его течения. *Российская оториноларингология*. 2013;2(2):96–104. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-lecheniya-bolnyh-polipoznym-rinosinusitom-i-prognoz-ego-techeniya>.
41. Shirokaya AV, Svistushkin VM, Shatokhina SN, Shabalin VN. Evaluation of the efficiency of treatment of patients with polypous rhinosinusitis and forecast for disease course. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2013;2(2):96–104. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-lecheniya-bolnyh-polipoznym-rinosinusitom-i-prognoz-ego-techeniya>.
42. Campbell RG. Risks and management of long-term corticosteroid use in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(1):1–7. <https://doi.org/10.1097/moo.0000000000000421>.
43. Han J, Gross G, Mannent L, Amin N, Cho S, Bachert C. Dupilumab Improves Sinus Opacification in All Sinuses in Patients With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP): Results From the SINUS-24 Phase 3 Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):AB251. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.109>.
44. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312–2319. <https://doi.org/10.1111/all.13875>.
45. Al-Ahmad M, Alsaleh S, Al-Reefy H, Abduwani JA, Nasr I, Al Abri R et al. Expert opinion on biological treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the gulf region. *J Asthma Allergy*. 2022;15:1–12. <https://doi.org/10.2147/jaa.s321017>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Крюков, А.В. Гуров

Написание текста – А.В. Гуров, Г.К. Рабаданов

Сбор и обработка материала – Д.С. Фомина, А.С. Товмасын

Обзор литературы – А.С. Товмасын, Г.К. Рабаданов

Анализ материала – А.В. Гуров, Д.С. Фомина

Редактирование – А.И. Крюков, А.В. Гуров

Утверждение окончательного варианта статьи – А.И. Крюков, А.В. Гуров

Contribution of authors:*Concept of the article* – **Andrey I. Kryukov, Alexander V. Gurov***Text writing* – **Alexander V. Gurov, Gasan K. Rabadanov***Collection and processing of material* – **Daria S. Fomina, Anna S. Tovmasyan***Literature review* – **Anna S. Tovmasyan, Gasan K. Rabadanov***Material analysis* – **Alexander V. Gurov, Daria S. Fomina***Editing* – **Andrey I. Kryukov, Alexander V. Gurov***Approval of the final version of the article* – **Andrey I. Kryukov, Alexander V. Gurov****Информация об авторах:**

Крюков Андрей Иванович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-оториноларинголог Департамента здравоохранения города Москвы, директор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; заведующий кафедрой оториноларингологии факультета усовершенствования врачей, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор, nikio@zdrav.mos.ru

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета и кафедры оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; alex9999@inbox.ru

Фомина Дарья Сергеевна, к.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии, Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии Городской клинической больницы № 52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Daria_fomina@mail.ru

Товмасын Анна Семёновна, к.м.н., врач-оториноларинголог, заведующий научно-исследовательским отделом патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной хирургии, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; svetlana@mail.ru

Рабаданов Гасан Курбанович, врач-оториноларинголог, аспирант отдела патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной хирургии, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; gasanvolgograd34@mail.ru

Information about the authors:

Andrey I. Kryukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Outside Specialist-Otorhinolaryngologist of the Moscow City Health Department, Director, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Head of the Department of Otolaryngology, Faculty of Advanced Medical Studies, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; nikio@zdrav.mos.ru

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Professor of the Department of Microbiology and Virology, Faculty of Pediatrics and Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; alex9999@inbox.ru

Daria S. Fomina, Cand. Sci. (Med.), Chief Out-of-State Specialist Allergologist-Immunologist of the Moscow City Health Department, Head, Moscow City Scientific and Practical Center of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia; Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Daria_fomina@mail.ru

Anna S. Tovmasyan, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Head of the Research Department of Upper Respiratory Pathology and Rhinofacial Surgery, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; svetlana@mail.ru

Gasan K. Rabadanov, Otorhinolaryngologist, Postgraduate Student of the Department of Upper Respiratory Pathology and Rhinofacial Surgery, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; gasanvolgograd34@mail.ru

Клиническая оценка противовоспалительного действия хлорамфеникола в сочетании с беклометазоном у пациентов с хроническим средним отитом

В.С. Исаченко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>, v.isachenko@niilor.ru

А.В. Черноиван¹, <https://orcid.org/0009-0007-4179-0757>, a.chnoivan@niilor.ru

С.С. Высоцкая¹, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s.vysockaya@niilor.ru

Ю.С. Алексанян¹, <https://orcid.org/0000-0003-3170-6834>, y_aleksanyan@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а

Резюме

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что хроническое воспаление среднего уха является одним из самых распространенных заболеваний в области оториноларингологии и составляет до 30% среди всех пациентов с заболеваниями органа слуха. Среди множества факторов, способствующих возникновению воспалительных заболеваний уха, особую роль играют инфекции верхних дыхательных путей, аллергические реакции и/или анатомические особенности. Анализ данных литературы показал, что правильно подобранная терапия, рациональное назначение антибактериальных препаратов, а также профилактика позволят существенно снизить частоту рецидивов заболевания и предотвратить развитие тугоухости. В данном материале представлен клинический случай, на примере которого показано, что важным аспектом в лечении является индивидуальный подход к каждому пациенту, учитывающий его возраст, общее состояние здоровья и предрасположенность к инфекционным заболеваниям. Комплексный подход к лечению и профилактике рецидивирующих острых средних отитов способен существенно улучшить качество жизни пациента, а также снизить бремя заболевания на систему здравоохранения. Применение топических комплексных средств при среднем отите способствует снижению шансов на назначение системных антибиотиков. Использование в т. ч. оправданно при умеренном течении среднего отита в рамках комплексного лечения, поскольку в начальные дни заболевания у таких пациентов наблюдается выраженный болевой синдром, который можно эффективно купировать благодаря синергетическому действию анестетика (лидокаина 2%) и глюкокортикостероида (беклометазона). Пациенты отмечают значительное улучшение состояния уже в первые дни лечения, хорошую переносимость, отсутствие неприятных ощущений или аллергических реакций при использовании, при этом снижаются риски потенцирования развития антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: воспаление среднего уха, местная антимикробная терапия, хлорамфеникол, клотримазол, ксилокаин, беклометазон

Для цитирования: Исаченко ВС, Черноиван АВ, Высоцкая СС, Алексанян ЮС. Клиническая оценка противовоспалительного действия хлорамфеникола в сочетании с беклометазоном у пациентов с хроническим средним отитом.

Медицинский совет. 2024;18(23):87–93. <https://doi.org/10.21518/ms2024-555>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical evaluation of the anti-inflammatory effect of chloramphenicol in combination with beclomethasone in patients with otitis externa and otitis media

Vadim S. Isachenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>, v.isachenko@niilor.ru

Alexey V. Chernov Ivan¹, <https://orcid.org/0009-0007-4179-0757>, a.chnoivan@niilor.ru

Svetlana S. Vysockaya¹, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s.vysockaya@niilor.ru

Yuri S. Aleksanian¹, <https://orcid.org/0000-0003-3170-6834>, y_aleksanyan@mail.ru

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² Saint Petersburg State University; 8a, 21-Liniya V.O., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Epidemiological studies indicate that chronic inflammation of the middle ear is one of the most common diseases in the field of otorhinolaryngology and accounts for up to 30% of all patients with diseases of the hearing organ. Among the many factors contributing to the occurrence of inflammatory ear diseases, upper respiratory tract infections, allergic reactions and/or anatomical features play a special role. An analysis of the literature data showed that properly selected therapy, rational administration

of antibacterial drugs, as well as prevention will significantly reduce the frequency of relapses of the disease and prevent the development of hearing loss. This material presents a clinical case, which shows that an important aspect of treatment is an individual approach to each patient, taking into account his age, general health and predisposition to infectious diseases. An integrated approach to the treatment and prevention of recurrent acute otitis media can significantly improve the patient's quality of life, as well as reduce the burden of the disease on the health care system. The use of topical complex remedies for otitis media helps to reduce the chances of prescribing systemic antibiotics. The use is justified, among other things, in the moderate course of otitis media as part of complex treatment, since in the initial days of the disease such patients have a pronounced pain syndrome, which can be effectively stopped due to the synergistic action of an anesthetic (lidocaine 2%) and a glucocorticosteroid (beclomethasone). Patients note a significant improvement in their condition already in the first days of treatment, good tolerability, absence of unpleasant sensations or allergic reactions during use, while reducing the risks of potentiating the development of antibiotic resistance.

Keywords: middle ear inflammation, local antimicrobial therapy, chloramphenicol, clotrimazole xylocaine, beclomethasone

For citation: Isachenko VS, Chernov Ivan AV, Vysockaya SS, Aleksanian YuS. Clinical evaluation of the anti-inflammatory effect of chloramphenicol in combination with beclomethasone in patients with otitis externa and otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-555>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания уха представляют собой одну из основных проблем в области оториноларингологии. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что хроническое воспаление среднего уха является одним из самых распространенных заболеваний в области оториноларингологии и составляет до 30% среди всех пациентов с заболеваниями органа слуха. Среди множества факторов, способствующих возникновению воспалительных заболеваний уха, особую роль играют инфекции верхних дыхательных путей, аллергические реакции и/или анатомические особенности.

Хронический средний отит представляет собой воспаление, охватывающее все три отдела среднего уха: барабанную полость, клетки сосцевидного отростка, слуховую трубу, которое проявляется одним или несколькими характерными симптомами, такими как боль в ухе, снижение слуха, субфебрильной температурой. У детей в т. ч. может наблюдаться общая симптоматика: раздражительность, рвота и/или диарея. Как правило, симптоматика может сохраняться до нескольких недель, что в результате может привести к стойким изменениям в полости среднего уха и ухудшению слуха.

Неуклонная тенденция роста регистрации случаев хронического среднего отита с постоянной экспонентой из года в год обусловлена несвоевременной диагностикой, а порой и назначением нерациональной терапии. Подходы к лечению разнообразны: от консервативной терапии и системных антибиотиков до хирургического вмешательства в случае наличия осложнений. На фоне растущих случаев антибиотикорезистентности все чаще встает вопрос о целесообразности применения системной терапии при неосложненных случаях.

По статистическим данным, воспалительные заболевания среднего уха встречаются во всех возрастных группах. По данным L. Monasta [1], ежегодно около 10,85% жителей Земли заболевают средним отитом, причем к 3-летнему возрасту 71% детей переносят хотя бы один эпизод острого воспаления полости среднего уха,

а к 7–8 годам – уже 95% [2], при этом наиболее часто данный диагноз устанавливают детям в возрасте 5–6 лет [1].

Как правило, воспаление может быть спровоцировано как бактериями, так и вирусами. При ОРВИ вирусы могут проникать через слуховую трубу в полость среднего уха, создавая благоприятные условия развития для бактериальных патогенов, находящихся в носоглотке.

Определить возбудителя, ответственного за воспалительный процесс, в каждом отдельном случае возможно только при проведении миригнотомии и получении экссудата из барабанной полости для последующего микробиологического исследования. Правильная интерпретация полученных данных позволяет не только подтвердить диагноз, но и определить оптимальную тактику лечения, что способствует быстрому и эффективному восстановлению слуха и предупреждению возможных осложнений.

Согласно данным ряда авторов, преимущественно возбудителями воспалительного процесса в полости среднего уха являются респираторные патогены *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Также выявляются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и ассоциации микроорганизмов. Возросла роль грибковой флоры, включая роды *Candida*, *Aspergillus* и *Penicillium*, в развитии заболеваний наружного уха при хронически протекающем процессе [3].

Streptococcus pneumoniae (вызывает до 50% случаев); *Haemophilus influenzae* (является причиной примерно 45% случаев).

Данные микроорганизмы, присущие микробиому человеческого организма, могут активироваться в условиях ослабленного иммунитета или при возникновении вирусных респираторных инфекций.

Moraxella catarrhalis, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (составляют всего 1–5%, однако данные микроорганизмы могут стать причиной тяжелых форм заболеваний, требующих более интенсивного лечения) [4–6].

Причинами хронизации процесса у взрослых являются заболевания верхних дыхательных путей (включая носовую полость, околоносовые пазухи и носоглотку), а также системные патологические состояния. Одним из ключевых патогенетических факторов, способствующих развитию

среднего отита, является ухудшение проходимости слуховой трубы, что может быть вызвано ее механической блокировкой или функциональной недостаточностью. Инфекция может также попасть в барабанную полость через поврежденную барабанную перепонку или гематогенным путем, например при туберкулезе или сепсисе. Важную роль в этом процессе играют анатомические и физиологические особенности, которые могут способствовать возникновению воспалительного процесса. Например, у детей слуховая труба более короткая и горизонтальная, что облегчает ретроградный путь инфекций из носоглотки в барабанную полость. Патологии, такие как хронический аденоидит и/или аллергический ринит, могут усугубить ситуацию, провоцируя отек слизистой и дальнейшее нарушение дренажной функции слуховой трубы [3, 5].

В настоящее время активно обсуждаются различные аспекты, которые влияют на течение как хронических, так и затяжных острых средних отитов, имеющих экзогенные и/или эндогенные причины [7, 8].

Одной из таких причин является патология желудочно-кишечного тракта. К числу таких заболеваний относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Хотя средний отит может самостоятельно разрешиться без серьезного исхода, иногда осложнения воспалительного процесса могут привести к потере слуха и иметь более грозные осложнения.

Распространенность нарушений слуха, связанных с последствиями воспалительного процесса в среднем ухе, составляет 30,82 на 10 000 [9]. У детей снижение слуха и в целом нарушение слуховой функции может привести к нарушению формирования речи, задержке психоэмоционального развития, что в свою очередь приводит к существенному ухудшению качества жизни и результатов обучения [10].

Ежегодно 21 000 человек умирают из-за осложнений среднего отита [1]. Соотношение между острыми и хроническими средними отитами как причиной внутричерепных осложнений в экономически развитых странах составляет 55,3 и 44,7% соответственно. В развивающихся странах наблюдается значительное преобладание хронического отита с показателями 88,1% и 11,9% для острого. В Российской Федерации эти цифры составляют 64,8% для хронического и 35,2% для острого отита [11, 12].

У 1,97% регистрируются интракраниальные осложнения (менингит, абсцесс мозга и др.), а у 1,35% – экстракраниальные (субпериостальный абсцесс, лабиринтит и др.). Смертность от осложнений, связанных с хроническим воспалением среднего уха, составляет 16,1% [13].

Часто рецидивирующий хронический средний отит может являться причиной развития нейросенсорной тугоухости у взрослых [14].

По-прежнему остаются неразрешенными вопросы лечения этой патологии: наблюдается увеличение случаев невосприимчивости микрофлоры к основным антибиотикам, а также рост частоты грибковых заболеваний и вирусных инфекций наружного и среднего уха.

С увеличением потребления системных антибиотиков до 75% антимикробных препаратов, применяемых в настоящее время, обладают сомнительной терапевтической эффективностью [15].

Исследования показали, что примерно 20–50% штаммов *H. influenzae*, выделенных у пациентов со средним отитом, способны производить β-лактамазы [16].

Увеличение числа резистентных штаммов микроорганизмов создает серьезные проблемы для здравоохранения, включая удлинение сроков госпитализации, более длительное отсутствие родителей на работе по болезни и возрастание общего потребления медикаментов. Все это в свою очередь приводит к росту затрат на лечение.

В значительном числе случаев развития острого наружного или среднего отита не требуется системная антибактериальная терапия, однако сохраняется тенденция отклонения от современных стандартов лечения специалистами поликлинического звена в назначении системных антибактериальных препаратов без учета чувствительности флоры, что в свою очередь приводит к увеличению резистентности микроорганизмов.

При хроническом катаральном воспалении слизистой оболочки в барабанной полости наблюдается значительное увеличение количества секреторных клеток, капилляров и активности ферментов, а также снижение числа реснитчатых клеток. Высока вероятность лизиса цепи слуховых косточек [10, 17].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России обратилась женщина Ф., 72 года (информированное согласие на публикацию описания клинического случая от пациентки получено).

У пациента наблюдалось снижение слуха на правое ухо, которое началось более 3 мес. назад и постепенно прогрессировало. Резкое ухудшение слуха произошло около 4 дней назад, также проявилась выраженная заложенность и дискомфорт, периодический шум разной частотности в больном ухе. Из анамнеза у пациентки: септопластика, сахарный диабет 2-го типа, корректирует Метформин 850 мг.

Основным методом исследования является отоскопия, а дополнительными инструментальными исследованиями выступают роговая тональная аудиометрия и тимпанометрия.

При осмотре: кожа слухового прохода гиперемирована, мацерирована, отложение чешуек эпидермиса. Барабанная перепонка тускло-серая, незначительно выбухает, истончена, с просвечивающимся экссудатом (рис. 1).

Пороговая тональная аудиометрия показала смешанную (с преобладанием кондуктивного компонента) тугоухость. При тимпанометрии выявлены признаки экссудата в барабанной полости.

Исследование показателей маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, прокальцитонин и лейкоцитарная формула крови, у данной пациентки не выявило отклонений от референсных значений.

Проведена КТ ОНП (рис. 2) для оценки состояния внутриносовых структур: отек и полипозные изменения слизистой оболочки единичных задних клеток решетчатого лабиринта более выражены справа, задне-верхнего отдела правого общего носового хода, которые блокируют естественное соустье правой половины клиновидной пазухи, суживают естественное соустье левой половины клиновидной пазухи. Отек слизистой оболочки базальных отделов верхнечелюстных пазух толщиной справа до 10 мм. Носовая перегородка с участками истончений в хрящевом отделе, в костном отделе S-образно искривлена, гребень размером 3,5 мм. Отек слизистой оболочки нижних носовых раковин.

При осмотре в т. ч. диагностирована дисфункция слуховых труб, обусловлена персистирующим аллергическим ринитом.

Для снижения риска перехода в перфоративную стадию важно акцентировать внимание на стартовой терапии. Лечение должно быть направлено на восстановление функции слуховой трубы, а также применение местной и/или системной противовоспалительной и анальгезирующей терапии.

В связи с вышеизложенным важно внедрять методы лабораторной диагностики при обследовании пациента, позволяющие точно определить патогены, ответственные за развитие воспалительного процесса, однако не всегда есть временной люфт, и назначение терапии требуется незамедлительно. Кроме того, следует учитывать индивидуальные характеристики пациента, включая возраст, наличие сопутствующих заболеваний и предшествующее лечение. Поэтому необходимо выбирать топические и системные антибактериальные препараты, учитывающие наиболее распространенные штаммы. Важно также проводить оценку клинической эффективности терапии через регулярный мониторинг состояния пациента, что позволит вовремя корректировать схему лечения в случае необходимости.

Таким образом, стремление к адаптации антибактериальной терапии индивидуально под каждого пациента в зависимости от микробиологического профиля инфекции обеспечит более успешное лечение и снижает риск развития осложнений, что, в свою очередь, улучшит качество жизни пациентов, страдающих от отита.

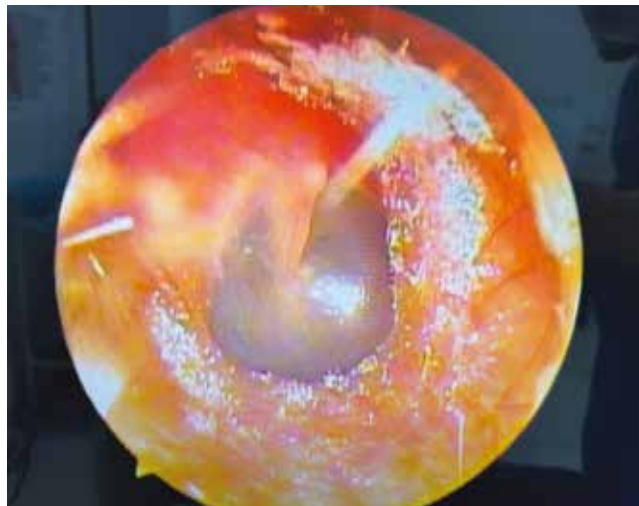
Для местного лечения предпочтительны ушные капли с антибиотиком, которые могут дополнительно содержать лидокаин для обезболивания, глюкокортикостероиды для уменьшения воспаления или противогрибковые компоненты для борьбы с возможной грибковой инфекцией.

Данной пациентке рекомендован комплексный топический препарат, содержащий в своем составе:

Хлорамфеникол (антибактериальное средство). Это антимикробный препарат с широким диапазоном действия, синтетический антибиотик, который является аналогом природного соединения, производимого микроорганизмом *Streptomyces venezuelae*. Его антимикробные свойства заключаются в нарушении процессов синтеза белка у бактерий. Оказывает как бактерицидное, так и бактериостатическое действие. Он активен в отношении различных

● **Рисунок 1.** Пациентка Ф., 72 года. Инъекционная выбухающая барабанная перепонка

● **Figure 1.** Patient F, 72 years old, injected bulging tympanic membrane



● **Рисунок 2.** Пациентка Ф., 72 года. Аксиальные срезы КТ

● **Figure 2.** Patient F, 72 years old, axial sections of CT ONP



А – отек слизистой оболочки базальных отделов верхнечелюстных пазух толщиной справа до 10 мм; В – S-образное искривление (гребень) носовой перегородки размером 3,5 мм

грамположительных (таких как стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки) и грамотрицательных кокков (гонококки и менингококки) [18, 19].

Ксилокаин (обезболивающее). Местноанестезирующее средство, которое широко используется в медицинской практике для обеспечения обезболивания. Его действие основано на блокировке натриевых каналов в нервных клетках, что препятствует проведению нервных импульсов. Обладает быстрым и продолжительным действием, может использоваться в комбинации с другими лекарственными средствами для достижения более выраженного эффекта или продления действия анестезии [18, 19].

Беклометазон (противовоспалительное, противоотечное средство). Это глюкокортикостероид, который широко используется для лечения различных аллергических и воспалительных состояний [18, 19].

Клотримазол (противогрибковое). Это эффективное противогрибковое средство, широко используемое для лечения грибковых инфекций кожи и слизистых оболочек. Его механизм действия заключается в угнетении синтеза эргостерола, который является важным компонентом клеточной мембраны грибов. Неправильное образование и недостаток эргостерола приводят к нарушению целостности и проницаемости мембраны, что, в свою очередь, вызывает утечку ионов, таких как калий, а также других внутриклеточных соединений. Клотримазол также известен своей способностью ингибировать трансформацию бластоспор *Candida albicans* в инвазивную мицелиальную форму [18, 19].

Наряду с этим, пациентке были назначены топические ингаляционные глюкокортикостероиды, порошок карбоцистеина и пневмомассаж сроком на 10 дней.

При повторном осмотре через 5 дней пациентка не предъявляла жалобы на боль в ухе. Сопоставление данных динамического наблюдения с картиной при первичном обращении показало значительное улучшение порогов слуховосприятия, что подтверждено данными аудиометрии.

К 10-му дню при отоскопии не выявлены признаки активно протекающего воспалительного процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

При подборе терапии следует учитывать индивидуальные особенности пациента, включая наличие аллергий и сопутствующих заболеваний. Важно проводить регулярный мониторинг состояния пациента и при необходимости корректировать схему лечения. Таким образом,

современная топическая терапия должна быть адаптирована под конкретного пациента, обеспечивая оптимальные результаты, а также способствовать снижению риска возможных осложнений.

Наилучшим вариантом терапии среднего отита является введение медикамента непосредственно в область воспаления, обходя пищеварительный тракт, кровеносную систему и органы выделения. Это позволяет достичь высокой концентрации лекарственного средства непосредственно в зоне инфекции и одновременно минимизирует риск нежелательных реакций и побочных эффектов, которые могут возникнуть при системном введении препарата [20, 21].

Такой подход к терапии значительно повышает эффективность лечения, сокращает его сроки и минимизирует дозировки, что особенно актуально в случае хронических форм заболевания. Введение препарата через наружный слуховой проход позволяет добиться быстрого и целенаправленного воздействия, обеспечивая локальную анестезию и противовоспалительное действие. Это позволяет не только устранить симптомы, но и воздействовать на причину возникновения отита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее выявление и адекватное лечение заболеваний верхних дыхательных путей, а также профилактика ОРВИ являются основными шагами в предотвращении активизации воспалительного процесса в среднем ухе.

Применение топических комплексных средств при наружном и хроническом среднем отите способствует снижению шансов на назначение системных антибиотиков. Их использование в т. ч. оправданно при умеренном течении среднего отита в рамках комплексного лечения, поскольку в начальные дни заболевания у таких пациентов наблюдается выраженный болевой синдром, который можно эффективно купировать благодаря синергетическому действию анестетика (лидокаина 2%) и глюкокортикостероида (беклометазона).

Пациенты отмечают значительное улучшение состояния уже в первые дни лечения, хорошую переносимость, отсутствие неприятных ощущений или аллергических реакций при использовании, при этом снижаются риски потенцирования развития антибиотикорезистентности. 

Поступила / Received 19.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2024

Принята в печать / Accepted 13.10.2024

Список литературы / References

- Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e36226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>.
- Бойкова НЭ, Элькун ГБ. Использование препарата «Панклав» 625 мг (амоксциллин/клавуланат) в терапии острых и хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *РМЖ*. 2007;(7):625–632. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Ispolyzovanie_preparata_Panklav_625_mg_amoksicillin_klavulanat_v_terapii_ostryh_i_hronicheskikh_vospalitelnykh_zabolevaniy_LORorganov/.
- Бойкова НЭ, Элькун ГБ. The use of Panclav 625 mg (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the ENT organs. *RMJ*. 2007;(7):625–632. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Ispolyzovanie_preparata_Panklav_625_mg_amoksicillin_klavulanat_v_terapii_ostryh_i_hronicheskikh_vospalitelnykh_zabolevaniy_LORorganov/.
- Крюков АИ, Кунельская НЛ, Гуров АВ, Елчуева ЗГ, Соколов СС. Клиника и микробиологические особенности острого среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(4):52–55. <https://doi.org/10.17116/otorino201580452-55>.

- Krukov AI, Kunel'skaya NL, Gurov AV, Elchueva ZG, Sokolov SS. The clinical picture and specific microbiological features of acute otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(4):52–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580452-55>.
4. Wetmore RF, Muntz HR, McGill TJ. *Pediatric Otolaryngology Principles and Practice Pathways*. 2nd ed. Thieme; 2012. 976 p.
 5. Сотникова ЛС, Русецкий ЮЮ, Минасян ВС, Мейтель ИЮ, Арутюнян СК. Современные представления о лечении и профилактике рецидивирующего острого среднего отита у детей (обзор клинических рекомендаций). *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(1):46–51. <https://doi.org/10.17116/otorino20228701146>.
 6. Sotnikova LS, Rusetsky YuYu, Minasyan VS, Meytel IYu, Arutyunyan SK. Current views on the treatment and prevention of recurrent acute otitis media in children (review of clinical recommendations). *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(1):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228701146>.
 7. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, Venekamp RP. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16063. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.63>.
 7. Комаров МВ, Федотова АА, Безрукова ЕВ, Гончаров ОИ. Роль кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта в формировании рецидивирующих и необратимых хронических воспалительных явлений в полости среднего уха. *Российская оториноларингология*. 2023;22(6):53–61. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-6-53-61>.
 8. Komarov MV, Fedotova AA, Bezrukova EV, Goncharov OI. Role of gastrointestinal tract acid-related diseases in formation of recurrent and irreversible chronic inflammatory phenomena in middle ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(6):53–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-6-53-61>.
 8. Кокорина ВЭ. Особенности клинической манифестации оториноларингологических заболеваний, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российская оториноларингология*. 2010;(3):84–88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16360005>.
 9. Kokorina VE. Features of the clinical manifestation of otorhinolaryngological diseases caused by gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2010;(3):84–88. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16360005>.
 9. Свистушкин ВМ (ред.). Оториноларингология: клинические рекомендации. *Фарматека*. 2018;(Прил.):22–38. Режим доступа: <https://new.pharmateca.ru/articles/Ostryi-srednii-otit-i-hronicheskii-gnoyni-srednii-otit-u-vzroslyh-i-detei.html>.
 10. Svistushkin VM (ed.) Otolaryngology: clinical guidelines. *Farmateka*. 2018;(Suppl.):22–38. (In Russ.) Available at: <https://new.pharmateca.ru/articles/Ostryi-srednii-otit-i-hronicheskii-gnoyni-srednii-otit-u-vzroslyh-i-detei.html>.
 10. Пальчун ВТ, Гуров АВ, Михалева ЛМ, Гордиенко МВ. Современные подходы к оценке значимости хронического воспаления в слизистой оболочке среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(1):75–80. <https://doi.org/10.17116/otorino201883175-80>.
 11. Pal'chun VT, Gurov AV, Mikhaleva LM, Gordienko MV. The modern approaches to the evaluation of the importance of chronic inflammation in the mucous membrane of the middle ear. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(1):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883175-80>.
 11. Кривопапов АА, Янов ЮК, Шербук АЮ, Шербук ЮА, Рубин АН. Внутричерепные гнойно-воспалительные осложнения отогенной этиологии. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2017;176(6):101–105. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-101-105>.
 12. Krivopalov AA, Yanov YuK, Shcherbuk AYU, Shcherbuk YuA, Rubin AN. Orogenic intracranial pyo-inflammatory complications. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(6):101–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-101-105>.
 12. Косяков СЯ, Носуля ЕВ, Перич Б. Отогенные внутричерепные осложнения: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(1):64–69. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014118>.
 13. Kosiakov SJa, Nosulia EV, Perich B. Orogenic intracranial disorders: topical problems of diagnostics and treatment. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(1):64–69. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014118>.
 13. Исаченко ВС, Дворянчиков ВВ, Ильясов ДМ, Огнетов СЮ, Сотникова КИ. К вопросу эффективного приживления тканей при пластике барабанной перепонки. *Медицинский совет*. 2022;(20):22–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-22-29>.
 14. Isachenko VS, Dvoryanchikov VV, Ilyasov DM, Ognetov SY, Sotnikova KI. On the issue of effective engraftment of tissues in the plastic of the tympanic membrane. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(20):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-22-29>.
 14. Хайманова ЮВ, Косьяков СЯ. Влияние хронического среднего отита на сенсоревальный компонент слуха. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(3):7–10. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/3/030042-4668201232>.
 15. Khaïmanova IuV, Kosiakov SJa. The influence of chronic otitis media on the sensorineural component of hearing. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(3):7–10. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/3/030042-4668201232>.
 15. Дьяченко СВ, Журавлев ЯА, Красножон ТВ. Эволюция потребления антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре (фармакоэпидемиологический анализ). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;(4):59–64. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20174/2017415.aspx>.
 16. Dyachenko SV, Zhuravlev YaA, Krasnozhen TV. Dynamics of antimicrobial medications consumption in a multidisciplinary hospital (pharmacoepidemiological analysis). *Far Eastern Medical Journal*. 2017;(4):59–64. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20174/2017415.aspx>.
 16. Козлов РС, Муравьев АА, Шербаков МЕ, Родникова ВЮ, Романенко ВВ, Сафьянов КН. Исследование распространенности в России острого среднего отита у детей в возрасте от 0 до 5 лет (PAPIRUS-AOM) *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):116–120. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p116>.
 17. Kozlov RS, Muravyev AA, Shcherbakov ME, Rodnikova VYu, Romanenko VV, Safyanov KN. Study to assess incidence of acute otitis media in children under 5 years of age in Russia (PAPIRUS-AOM). *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2017;19(2):116–120. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p116>.
 17. Tarabichi M, Najmi M. Site of eustachian tube obstruction in chronic ear disease. *Laryngoscope*. 2015;125(11):2572–2575. <https://doi.org/10.1002/lary.25330>.
 18. Заварзин БА, Аникин ИА. Кандибикотик в лечение острых средних и наружных отитов. *Российская оториноларингология*. 2011;(2):146–149. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kandibiotik-v-lechenii-ostryh-srednih-i-naruzhnyh-otitov>.
 19. Zavarzin BA, Anikin IA. Candibiotic in the treatment of acute otitis externa and secondary. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2011;(2):146–149. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kandibiotik-v-lechenii-ostryh-srednih-i-naruzhnyh-otitov>.
 19. Косьяков СЯ, Лопатин АС. Современные принципы лечения острого, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита. *РМЖ*. 2002;(20):903–909. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennye_principy_lecheniya_ostrogo_srednego_zatyannuvshegosya_i_recidiviruyushchego_ostrogo_srednego_otita/.
 20. Kosyakov SYa, Lopatin AS. Modern principles of treatment of acute, prolonged and recurrent acute otitis media. *RMJ*. 2002;(20):903–909. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennye_principy_lecheniya_ostrogo_srednego_zatyannuvshegosya_i_recidiviruyushchego_ostrogo_srednego_otita/.
 20. Кунельская ВЯ, Шадрин ГБ, Рассказова ТВ, Калинина ИБ. Средний отит. Роль бактериальной и грибковой инфекции. *Медицинский совет*. 2013;(7):11–15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-11-17>.
 21. Kunelskaya VYa, Shadrin GB, Rasskazova TV, Kalinina IB. Otitis media. The role of bacterial and fungal infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(7):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-11-17>.
 21. Радциг ЕЮ. Роль системных и местных препаратов в лечении различных форм отита у детей и подростков. *РМЖ*. 2013;(2):80–83. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Roly_sistemnyh_i_mestnyh_preparatov_v_lechenii_razlichnyh_form_otita_u_detey_i_podrostkov.
 22. Radzig EYu. The role of systemic and local drugs in the treatment of various forms of otitis media in children and adolescents. *RMJ*. 2013;(2):80–83. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Roly_sistemnyh_i_mestnyh_preparatov_v_lechenii_razlichnyh_form_otita_u_detey_i_podrostkov.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.С. Исаченко

Написание текста – А.В. Черноиван, Ю.С. Александрия

Сбор материала – Ю.С. Александрия, А.В. Черноиван, С.С. Высоцкая

Редактирование – С.С. Высоцкая

Утверждение окончательного варианта статьи – В.С. Исаченко

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vadim S. Isachenko**

Text development – **Alexey V. Chernov, Yuri S. Aleksanian**

Collection and processing of material – **Yuri S. Aleksanian, Alexey V. Chernov, Svetlana S. Vysotskaya**

Editing – **Svetlana S. Vysotskaya**

Approval of the final version of the article – **Vadim S. Isachenko**

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

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

Информация об авторах:

Исаченко Вадим Сергеевич, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник, заместитель главного врача по хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; v.isachenko@niilor.ru

Чернов Алексей Владимирович, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе, заведующий клинко-диагностическим центром, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; a.chernov@niilor.ru

Высоцкая Светлана Сергеевна, заместитель заведующего организационно-методическим отделом, врач-оториноларинголог, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; s.vysotskaya@niilor.ru

Александр Юрий Сейранович, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; y_aleksanyan@mail.ru

Information about the authors:

Vadim S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Medical Institute, St Petersburg State University; 8a, 21-Liniya V.O., St Petersburg, 199034, Russia; v.isachenko@niilor.ru

Alexey V. Chernov, Deputy Chief Physician for Outpatient Work, Head of the Clinical and Diagnostic Center, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; a.chernov@niilor.ru

Svetlana S. Vysotskaya, Deputy Head of the Organizational and Methodological Department, Otorhinolaryngologist, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; s.vysotskaya@niilor.ru

Yuri S. Aleksanian, Junior Researcher of the Research Department of Upper Respiratory Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; y_aleksanyan@mail.ru

Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума

В.А. Приходько^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

С.В. Оковитый^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А

Резюме

Экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между хроническими патологиями печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В патогенезе заболеваний обеих групп важную роль играют оксидативный и нитрозативный стресс, что обуславливает рациональность применения антиоксидантных средств у коморбидных пациентов. В настоящем обзоре приведена фармакологическая характеристика и обобщена доказательная база эффективности и безопасности морфолиния тиазотата – препарата, обладающего антиоксидантной, эндотелиопротективной и антигипоксической активностью, – у больных с заболеваниями печени, ССЗ и их сочетаниями. *In vitro* морфолиния тиазотат выступает в качестве сквенджера активных форм кислорода и азота, замедляет расход эндогенных антиоксидантов, ингибирует провоспалительную поляризацию макрофагов и реакции апоптоза. Экспериментально установлено, что препарат нормализует работу нитроксидергической системы и повышает биодоступность NO, превосходя по эффективности его прямые донаторы, повышает эффективность энергопродукции при ишемии за счет стимуляции гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, поддержки аэробного клеточного дыхания и ингибирования β-окисления жирных кислот. Плейотропные эффекты соединения включают снижение уровней атерогенных фракций липидов крови, уменьшение локального и системного воспаления, поддержание целостности клеточных мембран и снижение чувствительности β₁-адренорецепторов миокарда к катехоламинам. Данные клинических исследований с включением больных кардиологического профиля свидетельствуют о положительном влиянии морфолиния тиазотата на электро- и эхокардиографическую картину сердца, частоту и длительность эпизодов ишемии, частоту нарушений ритма, потребность в приеме нитратов и переносимость физических нагрузок. У пациентов с заболеваниями печени (неалкогольная жировая болезнь, алкогольная болезнь, лекарственные поражения) препарат способствует уменьшению проявлений астенического синдрома, снижению уровней сывороточных маркеров цитолиза и холестаза, индекса стеатоза печени и количественных предикторов риска ССЗ. Имеющиеся данные позволяют рекомендовать морфолиния тиазотат для лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистой коморбидностью.

Ключевые слова: морфолиния тиазотат, антиоксиданты, неалкогольная жировая болезнь печени, хронические заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Приходько ВА, Оковитый СВ. Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. *Медицинский совет*. 2024;18(23):94–103. <https://doi.org/10.21518/ms2024-517>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Perspectives for the use of morpholinium tiazotate as a pharmacotherapy for hepato-cardiac disorders

Veronika A. Prihodko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovity^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

² Saint Petersburg State University; 8A, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia

Abstract

Experimental, clinical, and epidemiological data suggest a strong connection between chronic liver disease and cardiovascular disease (CVD). Oxidative and nitrosative stress is a major pathogenetic mechanism shared between the two groups of diseases, which is the rationale behind the use of antioxidants in patients with comorbidities. This review presents a pharmacological profile and summarizes the evidence for the effectiveness and safety of morpholinium tiazotate, an antioxidant, endothelium-protective, and antihypoxic agent, in patients with liver diseases, CVD, and combinations thereof. *In vitro*, morpholinium tiazotate scavenges reactive oxygen and nitrogen species, slows down the use of endogenous antioxidants, inhibits pro-inflammatory macrophage polarization and cell apoptosis. Experimental studies have found this drug to stabilize the nitroxidergic system

and improve NO bioavailability to a greater extent than direct NO donors, and increase the effectiveness of energy production in ischemia via stimulating glycolysis and citric acid cycle, sustaining aerobic cellular respiration, and inhibiting fatty acid β -oxidation. The compound's pleiotropic effects include the decrease in atherogenic serum lipid fraction levels, local and systemic inflammation, maintenance of cell membrane integrity, and desensitization of myocardial β_1 adrenergic receptors to catecholamines. Clinical trials in CVD patients evidence that morpholinium tiazotate improves the electro- and echocardiographic parameters, decreases the number and duration of ischemic episodes, frequency of cardiac arrhythmias, need for nitrate use, and physical exercise tolerance. In subjects with liver disease (non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease), the drug reduces the symptoms of asthenia, decreases serum levels of cytotoxicity and cholestasis biomarkers, fatty liver index, and quantitative cardiovascular risk predictors. Current evidence supports the use of morpholinium tiazotate for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities.

Keywords: morpholinium tiazotate, antioxidants, non-alcoholic fatty liver disease, chronic liver disease, cardiovascular disease

For citation: Prikhodko VA, Okovityi SV. Perspectives for the use of morpholinium tiazotate as a pharmacotherapy for hepatocardiac disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):94–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-517>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как печеночное проявление мультисистемной метаболической дисфункции, что подчеркивает ее тесную взаимосвязь не только с прямыми печеночными осложнениями, но и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 2]. Произошедшая в последние годы оптимизация диагностических критериев НАЖБП привела к включению в них наличия не только собственно стеатоза печени, но и не менее одного фактора кардиометаболического риска [3, 4]. Установлено, что при НАЖБП намного чаще, чем в общей популяции, встречаются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Такие пациенты подвержены двукратно-му сердечно-сосудистому риску (ССР) вне зависимости от наличия других факторов риска, более тяжелому течению ССЗ и более высокой прогнозируемой смертности от острого коронарного синдрома (ОКС) [5, 6].

Многолетний анализ экспериментальных, клинических и эпидемиологических данных позволил однозначно признать НАЖБП важнейшим независимым фактором риска развития, течения и исхода ССЗ, которые, в свою очередь, отягощают существующую патологию печени. Несмотря на то, что у 10–25% пациентов болезнь переходит в стадию стеатогепатита (НАСГ), характеризующегося более агрессивным течением и риском исхода в цирроз печени (ЦП), терминальную печеночную недостаточность и/или гепатоцеллюлярный рак, именно сердечно-сосудистые события являются ведущей причиной смерти больных НАЖБП [7]. В свою очередь, заболевания гепатобилиарной системы входят в число наиболее часто встречаемых сопутствующих патологий у пациентов кардиологического профиля [8]. Общность и взаимосвязь физиологических и патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и печени нашли отражение в концепции так называемого гепатокардиального континуума, или оси «сердце-печень», сформулированной с целью оптимизации стратегий терапии соответствующих заболеваний [9].

В качестве основного патогенетического механизма, связывающего болезнь печени и ССЗ, рассматриваются

развитие и прогрессирование атеросклероза, происходящие вследствие нарушения липидного обмена, хронического вялотекущего системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного и нитрозативного стресса [6]. Кроме того, оксидативный и нитрозативный стресс, приводящий к повреждению мембран гепатоцитов, избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов, развитию эндотелиальной дисфункции, является важным механизмом прогрессирования НАЖБП [10, 11]. Исходя из мультисистемности и коморбидности НАЖБП, оптимальный фармакотерапевтический профиль применяемых для лечения этого заболевания препаратов должен включать не только влияние на выраженность и/или прогрессирование стеатоза, воспаления и фиброза печени, но и снижение кардиометаболических рисков пациента.

ОКСИДАТИВНЫЙ И НИТРОЗАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ И МИОКАРДА

В условиях оксидативного стресса образующийся из L-аргинина оксид азота (NO) под действием супероксид-аниона переходит в высокореактивный пероксинитрит, повреждающий клеточные структуры и биомолекулы. Снижение биодоступности NO с одновременным увеличением уровней вазоконстрикторов (тромбоксана A_2 , эндотелина-1, ангиотензина II, липопероксидов) приводит к сужению просвета сосудов, адгезии лейкоцитов, развитию локальной воспалительной реакции, гиперпролиферации гладкомышечных клеток, прогрессированию атерогенеза и формированию гиперкоагуляционного и протромбогенного состояния. Оксидативный и нитрозативный стресс приводят к ремоделированию сосудистой стенки, хронической гипоперфузии, гипоксии и гипотрофии ткани, осложняемым местным и системным субклиническим воспалением и нарушением процессов регенерации [12, 13].

Оксидативный и нитрозативный стресс в печени приводят к нарушению внутренней гемодинамики в результате дисрегуляции функциональных связей между поврежденными гепатоцитами, синусоидальными

эндотелиоцитами, звездчатыми клетками и клетками Купфера [12]. Ухудшение портальной гемодинамики, в свою очередь, обуславливает нарушение процессов регенерации, метаболизма гепатоцитов и регуляции фиброгенеза, что усугубляется уже механическим сдавливанием кровеносных сосудов в результате развития локального воспаления и фиброза печени. При этом гиперпродукция NO индуцибельной NO-синтазой на фоне оксидативного стресса приводит не к компенсации нарушений микроциркуляции, а к образованию высокореактивных цитотоксических интермедиатов и отложению маркерного соединения нитротирозина [12]. Основные межклеточные взаимодействия в печени в условиях оксидативного и нитрозативного стресса отражены на *рис. 1*.

Эндотелиальная дисфункция также рассматривается как основной и один из наиболее ранних механизмов развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений, атеросклеротического поражения сосудов, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В миокарде эндотелиальная дисфункция сопровождается хронической ишемией и гипоксией, нарушением проницаемости мембран и метаболизма, повреждением ДНК и гибелью кардиомиоцитов, прогрессированием коронаросклероза, стенозированием коронарных артерий и образованием тромбов [14].

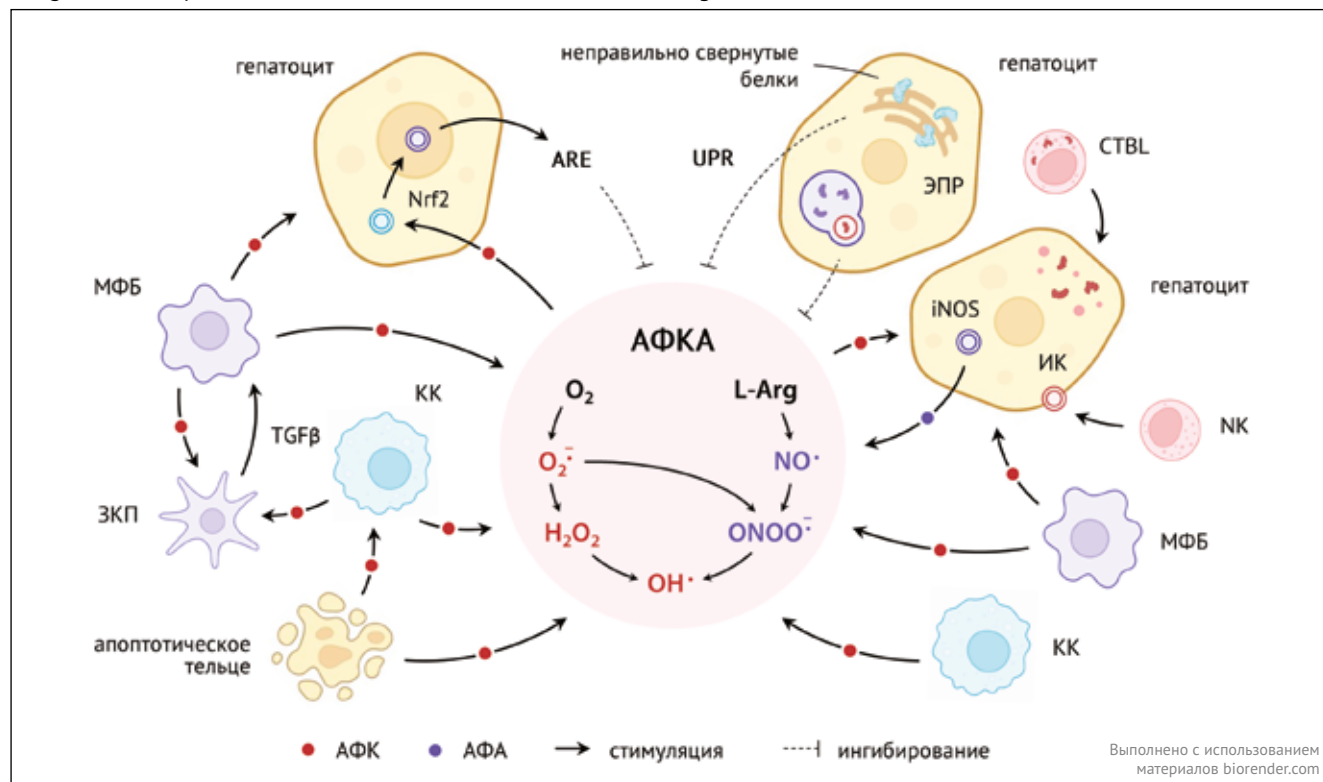
Таким образом, оксидативный и нитрозативный стресс как ведущие факторы развития эндотелиальной дисфункции являются важным звеном патогенеза

и потенциальной терапевтической мишенью, общими для хронических поражений печени и ССЗ. В число средств, демонстрирующих в экспериментах на животных эндотелиопротективный эффект за счет подавления реакции нитрозативного стресса, входят ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины), антагонисты рецепторов эндотелина типа А (амбризентан), транскрипционного фактора NF-κB (куркумин), фузина (CXCR4) (плериксафор), агонисты рецептора α, активируемого пероксисомным пролифератором (PPARα) (пириниксовая кислота), ингибиторы киназы-3 смешанного происхождения (MLK3), промоторы сигнальных путей киназ-1/2, регулируемых внеклеточным сигналом, и протеинкиназы B (Erk1/2/Akt) (хонокиол, аденовирусные конструкции), а также моноклональные антитела к амфотерину (HMGB1), рецептора-2 к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR2), васкулярной молекуле-1 клеточной адгезии (VCAM1) и ангиопоэтину-2 [15].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО И НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА

Морфолина тиазотат (морфолин-4-ия 2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетат) – органическая соль, производное гетероциклов морфолина (тетрагидро-1,4-оксазина) и 1,2,4-триазола. Фармакологической активностью обладает анионный компонент соединения – тиазотная (тиазотовая) кислота. Особую важность в ее структуре имеет тиоэфирный фрагмент,

- **Рисунок 1.** Основные межклеточные взаимодействия в печени в условиях оксидативного и нитрозативного стресса
- **Figure 1.** Principal intercellular communications in the liver during oxidative and nitrosative stress



МФБ – миофибробласт, ЗКП – звездчатая клетка печени, Nrf2 – ядерный фактор эритроидного происхождения-2, TGF-β – трансформирующий ростовой фактор β, КК – клетка Купфера, ARE – элементы антиоксидантного ответа, UPR – ответ на развернутые белки, АФК – активные формы кислорода и азота, АФА – активные формы азота, ЭПР – эндоплазматический ретикулум, iNOS – индуцибельная NO-синтаза, CTBL – цитотоксический В-лимфоцит, ИК – иммунный комплекс, НК – естественный киллер.

выступающий в роли восстановителя и акцептора электронов от активных форм кислорода и азота (АФКА), при этом переходя в сульфинильную группу и образуя соответствующий сульфоксид [16]. В экспериментах *in vitro* морфолина тиазотат в диапазоне концентраций 10^{-5} – 10^{-7} моль/л значимо снижал концентрацию таких АФКА, как супероксид-радикал и пероксинитрит [17]. За счет высокой реакционной способности тиоэфирного фрагмента морфолина тиазотат конкурирует за восстановление АФКА с тиольными группами метиониновых и цистеиновых остатков белков, предупреждая их необратимую окислительную модификацию. Включение в антирадикальные реакции морфолина тиазотата позволяет замедлить расход эндогенных антиоксидантов, таких как α -токоферол, а также сохранить активность важнейших ферментов [16]. Так, применение препарата в экспериментах предотвращало окисление и утрату функции регуляторных доменов Na^+/K^+ -аденозинтрифосфат (АТФ)-азы, а также окислительную трансформацию ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу [17].

Посредством вышеописанного механизма морфолина тиазотат препятствует окислению в том числе тиоредоксина-1 [18] – цистеинсодержащей оксидоредуктазы (тиолдисульфидредуктазы), участвующей в регуляции активности NF- κ B. В окисленном состоянии тиоредоксин-1 опосредует связывание NF- κ B с ДНК и тем самым – индукцию его провоспалительных эффектов, а также способствует преимущественной поляризации макрофагов в сторону фенотипа M1, характеризующегося провоспалительной активностью [19]. Кроме этого, окисленные тиоредоксины принимают участие в запуске апоптоза клетки по внутреннему пути митоген-активируемой протеинкиназы-5 (MAPK5/ASK1) [20].

Важной особенностью морфолина тиазотата является наличие эндотелиопротективного эффекта, реализуемого за счет нормализации работы сердечно-сосудистой нитроксидергической системы. В эксперименте на крысах, подвергнутых внутриутробной гипоксии, морфолина тиазотат сдвигал баланс между изоформами NO-синтазы в сторону эндотелиальной, что сопровождалось снижением накопления нитротирозина и повышением уровней метаболитов NO в миокарде. При этом препарат превосходил по эффективности прямой донатор NO L-аргинин, что, вероятно, служит подтверждением его способности не только увеличивать продукцию NO, но и облегчать его мембранный транспорт, тем самым повышая биодоступность [14]. Аналогичные данные были получены в исследовании на изолированных артериях крыс с использованием модели гипоксии *ex vivo* [13].

Антигипоксические свойства морфолина тиазотата связывают с наличием в структуре его молекулы цикла 1,2,4-триазола (пирродиазола), содержащего два третичных атома азота [17]. Морфолина тиазотат стимулирует гликолиз за счет сдвига равновесия реакции, катализируемой лактатдегидрогеназой (ЛДГ), в сторону образования пирувата из лактата, нормализации активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (первого фермента пентозофосфатного пути), а также скэвенджинга

и подавления образования АФКА. Интенсификация гликолитических путей и, как следствие, реакций цикла трикарбоновых кислот и электронтранспортной цепи (ЭТЦ) в условиях ишемии позволяет повысить эффективность энергопродукции, оптимизировать расход кислорода, сохранить клеточные резервы гликогена и предупредить накопление избыточных количеств лактата [17, 18].

При использовании глюкозы в качестве основного энергосубстрата замедляются процессы β -окисления жирных кислот (ЖК), что приводит к уменьшению продукции высокореактивных недоокисленных интермедиатов, способных повреждать клеточные структуры. Кроме этого, морфолина тиазотат способен селективно ингибировать митохондриальную β -кетотиолазу (3-кетоацил-коэнзим А (КоА)-тиолазу) – фермент, катализирующий заключительную стадию β -окисления ЖК, – что роднит его с другим известным кардиопротектором-антигипоксантом триметазидином [17, 21].

Помимо вышеперечисленного, морфолина тиазотат способен стимулировать работу митохондриального малат-аспартатного челнока, что подтверждается повышением активности малатдегидрогеназы и уровней малата, аспартата и глутамата *in vitro* [17]. Активация этого механизма, обеспечивающего снабжение ЭТЦ водородом в составе восстановленного никотинамидадениндинуклеотида, позволяет поддерживать сопряжение гликолиза и клеточного дыхания, что дополнительно повышает эффективность энергопродукции и предупреждает образование АФКА. Кроме этого, увеличение скорости работы малат-аспартатного челнока сопровождается торможением образования из углеводов ацетил-КоА, который в условиях ишемии используется для синтеза свободных ЖК [22].

ДРУГИЕ ВИДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Плейотропные эффекты морфолина тиазотата, наблюдаемые в экспериментальных и клинических исследованиях, могут быть обусловлены как его антиоксидантными и антигипоксическими свойствами, так и сравнительно малоизученными альтернативными механизмами действия [21]. Преимущественно с уменьшением выраженности оксидативной модификации ЛПНП, а также сокращением пула свободных ЖК в печени связывают определенный гиполипидемический эффект препарата, который включает снижение уровней общего холестерина, триацилглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности и повышение доли липопротеинов высокой плотности в липидном спектре крови [23]. Способность тормозить ПОЛ-зависимые реакции синтеза простагландинов и лейкотриенов, наряду с регуляцией транскрипционной активности NF- κ B, лежит в основе противовоспалительного эффекта морфолина тиазотата [18]. Благодаря ингибированию ПОЛ препарат также поддерживает целостность клеточных мембран, способствует нормализации чувствительности мембранных рецепторов и протекания трансмембранных процессов [22].

Морфолиния тиазотат снижает чувствительность β_1 -адренорецепторов к катехоламинам, что поддерживает сократительную функцию сердечной мышцы и предупреждает развитие нарушений ритма [16]. В основе этого явления может лежать защита от окисления тиольных групп активного центра мембранной $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы кардиомиоцитов, обеспечивающая ее стабилизацию и, как следствие, уменьшение внутриклеточных уровней кальция [24]. Данные о механизмах действия и фармакологической активности морфолиния тиазотата отражены на рис. 2.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Данные клинических исследований (КИ) свидетельствуют об эффективности морфолиния тиазотата в качестве вспомогательного средства фармакотерапии ИБС (стабильной стенокардии и ОКС), ХСН, АГ, аритмий и доксорубициновой кардиомиопатии. Включение препарата в алгоритмы комплексной терапии стабильной стенокардии, ОКС, ХСН и сердечных аритмий является целесообразным с позиций минимизации затрат с сохранением эффективности [25].

Стабильная ИБС. По данным анализа подгрупп нерандомизированного проспективного КИ, включившего суммарно 4 423 пациента с различными ССЗ, 30-дневный курс лечения с добавлением морфолиния тиазотата (600 мг/д) позволил достоверно уменьшить выраженность симптоматики и снизить потребность в приеме нитратов у лиц с различными вариантами ИБС ($n = 3\,418$) [8]. При этом препарат значительно уменьшал количество эпизодов депрессии сегмента ST на электрокардиограмме по сравнению с базисной терапией, что было расценено как исчезновение признаков безболевой ишемии

миокарда у 34,5% из 333 больных. Включение препарата в схемы терапии также приводило к статистически значимому уменьшению ФК по данным клинической оценки и велоэргометрии [8]. В мультицентровом рандомизированном сравнительном КИ (600 мг/сут) морфолиния тиазотат и триметазидин (60 мг/сут) продемонстрировали равную эффективность по влиянию на симптомы заболевания, показатели велоэргометрии и потребность в нитроглицерине [26].

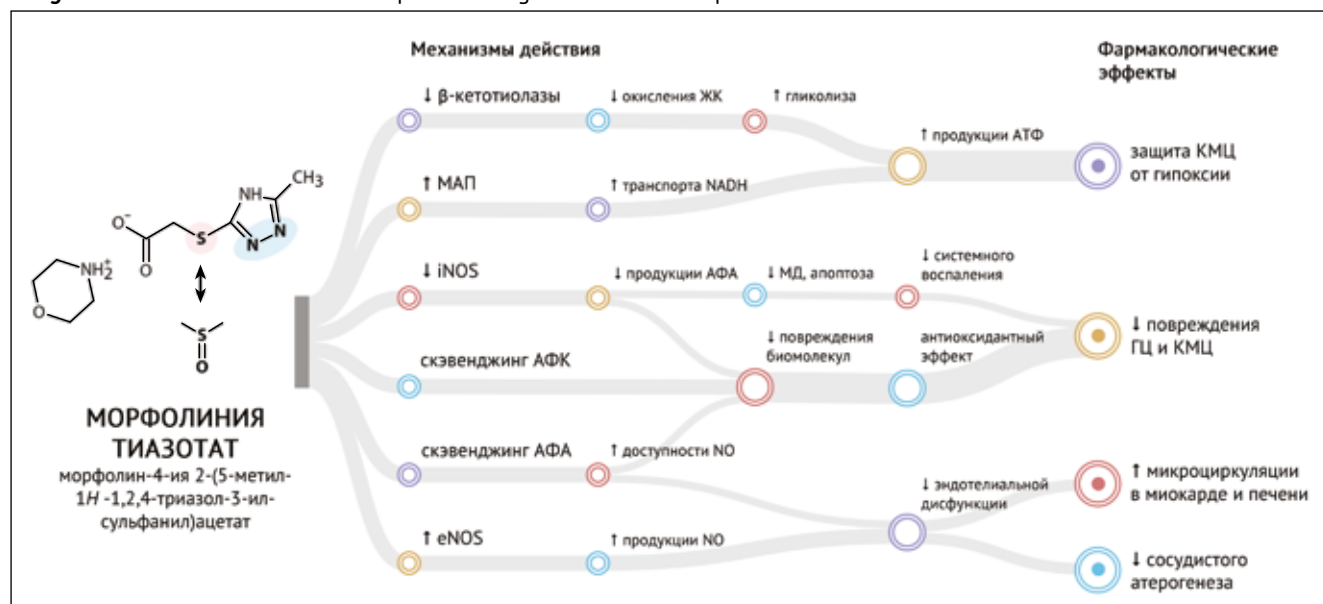
У пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–III ФК ($n = 60$) добавление морфолиния тиазотата курсом в 24 нед. сопровождалось значимым изменением молекулярного профиля антиоксидантной защиты [27], а его включение в состав комплексной терапии ИБС также значимо повышало качество жизни больных ИБС по шкалам анкеты MOS SF-36 и Ноттингемского профиля здоровья [28].

В нескольких КИ было показано, что длительная терапия морфолиния тиазотатом также оказывает положительное влияние на показатели центральной и периферической гемодинамики и липидный состав крови у больных со стабильными формами ИБС и гиперхолестеринемией [29].

У больных с ИБС в сочетании с АГ 2-й или 3-й степени ($n = 93$) добавление морфолиния тиазотата (300 мг/д) к схеме гипотензивной и гиполипидемической терапии значимо снижало частоту ангинозных приступов, повышало диастолическую функцию ЛЖ, улучшало сосудодвигательную функцию эндотелия. Показано, что у пациентов с АГ тиотриазолин существенно улучшает гемодинамику в сосудах миокарда, глаз, головного мозга, почек, что, предположительно, в значительной мере связано с улучшением функционального состояния эндотелия [30].

Проведенный в 2015 г. метаанализ 9 проспективных контролируемых КИ, включивших суммарно 918 пациентов

● **Рисунок 2.** Механизмы действия и фармакологические эффекты морфолиния тиазотата
● **Figure 2.** Mechanisms of action and pharmacological effects of morpholinium tiazotate



МАП – малат-аспаратный переносчик, iNOS – индуцибельная NO-синтаза, АФК – активные формы кислорода, АФА – активные формы азота, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, ЖК – жирные кислоты, NADH – восстановленный никотинамидениндонуклеотид, МД – митохондриальная дисфункция, АТФ – аденозинтрифосфат, КМЦ – кардиомиоциты, ГЦ – гепатоциты.

обоих полов с ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК), показал, что использование морфолина тиазотата парентерально и перорально курсами от 14 сут. увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает частоту и длительность эпизодов ишемии миокарда, частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов для их купирования [31].

ОКС. В мультицентровом рандомизированном КИ с участием 100 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST добавление морфолина тиазотата (100 мг в/в 3 раза в день × 7 дней, затем 100 мг в/м 2 раза в день × 7 дней) значимо снижало суммарную суточную продолжительность эпизодов ишемии миокарда, частоту желудочковых аритмий, уменьшало конечный систолический объем (КСО), увеличивало фракцию выброса (ФВ) и значения ударного индекса, а также повышало общую эффективность лечения по сравнению с базисной терапией [32]. По данным проведенного в 2015 г. метаанализа 7 КИ, включивших суммарно 495 пациентов с ОКС, добавление морфолина тиазотата к средствам базисной терапии значимо увеличивает ФВ и переносимость физических нагрузок, уменьшает КСО, частоту и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, частоту желудочковых и наджелудочковых аритмий [33].

ХСН. В крупном контролируемом КИ у пациентов с ХСН (n = 730) как преобладающим клиническим синдромом курсовой прием морфолина тиазотата в дополнение к базисной терапии способствовал переходу от ФК III к более низкому ФК примерно у 36% больных [8].

Добавление морфолина тиазотата к базисной терапии ХСН II или III ФК у больных сахарным диабетом II типа (СДII) (n = 74) способствовало повышению как систолической, так и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшению выраженности клинических проявлений, повышению толерантности к физическим нагрузкам, а также препятствовало прогрессированию дилатации ЛЖ по сравнению с плацебо. По мнению авторов исследования, именно больные с сочетанием ХСН ишемической этиологии и СДII являются категорией лиц, у которых использование данного препарата представляется наиболее целесообразным [34].

Аритмии. Установлено, что в механизме противоаритмического действия морфолина тиазотата существенную роль играют антиишемический эффект и влияние на транспорт катионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} через клеточные мембраны [35]. У пациентов кардиологического профиля на фоне базисной терапии с добавлением морфолина тиазотата значимо снижалось общее число нарушений ритма, частота суправентрикулярных экстрасистол и потенциально опасных экстрасистол (частая желудочковая экстрасистолия, аллоритмия, пробежки желудочковой тахикардии, политопная экстрасистолия), что имеет положительное прогностическое значение при ИБС [8].

Лекарственные поражения миокарда. Доклинические и клинические исследования выявили способность морфолина тиазотата при курсовом введении предупреждать или уменьшать формирование доксорубициноиндуцированной кардиомиопатии [35, 36]. Препарат

значимо снижал активность общей и миокардиальной креатинфосфокиназы, уровни тропонина I и N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), улучшал электро- и эхокардиографическую картину сердца, уменьшал выраженность одышки и отекающего синдрома при кардиомиопатии, вызванной доксорубицином у больных неходжкинскими лимфомами (n = 21) [36].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

НАЖБП. По данным постмаркетингового исследования, морфолина тиазотат способствует уменьшению проявлений астенического синдрома, улучшению или почти полной нормализации уровней маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (γ -глутамилтрансферазы), оказывает определенное положительное влияние на параметры липидного спектра крови у больных НАЖБП, фиброзом печени стадий F0–F3 [37]. В пилотном наблюдательном исследовании «ТРИГОН-1» (n = 30) выявлено положительное воздействие тиотриазолина на показатели клинико-биохимической активности НАЖБП (включая уровень трансаминаз, индекс стеатоза печени (FLI)) и выраженность предикторов риска ССЗ (ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, СРБ) [38].

Целесообразным считается парентеральное введение 100 мг/сут препарата на протяжении 5–10 дней с дальнейшим переходом на прием внутрь таблетированной формы (300–600 мг/сут) с общей длительностью курса от 2 нед. [39, 40]. У больных хроническими диффузными заболеваниями печени различной (алкогольной, вирусной, вирусно-алкогольной, неалкогольной) этиологии показана достоверно большая эффективность схем введения препарата с начальной (на парентеральном этапе) дозой 100 мг/сут, нежели 50 мг/д [41].

Алкогольная болезнь печени (АБП). В рандомизированном КИ добавление морфолина тиазотата к схеме базисной терапии у больных острым алкогольным гепатитом (n = 67) способствовало более быстрому снижению активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), уменьшало уровни общего и непрямого билирубина, а также повышало общую эффективность лечения по данным клинической, биохимической и инструментальной оценки [40]. Прием препарата также оказывает положительное влияние на процессы биосинтеза белка, что характеризуется восстановлением уровня общего белка и альбумина в крови у больных АБП [42]. Имеется ограниченный опыт применения морфолина тиазотата при ЦП (класс В по Чайлду – Пью) [43].

Лекарственные поражения печени. Морфолина тиазотат оказывал гепатопротекторное действие у больных (n = 50), длительно получавших антибактериальные препараты [44], а также повышал эффективность комбинации препаратов расторопши и эссенциальных фосфолипидов для коррекции проявлений гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов (n = 50) [45]. Кроме этого, монотерапия морфолина тиазотатом уменьшала выраженность синдрома цитолиза у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапию по протоколам с включением доксорубицина, циклофосфида, винкристина, преднизолона и ритуксимаба (n = 50) [36].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Использование препарата, действие которого направлено на коррекцию общих звеньев патогенеза при болезнях печени (в частности, НАЖБП) и ССЗ или высоком ССР, позволяет избежать проблемы избыточной фармакотерапии и связанных с ней рисков, что особенно важно в контексте поликомпонентности существующих схем лечения большинства ССЗ [10]. Согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (2021 г.), морфолиния тиазотат может быть рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистой коморбидностью с уровнем убедительности рекомендации С и уровнем достоверности доказательств 3. Как и в случае изолированной патологии печени, рекомендуется двухэтапная схема терапии: в течение первых 5 дней препарат вводится в/в капельно в дозе 100 мг/сут, затем принимается внутрь в суточной дозе 600 мг на протяжении 20–30 дней [10].

У больных в остром периоде ОИМ на фоне НАЖБП на стадиях стеатоза и стеатогепатита (n = 60) добавление морфолиния тиазотата к базисной терапии оказывало противовоспалительное и эндотелиопротективное действие, что отражалось снижением уровней С-реактивного белка, нитрит- и нитрат-анионов в плазме крови. Наибольшая эффективность лечения наблюдалась при использовании комбинации препарата с эссенциальными фосфолипидами [46]. При стабильной ИБС, сочетанной с НАЖБП (n = 60), морфолиния тиазотат способствовал уменьшению проявлений астенического синдрома, частоты приступов стенокардии и нормализации уровней АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидазы, общего холестерина и триглицеридов, а также повышал толерантность пациентов к физическим нагрузкам [47].

На 1-м этапе мультицентровой наблюдательной программы «ТРИГОН» (ТРИ Главных Объекта Наблюдения), инициированной НОГР, было установлено, что курсовая монотерапия морфолиния тиазотатом у больных НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза, холестаза и цитолиза в печени, оказывает гиполипидемический

и противовоспалительный эффекты, а также улучшает значения многих предикторов ССЗ (индекс стеатоза печени (FLI), длина комплекса QT, толщина комплекса интима-медиа, толщина межжелудочковой перегородки и др.) [38]. Пероральный прием морфолиния тиазотата на протяжении 28 дней также снижал уровни печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинкиназы и ЛДГ, уменьшал содержание атерогенных фракций холестерина в крови и повышал качество жизни пациентов с гепатокардиальными проявлениями состояния после перенесенного COVID-19 (n = 40) [48].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Как показывают результаты КИ, морфолиния тиазотат обладает хорошей переносимостью у пациентов различных возрастных групп и вызывает минимальное число побочных эффектов. Терапия морфолиния тиазотатом в КИ в дозах 300–600 мг/д не сопровождалась отрицательными изменениями уровней артериального давления, частоты сердечных сокращений, параметров центральной гемодинамики, показателей общего и биохимического анализа крови [29]. По данным пострегистрационного надзора, действительная частота нежелательных реакций на препарат составляет 0,0027% и 0,0011% для таблетированной и инъекционной форм соответственно [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препаратов, способных корректировать оксидативный и нитрозативный стресс, является патогенетически обоснованным у пациентов, коморбидных по заболеваниям печени и ССЗ. Такие средства могут быть перспективны в рамках фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума, а возможности и особенности их применения при различных вариантах коморбидности требуют дальнейшего изучения в клинических исследованиях.



Поступила / Received 28.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2024
Принята в печать / Accepted 14.11.2024

Список литературы / References

1. Маевская МВ, Ивашкин ВТ, Ивашкин КВ, Луньков ВД, Люсина ЕО, Зозуля ВН, Лещенко ВИ. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):109–117. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000122>. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000122>.
2. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>.
3. Liebe R, Esposito I, Bock HH, Vom Dahl S, Stindt J, Baumann U et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;74(6):1455–1471. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.045>.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>.
5. Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Захарова НВ, Болдуева СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>. (In Russ.)
6. Ливзан МА, Гаус ОВ, Николаев НА, Кролевец ТС. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая*

- гастроэнтерология. 2019;170(10):57–65. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>.
- Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevets TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>.
7. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(6):e168–e185. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000153>.
 8. Савченко МА, Ярмолевич ВВ, Власенкова ЕС, Борис МА. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. *Медицинские новости*. 2013;(9):69–74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rfolqb>. Savchenko MA, Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, Boris MA. Usage of thiotriazolinum in outpatient practice: experience and prospects. *Meditsinskie Novosti*. 2013;(9):69–74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rfolqb>.
 9. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. *Cells*. 2020;9(3):567. <https://doi.org/10.3390/cells9030567>.
 10. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
 11. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Котовская ЮВ, Ткачева ОН, Трошина ЕА и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Troshina EA et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
 12. Ермолова ТВ, Ермолов СЮ, Солугуб ТВ, Карев ВЕ, Добкес АЛ. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;150(2):183–191. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xuxalb>. Ermolova TV, Ermolov SY, Sologub TV, Karev VE, Dobkes AL. Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):183–191. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xuxalb>.
 13. Bielenichev IF, Maslennikov SO, Dobrelia NV, Khromov OS, Holovakha ML, Ryzhenko VP et al. The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation. *Mod Med Technol*. 2024;16(2):122–131. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.2.299862>.
 14. Попазова О, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Oksenykh V, Kamysnyy A. Cardioprotective Activity of Pharmacological Agents Affecting NO Production and Bioavailability in the Early Postnatal Period after Intrauterine Hypoxia in Rats. *Biomedicines*. 2023;11(10):2854. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102854>.
 15. Nasiri-Ansari N, Androutsakos T, Flessa CM, Kyrou I, Siasos G, Randeava HS et al. Endothelial Cell Dysfunction and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Concise Review. *Cells*. 2022;11(16):2511. <https://doi.org/10.3390/cells11162511>.
 16. Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Новости медицины и фармации*. 2007;(21–22). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4162>. Voloshin N.A., Vizir V.A., Voloshina I.N. Clinical use of thiotriazolin for the treatment of cardiovascular diseases. *News of Medicine and Pharmacy*. 2007;(21–22). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4162>.
 17. Мазур ИА, Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН, Беленичев ИФ, Кучеренко ЛИ. *Тиотриазолин, тидарон в лечении сердечно-сосудистой патологии*. Запорожье: Печатный Мир; 2012. 300 с.
 18. Потупчик Т, Веселова О, Эверт Л, Аверьянова О. Применение цитопротектора Тиотриазолин® в кардиологической практике. *Врач*. 2015;(5):52–54. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-05-14>. Potupchik T, Veselova O, Evert L, Averyanova O. The cytoprotector Thiotriazolin® in cardiology practice. *Vrach*. 2015;(5):52–54. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-05-14>.
 19. Muri J, Thut H, Feng Q, Kopf M. Thioredoxin-1 distinctly promotes NF-κB target DNA binding and NLRP3 inflammasome activation independently of TxnIP. *Elife*. 2020;9:e53627. <https://doi.org/10.7554/eLife.53627>.
 20. Masutani H, Ueda S, Yodoi J. The thioredoxin system in retroviral infection and apoptosis. *Cell Death Differ*. 2005;12(Suppl. 1):991–998. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401625>.
 21. Козловский ВИ, Коневалова НЮ, Козловская СП. Новый цитопротектор тиотриазолин. *Вестник фармации*. 2007;(4):55–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/uuiisy>. Kozlovskiy VI, Konevalova NYu, Kozlovskaya SP. The novel cytoprotector thiotriazoline. *Vestnik Farmatsii*. 2007;(4):55–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/uuiisy>.
 22. Беленичев ИФ, Визир ВА, Мамчур ВИ, Курята АВ. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств. *Запорожский медицинский журнал*. 2019;21(1):118–128. Режим доступа: <https://repo.dma.dp.ua/3965/1/155856-340673-1-PB.pdf>. Bielenichev IF, Vizir VA, Mamchur VYu, Kuriata OV. Place of thiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019;21(1):118–128. (In Russ.) Available at: <https://repo.dma.dp.ua/3965/1/155856-340673-1-PB.pdf>.
 23. Белай ИМ, Красько НР, Цыс АВ, Демченко ВА, Белай АИ, Остапенко АО. Эффективность метаболитотропного средства при атеросклерозе. В: Пименов ОФ, Шульга ЛИ, Щубанова НА, Огарь С, Бурьян КО, Супрун ЕВ и др. (ред.). *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародним участием. Харків, 27 апреля 2018 г.* Харьков: НФаУ; 2018. С. 323–327. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xwrfjr>.
 24. Козловский ВИ, Коневалова НЮ, Козловская СП, Сероухова ОП. Цитопротектор Тиотриазолин®. Основные механизмы действия, фокус на энергообеспечение клеток. *Рецепт*. 2008;(3):85–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qovknf>. Kozlovskiy VI, Konevalova NYu, Kozlovskaya SP, Seroukhova OP. The cytoprotector Thiotriazolin®. Main mechanisms of action, focus on the energy supply of cells. *Recipe*. 2008;(3):85–90. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/qovknf>.
 25. Макаренко ОВ. Фармакоэкономічна оцінка використання кардіологічного препарату Тіотриазолін®. *Медицина неотложных состояний*. 2014;(8):53–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tuacsz>. Makarenko OV. Pharmacoeconomic evaluation of using cardiological drug Thiotriazolin. *Emergency Medicine*. 2014;8(63):53–57. (In Ukr.) Available at: <https://elibrary.ru/tuacsz>.
 26. Кадин ДВ, Чумак БА, Филиппов АЕ, Шустов СБ. Тиотриазолин в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса. *Кардиология*. 2015;55(8):26–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ulqnvx>. Kadin DV, Chumak BA, Filippov AE, Shustov SB. Thiotriazoline in the treatment of stable angina II–III functional class. *Kardiologiya*. 2015;55(8):26–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ulqnvx>.
 27. Кастанаян АА, Карташова ЕА, Железняк ЕИ. Влияние тиотриазолина на процессы энергообразования в условиях хронической ишемии миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):84–90. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-84-90>. Kastanayan AA, Kartashova EA, Zheleznyak EI. The effect of thiotriazoline on energy production in conditions of chronic myocardial ischemia. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-84-90>.
 28. Карташова ЕА, Кастанаян АА, Нажева МИ, Жулитов АЮ, Железняк ЕИ. Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):25–30. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>. Kartashova EA, Kastanayan AA, Nazheva MI, Zhulitov AYU, Zheleznyak EI. Effectiveness of thiotriazoline in complex therapy of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(3):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>.
 29. Савина НМ. Возможности применения миокардиального цитопротектора тиотриазолина в кардиологической практике. *Кардиология*. 2016;56(1):86–92. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vlzmvy>. Savina NM. The possibility of using myocardial cytoprotector thiotriazoline in cardiology practice. *Kardiologiya*. 2016;56(1):86–92. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vlzmvy>.
 30. Касымов СЗ, Бахшалиев АБ, Алиева БА, Насирова СН. Влияние метаболитического препарата тиотриазолина на морфофункциональное состояние сердца и сосудов у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией. *Медицинские новости*. 2017;(12):62–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ympbnl>.

- Qasimov SE, Bakhshaliev AB, Aliyeva BA, Nasirova SN. The influence of metabolic tiotriazolin to morphofunctional condition of the heart and the vessels in the patients with ischemic heart disease accompanied with high blood pressure. *Meditsinskie Novosti*. 2017;(12):62–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ymbpnl>.
31. Солобюкова НА, Макаров АА, Свищенко ЕП. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин® при стабильных формах ишемической болезни сердца. *Артериальная гипертензия*. 2015;(6):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vtnmwh>. Solobiukova NO, Makarov AA, Svischenko YeP. Meta-analysis of the efficacy and safety of thiotriazolin in stable forms of ischemic heart disease. *Arterial Hypertension (Ukraine)*. 2015;(6):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vtnmwh>.
 32. Ташук ВК, Солобюкова НА, Макаров АА. Эффективность препарата Тиотриазолин® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Медицина неотложных состояний*. 2016;(8):35–43. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.79.2016.90371>. Taschuk VK, Solobiukova NA, Makarov AA. Effectiveness of thiotriazolin in a complex treatment of the patients with acute coronary syndrome without ST elevation. *Emergency Medicine*. 2016;(8):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.79.2016.90371>.
 33. Ташук ВК, Солобюкова НА, Макаров АА. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин® при остром коронарном синдроме. *Артериальная гипертензия*. 2015;(6):48–54. Режим доступа: <http://neurology.mif-ua.com/archive/article/41817>. Taschuk VK, Solobiukova NO, Makarov AA. Meta-analysis of the efficacy and safety of thiotriazolin in acute coronary syndrome. *Arterial Hypertension (Ukraine)*. 2015;(6):48–54. (In Russ.) Available at: <http://neurology.mif-ua.com/archive/article/41817>.
 34. Ушаков АВ, Гагарина АА. Эффективность препарата Тиотриазолин в лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(3):28–32. <https://doi.org/10.17116/kardio20158328-32>. Ushakov AV, Gagarina AA. The effectiveness of metabolic therapy in treatment of patients with heart failure and diabetes mellitus. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2015;8(3):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio20158328-32>.
 35. Топчий НВ, Топорков АС. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии. *РМЖ*. 2015;23(15):890–894. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_Tiotriazolina_v_kachestve_sredstva_metabolicheskoy_terapii/. Topchiy NV, Toporkov AS. Possibilities of using Thiotriazolin as an agent of metabolic therapy. *RMJ*. 2015;23(15):890–894. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_Tiotriazolina_v_kachestve_sredstva_metabolicheskoy_terapii/.
 36. Кольцов АВ, Тиренко ВВ. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5304. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304>. Koltsov AV, Tyrenko VV. Cardioprotective effect of thiotriazolin in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5304. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304>.
 37. Сандлер ЮГ, Матвеева ЮА, Винницкая ЕВ, Гендриксон ЛН, Кейян ВА. Возможности применения антигипоксанта и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени. *РМЖ*. 2016;24(26):1815–1818. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_antigipoksantnoy_i_antioksidantnoy_terapii_pri_nealkogolnoy_bolezni_pecheni/. Sandler YuG, Matveeva YuA, Vinnitskaya EV, Gendrikson LN, Keyyan VA. Possibilities of using antihypoxic and antioxidant therapy in non-alcoholic liver disease. *RMJ*. 2016;24(26):1815–1818. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_antigipoksantnoy_i_antioksidantnoy_terapii_pri_nealkogolnoy_bolezni_pecheni/.
 38. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Симаненков ВИ, Гриневич ВБ, Успенский ЮП, Бакулин ИГ и др. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН-1». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(8):10–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hqndym>. Lazebnik LB, Golovanova EV, Simanenkov VI, Grinevich VB, Uspenskiy YuP, Bakulin IG et al. Possibilities of polytrop therapy with thiotriazoline in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):10–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hqndym>.
 39. Голованова ЕВ, Кольчихина ИА. Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):96–99. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rwhgyd>.
 - Golovanova EV, Kolehchikina IA. Experience with thiotriazolin in treatment of patients with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):96–99. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rwhgyd>.
 40. Ткачев АВ, Девликамова ТА, Яндиева ЗХ, Макаренко АС. Оценка эффективности препаратов Тиотриазолин у больных с алкогольным гепатитом. *Медицинский вестник Юга России*. 2012;(1):63–69. Режим доступа: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135/610>. Tkachev AV, Devlikamova TA, Yandieva ZKh, Makarenko AS. Evaluation of Drug Thiotriazolin in Patients with Alcoholic Hepatitis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2012;(1):63–69. (In Russ.) Available at: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135/610>.
 41. Самогальська ОЕ. Дослідження ефективності різних доз «Тіотриазоліну» при хронічних дифузних захворюваннях печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2006;(2):34–39. Режим доступа: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/809912998786755_15062009111934.pdf. Samogal's'ka OYe. Research of effectiveness of "Thiotriazoline"s different doses at chronic diffuse liver diseases. *Suchasna Gastroenterologiya*. 2006;(2):34–39. (In Ukr.) Available at: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/809912998786755_15062009111934.pdf.
 42. Клячин АИ, Румянцева ОИ. Опыт применения препарата тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат) у больных с алкогольным поражением печени. *Вопросы наркологии*. 2011;(3):63–68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/stvvpz>. Klyachin AI, Rumyantseva OI. An experience of application of thiotriazolinum (morpholinium-methyl-triazolil-thioacetat) in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Addiction Problems*. 2011;(3):63–68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/stvvpz>.
 43. Мазур ИА, Волошин НА, Чекман ИС, Зименковский БС, Стец ВР. Клиническое применение тиотриазолина в терапии. *Сучасна гастроентерологія*. 2006;(1):71–74. Режим доступа: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/117996060844225_15062009115335.pdf. Mazur IA, Voloshin NA, Chekman IS, Zimenkovskiy BS, Stets VR. Clinical use of thiotriazoline in therapy. *Suchasna Gastroenterologiya*. 2006;(1):71–74. (In Russ.) Available at: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/117996060844225_15062009115335.pdf.
 44. Гречканев ГО, Чурикова МС. Влияние препарата Тиотриазолин® на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, длительно получающих антибактериальную терапию. *Поликлиника*. 2012;(4-1):67–70. Режим доступа: [https://poliklin.ru/imagearticle/201204\(1\)/67-70.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/201204(1)/67-70.pdf). Grechkanev GO, Churikova MS. The effect of the drug Thiotriazolin® on the functional activity of the liver, lipid peroxidation and the antioxidant system of the blood in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs receiving long-term antibacterial therapy. *Poliklinika*. 2012;(4-1):67–70. (In Russ.) Available at: [https://poliklin.ru/imagearticle/201204\(1\)/67-70.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/201204(1)/67-70.pdf).
 45. Шовкун ЛА, Кампос ЕД, Романцева НЭ. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013;(2):72–78. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rzgozh>. Shovkun LA, Kampos ED, Romantseva NE. Hepatoprotector and antioxidant effects of tiotriazolin at pulmonary tuberculosis patients treatment. *Zhurnal Fundamental'noy Meditsiny i Biologii*. 2013;(2):72–78. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rzgozh>.
 46. Бабаджанов ЖК. Эффективность тиотриазолина и энтерлива у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным со стеатозом печени или неалкогольным стеатогепатитом. В: Мазуров ВИ (ред.). *Боткинские чтения: материалы Всероссийской научно-практической конференции: сборник тезисов. Санкт-Петербург, 11–12 мая 2017 г.* СПб.: Человек и его здоровье; 2017. С. 18–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zdwabx>.
 47. Полухина АВ, Винницкая ЕВ, Бордин ДС, Сандлер ЮГ. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(32):20–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yncudz>. Polukhina AV, Vinnitskaya YeV, Bordin DS, Sandler YuG. Non-alcoholic fatty liver disease have patients with comorbidities: the experience of therapy with the use of thiotriazolin. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(32):20–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yncudz>.
 48. Кокovina ЮВ, Чиркина ТМ, Антонова ЕА, Симинько ЯВ, Ченцов ДВ. Эффективность и безопасность терапии препаратом Тиотриазолин® у постковидных пациентов с гепатокардиальными осложнениями в амбулаторном звене. *Поликлиника*. 2022;(6-2):37–41. Режим доступа: [https://poliklin.ru/imagearticle/202206-2/page37-41_Poliklinika_6\(2\)%202022.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/202206-2/page37-41_Poliklinika_6(2)%202022.pdf). Kokovina YV, Chirkina TM, Antonova EA, Simin'ko YV, Chentsov DV. Efficacy and safety of therapy with Thiotriazoline® in sand-like patients with hepatocardial and outpatient complications. *Poliklinika*. 2022;(6-2):37–41. (In Russ.) Available at: [https://poliklin.ru/imagearticle/202206-2/page37-41_Poliklinika_6\(2\)%202022.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/202206-2/page37-41_Poliklinika_6(2)%202022.pdf).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.В. Оковитый**

Написание текста – **В.А. Приходько**

Обзор литературы – **В.А. Приходько, С.В. Оковитый**

Редактирование – **С.В. Оковитый**

Утверждение окончательного варианта статьи – **С.В. Оковитый**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey V. Okovityi**

Text development – **Veronika A. Prikhodko**

Literature review – **Veronika A. Prikhodko, Sergey V. Okovityi**

Editing – **Sergey V. Okovityi**

Approval of the final version of the article – **Sergey V. Okovityi**

Информация об авторах:

Приходько Вероника Александровна, к.б.н., старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; sergey.okovityi@pharminnotech.com

Information about the authors:

Veronika A. Prikhodko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Professor of the Research, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Medical Institute, Saint Petersburg State University; 8A, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; sergey.okovityi@pharminnotech.com

Особенности ведения пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдромом раздраженного кишечника

И.Г. Пахомова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

А.А. Леякова², <https://orcid.org/0009-0003-7625-404X>, lukakrosseray@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Клиника «Будь здоров»; 196006, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 274а

Резюме

Течение такого широко распространенного заболевания, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), усугубляется сочетанием с другими заболеваниями, в том числе с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта, например, с функциональной диспепсией или с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Данное сочетание влияет не только на клинические особенности течения заболеваний, но и на эффективность терапии ГЭРБ, когда отмечаются случаи неполного ответа на ингибиторы протонной помпы (ИПП). И врач стоит перед выбором препаратов для комплексного лечения ГЭРБ. Например, в случае сочетания ГЭРБ и СРК в комплексной терапии необходимо рассмотреть применение спазмолитиков или нормокинетики. С другой стороны, назначая тот или иной ИПП, важно помнить, что данные препараты сами могут влиять на ответ лечения у пациентов с сочетанием ГЭРБ и СРК, особенно с диарейным или смешанным вариантами, поскольку у части пациентов может возникнуть реакция на дополнительные компоненты ИПП, которые необходимы для улучшения биодоступности препарата. Так, наличие сорбитола, маннитола, лактозы может усугубить течение СРК, усилив проявления диареи. Отсутствие данных добавок в составе пантопразола позволяет назначать его в коррекции ГЭРБ в сочетании с СРК вне зависимости от варианта последнего. В данной статье представлен клинический пример пациента с сочетанным течением ГЭРБ и СРК. Взаимоотягающее влияние обоих заболеваний рассмотрено не только с точки зрения патогенетических механизмов, но и влияния фармакотерапии ИПП, что особенно актуально при СРК с диареей. Рассмотрены подходы к терапии, в первую очередь назначение антисекреторной терапии на примере пантопразола.

Ключевые слова: сочетанное течение, диарея, функциональная патология ЖКТ, антисекреторная терапия, пантопразол

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пахомова ИГ, Леякова АА. Особенности ведения пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2024;18(23):104–111. <https://doi.org/10.21518/ms2024-546>.

Features of management of patients with combined gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome

Inna G. Pakhomova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Alexandra A. Lelyakova², <https://orcid.org/0009-0003-7625-404X>, lukakrosseray@gmail.com

¹ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Clinic "Bud Zdorov"; 274a, Ligovsky Ave., St Petersburg, 196006, Russia

Abstract

The course of Gastroesophageal reflux disease (GERD), which is a widespread disease, is aggravated by a combination with other diseases, including functional pathology of the gastrointestinal tract, for example, functional dyspepsia or irritable bowel syndrome (IBS). This combination affects not only the clinical features of the disease, but also the effectiveness of GERD therapy, when there are cases of incomplete response to proton pump inhibitors (PPIs). And the doctor is faced with the choice of drugs for the complex treatment of GERD. For example, in the case of a combination of GERD and IBS in complex therapy, it is necessary to consider the use of antispasmodics or normokinetics. On the other hand, when prescribing this or that PPI, it is important to remember that these drugs themselves can affect the treatment response in patients with a combination of GERD and IBS, especially with diarrheal or mixed variants, since some patients may have a reaction to additional PPI components that are necessary for improvement bioavailability of the drug. Thus, the presence of sorbitol, mannitol, and lactose can aggravate the course of IBS, increasing the manifestations of diarrhea. The absence of these additives in the pantoprazole drug allows it to be prescribed for the correction of GERD in combination with IBS, regardless of the variant of the latter. This article will present a clinical example of a patient with a combined course of GERD and IBS, the mutually aggravating influence of both diseases not only from the point of view of patho-

genetic mechanisms, but also the influence of PPI pharmacotherapy, which is especially important in IBS with diarrhea. Approaches to therapy are considered, primarily the prescription of antisecretory therapy using pantoprazole as an example.

Keywords: combined course, diarrhea, functional pathology of the GIT, antisecretory therapy, pantoprazole

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

For citation: Pakhomova IG, Lelyakova AA. Features of management of patients with combined gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(23):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-546>.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике гастроэнтеролога на современном этапе развития медицины достаточно часто встречается сочетание нескольких заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у одного пациента. Тактика ведения данных групп пациентов, в особенности с сочетанием функциональных заболеваний (например, функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК)) с так называемым overlap-синдромом, представляет определенные трудности, в первую очередь в подборе терапии. Вместе с тем нередкая ситуация, когда врач-клиницист курирует пациента с сочетанием органической и функциональной патологии, что также обуславливает определенные трудности в диагностике и лечении. Так, сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ФД может ухудшать течение ГЭРБ, влиять на эффективность терапии, обуславливать назначение нескольких препаратов, влияющих на разные звенья патогенеза заболеваний. Аналогичная ситуация имеет место при сочетанном течении ГЭРБ и СРК, которые являются одними из самых распространенных заболеваний ЖКТ.

В статье рассмотрены особенности данного сочетания и возможные подходы к терапии, а также представлен клинический случай сочетанного течения ГЭРБ и СРК.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, ГЭРБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, которое связано с нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризуется регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного, реже дуоденального содержимого. Постоянный заброс желудочного сока приводит к возникновению пищеводных и внепищеводных проявлений заболевания и повреждению слизистой оболочки пищевода в виде воспаления (катаральный эзофагит), эрозий и язв (эрозивный эзофагит) и изменения клеток слизистой оболочки пищевода (цилиндрическая метаплазия) [1].

Наиболее полно клиническую картину ГЭРБ отражает Монреальская классификация, которая подразделяет симптомы на пищеводные и внепищеводные проявления. Типичный симптомокомплекс рефлюкса включает изжогу, отрыжку, регургитацию, одиофагию, дисфагию. Внепищеводные проявления ГЭРБ подразделяются на две группы: те, которые связаны непосредственно с ГЭРБ (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов), и те,

связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит).

Глобальная распространенность ГЭРБ, по данным системного метаанализа, который был проведен в период с 1990 по 2019 г., варьируется от 3,8% до 13,3% [2, 3]. Распространенность ГЭРБ на основе клинической картины в разных странах варьируется от 2,5% до 28%, в западных странах отмечен более высокий процент – от 8,8% до 27,8%, тогда как среди населения Восточной Азии этот процент ниже – от 2,5% до 7,8% [4]. В России распространенность ГЭРБ, согласно многоцентровому исследованию МЕГРЭ, соответствует в среднем 13,3%. При этом распространенность увеличивается с возрастом, а также меняется структура главных симптомов: уменьшается доля больных с изжогой и увеличивается с регургитацией. У мужчин распространенность ГЭРБ составляет 12,5% и не изменяется с возрастом, у женщин – 13,9%, нарастая в пожилом возрасте до 24% со снижением до средних значений в старческом возрасте [5].

На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза ГЭРБ, среди которых моторные нарушения в варианте частого возникновения рефлюкса желудочного (или дуоденального) содержимого в пищевод и его продолжительность, нарушение клиренса пищевода, что оказывает негативное действие на слизистую оболочку пищевода с повреждением межклеточных контактов и развитием синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, воспалительным ответом и нарушением процессов клеточного обновления [1, 6].

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Согласно клиническим рекомендациям российского колопроктологического общества, СРК – функциональное расстройство кишечника, которое проявляется болью в животе, непосредственно связано с изменением кишечной функции в виде диареи (СРК с диареей), запора (СРК с запором) или смешанного состояния (смешанный вариант СРК).

В соответствии с Римскими критериям IV в понятие СРК входит: рецидивирующая абдоминальная боль, как минимум 1 день в неделю за последние 3 мес., ассоциированная с 2 и более симптомами:

- связанная с дефекацией,
- ассоциированная с изменением частоты стула,
- ассоциированная с изменением формы стула.

Критерии достоверны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад [7].

Распространенность СРК в мире составляет 11,2% на основе метаанализа 80 исследований с участием 270 тыс. человек. По оценкам, заболеваемость СРК составляет до

1,5% на основе 2 отдельных продольных популяционных исследований продолжительностью 10 и 12 лет. Показатели распространенности выше среди женщин, чем среди мужчин; молодые люди с большей вероятностью подвержены заболеванию, чем те, кому за 50 лет [8, 9].

Среди патогенетических особенностей СРК ключевыми звеньями являются нарушение моторики кишечника и формирование висцеральной гиперчувствительности, которая проявляется снижением порога восприятия боли. Кроме того, важными звеньями патогенеза СРК считаются нарушение функции слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, что может говорить об облигатном участии синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. При этом отмечается снижение экспрессии белков, принимающих участие в формировании плотных клеточных контактов между эпителиоцитами, способствующее гиперсенситивности [10]. Важное значение имеют полиморфизм генов, ответственных за синтез его различных компонентов, перенесенные острые кишечные инфекции, антибиотикотерапия, изменения в составе микробиоты, психоэмоциональный стресс и особенности рациона [11].

СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЭРБ И СРК

Как уже было отмечено выше, ГЭРБ может проявляться как самостоятельная патология либо в сочетании с другой патологией пищеварительной системы. При этом важно отметить, что перекрест ГЭРБ и какой-либо функциональной патологии ЖКТ может ухудшать течение ГЭРБ, а также влиять на эффективность назначаемой терапии.

Достаточно часто в клинической практике наблюдается сочетанное течение нескольких функциональных заболеваний. Так, по данным крупномасштабного национального исследования, у 30% испытуемых было выявлено сочетание как минимум двух функциональных расстройств, чаще СРК и ФД. При этом среди лиц с диспепсией распространенность СРК в 8 раз больше, чем у лиц без диспепсии, и может составлять от 13% до 46% [12].

Вместе с тем немаловажным аспектом является сочетание ГЭРБ и СРК, причем с различными его формами. Согласно данным некоторых исследований, отмечается повышенная распространенность СРК среди пациентов с ГЭРБ. Так, по результатам популяционного исследования, на 100 тыс. испытуемых выявлено, что распространенность ГЭРБ, ФД и СРК составила 11,2%, 7,7% и 10,5% соответственно, а совпадение двух или трех из этих состояний наблюдалось у 6,5% респондентов. Среди лиц, соответствующих критериям одного или нескольких состояний – ГЭРБ, ФД и СРК, у 30,7% наблюдалось совпадение симптомов двух или всех трех состояний [13]. По данным южнокорейского популяционного исследования, перекрестные состояния ГЭРБ и СРК отмечаются у 21–24% испытуемых [14]. В обзоре 2013 г. сочетание ГЭРБ с СРК составило от 3,0 до 79,0%, что может быть связано с различными диагностическими критериями СРК, такими как критерии Мэннинга, Римские критерии I, Римские критерии II или Римские критерии III [15]. По данным метаанализа, включающего 13 отчетов, доля СРК с симптомами ГЭРБ у лиц с СРК

достигала 42,0%. Общее отношение шансов симптомов, эквивалентных ГЭРБ, у лиц с СРК в 4 раза больше, чем у лиц без СРК [16]. Авторы подчеркивают, что при наличии нескольких состояний тяжесть симптомов и их проявления могут изменяться, что создает трудности для установления надлежащего диагноза и оптимальных стратегий лечения.

Сочетание таких состояний, как ГЭРБ, СРК (а также при сочетании с ФД), вероятнее всего, имеет единый механизм развития. С патофизиологической точки зрения функциональные расстройства определяются как нарушение взаимодействия кишечника и мозга, которое характеризуется висцеральной гиперчувствительностью, нарушением моторики, измененной функцией слизистой оболочки и иммунной функцией в рамках синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, измененной микробиотой кишечника и измененной обработкой центральной нервной системой.

Висцеральная гиперчувствительность к различным стимулам (химическим, растяжению, физическим стимулам) была продемонстрирована у пациентов с симптомами как СРК, так и ГЭРБ [17]. Некоторые исследователи предполагают, что нарушение моторики является патофизиологическим механизмом как при ГЭРБ, так и при СРК. Перекрест между СРК и ГЭРБ может быть объяснен неутонченной дисфункцией гладких мышц по всему ЖКТ [18, 19].

Важным патогенетическим аспектом в развитии как ГЭРБ, так и СРК является синдром повышенной эпителиальной проницаемости, который влияет на формирование как висцеральной гиперчувствительности, так и нарушений моторики [10]. Следовательно, целесообразным будет предполагать, что при сочетанном течении данных заболеваний возможно как более тяжелое клиническое течение, так и частое развитие резистентности (или рефрактерности) к проводимой терапии, особенно в моноварианте назначения того или иного препарата.

Поведенческие и психологические симптомы, такие как нарушение сна и депрессия, можно рассматривать как факторы риска для объяснения перекреста между ГЭРБ и СРК. Авторы исследования показали, что пациенты с более тяжелыми симптомами ГЭРБ, плохим качеством сна и более выраженной депрессией подвержены более высокому риску сопутствующего СРК. Аналогично: пациенты с СРК, которые сообщали о плохом качестве сна, имели более высокий риск симптомов, связанных с ГЭРБ [20].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ГЭРБ И СРК

На данный момент не существует единой разработанной стратегии ведения пациентов с перекрестными состояниями ГЭРБ и СРК. В зависимости от вариантов заболевания подбирается терапия для улучшения состояния и качества жизни.

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Подходами, которые обуславливают (практически наполовину) успех терапии ГЭРБ, являются изменение образа жизни, снижение массы тела при необходимости, отказ от курения, приема спиртных напитков и др. [1].

Для лиц, страдающих ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы (ИПП) считаются наиболее эффективными терапевтическими средствами для адекватного купирования симптомов [19]. Международные и отечественные рекомендации дают возможность начинать терапию ИПП, основываясь на наличии типичных для ГЭРБ жалоб [21], что тем не менее не позволяет достоверно дифференцировать ГЭРБ и другие заболевания, сопровождающиеся изжогой, но оценить эффективность ИПП можно. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%). При лечении ГЭРБ (в первую очередь эндоскопически позитивной формы) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 (реже – 12) нед. [22]. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем (в течение 16–24 нед.) с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает длительную ремиссию у большинства пациентов [1].

При перекрестных состояниях применение ИПП дали неоднозначные результаты. Так, в исследовании A. Garros et al. наличие функционального расстройства снижало реакцию на ИПП у пациентов с ГЭРБ. Процент пациентов с ФД и СРК был выше у лиц, не отвечающих на ИПП, чем у лиц, отвечающих на терапию (65,6% и 27,2% соответственно против 38,5% и 7,7%) [23]. В другом исследовании также подтверждалось, что наличие перекрестного состояния ухудшало течение ГЭРБ и ответ на терапию: частота ответа после 4 и/или 8 нед. лечения была ниже у пациентов с симптомами, подобными СРК, чем у пациентов без симптомов [24]. Тогда как, напротив, в некоторых отчетах сообщалось о разрешении симптомов СРК у пациентов после терапии ИПП в 20–40% случаев [24, 25]. В рандомизированном клиническом исследовании H. Mönnikes et al. наблюдали улучшение симптомов ФД и СРК после терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ, также не было рецидива симптоматики после прекращения лечения, а устойчивый ответ на пантопразол 40 мг сохранялся до 16 нед. после лечения [26]. Не стоит забывать, что при длительной терапии ИПП возможны изменения барьерной функции кишечника, изменение проницаемости кишечника, а впоследствии вторичные изменения в составе кишечной микробиоты, что может играть определяющую роль в патогенезе функциональных расстройств [27].

Терапевтический подход в ведении пациентов с СРК предусматривает рассмотрение у части пациентов диеты FODMAP low, которая является диетой с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов [28]. Важно отметить, что такие компоненты FODMAP, как фруктаны, фруктоза, галактоолигосахариды, лактоза, маннит, сорбит, плохо всасываются в тонком кишечнике, осмотически активны и могут быстро ферментироваться кишечной микробиотой, вызывая появление вздутия, жидкого стула, усиления болей в животе за счет повышенного содержания воды и газа в просвете кишечника. Для пациентов с СРК данный аспект может отразиться на ухудшении (усилении) уже имеющейся симптоматики. Пациенты, соблюдающие диету с низким содержанием

FODMAP, демонстрируют высокий уровень долгосрочной приверженности и удовлетворенности. Однако стоит отметить, что соблюдение этой диеты в повседневной жизни может быть сложным и очень требовательным, поэтому необходима индивидуальная работа с конкретным пациентом. Учитывая особенности реакции пациентов на FODMAP-компоненты, в случае назначения пациенту с сочетанным течением СРК и какой-то другой патологии ЖКТ лекарственных препаратов необходимо уточнить наличие среди дополнительных компонентов препарата составляющих FODMAP. Так, в составе ИПП, назначаемых для лечения кислотозависимого заболевания (например, ГЭРБ), может содержаться сорбитол, маннитол, лактоза, которые у пациента при сочетании ГЭРБ и СРК, особенно с диарейным вариантом, могут усугубить диарею.

Принимая во внимание гипотезу об общем патофизиологическом механизме развития ГЭРБ и СРК, препараты, направленные на снижение висцеральной чувствительности, включая трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, могут оказывать терапевтический эффект на лиц с любыми перекрывающимися синдромами [29].

Немаловажным является назначение спазмолитиков пациентам с абдоминальной болью при СРК, которые используются при всех клинических вариантах заболевания [7]. Метаанализ по изучению влияния спазмолитиков на боль в животе, в котором оценивалось 12 препаратов, показал, что эффект этого класса лекарственных средств лучше, чем плацебо, для профилактики рецидивов симптомов СРК [30]. Важно подчеркнуть, что для купирования постпрандиальных симптомов спазмолитики целесообразно назначать за 30 мин до еды. Часто в клинической практике при СРК применяются высокоселективные миотропные спазмолитики, такие, например, как мебеверин [31]. Препарат оказывает эффективное спазмолитическое действие, нормализуя моторную функцию кишечника, и может назначаться пациентам с СРК на протяжении длительного периода. Кроме того, возможно назначение отилония бромид (высокоселективного блокатора кальциевых каналов) или тримебутина (агониста мю-, каппа- и бета-рецепторов). Так, в исследовании J. Kountouras et al. показано, что тримебутин оказался эффективным у некоторых пациентов с СРК, способствуя нормализации моторики толстой кишки. Кроме того, препарат увеличивает скорость опорожнения желудка и, таким образом, опосредованно контролирует моторику пищевода, что, в свою очередь, может уменьшить симптомы ГЭРБ [32]. Также, согласно Римским критериям IV пересмотра и национальным клиническим рекомендациям, для лечения СРК (с диарейным вариантом) рекомендованы антибактериальные препараты, в частности рифаксимин и пробиотики [7, 11].

Учитывая, что в патогенезе развития ГЭРБ и СРК важную роль играет синдром повышенной эпителиальной проницаемости, целесообразным может быть назначение ребамипида. Последний способен оказывать влияние на ряд ключевых патогенетических механизмов ГЭРБ, способствуя тем самым восстановлению адекватного уровня цитопротекции слизистой оболочки пищевода [33].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве практической иллюстрации приводится клинический пример пациентки с сочетанным течением ГЭРБ и СРК.

Пациентка С., 35 лет, обратилась с жалобами на периодическую изжогу, возникающую в течение дня без четкой связи с приемом пищи или изменением положения тела, иногда – отрыжка с солоновато-кислым привкусом, боли преимущественно в левой половине живота, усиливающиеся на фоне вздутия, которое часто беспокоит, нерегулярный стул с чередованием жидкого или плотного, без патологических примесей.

Аппетит сохранен. Прибавила в весе за последние 3 мес. 6 кг (со слов, частые стрессовые ситуации, которые «заедает»).

Со стороны других органов и систем активно жалоб не предъявляла.

Из анамнеза заболевания: в течение последнего года стала отмечать частое появление изжоги после приема некоторых продуктов и/или напитков (чипсы, гамбургер, сладкие газированные напитки, маринады, спиртное), иногда связывала появление изжоги со вздутием живота, а также с выкуренной сигаретой.

Боли в животе и послабление стула отмечает около 5 лет (появились после развода), возникают периодически, связывает нередко с погрешностями в питании (особенно после приема мучного, газированных напитков, молока, некоторых овощей) и стрессовыми ситуациями. В течение последних 3 мес. стул с чередованием жидкого и плотного, без патологических примесей.

Около 1 мес. назад болела ОРВИ – острый ринофарингит, принимала антибактериальный препарат в течение 7 дней.

Не обследовалась, за медпомощью не обращалась. При выраженной изжоге принимала антациды – с незначительным эффектом. По совету подруги принимала омепразол, на фоне приема которого периодически – усиление диареи. При болях «по требованию» принимала но-шпу, мебеверин. Курсового приема спазмолитиков никогда не было. Когда изжога стала беспокоить ежедневно, обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства.

Из анамнеза жизни: медицинский работник (медсестра в стационаре), частые стрессы, тревожные состояния, питается неправильно, нерегулярно, часто бутерброды, «перекусы», употребляет много кофе, нередко ест на ночь. Курит нерегулярно, чаще на работе на сменах, алкоголь (со слов, вино, шампанское) употребляет только на банкетах в небольших количествах. Перенесенные заболевания: ОРВИ, хронический тонзиллит. Наследственные заболевания: мама – ГЭРБ, хронический гастрит, запоры. Эпидемиологический анамнез: гепатиты, кишечные инфекции и др. отрицала. Аллергологический анамнез спокойный.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые, тургор сохранен, видимые слизистые без изменений, глотание не нарушено, голос не изменен. Повышенного питания, ИМТ – 29,1 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет.

Язык обложен слабым белым налетом у корня. Живот несколько вздут, урчит, при пальпации мягкий, умеренно

болезненный при пальпации сигмовидной кишки, последняя гладкая, подвижная. Печень, селезенка не увеличены, пальпация безболезненна. Симптом Ортнера отрицательный. В остальном – без изменений. При объективном обследовании других органов и систем – без отклонений.

Пациентка была обследована. Общеклинические анализы, в том числе копрограмма – без значимых отклонений. Антитела к транслугтаминазе и эндомиозию отрицательные. Анализ кала на токсины А, В *C. difficile* отрицательные. Посев кала на патогенную флору не выявил патологического роста. Тесты на лямблии, токсокары, описторхи, бластоцисты – отрицательные. Дыхательный водородный тест на синдром избыточного бактериального роста – данных, подтверждающих синдром, нет.

Протокол видеоэзофагогастродуоденоскопии:

Пищевод свободно проходим, слизистая его в нижней трети отечная, гиперемирована, единичная линейная эрозия, протяженностью до 0,5 см, под фибрином. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество слизи. Слизистая желудка умеренно гиперемирована, отечна во всех отделах. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсуффляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Угол желудка сформирован правильно. Привратник округлой формы, проходим, в тонусе. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена. В просвете ДПК следы желчи. БДС в просвет не выбухает.

Заключение: недостаточность кардии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит кардии ст. А (LA). Эритематозная гастропатия.

13С-уреазный дыхательный тест – отрицательный (омепразол в течение 14 дней до теста не принимала).

По данным УЗИ органов брюшной полости: нефиксированная деформация желчного пузыря.

Был установлен диагноз: ГЭРБ, эрозивный рефлюкс-эзофагит ст. А (по LA). Синдром раздраженного кишечника, смешанный вариант.

Пациентке было рекомендовано: регулярное питание + диета FODMAP low, исключить газированные напитки, спать с приподнятым головным концом кровати в случае ночной или утренней изжоги; замена омепразола на другой ИПП – пантопразол (Санпраз) 40 мг 1 р/д за 30 мин до еды утром 6 мес.; мебеверин (Нияспам) 200 мг 2 р/д за 30 мин до еды – до 3 мес., при необходимости – и дольше; рифаксимин 400 мг 3 р/д – 14 дней, затем пробиотический комплекс Флориоза 1 саше/сут – 1 мес. (при необходимости – до 3 мес.), назначен ребамипид 100 мг 3 р/д на 8 нед. Пациентка также проконсультирована психотерапевтом, определены курсы когнитивно-поведенческой терапии.

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика, изжога купировалась, через 4 нед. пациентка также отметила купирование абдоминальной боли, значимое уменьшение вздутия живота, отметила нормализацию стула. Похудела на 3 кг за 4 нед.

Для уточнения динамики состояния слизистой пищевода через 8 нед. выполнена видеоэзофагогастродуоденоскопия:

Пищевод свободно проходим, слизистая дистального отдела пищевода гиперемирована. Кардия округлой формы,

смыкается не полностью. Зубчатая линия с ровным ходом, расположена на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество прозрачной слизи. Слизистая желудка умеренно гиперемирована в антральном отделе. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсuffляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Привратник округлой формы, смыкается. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена.

Заключение: недостаточность кардии. Поверхностный дистальный эзофагит. Эритематозная гастропатия.

Как видно из описания ЭГДС, на фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика: эрозия в пищеводе эпителизовалась, однако сохраняется гиперемия дистального отдела.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентки имеет место сочетанное течение эрозивной формы ГЭРБ и СРК. Данный перекрест влияет не только на клинические особенности течения, но и на эффективность терапии ГЭРБ, когда отмечаются случаи неполного ответа на ИПП, обусловленного не абсолютной рефрактерностью к ИПП, а патогенетическими особенностями патогенеза при сочетанном течении ГЭРБ и СРК. Следовательно, врач стоит перед выбором препаратов для комплексного лечения ГЭРБ, когда к ИПП целесообразно добавлять спазмолитики или нормокинетики. В данном случае пациентке были назначены 2 базисных препарата: пантопразол Санпраз и спазмолитик мебеверин (Ниа-спам) длительным курсовым лечением, что позволило получить положительный клиничко-эндоскопический ответ на терапию. Выполнение суточной рН-импедансометрии пациентке не потребовалось.

Вместе с тем важно помнить о том, что и сами ИПП могут влиять на ответ лечения, поскольку у части пациентов может быть реакция на вспомогательные вещества антисекреторных препаратов, которые необходимы для улучшения биодоступности препарата. Так, наличие маннитола, лактозы как вспомогательных веществ в составе ИПП омепразола, так же как и наличие сорбитола в составе пантопразола (не у всех производителей), может у некоторых пациентов усугубить течение СРК с диареей, что, вероятно, и имело место в представленном клиническом случае. Отсутствие данных вспомогательных веществ в составе пантопразола, а именно в торговом наименовании «Санпраз»¹, позволяет назначать его пациентам с ГЭРБ в сочетании с диарейным или смешанным вариантом СРК.

ИПП пантопразол (в данном клиническом примере, как было отмечено, назначен препарат Санпраз (СанФарма)) уже имеет заслуженную клиническую репутацию. От своих предшественников пантопразол отличается только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [34]. Тем не менее данное химическое строение препарата обуславливает несколько иные свойства пантопразола, который более стабилен при значениях рН, близких к нейтральным. Имеются данные, что при более

широком диапазоне значений рН может увеличиваться селективность накопления препарата в канальцах париетальных клеток, поскольку у более стабильного соединения меньше шансов прореагировать с тиольными группами белков вне париетальной клетки [35]. Антисекреторный эффект пантопразола при приеме 20–40 мг/сут является дозозависимым, а увеличение дозы до 80–120 мг/сут лишь минимально усиливает дальнейшее ингибирование желудочной секреции [36]. По данным ряда рандомизированных многоцентровых исследований, отмечена равнозначная клиническая эффективность использования 40 и 20 мг/сут пантопразола при рефлюкс-эзофагите средней и тяжелой степени выраженности [37]. Нередко в клинической практике пациенты с коморбидным фоном в сочетании с ГЭРБ могут нуждаться в длительном приеме пантопразола, при этом важно учитывать не только эффективность, но и безопасность препарата. Более чем 15-летний опыт использования пантопразола показал безопасность его применения [38].

Рекомендация по назначению рифаксимины, пробиотического комплекса и ребамипида согласуется с национальными регламентирующими документами [1, 10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетанное течение ГЭРБ и СРК может иметь более сложный патогенез развития и усугублять клиническую картину обоих заболеваний, а также влиять на качество жизни пациентов. Подход к терапии при сочетании ГЭРБ и СРК должен учитывать патогенетические особенности заболеваний (нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, повышенную эпителиальную проницаемость, состояние микробиоты кишечника и др.), наличие факторов риска, варианты течения, а также грамотный подход к выбору терапии. Вполне очевидно, что назначение только базисных препаратов в лечении как ГЭРБ (ИПП), так и СРК (спазмолитик) не всегда может сопровождаться хорошим ответом, поэтому важен комплексный подход с добавлением других лекарственных средств (прокинетики, цитопротекторы, препараты урсодезоксиколовой кислоты, пробиотики и др.), способных влиять на те или иные патогенетические аспекты. Препараты и их количество необходимо подбирать индивидуально. Кроме того, в клинической практике врач не всегда уделяет внимание еще и дополнительным компонентам в составе лекарственных средств, которые у некоторых пациентов могут вызвать побочные реакции и повлиять на эффективность лечения. Так, при назначении ИПП у части пациентов с СРК важно учитывать влияние дополнительных компонентов в составе, таких как сорбитол, маннитол, лактоза, которые могут оказать неблагоприятное влияние на течение имеющегося СРК с диарейным или смешанным вариантом. Препаратом выбора у пациентов с ГЭРБ в сочетании с СРК может быть пантопразол, а именно препарат с торговым наименованием «Санпраз», который не содержит перечисленных дополнительных компонентов.



Поступила / Received 18.11.2024
Поступила после рецензирования / Revised 02.12.2024
Принята в печать / Accepted 04.12.2024

¹ Инструкция по применению препарата Санпраз. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/sanpraz_23181/.

Список литературы / References

- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Сторонова ОА, Зайратьянц ОВ и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Li N, Yang WL, Cai MH, Chen X, Zhao R, Li MT et al. Burden of gastroesophageal reflux disease in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 2023;23(1):582. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15272-z>.
- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>.
- Лазебник ЛБ, Машарова АА, Бордин ДС, Васильев ЮВ, Ткаченко ЕИ, Абдулхакон РА и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ntmfzf>.
- Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Vasiliev YuV, Tkachenko EI, Abdulkhakov RA et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskie Arkhiv*. 2011;83(1):45–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ntmfzf>.
- Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut*. 2001;49(3):359–363. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.359>.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1229–1239. Available at: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2008/05000/Irritable_Bowel_Syndrome_A_10_Yr_Natural_History.25.aspx.
- Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шелыгин ЮА, Баранская ЕК, Белоус СС, Белоусова ЕА и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, Baranskaya EK, Belous SS, Belousova EA et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401–409. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.020>.
- Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, Hastrup PF, Larsen PV, Søndergaard J, Jørgensen DE. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(2):162–169. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983157>.
- Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201. <https://doi.org/10.1159/000211715>.
- de Bortoli N, Martinucci I, Bellini M, Savarino E, Savarino V, Blandizzi C, Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5787–5797. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5787>.
- Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-oesophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1793–1801. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.336>.
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- Stanghellini V, Barbara G, Coglianaro R, Salvioli B, Cremon C, De Giorgio R, Corinaldesi R. Overlap between GERD and IBS: irrefutable but subtle. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:S114–S117. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31803d0f94>.
- Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ*. 1992;304(6819):87–90. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6819.87>.
- de Bortoli N, Natali V, Melissari S, Simonetti N, Tapete G, Marchi S. Overlap of GERD and gastrointestinal functional disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(3):205–220. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02398-4>.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
- Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascowski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10):1473–1477. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x>.
- Garros A, Mion F, Marjoux S, Damon H, Roman S. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):787–793. <https://doi.org/10.1111/dote.12374>.
- Mönnikes H, Heading RC, Schmitt H, Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17(27):3235–3241. Available at: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i27/3235.htm>.
- Kinoshita Y, Miwa H, Sanada K, Miyata K, Haruma K. Clinical characteristics and effectiveness of lansoprazole in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):628–637. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0812-3>.
- Mönnikes H, Schwan T, van Rensburg C, Straszak A, Theek C, Sander P, Lühmann R. Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1279–1289. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x>.
- Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiechio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):504–508. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.022>.
- Van den Houde K, Colomier E, Routhiaux K, Mariën Z, Schol J, Van den Bergh J et al. Efficacy and Findings of a Blinded Randomized Reintroduction Phase for the Low FODMAP Diet in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2024;167(2):333–342. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.008>.
- de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):639–648. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0314>.
- Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Lawrence R Schiller et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(Suppl. 1):S2–S26. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.187>.
- Буторова ЛИ, Токмулина ГМ, Плавник ТЭ, Рассыпнова ЛИ, Мамиева ЗА. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. *Лечащий врач*. 2017;(3):61–64. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436690>.
- Butorova LI, Tokmulina GM, Plavnik TE, Rassypnova LI, Mamieva ZA. Roman criteria IV irritable intestine syndrome: evolution of views on pathogenesis, diagnostics and treatment. *Lechaschi Vrach*. 2017;(3):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436690>.
- Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Venizelos J, Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11941952/>.
- Ивашкин ВТ, Трухманов АС, Гоник МИ. Применение ребамина в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.

- Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(4):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
34. Исаков ВА. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига; 2001. 304 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wkasaj>.
 35. Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs*. 1996;51(3):460–482. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651030-00012>.
 36. Koop H, Kuly S, Flüg M, Eissele R, Mönnikes H, Rose K et al. Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(9):915–918. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8889461/>.
 37. Corinaldesi R, Valentini M, Belaïche J, Colin R, Geldof H, Maier C. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(6):667–671. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1995.tb00437.x>.
 38. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Г. Пахомова
 Концепция и дизайн исследования – И.Г. Пахомова
 Написание текста – И.Г. Пахомова, А.А. Леякова
 Сбор и обработка материала – И.Г. Пахомова, А.А. Леякова
 Обзор литературы – И.Г. Пахомова, А.А. Леякова
 Анализ материала – И.Г. Пахомова, А.А. Леякова
 Редактирование – И.Г. Пахомова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Г. Пахомова

Contribution of authors:

Concept of the article – Inna G. Pakhomova
 Study concept and design – Inna G. Pakhomova
 Text development – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova
 Collection and processing of material – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova
 Literature review – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova
 Material analysis – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova
 Editing – Inna G. Pakhomova
 Approval of the final version of the article – Inna G. Pakhomova

Информация об авторах:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru
 Леякова Александра Андреевна, врач-терапевт, клиника «Будь здоров»; 196006, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 274а; lukakrosseray@gmail.com

Information about the authors:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru
 Alexandra A. Lelyakova, Therapist, Clinic "Bud Zdorov"; 274a, Ligovsky Ave., St Petersburg, 196006, Russia; lukakrosseray@gmail.com

Как достичь длительной ремиссии у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта?

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

Резюме

В статье рассматриваются основные положения фармакотерапии пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Основной целью нашей работы было подтвердить современную парадигму, согласно которой с помощью фармакотерапии добиваются ремиссии заболеваний, а затем ее поддержания минимальными дозами препаратов. Достижение этой цели рассматривается на примере гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Методом случайной выборки было отобрано 140 пациентов, которых разделили на три группы: 1-я группа (60 пациентов с кислотозависимым вариантом (КЗВ) болезни) получала ИПП в среднетерапевтических дозах в течение 8 нед. Купирование клинических проявлений зафиксировано в среднем за 4 нед. лечения, морфо-эндоскопических изменений слизистой пищевода – в среднем за 8 нед. лечения. За 48 нед. наблюдения без поддерживающей фармакотерапии ремиссию сохранили 5 пациентов (8,3%), тогда как у 55 больных (91,7%) наблюдалось клинико-морфологическое обострение. 2-я группа (60 пациентов с кислотонезависимым вариантом (КНВ)) получала лечение ребамипидом (Ребагит) в суточной дозе 300 мг в течение 8 нед. Клинические проявления купированы в среднем за 4 нед., морфо-эндоскопические – за 8 нед. За 48 нед. наблюдения без поддерживающей терапии ремиссию сохранили 6 больных (10%), обострение наблюдалось у 90% больных. Без фармакологической поддержки обострение в течение 48 нед. наблюдается у большинства пациентов (91,7%). Следовательно, необходимо назначение поддерживающей терапии. В 3-й группе 10 пациентов с КЗВ получали омепразол 10 мг/сут на протяжении 8 нед. после основного курса лечения; 10 пациентов с КНВ – ребамипид 100 мг/сут в такие же сроки. При длительном наблюдении (48 нед.) обострение заболевания зафиксировано только у трети больных как КЗВ, так и КНВ ГЭРБ, при этом оно касалось только клинических проявлений заболевания без морфо-эндоскопических изменений слизистой пищевода. Стойкую ремиссию сохранили большинство пациентов.

Ключевые слова: поддержание ремиссии, продолжительность лечения, эффективность лечения, блокаторы желудочной секреции, ребамипид

Для цитирования: Минушкин ОН. Как достичь длительной ремиссии у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта? *Медицинский совет*. 2024;18(23):112–117. <https://doi.org/10.21518/ms2024-560>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

How to achieve a long-term remission in patients with chronic gastrointestinal diseases?

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

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

Abstract

The article presents the main aspects of pharmacotherapy of patients with chronic gastrointestinal (GI) diseases. The overall goal of our research was to confirm the current paradigm, under which the remission of diseases is achieved by using pharmacotherapy and maintained with minimum doses of drugs. The achievement of this goal is considered on the example of gastroesophageal reflux disease (GERD). A total of 140 patients were randomly selected and divided into three groups: Group 1 (60 patients with acid-dependent variant (ADV) of the disease) received PPIs at medium therapeutic doses for 8 weeks. It took on average 4 weeks of treatment to relieve clinical symptoms and 8 weeks of treatment to reverse morpho-endoscopic lesions on the esophageal mucosa. During the 36-week follow-up period without maintenance therapy, 5 patients (8.3%) remained in remission, while 55 patients (91.7%) had clinical and morphological exacerbations. Group 2 (60 patients with acid-independent variant (AIV)) received rebamipide (Rebagit) at a daily dose of 300 mg for 8 weeks. It took on average 4 weeks to relieve clinical symptoms and 8 weeks to reverse morpho-endoscopic lesions on the esophageal mucosa. During the 48-week follow-up period without maintenance therapy, 6 patients (10%) remained in remission, while 90% of patients had exacerbations. Without pharmacological support, exacerbation was observed in the majority of patients (91.7%) within 48 weeks. Therefore, the prescription of maintenance therapy was required. In Group 3, 10 patients with ADV received omeprazole at a dose of 10 mg per day for 8 weeks after completing the main therapy course; 10 patients with AIV received rebamipide at a dose of 100 mg per day within

the same period. During the long-term (48 weeks) follow-up period, the disease exacerbation was identified only in a third of patients with both ADV and AID GERD, and it only manifested as clinical symptoms of the disease without morpho-endoscopic lesions on the esophageal mucosa. Most patients remained in stable remission.

Keywords: remission maintenance, treatment duration, treatment efficacy, gastric secretion blockers, rebamipide

For citation: Minushkin ON. How to achieve a long-term remission in patients with chronic gastrointestinal diseases? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):112–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-560>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Основная медицинская парадигма базируется на двух положениях:

1. Трансформация камбиальной (стволовой) клетки в структурно-определенную, функционально активную клетку происходит с участием факторов роста и соответствующих рецепторов.

2. Лечение достигается ремиссия заболевания, которая должна максимально долго поддерживаться минимальной фармакотерапией, зависящей от конкретной формы и варианта болезни.

Первым и главным компонентом, участвующим в трансформации клеток, являются «факторы роста» (ФР) – белки, стимулирующие рост, созревание и дифференцировку клеток. Они же наделяют сформированную специализированную клетку функциональной активностью и в дальнейшем контролируют биологическую жизнь клеток, тканей, органов и организма в целом. Первое вещество, названное фактором роста, было открыто биологами Стенли Коэном и Ритой Леви Монтальчини в 1952 г.

Вторым компонентом, участвующим в трансформации клеток, являются рецепторы. В настоящее время считается доказанной точка зрения, в соответствии с которой действие биологически активных веществ в организме осуществляется путем их взаимодействия со специфическими участками связывания на мембранах клеток или в цитоплазме. Эти участки принято называть рецепторами. Различают два типа рецепторов: внутриклеточные (ядерные) и мембранные. Состояние рецептора делает клетку мишенью для того или иного типа взаимодействия с биологически активным веществом, переводя клетку в ту или иную степень активности. Таким образом, в первой части введения нами была представлена современная медицинская парадигма и механизмы ее реализации (факторы роста и рецепторы), которые изменяют функциональное состояние клетки, ткани, органа и организма в целом, восстанавливая их метаболизм, переводя их на новые формы взаимодействия. Этот переход может сопровождаться также и осложнениями: рецидивами заболеваний (67–87%); желудочно-кишечными кровотечениями (до 74%); стенозированием, малигнизацией и др. [1, 2]. Учитывая вышеизложенное, задачами практической медицины являются перевод болезни в более благоприятное течение и удлинение ремиссии настолько, чтобы избавить больного от тяжелых осложнений.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Классификации, в т. ч. международные, всегда были и остаются инструментом, который позволяет найти истинную патологию, определить ее тяжесть и выбрать наиболее эффективный фармакологический препарат. Первая классификация МКБ-10 была введена в РФ в 1999 г.¹ В этой классификации вся гастроэнтерологическая патология рассматривалась с позиции функциональной и органической. Функциональная патология в МКБ-10 была представлена одной нозологией – синдромом раздраженного кишечника (СРК), но уже в МКБ-11², опубликованной в июне 2018 г., таких нозологий было 53 (33 – у взрослых, 20 – у детей), что очень важно, т. к. определяет тяжесть течения, диагностику, выбор фармпрепарата, лечение. И наконец, важным аспектом заболеваний ЖКТ является коморбидность, или сочетание заболеваний, т. к. коморбидность изменяет клинический симптомокомплекс и требует определенных подходов в диагностике и лечении.

Завершая введение, следует констатировать сложность рассматриваемой проблемы, которая включает разные варианты болезней, разную тяжесть течения, сложность диагностики и лечения. В связи с этим было принято решение рассмотреть основные положения на примере одной нозологии – ГЭРБ (это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений). В патогенезе ГЭРБ важное место занимает расстройство моторики и длительность контакта желудочного или дуоденального рефлюктата со слизистой пищевода [3, 4].

До недавнего времени ГЭРБ относили к кислотозависимым заболеваниям. Однако невысокий процент успеха лечения блокаторами желудочной секреции заставляет пересмотреть основополагающую точку зрения о кислотозависимом характере заболевания. На сегодняшний день выделяют два варианта ГЭРБ (кислотозависимый

¹ Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). 1992. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420317970>.

² Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Одиннадцатый пересмотр (МКБ-11). 2018. Режим доступа: <https://icd.who.int>.

и кислотонезависимый), что в корне изменило фармакотерапию. Основной группой препаратов в лечении кислотозависимой формы (КЗВ) являются блокаторы желудочной секреции, а кислотонезависимой (КНВ) – фармакологические препараты с метаболическим эффектом (восстанавливающим трофику слизистой пищевода и защитный барьер – синтез слизи и состоятельность эпителиального слоя).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

На сегодняшний день выделяют следующие клинические варианты ГЭРБ [5]:

I. Варианты ГЭРБ с пищеводными проявлениями:

- Кислотозависимая форма.
- Кислотонезависимая форма.
- Осложненный вариант, связанный с тяжестью течения ГЭРБ.

- Осложненный вариант, связанный с лечением ИПП.

II. ГЭРБ с внепищеводными проявлениями:

- Холецистоподобный вариант.
- Коронарный вариант.
- Колитоподобный вариант.
- Оссалгический вариант.
- Легочный вариант (рефлекторный кашель, рефлюксоастма).

III. Коморбидные варианты ГЭРБ:

- Ларингофарингеальный вариант.
- Вариант с синуситом.
- Вариант с легочным фиброзом.

Кроме вариантов течения, установлены патогенетические факторы развития ГЭРБ. К ним относятся:

1. Характер рефлюктата: а) кислый; б) щелочной.
2. Частота рефлюксов (желудочно-пищеводный, дуоденально-пищеводный).
3. Причины частых рефлюксов – высокое внутрикишечное (внутрибрюшное) давление – изменение градиента давления (повышение давления в желудке, кишечнике).
4. Нарушение клиренса.
5. Воспаление в пределах слизистой, к которой имеет отношение выраженность межэпителиальной несостоятельности.
6. Дисбиоз.
7. Расстройства моторики.
8. Лекарственные формы поражения (группы лекарств, морфо-клинические формы поражения).

ДИАГНОСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Диагностика ГЭРБ основана на анализе двух компонентов:

1. Субъективного (клинические проявления, их выраженность; характер фармакотерапии – при полиморбидном варианте болезни важным признаком является стабилизация проявлений, которые сочетаются с осложненной формой болезни).

2. Объективного (данных лабораторно-инструментальных исследований: рентгенологических, эндоскопических, рН-метрии, в т. ч. суточной, манометрии, импедансометрии, скинтиграфии с определением эзофагеального клиренса, функциональных проб) [3–6].

Процесс диагностики заканчивается формулированием диагноза (на основании международных классификаций X и XI пересмотров). Формулировка диагноза: ГЭРБ (кислотозависимый, кислотонезависимый варианты; эрозивная, эрозивно-язвенная, катаральная формы; осложненного, неосложненного течения; с нарушенной желудочно-дуоденальной моторикой и дуоденально-желудочно-пищеводными рефлюксами, частота которых зависит от внутрибрюшного давления; стадия болезни (обострение, ремиссия) [2–5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов (отбор производился методом случайной выборки – по списку). Изучено 140 больных ГЭРБ, возраст от 18 до 80 лет; преобладали женщины (1, 2 : 1).

Пациенты были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – 60 пациентов – кислотозависимая форма ГЭРБ,
- 2-я группа – 60 пациентов – кислотонезависимая форма ГЭРБ,
- 3-я группа – 20 пациентов (10-КЗВ и 10-КНВ).

Оценивались как субъективные, так и объективные показатели (см. диагностику ГЭРБ). Для оценки интенсивности воспаления использованы: общий анализ крови (лейкоцитоз), биохимия крови (СРБ, фибриноген) – исходно и по вступлению в ремиссию. В динамике изучены показатели моторики, частота рефлюксов, межэпителиальная несостоятельность (оценивали по наличию эрозивно-язвенных изменений слизистой). Представленные патогенетические факторы одновременно являлись и фармакологическими мишенями (ФМ). Ориентирование на ФМ важно, т. к. позволяет выбрать наиболее адекватный фармпрепарат, определить исходную и поддерживающую дозы, а также продолжительность лечения.

В нашем исследовании фигурировало 8 фармакологических мишеней:

1. Наличие рефлюктата.
2. Характер рефлюктата (кислый, щелочной).
3. Морфо-эндоскопические изменения слизистой пищевода (катаральный эзофагит, эрозивный эзофагит, эрозивно-язвенный эзофагит).
4. Эзофагеальный клиренс.
5. Форма заболевания (неосложненная, осложненная).
6. Лекарственная форма болезни.
7. Характер моторики.
8. Клинические проявления (реургитация, отрыжка, дисфагия).

Когда диагноз заболевания поставлен, ФМ определены, основными вопросами становятся следующие: как выбрать наиболее эффективный фармпрепарат? как оценить

эффективность лечения? как пролонгировать ремиссию? По существующей парадигме эффективность оценивается по срокам вступления в ремиссию (при этом учитывается форма болезни, доза используемых препаратов, издержки терапии) независимо от варианта болезни (КЗВ, КНВ). Неустоявшимся положением остается тест оценки эффективности лечения – таким тестом может стать «тест длительности ремиссии».

ЛЕЧЕНИЕ

1. Изменение образа жизни:

- Коррекция диеты, в т. ч. объема пищи.
- Снижение массы тела.

2. Фармакотерапия (с предварительным установлением ФМ, помогающих выбрать наиболее эффективный препарат(-ы)). Продолжительность лечения зависит от стадии, в которой начато лечение, от времени купирования клиники и от чувствительности к блокаторам секреции.

Варианты болезни (кислотозависимый, кислотонезависимый):

■ КЗВ – использованы блокаторы секреции (ИПП в однократной или двойной дозе; при этом учитывалось правило Белла – заживление эрозий происходит, если удается удержать pH в пищеводе более 4 и не менее 16–22 ч/сут). Продолжительность лечения составила 8 нед.

■ КНВ – использован фармпрепарат с метаболическим механизмом действия (больные получали ребамипид (Ребагит³), восстанавливающий нарушенную межэпителиальную проницаемость) [7]. Суточная доза препарата 100 мг

³ Инструкция по применению лекарственного препарата Ребагит для медицинского применения. Режим доступа: <https://rebagit.ru/instruction>.

3 раза, продолжительность лечения 8 нед. Механизмы действия ребамипида представлены на рисунке.

■ Оценка эффективности проводилась на 4-й и 8-й нед. лечения. После окончания курса лечения пациенты наблюдались в течение 48 нед., фиксировалась частота обострений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

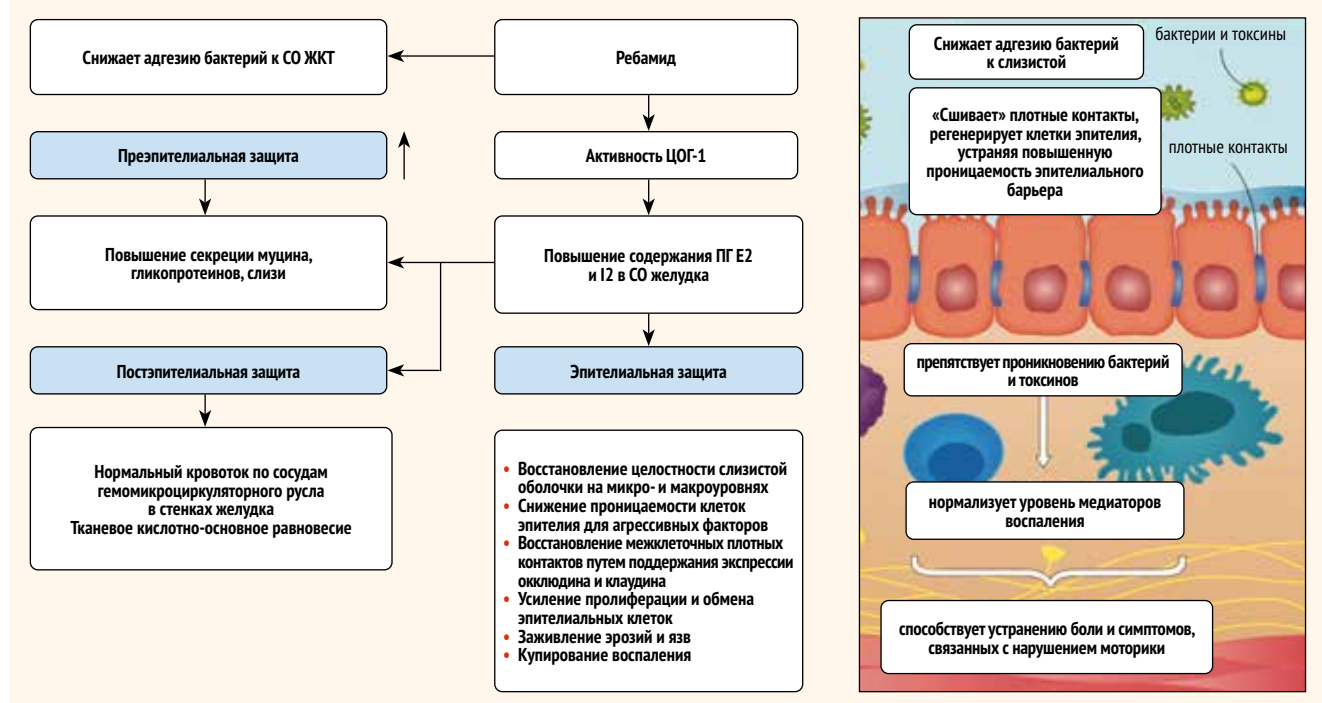
Первая группа пациентов (60 больных КЗВ) получали ИПП в среднетерапевтических дозах в течение 8 нед. Купирование клинических проявлений зафиксировано в среднем за 4 нед. лечения, морфо-эндоскопических изменений слизистой пищевода – в среднем за 8 нед. лечения. За 48 нед. наблюдения без поддерживающей фармакотерапии ремиссию сохранили 5 больных (8,3%), тогда как у 55 больных (91,7%) наблюдалось клинικο-морфологическое обострение.

Вторая группа пациентов (60 больных КНВ) получали лечение ребамипидом (Ребагит) в суточной дозе 300 мг в течение 8 нед. Клинические проявления купированы в среднем за 4 нед., морфо-эндоскопические – за 8 нед. За 48 нед. наблюдения без поддерживающей терапии ремиссию сохранили 6 больных (10%), обострение наблюдалось у 90% больных.

Таким образом, больные, страдающие ГЭРБ, имеют два варианта течения болезни по отношению к забрасываемому рефлюкату: кислотозависимый и кислотонезависимый, что и определяет лечебный подход. Больные КЗВ получают блокаторы желудочной секреции, КНВ – препараты с метаболическим эффектом действия. Без фармакологической поддержки обострение в течение 48 нед.

● **Рисунок.** Механизмы действия ребамипида

● **Figure.** Mechanisms of action of rebamipide



наблюдается у большинства больных (91,7%). Следовательно, тактика ведения данной категории больных должна быть изменена для сохранения длительной ремиссии путем назначения поддерживающей терапии.

Для подтверждения этого положения приводим данные наблюдения за пациентами 3-й группы больных (10 больных КЗВ получали омепразол 10 мг/сут на протяжении 8 нед. после основного курса лечения; 10 больных КНВ – ребамипид (Ребагит) 100 мг/сут в такие же сроки). При длительном наблюдении (48 нед.) обострение заболевания зафиксировано только у трети больных как КЗВ, так и КНВ ГЭРБ, при этом оно касалось только клинических проявлений заболевания без морфо-эндоскопических изменений слизистой пищевода. Стойкую ремиссию сохранили большинство пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГЭРБ является широко распространенным заболеванием ЖКТ. Судя по последним обзорам [3, 8], распространенность заболевания составляет около 15%. Основными проявлениями служат изжога, отрыжка, регургитация. Болезнь долгое время относили к кислотозависимым, но большие издержки в лечении и последние исследования убеждают в существовании двух вариантов заболевания – кислотозависимого и кислотонезависимого [4]. Мы разделяем эту точку зрения. Настоящее исследование исходит из этой концепции и необходимости достижения стойкой ремиссии. Проводимое лечение, во-первых, осуществляется дифференцированно (опираясь на ФМ) и, во-вторых, делится на два этапа: первый этап (активный) продолжается до достижения ремиссии, а второй направлен на ее поддержание (поддерживающая терапия) [9–12]. При проведении первого этапа лечения купируются не только пищеводные, но и внепищеводные проявления [13]. Эти же постулаты определяют главные фармакологические мишени, помогающие выбрать наиболее адекватный

фармакологический препарат, дозы, продолжительность терапии определяются стадией, степенью активности процесса, наличием и выраженностью синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. Эти положения нашли подтверждение в проведенном исследовании. Следовательно, первым этапом фармакотерапии достигнута главная цель – установление ремиссии заболевания. Второй этап, не менее важный, заключается в поддержании ремиссии, т. к. ее несостоятельность приводит к обострению, которое протекает с теми же проявлениями, но выраженными в меньшей степени. Таким образом, результаты лечения 140 больных разными формами ГЭРБ подтверждают основную парадигму: главное в лечении заболеваний ЖКТ – добиться и поддержать ремиссию заболеваний, обеспечивающую стабильность клинической ситуации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что цель и задачи исследования сформулированы по отношению к хроническим заболеваниям ЖКТ, а рассмотрение основных положений проведено на примере одной нозологии, считаем возможным сделать обобщающее заключение:

1. Больные, страдающие хроническими заболеваниями ЖКТ, нуждаются в активной фармакотерапии, первый этап которой заканчивается достижением ремиссии. Он требует максимальных доз лекарственных препаратов, определенной продолжительности лечения, основанной на имеющейся активности болезни, переносимости и эффективности лечения. Второй этап – поддержание ремиссии с использованием минимальных доз лекарственных средств.

2. Длительная ремиссия является основной целью, тем и смыслом фармакотерапии хронических заболеваний ЖКТ.



Поступила / Received 25.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.12.2024

Принята в печать / Accepted 13.12.2024

Список литературы / References

1. Минушкин ОН. Длительная ремиссия – основная цель терапии больных желудочно-кишечными заболеваниями. В: *Материалы XI Научно-практической конференции «Возрастные аспекты в гастроэнтерологии», Москва, 6 ноября 2024 г.* М.; 2024.
2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
3. Минушкин ОН, Масловский ЛВ. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*. М.; 2014. 79 с.
4. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Сторонова ОА, Зайратьянц ОВ и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
5. Ivaschkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
6. Минушкин ОН, Масловский ЛВ, Зверков ИВ, Топчий ТБ, Евсиков АЕ. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (современные представления, диагностика, лечение)*. М.; 2023.
7. Маев ИВ, Бусарова ГА, Андреев ДН. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 648 с. Режим доступа: https://static-eu.insales.ru/files/15205/12145749/original/bol_pish.pdf.
8. Минушкин ОН. Рациональная фармакотерапия в современной гастроэнтерологии. *Медицинский совет*. 2021;(15):13–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18>.
9. Minushkin ON. Rational pharmacotherapy in modern gastroenterology. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(15):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18>.
10. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Лобанова ЕГ, Шефер ДИ. Эффективность эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: систематический обзор. *Медицинский совет*. 2022;16(15):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-20-26>.
11. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Lobanova EG, Shefer DI. Efficacy of an esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-20-26>.
12. Иваников ИО, Исаков ВА, Маев ИВ. Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2004;79(2):71–75. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29794>.
13. Ivanikov IO, Isakov VA, Maev IV. Optimal diagnosis and therapy of gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2004;79(2):71–75. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29794>.
14. Калинин АВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. От патологии к клинике и лечению. *РМЖ*. 1996;(3):4. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Gastroezofagealnaya_reflyuksnaya_bolezn_Ot_patologii_k_klinike_i_lecheniyu/.

- Kalinin AV. Gastroesophageal reflux disease. From pathology to clinical presentation and treatment. *RMJ*. 1996;(3):4. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Gastroezofagealnaya_reflyuksnaya_bolezny_Ot_patologii_k_klinike_i_lecheniyu/.
11. Пасечников ВД. Функциональная изжога – проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе? *Consilium Medicum*. 2003;5(6):312–318. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91590>.
Pasechnikov VD. Functional heartburn: manifestation of non-erosive reflux disease or disorder of visceral perception in the esophagus? *Consilium Medicum*. 2003;5(6):312–318. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91590>.
12. Матошина ИВ, Ливзан МА, Федорин ММ, Лаптева ИВ. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):366–372. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372>.
Matoshina IV, Livzan MA, Fedorin MM, Lapteva IV. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(6):366–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372>.
13. Минушкин ОН. Современные представления о заболеваниях, диагностике и лечении гастроэнтерологических больных. В: *Материалы X Научно-практической конференции «Возрастные аспекты в гастроэнтерологии: иммунная система и болезни органов пищеварения у детей и взрослых»*. Москва, 27 марта 2024 г. М.; 2024.

Информация об авторе:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; oleg.minushkin@bk.ru

Information about the author:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; oleg.minushkin@bk.ru

Сахарный диабет 2-го типа: течение и исходы беременности на примере клинического случая

Г.А. Батрак[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>, gbatrak@mail.ru

Н.В. Батрак, <https://orcid.org/0000-0002-5230-9961>

М.В. Жабурина, <https://orcid.org/0000-0003-4028-0708>

Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Резюме

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение течения и исходов беременности на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа. СД 2-го типа чаще развивается у взрослых, но в последние годы нередко у молодых женщин, планирующих беременность, или в период беременности. СД 2-го типа у матери связан с осложнениями беременности и ростом неблагоприятных исходов как у самой женщины, так и у новорожденного. Краткосрочные осложнения включают макросомию, респираторный дистресс-синдром, неонатальную гипогликемию, врожденные аномалии развития плода, а в долгосрочной перспективе как у матери, так и у ребенка высокий риск метаболических заболеваний. Результаты научных исследований подтверждают, что СД 2-го типа, особенно на фоне ожирения, тесно связан с осложнениями беременности: ранний и поздний угрожающий выкидыш, артериальная гипертензия, умеренная и тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, диабетическая фетопатия и внутриутробная смерть плода, преждевременные роды и невысокая оценка новорожденного по шкале Апгар. Профилактикой развития неблагоприятных исходов как для матери, так и для ребенка при СД 2-го типа является тщательное планирование беременности на фоне нормогликемии и достижение целевых значений глюкозы на протяжении всей беременности. Самостоятельный контроль глюкозы крови широко применяется при СД любого типа для коррекции лечения, при этом важным моментом самоконтроля гликемии является правильный выбор глюкометра, позволяющий снизить вероятность ошибок. Одним из точных и удобных современных глюкометров, применяемых в том числе у беременных с СД любого типа, является Contour®Plus ONE (Контур Плюс Уан). Представлен клинический случай течения и исходов беременности у пациентки с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, осложнения беременности, родов и развития плода, самоконтроль глюкозы, глюкометр

Для цитирования: Батрак ГА, Батрак НВ, Жабурина МВ. Сахарный диабет 2-го типа: течение и исходы беременности на примере клинического случая. *Медицинский совет*. 2024;18(23):118–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-549>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Type 2 diabetes mellitus: course and outcomes of pregnancy on the example of a clinical case

Galina A. Batrak[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>, gbatrak@mail.ru

Nataliya V. Batrak, <https://orcid.org/0000-0002-5230-9961>

Maria V. Zhaburina, <https://orcid.org/0000-0003-4028-0708>

Ivanovo State Medical University, 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Abstract

In recent years, the study of the course and outcomes of pregnancy in the presence of type 2 diabetes mellitus (DM) has attracted more attention from researchers. Type 2 diabetes mellitus most often develops in adults, but in recent years it has often occurred in young women planning a pregnancy. Type 2 DM in the mother is associated with pregnancy complications and an increase in adverse outcomes for both the woman and the newborn. Short-term complications include macrosomia, respiratory distress syndrome, neonatal hypoglycemia, congenital fetal malformations, and in the long term, both the mother and the child have a high risk of metabolic diseases. The results of scientific studies confirm that type 2 diabetes, especially in the context of obesity, is closely associated with pregnancy complications: early and late threatened miscarriage, arterial hypertension, moderate and severe preeclampsia, premature detachment of a normally located placenta, placental insufficiency, diabetic fetopathy and intra-uterine fetal death, premature birth and low Apgar score of the newborn. Prevention of the development of adverse outcomes for both mother and child in type 2 diabetes is careful pregnancy planning against the background of normoglycemia and achieving target glucose values throughout pregnancy. Self-monitoring of blood glucose is widely used in diabetes of any type to correct treatment, while an important aspect of self-monitoring of glycemia is the correct choice of a glucometer, which reduces the likelihood of errors. One of the accurate and convenient modern glucometers, used including in pregnant women with diabetes of any type, is Contour®Plus ONE. A clinical case of the course and outcomes of pregnancy in a patient with type 2 diabetes is presented.

Keywords: diabetes mellitus 2 type, complications of pregnancy, childbirth and fetal development, self-monitoring of glucose, glucometer

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа неуклонно растет, в том числе и у людей молодого возраста. По данным мировой литературы, распространенность СД 2-го типа среди взрослого населения почти удвоилась за последние десятилетия с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 г. [1, 2].

Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета в РФ на 01.01.2024 СД 2-го типа страдает 4 805 659 человек. Однако данные Федерального регистра недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) показали, что более половины (54%) случаев СД 2-го типа не диагностировано [3].

У женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) [2, 4] также нередко выявляется СД 2-го типа. Увеличение возраста женщины, планирующей беременность, наряду с распространенностью диабета во всем мире, привело к росту показателей диабета во время беременности [4–9].

Диабет у матери связан с осложнениями беременности и повышенными показателями неблагоприятных исходов у женщины и новорожденного [8–11]. Краткосрочные осложнения включают макросомию, респираторный дистресс-синдром, неонатальную гипогликемию, врожденные аномалии развития, преждевременные роды, оперативное родоразрешение, в то время как в долгосрочной перспективе как у матерей, так и у их детей, повышается риск метаболических заболеваний [12–15]. СД 2-го типа у женщин предрасполагает к развитию хронических диабетических осложнений (ретинопатия и нефропатия) или может ускорить прогрессирование данных осложнений, если они уже существуют [16, 17].

Поскольку неблагоприятные исходы беременности тесно связаны с неудовлетворительным контролем гликемии, а первый триместр является критическим периодом для органогенеза, предполагается, что прегравидарная гипергликемия и более длительное время воздействия гипергликемии способствуют развитию осложнений, связанных с СД 2-го типа [6, 18].

Профилактикой развития неблагоприятных исходов как для матери, так и для ребенка у женщин с СД 2-го типа является тщательное планирование беременности на фоне нормогликемии и в дальнейшем достижение целевых значений глюкозы на протяжении всей беременности [19, 20]. Самостоятельный контроль глюкозы крови широко применяется при СД любого типа для коррекции лечения, при этом важным моментом самоконтроля гликемии является правильный выбор глюкометра, позволяющий снизить вероятность ошибок [21].

Одним из точных и удобных современных глюкометров, калиброванных по плазме и применяемых в том числе у беременных с СД любого типа, является Contour®Plus ONE (Контур Плюс Уан).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н. 37 лет, медсестра. Обратилась на прием к эндокринологу для коррекции лечения и определения дальнейшей тактики ведения.

Анамнез жизни: имеет ожирение в течение длительного времени. СД 2-го типа у близких родственников.

Анамнез заболевания: в 2020 г. впервые выявлена гипергликемия натощак, в течение 3 мес. принимала метформин в дозе 1000,0 мг в сут. для профилактики СД 2-го типа на фоне ожирения и отягощенной наследственности по СД 2-го типа. В 2021 г. наблюдалась у диетолога по поводу ожирения, в течение 6 мес. получала лечение препаратом дулаглутид (агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа) по поводу ожирения. Отмечена положительная динамика: снижение массы тела на 12 кг. В последующие годы старалась соблюдать диету. С 2021 по 2023 г. во время диспансерных осмотров отмечался уровень глюкозы венозной плазмы натощак 6,5 ммоль/л, который не достигал диагностических критериев манифестного СД. К эндокринологу не обращалась.

Гинекологический анамнез: менархе с 13 лет, менструальный цикл нерегулярный.

Акушерский анамнез: беременность первая, с помощью репродуктивных технологий ЭКО, донорство сперматозоидов. В период подготовки к ЭКО результаты гормонального спектра в пределах нормальных значений. УЗИ щитовидной железы без видимой патологии.

В 9 нед. беременности при обследовании – концентрация глюкозы венозной плазмы натощак 5,2 ммоль/л (норма менее 5,1 ммоль/л), через 1 ч после основного приема пищи – 6,04 ммоль/л, гликированный гемоглобин HbA1C – 6,2% (норма менее 6%). Была направлена на консультацию к эндокринологу. Заключение: «Гестационный сахарный диабет. Ожирение 2-й степени. Целевой уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л, через 1 ч после еды менее 7,0 ммоль/л».

Рекомендовано соблюдение диеты с пониженной калорийностью рациона, исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров, ежедневный самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометра, калиброванного по плазме, йодид калия 200 мкг в сут. в течение беременности.

На учете в женской консультации состоит с 11 нед. Рост – 180 см. При постановке на учет вес – 128 кг и ИМТ – 39,5 кг/м².

Факторы риска выкидыша: возраст беременной более 35 лет и наличие ожирения 2-й степени.

Диагноз: «Беременность 11 нед. Угрожающий самопроизвольный выкидыш. ЭКО. Биамниотическая бихориальная двойня. Анэмбриония одного плодного яйца. Ожирение 2-й степени. Резус-отрицательная кровь без титра антител. Гестационный сахарный диабет. Целевой уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л, через 1 ч после еды – менее 7,0 ммоль/л».

В I триместре анализ крови на тиреотропный гормон гипофиза – 1,8 мМЕ/л (норма 0,1–2,5 мМЕ/л).

В 12 нед. появились жалобы на жажду и сухость во рту. Глюкоза плазмы натощак 7,48 ммоль/л (норма менее 5,1 ммоль/л). Анализ мочи на ацетон – результат отрицательный.

По поводу гипергликемии консультирована эндокринологом, диагноз реклассифицирован (значения глюкозы венозной плазмы $\geq 7,0$ ммоль/л – манифестный СД у беременной). Заключение: «Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение 2-й степени. Целевой уровень HbA1C менее 6,5%. Целевой уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л, через 1 ч после еды менее 7,0 ммоль/л».

Рекомендована диета с пониженной калорийностью рациона, исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров, ежедневный самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометра, калиброванного по плазме, не менее 7 раз в сут., инсулинотерапия – инсулин Детемир (аналог инсулина длительного действия) в 08.00 – 4 ЕД, в 21.00 – 4 ЕД подкожно, достижение целевых значений глюкозы крови, йодид калия 200 мкг в сут. в течение беременности. Пациентка обучена диетотерапии и введению инсулина, но недостаточно привержена к соблюдению диеты и регулярному самоконтролю глюкозы.

С 13-й по 18-ю нед. отмечалась избыточная прибавка массы тела – около 4 кг (в норме до 350–500 г в нед.). В 16 нед. глюкоза плазмы натощак 7,5 ммоль/л (в норме менее 5,1 ммоль/л). Проведена коррекция инсулинотерапии: инсулин Детемир в 08.00 – 6 ЕД, в 21.00 – 6 ЕД подкожно для достижения целевых значений глюкозы крови.

В 17–18 нед. направлена на госпитализацию в гинекологическое отделение с целью сохранения беременности, но от госпитализации беременная отказалась.

В 19 нед. глюкоза венозной плазмы – 7,5 ммоль/л, консультирована эндокринологом. Заключение: «Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение 2-й степени. Целевой уровень HbA1C менее 6,5%. Целевой уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л, через 1 ч после еды менее 7,0 ммоль/л».

Рекомендована диета с пониженной калорийностью рациона, исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров, ежедневный самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометра, калиброванного по плазме, не менее 7 раз в сут. Проведена коррекция инсулинотерапии – инсулин Детемир в 08.00 – 8 ЕД, в 21.00 – 8 ЕД подкожно для достижения целевых значений глюкозы крови.

В 26 нед. по УЗИ плода выявлены признаки диабетической фетопатии.

В 26 нед. гликемический профиль натощак 6,0 ммоль/л, через час после основного приема пищи 6,9 ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина HbA1C – 4,5%.

В 27 нед. глюкоза плазмы натощак 5,5 ммоль/л, через час после основного приема пищи 6,6 ммоль/л. Повторно консультирована эндокринологом. Заключение: «Сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA1C менее 6,5%. Целевой уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л, через 1 ч после еды – менее 7,0 ммоль/л. Ожирение 2-й степени. Инсулинотерапия: Детемир в 08.00 – 8 ЕД, в 21.00 – 8 ЕД подкожно.

Заключение гинеколога: «Беременность 27 нед. ЭКО. Сахарный диабет 2-го типа. Инсулинопотребный. Целевой уровень HbA1C менее 6,5%. Ожирение 2-й степени. Резус-отрицательная кровь без титра антител».

Мониторинг артериального давления: до 32 нед. АД 120/60–70 мм рт. ст. С 32 нед. АД 140–150/90 мм рт. ст. Назначен препарат метилдопа 1 таблетка 250 мг вечером внутрь ежедневно, с положительной динамикой: уровень АД 119/70–125/70 мм рт.ст.

Диагноз: «Беременность 32 нед. ЭКО. Контролируемая артериальная гипертензия. Целевой уровень АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Сахарный диабет 2-го типа. Инсулинопотребный. Целевой уровень HbA1C менее 6,5%. Ожирение 2-й степени. Резус-отрицательная кровь без титра антител.

В 37 нед. по УЗИ плода предполагаемая масса плода – 4700 г. Признаки диабетической фетопатии.

В 38 нед. гликемический профиль: глюкоза натощак – 5,3 ммоль/л, через 1 ч после основного приема пищи – 5,5 ммоль/л. За период беременности прибавка массы тела 5 кг.

В сроке 38 нед. беременности произошли своевременные роды путем плановой операции кесарева сечения.

Диагноз: «Своевременные оперативные роды в 38 нед. ЭКО. Контролируемая артериальная гипертензия. Целевой уровень АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. Сахарный диабет 2-го типа. Инсулинопотребный. Целевой уровень HbA1C менее 6,5%. Целевой уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л, через 1 ч после еды – менее 7,0 ммоль/л. Ожирение 2-й степени. Резус-отрицательная кровь без титра АТ».

Через 1 ч после оперативного родоразрешения глюкоза плазмы матери натощак 6,23 ммоль/л. На 2-е сут. после оперативного родоразрешения глюкоза плазмы матери натощак 5,8 ммоль/л (в норме менее 5,5 ммоль/л).

Родился мальчик весом 4640 г, ростом 56 см. *Врожденный порок развития правой ручки плода, отсутствие большого пальца и мизинца.*

После рождения у ребенка глюкоза плазмы натощак 2,91 ммоль/л (нижняя граница нормы 3,3 ммоль/л). На 1-е сут. жизни ребенка глюкоза плазмы натощак 2,8 ммоль/л.

Таким образом, изучение течения и исходов беременности на фоне СД 2-го типа в данном клиническом примере представляет научный и клинический интерес и демонстрирует высокий риск развития неблагоприятных исходов с развитием диабетической фетопатии, в данном случае – макросомии, неонатальной гипогликемии, врожденных аномалий плода у беременных с СД 2-го типа.

В долгосрочной перспективе не только у матери, но и у ребенка повышается риск серьезных метаболических заболеваний.

Поскольку неблагоприятные исходы беременности тесно связаны с неудовлетворительным контролем гликемии, а первый триместр является критическим периодом для органогенеза, предполагается, что прегравидарная гипергликемия и более длительное время воздействия гипергликемии во время беременности могут способствовать осложнениям, связанным с СД 2-го типа [5, 6].

Исследование гликемии в домашних условиях является методом самостоятельного контроля глюкозы крови

и широко применяется при СД любого типа для коррекции лечения, в том числе у беременных.

Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности.

Важным моментом самоконтроля глюкозы крови при СД с целью коррекции лечения является выбор глюкометра. Правильный выбор глюкометра снижает вероятность ошибок. Использование современных глюкометров с автоматическим кодированием для определения гликемии (технология "Без кодирования") позволяет избежать ошибки неправильной установки кода тест-полосок.

Для врача наиболее важным является соответствие глюкометра стандартам точности. Результаты тестирования глюкометров оцениваются в соответствии с критериями Международной организации по стандартизации ISO («Системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга уровня глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета»), ГОСТ Р ИСО 15197-2015 Тест-системы для диагностики *in vitro*¹. Из-за неточных измерений уровня глюкозы крови с помощью глюкометра возникает риск гипо- и гипергликемических состояний.

При использовании глюкометра Контур Плюс Уан отмечается точность при более жестком диапазоне отклонений, чем требуют современные стандарты точности ISO 15197:2013, с 95% результатов в пределах $\pm 0,52$ ммоль/л, или $\pm 9,4\%$ (в сравнении с результатами YSI-анализатора). 99,8% результатов глюкометра Контур Плюс Уан попадают в зону А согласительной решетки ошибок [22].

Показания глюкометра корректируются с учетом уровня гематокрита. Данная функция дает возможность получать точные результаты при широком диапазоне гематокрита, что важно при беременности и сопутствующих заболеваниях.

Технология «Без кодирования» устраняет риск неточных результатов, связанных с неправильным кодированием глюкометра. Данная функция является удобной для применения, в том числе у беременных.

Технология «Второй шанс» позволяет пациентам измерить уровень глюкозы в крови при помощи той же полоски, если первого образца крови недостаточно. Можно нанести повторно каплю крови в течение 60 секунд.

Цветовой индикатор глюкометра Контур Плюс Уан имеет три цвета и демонстрирует, находятся ли показания

гликемии в пределах целевого значения, выше или ниже целевого диапазона, что удобно для быстрой оценки результата измерения и принятия решения о коррекции терапии в случае необходимости.

Синхронизация с мобильным приложением Contour™ Diabetes (Контур Диабитис). Глюкометр Контур Плюс Уан имеет дополнительные возможности. Он автоматически синхронизируется с мобильным приложением Контур Диабитис, которое позволяет пациентам вести дневник самоконтроля в электронном виде, анализировать показатели глюкозы крови в течение суток, при различных жизненных ситуациях, натошак и после приема пищи, фиксировать примечания, информацию о принятой пище, хлебных единицах, дозах инсулина, физической активности, рассчитывать среднее значение гликемии за период: 7, 14, 30 и 90 дней.

Функция отчета. С помощью функции отчетов пациент может предоставлять врачу в электронном виде достоверную информацию, которая синхронизируется из приложения Контур Диабитис. Данное приложение, дает возможность эндокринологу оперативно получать подробную информацию о мониторинге гликемии при СД, в том числе у беременных, выяснять причины изменения уровня глюкозы крови, что важно для принятия решений по управлению заболеванием.

ВЫВОДЫ

Таким образом, развитие диабетической фетопатии при беременности на фоне СД 2-го типа тесно связано с неудовлетворительным контролем гликемии, что особенно важно как в первый триместр, так и на протяжении всего периода беременности.

Профилактикой развития неблагоприятных исходов как для матери, так и для ребенка, у женщин с СД 2-го типа является достижение целевых значений глюкозы крови начиная с прегравидарной подготовки и далее в течение беременности.

Для достижения нормогликемии и проведения коррекции лечения у беременной с СД 2-го типа должен проводиться ежедневный самостоятельный мониторинг глюкозы крови с помощью современного глюкометра, калиброванного по венозной плазме.



Поступила / Received 28.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 09.12.2024

Принята в печать / Accepted 11.12.2024

¹ Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200120137>.

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА (ред.) *Эндокринология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 1112 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970460542/?anchor=paragraph_kqnj4p.
2. Al-Rifai RH, Majeed M, Qambar MA, Ibrahim A, AlYammahi KM, Aziz F. Type 2 diabetes and pre-diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prevalence studies in women of childbearing age in the Middle East and North Africa, 2000-2018. *Syst Rev*. 2019;8(1):268. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1187-1>.
3. 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(2S):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4–102. <https://doi.org/10.14341/DM12507>.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МС, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2S):4–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12507>.
6. Боровик НВ, Главнова ОБ, Тиселько АВ, Суслова СВ. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):25–31. <https://doi.org/10.17816/JOWD66425-31>.

- Borovik NV, Glavnova OB, Tiselko AV, Suslova SV. Pregnancy planning in women with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD66425-31>.
6. Malaza N, Masete M, Adam S, Dias S, Nyawo T, Pfeiffer C. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10846. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710846>.
 7. Langer O. Prevention of Obesity and Diabetes in Pregnancy: Is It an Impossible Dream? *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):581–589. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.014>.
 8. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(11):743–754. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004>.
 9. Сибирская ЕВ, Блиникова ЕС. Сахарный диабет и беременность (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(6):122–130. <https://doi.org/10.17116/repro202026061122>.
 10. Sibirskaia EV, Blinnikova ES. Diabetes mellitus and pregnancy (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(6):122–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro202026061122>.
 11. Sugrue R, Zera C. Pregestational Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(2):315–331. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.002>.
 12. Капустин РВ, Коптева ЕВ, Аржанова ОН, Тиселько АВ, Андросова НЕ, Опарина ТИ. Особенности состояния коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с различными типами сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):251–261. <https://doi.org/10.14341/DM12682>.
 13. Kapustin RV, Kopteeva EV, Arzhanova ON, Tiselko AV, Androsova NE, Oparina TI. The hemostatic parameters in pregnant women with different types of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):251–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12682>.
 14. Дедов ИИ, Краснополский ВИ, Сухих ГТ. Российский национальный консенсус гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение? *Сахарный диабет*. 2012;15(4):4–10. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5531>.
 15. Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(4):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5531>.
 16. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(4):687–694. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387893>.
 17. Мирошник ЕВ, Рюмина ИИ, Зубков ВВ. Влияние сахарного диабета матери на здоровье новорожденного. *Акушерство и гинекология*. 2016;(9):45–49. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.9.45-9>.
 18. Miroshnik EV, Ryumina II, Zubkov VV. Impact of maternal diabetes mellitus on neonatal health. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(9):45–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.9.45-9>.
 19. Чернуха ГЕ, Пронина ВА. Коррекция метаболической дисфункции как метод восстановления функции репродуктивной системы у женщин. *Медицинский совет*. 2023;17(5):90–97. <https://doi.org/10.21518/ms2023-087>.
 20. Chernukha GE, Pronina VA. Metabolic dysfunction correction as a method of restoring the function of the reproductive system in women. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(5):90–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-087>.
 21. Батрак ГА, Мясоедова СЕ, Бродовская АН. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):55–58. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190631>.
 22. Batrak GA, Miasoedova SE, Brodovskaia AN. The role of glycemia self-control in decrease of the risk of diabetic micro- and macroangiopathies. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):55–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190631>.
 23. Бродовская АН, Батрак ГА. Взаимосвязь вариабельности гликемии и поражения почек у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2018;23(2):48–49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yzmcsn>.
 24. Brodovskaya AN, Batrak GA. Correlation of glycemia variability and kidney lesion in patients with primary revealed diabetes mellitus II type. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2018;23(2):48–49. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yzmcsn>.
 25. Дедов ИИ, Шестакова МВ. (ред.) *Сахарный диабет и репродуктивная система* М.: Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2016. 176 с. Режим доступа: [https://natmedlib.uz/fm/?sitemap/file/9p8vkXmg&view=Эндокринология/Сахарный диабет и репродуктивная система_И_И_Дедов_2016.pdf](https://natmedlib.uz/fm/?sitemap/file/9p8vkXmg&view=Эндокринология/Сахарный%20диабет%20и%20репродуктивная%20система_И_И_Дедов_2016.pdf).
 26. Дедов ИИ, Шестакова МВ. (ред.) *Сахарный диабет типа 2: от теории к практике*. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2016. 576 с. Режим доступа: https://medkniga.ru/files/book_fragments_files/Dedov_2.PDF.
 27. Бирюкова ЕВ, Шинкин МВ. Приоритеты самоконтроля гликемии – важная составляющая успеха терапии сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2024;18(6):36–43. <https://doi.org/10.21518/ms2024-202>.
 28. Biryukova EV, Shinkin MV. Priorities of self-monitoring of glycemia: an important component of successful diabetes management. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-202>.
 29. Плетнева СА, Енькова ЕВ, Хоперская ОВ, Шамарин СВ, Енькова ВВ. Современные представления о гестационном сахарном диабете. *Медицинский совет*. 2023;17(5):136–141. <https://doi.org/10.21518/ms2023-112>.
 30. Pletneva SA, Enkova EV, Khoperskaya OV, Shamarin SV, Enkova VV. Gestational diabetes mellitus: state of art. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(5):136–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-112>.
 31. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, Warchal-Windham ME, Harrison B, Morin R, Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.А. Батрак
 Концепция и дизайн исследования – Н.В. Батрак
 Написание текста – Г.А. Батрак
 Сбор и обработка материала – Н.В. Батрак
 Обзор литературы – Н.В. Батрак
 Анализ материала – Г.А. Батрак
 Статистическая обработка – М.В. Жабурина
 Редактирование – Н.В. Батрак
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.А. Батрак

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina A. Batrak
 Study concept and design – Nataliya V. Batrak
 Text development – Galina A. Batrak
 Collection and processing of material – Nataliya V. Batrak
 Literature review – Nataliya V. Batrak
 Material analysis – Galina A. Batrak
 Statistical processing – Maria V. Zhaburina
 Editing – Nataliya V. Batrak
 Approval of the final version of the article – Galina A. Batrak

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

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

Информация об авторах:

Батрак Галина Алексеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии, эндокринологии и диетологии, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; gbatrak@mail.ru
Батрак Наталия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и медицинской генетики, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8
Жабурина Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Information about the authors:

Galina A. Batrak, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Therapy, Endocrinology and Dietetics, Ivanovo State Medical University, 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; gbatrak@mail.ru
Nataliya V. Batrak, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Medical Genetics, Ivanovo State Medical University, 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia
Maria V. Zhaburina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Ivanovo State Medical University, 8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Синдром гипогликемии: особенности дифференциальной диагностики

А.Р. Волкова[✉], volkovaa@mail.ru, Ю.Ш. Халимов, Е.Н. Остроухова, М.Е. Черная, А.В. Лискер, Н.А. Мамедова, В.О. Евлоева

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

Резюме

Диагностика и дифференциальная диагностика синдрома гипогликемии может представлять некоторые сложности для специалистов широкого профиля. Клинические проявления гипогликемии: слабость, тахикардия, тремор, потливость, нарушение сознания вплоть до комы. Симптомы гипогликемических состояний в начале их развития зачастую неспецифичны, выраженность их проявлений утрачивается при частом рецидивировании. Важно отметить, что гипогликемии являются жизнеугрожающим состоянием, требующим лечения. Гипогликемии могут быть вызваны приемом сахароснижающих препаратов, обострением хронической надпочечниковой недостаточности либо повышенной секрецией инсулина опухолью – инсулиномой. Ятрогенные гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом распознаются больными достаточно быстро, т. к. пациенты регулярно контролируют уровни гликемии. Гипогликемии при надпочечниковой недостаточности возникают, как правило, в ранние утренние часы. При инсулиноме гипогликемии могут развиваться в любое время суток, поскольку они связаны со спонтанным или спровоцированным выделением опухолью больших количеств инсулина. Размеры инсулиномы могут быть небольшими, что затрудняет подтверждение диагноза при визуализации. Также инсулинома может возникнуть как одно из проявлений синдрома множественных эндокринных неоплазий – в таком случае необходима оценка функции парашитовидных желез и гипофиза. В статье представлен клинический случай множественной рецидивирующей инсулиномы у молодой пациентки. Данное клиническое наблюдение представляет особый интерес, поскольку представлен процесс первичной диагностики инсулиномы, а также послеоперационное динамическое наблюдение пациентки, в ходе которого был выявлен рецидив новообразования. В рамках предоперационной подготовки назначена терапия короткодействующими аналогами соматостатина, после чего выполнено повторное хирургическое лечение.

Ключевые слова: гипогликемия, дифференциальный диагноз, контроль гликемии, новообразование, инсулинома, глюкометр

Для цитирования: Волкова АР, Халимов ЮШ, Остроухова ЕН, Черная МЕ, Лискер АВ, Мамедова НА, Евлоева ВО. Синдром гипогликемии: особенности дифференциальной диагностики. *Медицинский совет*. 2024;18(23):123–129. <https://doi.org/10.21518/ms2024-558>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypoglycemia syndrome: features of differential diagnostics

Anna R. Volkova[✉], volkovaa@mail.ru, Iurii Sh. Khalimov, Elena N. Ostroukhova, Maria E. Chernaya, Anna V. Lisker, Nargiz A. Mamedova, Violetta O. Evloeva

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

Abstract

Diagnosis and differential diagnosis of hypoglycemia syndrome may present some difficulties for general practitioners. Clinical manifestations of hypoglycemia are weakness, tachycardia, tremor, sweating, impaired consciousness up to coma. Symptoms of hypoglycemic conditions at the beginning of their development are often nonspecific, the severity of their manifestations is lost with frequent recurrence. It is important to note that hypoglycemia is a life-threatening condition requiring treatment. Hypoglycemia can be caused by taking hypoglycemic drugs, exacerbation of chronic adrenal insufficiency, or increased secretion of insulin by a tumor – insulinoma. Iatrogenic hypoglycemia in patients with diabetes mellitus is recognized by patients quite quickly, since patients regularly monitor glycemic levels. Hypoglycemia in adrenal insufficiency usually occurs in the early morning hours. In insulinoma, hypoglycemia may develop at any time of the day, since it is associated with spontaneous or provoked secretion of large amounts of insulin by the tumor. The size of the insulinoma may be small, which complicates confirmation of the diagnosis by visualization. Also, insulinoma may occur as one of the manifestations of the syndrome of multiple endocrine neoplasia – in this case, it is necessary to assess the function of the parathyroid glands and pituitary gland. The article presents a clinical case of multiple recurrent insulinoma in a young patient. This clinical observation is of particular interest, since it presents the process of primary diagnostics of insulinoma, as well as postoperative dynamic observation of the patient, during which a relapse of the neoplasm was detected. As part of the preoperative preparation, therapy with short-acting somatostatin analogues was prescribed, after which repeated surgical treatment was performed.

Keywords: hypoglycemia, differential diagnosis, glycemic control, insulinoma, tumor, glucometer

For citation: Volkova AR, Khalimov IuSh, Ostroukhova EN, Chernaya ME, Lisker AV, Mamedova NA, Evloeva VO. Hypoglycemia syndrome: features of differential diagnostics. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):123–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-558>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипогликемический синдром в клинической практике встречается наиболее часто в качестве осложнения сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом. Учитывая потенциальный риск гипогликемии при применении ряда препаратов, пациентам рекомендуется частый самоконтроль уровня глюкозы в крови при помощи портативных глюкометров. Данные устройства должны обеспечивать точное и быстрое определение гликемии для своевременной коррекции терапии. Контроль гликемии у пациентов на инсулинотерапии представляет повышенную сложность, поскольку гипогликемические состояния могут начинаться неожиданно, в любое время суток – этой категории больных рекомендован самоконтроль не реже 4 раз в сутки с ведением дневника самоконтроля. Результаты самостоятельного определения гликемии пациент предоставляет врачу для определения тактики коррекции терапии. В то же время гипогликемические состояния у пациентов, не получающих сахароснижающую терапию, могут быть причиной ряда неспецифических жалоб и приводить к формированию энцефалопатии и острых состояний. Дифференциальная диагностика синдрома гипогликемии представляет собой непростую клиническую задачу. Так, гипогликемические состояния могут возникать на фоне обострения надпочечниковой недостаточности, при инсулинпродуцирующих опухолях, либо быть функциональными – у молодых пациентов. И даже после верификации диагноза дальнейшее лечение и наблюдение таких пациентов проводится в условиях отсутствия однозначных алгоритмов и также может вызывать некоторые сложности. В качестве примера приводим клиническое наблюдение множественной рецидивирующей инсулиномы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка И. 48 лет, госпитализирована в отделение эндокринологии ПСПбГМУ в декабре 2023 г. с жалобами на регулярные эпизоды слабости, головокружения и тремора рук, связанные со снижением уровня гликемии до 1,0–1,5 ммоль/л, возникающими на фоне физической нагрузки. Указанные жалобы беспокоят в течение 9–10 лет, эпизодов потери сознания за этот период не зарегистрировано, состояние купируется приемом простых углеводов.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 37 лет (2012 г.) впервые в жизни имел место эпизод потери сознания, была госпитализирована, при обследовании у пациентки с ожирением был выявлен крайне низкий уровень гликемии (около 1,0 ммоль/л), по данным

МСКТ органов брюшной полости, патологии поджелудочной железы получено не было. Были даны рекомендации по питанию.

Спустя год, в ноябре 2013 г., в связи с регулярными эпизодами гипогликемий была госпитализирована в отделение эндокринологии ПСПбГМУ для дообследования. Вес пациентки на тот момент составлял 115 кг (ИМТ – 42,7 кг/м²). Выполнена проба с 72-часовым голоданием: достигнута гипогликемия 1,0 ммоль/л, уровни инсулина – 9,5 мкМЕ/мл (3,21–16,23) и С-пептида – 1,500 нг/мл (0,8–4,2) находились в референсных диапазонах. Отношение глюкозы к инсулину – 0,52, однако с учетом клинических данных была проведена топическая диагностика. При выполнении УЗИ органов брюшной полости визуализировано образование хвоста поджелудочной железы, которое затем выявлено при выполнении эндосонографии панкреато-билиарной зоны: на границе хвоста и тела поджелудочной железы локализовано гиперэхогенное образование размером около 1 см. Запланировано оперативное вмешательство, до которого инициирована терапия аналогами соматостатина с положительным клиническим эффектом в виде отсутствия гипогликемий. 13 декабря 2013 г. произведена лапароскопическая энуклеация инсулиномы хвоста поджелудочной железы. По данным гистологического заключения: «материал представлен множественными микроскопическими инсулиномами, видимые линии резекции проходят в пределах образований».

С лета 2014 г. пациентка отмечала редкие эпизоды гипогликемий, возникающие на фоне физической нагрузки, купирующиеся приемом простых углеводов или хлеба, без эпизодов потери сознания. На фоне урежения частоты гипогликемий снизилась масса тела до 100 кг (ИМТ – 37,1 кг/м²). Рекомендована терапия октреотидом, однако рекомендации не выполнялись. Пациентка эпизодически обращалась в медицинские учреждения, занималась семьей и воспитанием ребенка (роды в 2015 г., масса ребенка при рождении 3 300 г). По лабораторным данным фиксировались значения гликемии до 1,8 ммоль/л (в период грудного вскармливания), оценивались уровни инсулина и С-пептида, которые были в пределах референсных значений. У пациентки сохранялось ожирение, гипогликемические состояния без утраты сознания, но появились жалобы на ухудшение памяти, устного счета, восприятия прочитанного текста.

В декабре 2023 г. при очередном амбулаторном обследовании были выявлены значения инсулина – 501 мкМЕ/мл (2,6–24,9), С-пептида – 5,26 (1,1–4,4) при уровне гликемии 2,1 ммоль/л (клинические проявления гипогликемии были минимальны). Пациентка вновь была госпитализирована в отделение эндокринологии

ПСПБГМУ им. И.П. Павлова для обследования и определения тактики лечения.

В объективном статусе при поступлении обращает внимание ожирение II ст. (рост 164 см, вес 100 кг, ИМТ 37,1 кг/м²), подкожная жировая клетчатка выражена и распределена равномерно. В ходе госпитализации регистрировались неоднократные эпизоды гипогликемий на фоне среднеповышенного уровня инсулина; при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) через 1 ч после приема глюкозы выявлена гликемия – 1,9 ммоль/л с уровнем инсулина, восьмикратно превышающим референсные значения, что не сопровождалось нарушением сознания (табл. 1). С учетом анамнеза, неоднократных эпизодов гипогликемий в ночные и утренние часы проба с 72-часовым голоданием не проводилась.

Исследованы маркеры нейроэндокринных образований – в референсе. В рамках диагностики синдрома множественных эндокринных неоплазий I оценены уровни паратгормона и тропных гормонов гипофиза – данных в пользу гиперпаратиреоза, иной гормональной активности или гипопитуитаризма не получено.

С целью визуализации образования поджелудочной железы выполнена эндосонография панкреато-билиарной области: в области хвоста локализуется гипоехогенное образование овальной формы, размером 23 x 18 мм, с анэхогенными полостями. По данным МСКТ органов брюшной полости, подтверждено наличие гиперваскулярного образования хвоста поджелудочной железы, состоящего из двух узлов размерами 37,6 x 24,5 x 18,4 мм, с тесным прилеганием дистального узла к нижнему контуру селезенки. Вирсунгов проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована.

До оперативного вмешательства инициирована терапия аналогами соматостатина короткого действия

● **Таблица 1.** Оценка углеводного обмена

● **Table 1.** Assessment of carbohydrate metabolism

Условия забора крови	Глюкоза венозной крови, ммоль/л (3,9–6,1)	Инсулин, мкМЕ/мл (3,21–16,32)	С-пептид, нг/мл (0,8–4,2)
Ночной эпизод гипогликемии	3,33 ↓	11,19	0,833
ПГТТ, 0 точка	1,9 ↓↓	23,3 ↑	1,240
ПГТТ, 1 ч	3,15 ↓	130,2 ↑↑	3,480
ПГТТ, 2 ч	4,02	39,61 ↑	2,210
ПГТТ, 3 ч	3,49 ↓	8,4	1,180

● **Таблица 2.** Гликемия в течение суток

● **Table 2.** 24-h blood glucose levels

Точка забора	22 марта	23 марта	24 марта	25 марта	26 марта	27 марта	28 марта	29 марта	30 марта
08:00	7,4	6,4	7,2	6,0	6,9	6,8	6,5	6,2	6,9
12:00	7,4	9,0	9,5	7,2	9,3	-	7,2	7,1	-
16:00	11,0	7,7	6,9	7,8	9,5	10,8	6,3	7,8	7,1
20:00	6,3	10,1	8,8	11,0	7,3	8,2	7,3	6,7	7,3

(дозировка 10 мкг утром и 20 мкг вечером) с положительным клиническим эффектом.

В марте 2024 г. выполнена дистальная резекция поджелудочной железы. По данным морфологического исследования, резецированная ткань представлена аденомами поджелудочной железы, не противоречащими диагнозу инсулиномы. В течение нескольких дней наблюдения после операции сохранялись эпизоды гипогликемии до 2,8 ммоль/л. По данным контрольной МСКТ, в воротах селезенки выявлено бугристое образование из двух узлов с неоднородной структурой прежних размеров по сравнению с данными от января 2024 г. С учетом наиболее вероятного повышенного уровня секреции инсулина, исходящего из этих образований, выполнена спленэктомия, по данным гистологии: рецидив высокодифференцированной нейроэндокринной (бета-клеточной) опухоли поджелудочной железы. G1 (NET G1), 7 лимфатических узлов с явлениями неспецифической гиперплазии и липоматозом (0/7). После повторного вмешательства и отмены октреотида эпизоды гипогликемии не зарегистрированы (табл. 2).

Таким образом, рецидив инсулиномы был разрешен оперативным вмешательством. Пациентка представила значения гликемии на амбулаторном этапе – колебания от 4,6 до 8,0 ммоль/л, эпизодов гипогликемии не отмечено, снизилась масса тела. Однако с учетом рецидива в анамнезе и гистологического описания препарата в форме множественных микроскопических инсулином у пациентки имеется риск повторных рецидивов заболевания.

На основании анамнеза, клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования установлен диагноз «Образование хвоста поджелудочной железы (инсулинома), лапароскопическая энуклеация инсулиномы хвоста поджелудочной железы от 13.12.2013 г. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия от 05.02.2014 г., дистальная резекция поджелудочной железы от 14.03.2024 г., спленэктомия от 21.03.2024 г. Ожирение I ст. (ИМТ 34,5 кг/м²). Неалкогольная жировая болезнь печени. Пароксизмальная предсердная тахикардия. Гипогликемическая энцефалопатия».

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипогликемический синдром – это симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с развитием гипогликемии и купирующийся введением глюкозы. Несмотря на то что данная патология традиционно относится к области

эндокринологии, ее симптомы неспецифичны, отчего пациенты могут обратиться за помощью к любому специалисту, и умение вовремя распознать гипогликемию становится отправной точкой в дальнейшем лечении.

Синдром гипогликемии лабораторно характеризуется снижением концентрации глюкозы в плазме ниже 3,0 ммоль/л при наличии симптомов или ниже 2,2 ммоль/л независимо от наличия симптомов [1, 2]. Снижение уровня глюкозы происходит преимущественно в утренние часы или после длительного голодания и приводит к компенсаторной активации вегетативной нервной системы, а также к поражению нейронов, для которых глюкоза является главным источником энергии. Соответственно, симптомы гипогликемии подразделяются на симпатoadреналовые (потливость, чувство голода, сердцебиение, тремор, тошнота, раздражительность) и нейроглюкопенические (зрительные, речевые, двигательные и поведенческие нарушения, фокальные или генерализованные судороги, кома). Для подтверждения гипогликемии используется триада Уиппла, описанная в 1944 г.: клиника гипогликемии, снижение концентрации глюкозы, устранение симптомов после приема легкоусвояемых углеводов, парентерального введения раствора глюкозы или глюкагона [3].

Необходимо проведение дифференциальной диагностики генеза гипогликемий. В зависимости от времени развития различаются гипогликемии натощак и постпрандиальные гипогликемии. К первой группе относятся патологии, приводящие к истинному гиперинсулинизму, который зачастую обусловлен инсулиномой. Другие причины включают незидиобластоз – врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором происходит дифференцировка протокового эпителия поджелудочной железы в β -клетки; образования, продуцирующие инсулиноподобные вещества, а также аутоиммунные гипогликемии (болезнь Хирата, инсулинорезистентность типа В), обусловленные наличием антител к инсулину или к рецептору инсулина.

Гипогликемия натощак может возникать вследствие экзогенного введения инсулина, приема ряда лекарственных препаратов или алкоголя. Иная этиология гипогликемического синдрома включает патологию компенсаторного аппарата (надпочечниковая недостаточность, феохромоцитома в послеоперационном периоде), тяжелую органную недостаточность, крупные не β -клеточные опухоли, ферментативные дефекты. Постпрандиальные эпизоды гипогликемии также могут быть ассоциированы с инсулиномой или возникать после бариатрических операций [1, 3, 4].

Дифференциальная диагностика гипогликемий базируется на данных анамнеза и лабораторном исследовании. Уровни гликемии, инсулина, С-пептида, а также β -гидроксипутрата позволяют отличить патологии друг от друга. Выявление антител к инсулину или рецептору инсулина является патогномоничным признаком аутоиммунного генеза гипогликемии, а уровни ИФР-1, кортизола и маркеры соматической патологии позволяют установить не связанные с повышением инсулина причины гипогликемии [3].

В данном наблюдении представлен случай редкой причины гипогликемического синдрома – инсулиномы.

Это нейроэндокринное образование поджелудочной железы, происходящее из β -клеток островков Лангерганса [1]. Увеличение субстрата β -клеток, нарушение глюкозозависимой регуляции их функции приводят к повышенной секреции инсулина и обуславливают развитие синдрома гипогликемии. Обычно заболевание манифестирует в возрасте 40–50 лет, чаще встречается у женщин [4]. В литературе злокачественность инсулином определяется правилом 10 процентов: 90% образований доброкачественны и солитарны, а 10% случаев носят множественный и злокачественный характер или ассоциированы с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1). Около 2% инсулином имеют эктопическую локализацию [5].

Особенностью инсулиномы как одной из причин синдрома гипогликемии является хронический характер заболевания, а рецидивирующие гипогликемии посредством симпатoadреналовой реакции и энергетического дефицита приводят к поражениям сердечно-сосудистой и нервной систем. Тахикардия и увеличение сердечного выброса могут провоцировать ишемию миокарда, нередко безболевого характера. Удлинение интервала QT и нарушение АВ-проводимости увеличивает риск развития аритмий, в т. ч. фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти [6, 7]. Устойчивое повреждение нейронов головного мозга приводит к когнитивным нарушениям, расстройствам настроения, изменениям личности, эпилептическим приступам. Из-за необходимости частого приема легкоусвояемых углеводов примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела вплоть до ожирения, неалкогольная жировая болезнь печени, апноэ сна, поражения опорно-двигательного аппарата [8].

Из-за сложностей диагностики инсулиномы пациент может безуспешно наблюдаться неврологом или психиатром, пока симптомы гипогликемии не станут очевидными. Средний срок установки диагноза с момента появления симптомов составляет 12–18 мес. [9]. Для лабораторного подтверждения инсулиномы выполняется проба с 72-часовым голоданием, однако до четверти случаев [10] инсулином сопровождаются развитием постпрандиальной гипогликемии, что обуславливает необходимость выполнения орального глюкозотолерантного теста. Вне зависимости от условия возникновения симптомов лабораторно оцениваются уровни глюкозы венозной крови, инсулина и С-пептида. Повышенные уровни С-пептида являются доказательством эндогенного синтеза инсулина, что соответствует диагнозу инсулиномы [3]. Также в диагностике используют индекс «инсулин/глюкоза» (мкЕД/мл/мг %), в норме составляющий $< 0,4$, достоверным для диагностики инсулиномы является его повышение $> 1,0$ [11].

Для топической диагностики информативны эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ) с визуализацией поджелудочной железы – чувствительность этого метода до 90%, а также мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости. В случае отсутствия результатов прибегают к радиоизотопным визуализирующим методикам: позитронно-эмиссионная

компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с аналогами соматостатина (68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE), фтордезоксиглюкозой (18F-FDG), ди-гидроксифенилаланином (18F-FDOPA) [12]. Неспецифичность симптомов инсулиномы приводит к позднему выявлению заболевания. При длительном течении синдрома гипогликемии происходит видоизменение клинической картины: появление эпизодов гипогликемии, нераспознаваемых при прежних уровнях глюкозы венозной крови, а также адаптация к более низким значениям гликемии – отсутствие синкопальных состояний, что также усложняет диагностику заболевания.

Основой лечения синдрома гипогликемии любой этиологии является следование правилам питания, включающим частые дробные низкоуглеводные приемы пищи и исключение продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы (последние применяются только в urgentных ситуациях). Лечение инсулиномы преимущественно хирургическое: его успешность колеблется от 77 до 100%. Около 90% инсулином представлены доброкачественными, одиночными и небольшими (до 2 см в диаметре) образованиями, поэтому предпочтительна энуклеация инсулиномы. В случае неэффективности или невозможности выполнения операции прибегают к консервативной терапии аналогами соматостатина, диазоксидами, блокаторами кальциевых каналов, а также глюкокортикоидами. Прогноз в большинстве случаев благоприятный [12]. Любой метод лечения – хирургический или консервативный – будет успешен при правильной диагностике и купировании гипогликемических состояний. Необходим тщательный самоконтроль гликемии для предупреждения тяжелой гипогликемии с нарушением сознания и постгипогликемической энцефалопатии.

ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

При выборе консервативной тактики, а также при динамическом наблюдении пациентов крайне важно поддерживать оптимальные уровни гликемии для профилактики тяжелой гипогликемии. Так, пациентам рекомендуется диета с исключением из рациона быстровсасываемых углеводов, поскольку постпрандиальное повышение гликемии может потенцировать секрецию инсулина. При развитии гипогликемии рекомендуется употребить в пищу 15 г углеводов и через 1–15 мин произвести повторное определение уровня гликемии. Тем не менее при развитии гипогликемии пациентов беспокоит выраженное чувство голода, что несколько снижает приверженность к рекомендациям по купированию данного состояния. Также даже вне гипогликемических состояний пациентам с инсулиномой необходим регулярный контроль уровней глюкозы при помощи глюкометра.

Точность глюкометра является ключевым фактором при принятии решений о коррекции терапии у пациентов с сахарным диабетом, а также у пациентов с гипогликемиями любой этиологии. Высокая точность глюкометров важна при низко-нормальных показателях гликемии, поскольку ложно повышенный результат может привести

к несвоевременному купированию гипогликемии пациентом и, как следствие, завершиться развитием тяжелого гипогликемического состояния. В то же время при целевых показателях гликемии у пациентов с сахарным диабетом ложно повышенный результат может стать причиной ошибок в коррекции терапии, передозировки сахароснижающих препаратов и дальнейшего развития гипогликемических состояний. При применении персональных глюкометров важно использовать устройства, которые имеют сертификацию по стандарту ISO 15197:2013, – такие устройства обладают высокой точностью, в т. ч. при пороговых и низких значениях гликемии. Данный стандарт требует, чтобы $\geq 95\%$ результатов измерения глюкозы крови были в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л от результатов лабораторного анализатора при концентрации глюкозы $< 5,55$ ммоль/л и в диапазоне $\pm 15\%$ при концентрации $\geq 5,55$ ммоль/л. При этом 99% результатов измерений глюкозы крови должно находиться в зонах А и В «Согласительной решетки ошибок»: так, например, для глюкометра Contour Plus One (Контур Плюс Уан) 99,8% находятся в зоне А [13].

Для пациентов с гипогликемическим синдромом любой этиологии, в т. ч. при гипогликемиях на фоне сахароснижающей терапии, особенно важно выбирать устройства с поддержкой принятия решений. Такая система реализована в некоторых глюкометрах, в т. ч. в устройстве Контур Плюс Уан. При измерении гликемии глюкометр осуществляет цветовую индикацию полученного показателя – функция «Умная подсветка». Так, при нормальном уровне гликемии индикатор будет светиться зеленым цветом, при гипергликемии – желтым, при гипогликемии – красным. Данная функция поможет пациенту обратить внимание на патологически низкий уровень сахара в крови. Также глюкометр автоматически передает данные о гликемии в мобильное приложение Контур Диабитис (Contour Diabetes), в котором при гипогликемии появится подсказка с правилами купирования гипогликемии, а также будет предложено экстренно позвонить доверенному лицу (родственнику или врачу). В приложении Контур Диабитис можно вести дневник самоконтроля, ориентируясь на данные которого врачу будет проще выбрать оптимальную тактику лечения. Ведение дневника существенно повышает вовлеченность пациентов в процесс самоконтроля гликемии. При гипогликемическом синдроме любой этиологии приложение позволит систематизировать информацию о времени возникновения эпизодов гипогликемии и упростить процесс принятия врачебных решений. У пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа эффективнее осуществлять коррекцию питания и сахароснижающей терапии при использовании мобильного приложения Контур Диабитис. В отчетах данного приложения нецелевые показатели гликемии выделены цветом, а в диаграммах отражены средние показатели гликемии в течение суток для упрощения анализа трендов гликемии. Такого рода анализ способствует уменьшению затрат времени при определении тактики дообследования и лечения пациентов с различными видами гипер- и гипогликемий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость своевременного обращения за медицинской помощью, важность самоконтроля гликемии. В данном примере длительное необращение пациентки к профильным специалистам, а также отсутствие лечения заболевания негативно отразилось на ее когнитивных функциях. Анализ приведенного случая свидетельствует о том, что уже по данным первичной гистологии (множественные инсулиномы, «положительный край резекции») можно было предположить рецидив заболевания. Таким образом, не только своевременная диагностика и оперативное вмешательство, но и динамическое наблюдение является залогом успешного лечения

и улучшения качества жизни пациентов с гипогликемическим синдромом.

Синдром гипогликемии – состояние, имеющее полиморфную симптоматику и требующее своевременной диагностики. Гипогликемические состояния наиболее часто имеют ятрогенное происхождение у пациентов, получающих сахароснижающие препараты для лечения сахарного диабета, в связи с чем таким пациентам крайне важно осуществлять регулярный гликемический контроль. Для улучшения отдаленного прогноза пациентам с гипогликемиями любого происхождения необходим регулярный мониторинг показателей гликемии с использованием портативных глюкометров. 

Поступила / Received 30.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.11.2024

Принята в печать / Accepted 02.12.2024

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Мельниченко ГА (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1112 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970467510.html>.
- Кривко АА, Мельниченко ГА, Кузнецов НС, Трошина ЕА, Дедов ИИ. Современные технологии в диагностике и лечении инсулиномы. *Проблемы эндокринологии*. 2013;(5):36–41. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2013/5/downloads/ru/030375-9660201356>.
- Krivos AA, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, Troshina EA, Dedov II. Modern technologies in diagnostics and treatment of insulinoma. *Problemy Endokrinologii*. 2013;(5):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2013/5/downloads/ru/030375-9660201356>.
- Юкина МЮ, Нуралиева НФ, Трошина ЕА, Кузнецов НС, Платонова НМ. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1). *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(4):245–256. <https://doi.org/10.14341/probl2017634245-256>.
- Yukina MY, Nuralieva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problemy Endokrinologii*. 2017;63(4):245–256. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl2017634245-256>.
- Rayas MS, Salehi M. Non-Diabetic Hypoglycemia. 2024 Jan 27. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corcos E (eds.). *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27099902>.
- Mihai BM, Lăcătușu CM, Arhire LI, Graur M, Scripcariu V, Aniței MG et al. Pathological aspects underlying pancreatogenous hyperinsulinemic hypoglycemia – report of three cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):251–256. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826512>.
- Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H, Vauhkonen I, Halonen T, Hartikainen J et al. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13(2):97–105. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2008.00208.x>.
- Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract*. 2010;16(2):244–248. <https://doi.org/10.4158/EP09260.CR>.
- Цыганкова ОВ, Антипенко АГ, Байрамова СС, Молчанов АБ, Епифанцева ОВ. Архитектоника клинических, гормональных и инструментальных методов диагностики инсулиномы и возможности ее лечения. *Лечащий врач*. 2020;(12):24–29. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.49.55.005>.
- Tsygankova OV, Antipenko AG, Bayramova SS, Molchanova AB, Epifantseva OV. The architectonics of clinical, hormonal and instrumental methods for the diagnosis of insulinoma and the possibility of its treatment. *Lechaschi Vrach*. 2020;(12):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.49.55.005>.
- Bousslama K, Maghrebi H, Bedioui H, Bousslama K. L'insulinome pancréatique: approche diagnostique et modalités thérapeutiques. *J Afr Hepato Gastroenterol*. 2014;8(1):11–15. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12157-014-0505-9>.
- Placzekowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1069–1073. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2031>.
- Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1144–1152. <https://doi.org/10.1056/NEJM199504273321707>.
- Юкина МЮ, Нуралиева НФ, Трошина ЕА, Кузнецов НС, Платонова НМ. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 2). *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(5):346–355. <https://doi.org/10.14341/probl2017635346-355>.
- Yukina MY, Nuralieva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): topical, pathomorphological, and genetic diagnostics and treatment (review, part 2). *Problemy Endokrinologii*. 2017;63(5):346–355. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl2017635346-355>.
- Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, Warchal-Windham ME, Harrison B, Morin R, Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Р. Волкова, Ю.Ш. Халимов

Концепция и дизайн исследования – А.Р. Волкова

Написание текста – А.Р. Волкова, М.Е. Черная

Сбор и обработка материала – Е.Н. Остроухова, А.В. Лискер, Н.А. Мамедова

Обзор литературы – А.Р. Волкова, В.О. Евлоева

Анализ материала – А.Р. Волкова, Е.Н. Остроухова

Редактирование – А.Р. Волкова, М.Е. Черная

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Р. Волкова, Ю.Ш. Халимов

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna R. Volkova, Iurii Sh. Khalimov

Study concept and design – Anna R. Volkova

Text development – Anna R. Volkova, Maria E. Chernaya

Collection and processing of material – Elena N. Ostroukhova, Anna V. Lisker, Nargiz A. Mamedova

Literature review – Anna R. Volkova, Violetta O. Evloeva

Material analysis – Anna R. Volkova, Elena N. Ostroukhova

Editing – Anna R. Volkova, Maria E. Chernaya

Approval of the final version of the article – Anna R. Volkova, Iurii Sh. Khalimov

Информация об авторах:

Волкова Анна Ральфовна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; volkovaa@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный эндокринолог комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, главный эндокринолог Министерства обороны РФ, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; yushkha@gmail.com

Остроухова Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-6542-7959>; elenikos9@gmail.com

Черная Мария Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-6567-6990>; Mashaeatworld@gmail.com

Лискер Анна Владимировна, к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением Научно-клинического центра эндокринологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>; a.lisker@mail.ru

Мамедова Наргиз Али-кызы, врач-эндокринолог эндокринологического отделения Научно-клинического центра эндокринологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0009-0002-2709-3641>; nsz90@mail.ru

Евлоева Виолетта Османовна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения Научно-клинического центра эндокринологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0009-0009-1088-5846>; viole.evloeva@mail.ru

Information about the authors:

Anna R. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Cardiology Courses and Academician G.A. Lang Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; volkovaa@mail.ru

Iurii Sh. Khalimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Chief Endocrinologist of Public Health Committee of the government of St. Petersburg, Chief Endocrinologist of Ministry of Defence of the Russian Federation, Head of Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Cardiology Courses and Academician G.A. Lang Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; yushkha@gmail.com

Elena N. Ostroukhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Cardiology Courses and Academician G.A. Lang Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6542-7959>; elenikos9@gmail.com

Maria E. Chernaya, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology, Cardiology Courses and Academician G.A. Lang Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6567-6990>; Mashaeatworld@gmail.com

Anna V. Lisker, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Endocrinology, Clinical and Research Center for Endocrinology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>; a.lisker@mail.ru

Nargiz A. Mamedova, Endocrinologist, Department of Endocrinology, Clinical and Research Center for Endocrinology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-2709-3641>; nsz90@mail.ru

Violetta O. Evloeva, Endocrinologist, Department of Endocrinology, Clinical and Research Center for Endocrinology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-1088-5846>; viole.evloeva@mail.ru

Потенциал метформина в снижении веса

И.Н. Григорьева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>, grigorieva2024@yandex.ru

Д.Л. Непомнящих², dln_nco@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630090, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

Метформин как уникальный противодиабетический препарат первой линии также может быть эффективным в терапии ожирения и связанных с ним метаболических дисфункций. В метаанализах и многочисленных РКИ у лиц с ожирением, с и без сахарного диабета 2-го типа (СД2) при приеме метформина отмечено снижение веса и жировой массы ($\approx$ на 3 кг), а также липидов крови и адипонектина. Механизмы действия метформина по снижению веса, зависимые и независимые от АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК): усиление митохондриального биогенеза, уменьшение поглощения жирных кислот за счет подавления передачи сигналов трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1)/Smad3, модулирования кишечной микробиоты и регулирования ряда других сигналов – фруктозы-1,6-бисфосфатазы 1 (FBP1), протеинфосфатазы 2 (PP2A), фактора роста фибробластов 21 (FGF21), сиртуина 1 (SIRT1) и мишени рапамицина (mTOR) и др., подавления экспрессии липогенных генов приводят к снижению потребления энергии. Однако существуют противоположные данные о незначительном влиянии метформина на снижение веса, потребление энергии и состав тела – его эффект варьирует в зависимости от пола, возраста, продолжительности лечения, не обязательно сохраняется после прекращения лечения и существенно не влияет на состав тела. Метформин во всем мире и в РФ пока не включен в список препаратов для лечения ожирения. Необходимы комплексные исследования с достаточной мощностью и более длительным сроком лечения для дальнейшей оценки эффективности и безопасности метформина по снижению и контролю увеличения веса.

Ключевые слова: метформин, снижение веса, механизмы развития ожирения, длительный энергетический дисбаланс, препараты для лечения ожирения

Благодарности. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Для цитирования: Григорьева ИН, Непомнящих ДЛ. Потенциал метформина в снижении веса. *Медицинский совет.* 2024;18(23):130–136. <https://doi.org/10.21518/ms2024-530>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The potential of metformin in weight loss

Irina N. Grigor'eva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>, grigorieva2024@yandex.ru

David L. Nepomnyashchikh², dln_nco@mail.ru

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Scientific Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS"; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Metformin, as a unique first-line antidiabetic drug, it may also be effective in the treatment of obesity and related metabolic disorders. In meta-analyses and numerous RCTs in obese persons with and without type 2 diabetes mellitus with metformin, a decrease in weight and fat mass ($\approx$ 3 kg), as well as blood lipids and adiponectin was noted. Mechanisms of metformin action for weight loss, dependent and independent of AMP-activated protein kinase (AMPK): enhancement of mitochondrial biogenesis, reduction of fatty acid uptake, due to suppression of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/Smad3 signaling, modulation of the gut microbiota and regulation of a number of other signals – fructose-1,6-bisphosphatase 1 (FBP1), protein phosphatase 2 (PP2A), fibroblast growth factor 21 (FGF21), sirtuin 1 (SIRT1), target of rapamycin (mTOR), etc., reduction of lipogenic gene expression, which leads to decrease in energy intake. However, there is conflicting evidence that metformin has little effect on weight loss, energy intake, and body composition – its effect varies depending on gender, age, duration of treatment, does not necessarily persist after treatment is stopped, does not significantly affect body composition. Metformin worldwide and in the Russian Federation has not yet been included in list of medications for the treatment of obesity. Comprehensive, adequately powered studies with longer treatment durations are needed to further evaluate the efficacy and safety of metformin for weight loss and weight gain control.

Keywords: metformin, weight loss, mechanisms of obesity development, prolonged energy imbalance, medications for obesity treatment

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the topic of the state task "Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention", 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

ВВЕДЕНИЕ

Жировая ткань является активным эндокринным органом, секретирующим адипокины (главные адипокины – адипонектин и лептин), которые действуют локально и системно [1]. Жировая ткань является основным регулятором накопления жира в организме и играет важную роль в нескольких физиологических функциях, таких как регуляция потребления пищи и массы тела, чувствительность к инсулину, воспаление, коагуляция, функция сосудов и др. [1]. Отложение липидов может происходить за счет поглощения циркулирующих жирных кислот (в большей степени) и липогенеза *de novo* из нелипидных предшественников. В результате липогенеза *de novo* инсулин индуцирует поглощение глюкозы адипоцитами, которая затем превращается ацетил-КоА-карбоксилазой (АСС) в малонил-КоА, что приводит к синтезу жирных кислот, в то же время инсулин ингибирует транслокацию жирных кислот в митохондрии и, следовательно, бета-окисление [1].

К ожирению приводит длительный энергетический дисбаланс, при котором потребление энергии превышает расход энергии. Ожирение является многофакторным заболеванием, которое характеризуется локальным и системным хроническим слабовыраженным воспалительным процессом, вызывающим метаболические нарушения и дисфункцию адипоцитов [1]. Рост заболеваемости ожирением, а также связанных с ним осложнений, ложится тяжелым бременем на систему общественного здравоохранения, особенно в развивающихся странах. По оценкам ВОЗ, более 1,9 млрд взрослых имеют избыточный вес, причем более 650 млн из них классифицируются как страдающие ожирением¹. К 2030 г., по прогнозам, примерно 1,12 млрд человек во всем мире будут страдать ожирением [2]. Распространенность ожирения в мире, по оценкам ВОЗ, почти утроилась с 1975 г.: в 2016 г. около 39% взрослого населения мира имели избыточный вес, а 13% страдали ожирением [3]. Около 2,8 млн смертей ежегодно являются следствием избыточного веса и состояний, связанных с ожирением, таких как атеросклероз, сахарный диабет (СД), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и т. д. [3].

В зависимости от степени ожирения увеличивается вероятность неблагоприятных исходов: по сравнению с нормальным весом у лиц с индексом массы тела (ИМТ) 30–34,9 кг/м² коэффициент риска общей смертности повышен более чем на 40%, а при ИМТ > 40 кг/м² этот показатель увеличивается до 100% [4]. Типичные физические упражнения и диета, основанные на учете калорий, не смогли снизить распространенность нездорового ожирения [5]. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний: дислипидемии, СД 2-го типа (СД2),

ЖКБ, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, острого и хронического панкреатита [6], злокачественных опухолей отдельных локализаций (например, увеличение ИМТ на 1 кг/м² повышает риск смертности от рака поджелудочной железы (РПЖ) на 10%, однако шанс наличия РПЖ не всегда связан с ожирением [7]) и т. д.

С 1900-х годов было разработано около 27 препаратов против ожирения для модулирования потребления или расхода энергии путем воздействия на различные проводящие пути в центральной нервной системе или периферических органах; метформин также способен влиять на снижение веса [8].

МЕТФОРМИН В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В традиционной медицине растение *Galega officinalis* (козья рута), содержащее гуанидин, использовали для лечения жажды и мочевых симптомов у больных СД на протяжении нескольких веков, из него первоначально был получен метформин [9]. Метформин (N,N-диметилбигуанид) был впервые синтезирован в 1922 г., но его затмил инсулин, появившийся почти одновременно. Только в 1957 г. метформин был представлен миру французским врачом Жаном Стерном в качестве антигипергликемического средства, а в 2003 г. ВОЗ внесла его в список основных лекарств от СД [10]. Метформин широко используется как уникальный противодиабетический препарат первой линии – ежегодно во всем мире этот препарат получают более 150 млн пациентов с СД2 [11]. В Российской Федерации большинство больных СД2 используют метформин: доля таких пациентов возросла с 49,4% в 2014 г. до 66,3% – в 2018 г. [12].

Основной клинический эффект метформина, т. е. снижение уровня глюкозы и липидов в сыворотке крови, обусловлен уменьшением печеночного глюконеогенеза, гликогенолиза и всасывания глюкозы в кишечнике [12]. Метформин также повышает чувствительность к инсулину периферических тканей, таких как мышцы и адипоциты, что приводит к увеличению периферического захвата глюкозы [12]. Так, при лечении пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² в амбулаторных условиях в течение 6 мес. средняя потеря веса в группе пациентов, принимавших метформин, составила 5,8 ± 7,0 кг (5,6 ± 6,5%), контрольная группа пациентов, не получавших лечения, прибавила в среднем 0,8 ± 3,5 кг (0,8 ± 3,7%). Причем пациенты с тяжелой инсулинорезистентностью потеряли значительно больше веса тела по сравнению с чувствительными к инсулину пациентами [13].

Показано, что в дополнение к усилению гликемического контроля метформин оказывает широкий спектр положительных pleiotropic эффектов. Метформин уменьшает эндотелиальную дисфункцию, благоприятно влияет на ССЗ [14], обладает противовоспалительными свойствами,

¹ World Health Organization. Obesity and overweight. 2021. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

в частности при остеоартрите [9], защищает от снижения когнитивных функций [15], обладает противоопухолевыми свойствами, может продлить продолжительность жизни [16], улучшает чувствительность к инсулину при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [17, 18] и даже проявляет антибактериальные, антивирусные и противовоспалительные свойства [11]. Например, для достижения лучшего лечебного эффекта при монотерапии метформином пациентам с СПКЯ необходимо принимать метформин в дозе 1000 мг/день в течение как минимум 25,5 нед. [19].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

Накопленные данные свидетельствуют о том, что метформин также потенциально может иметь значение в терапии ожирения и связанных с ним метаболических дисфункций. В метаанализе, включавшем 6 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) ($n = 1\,541$ человека), показана разница в снижении массы тела ($-2,23$ кг), уровней общего холестерина ($-0,184$ ммоль/л) и холестерина ЛНП ($-0,182$ ммоль/л) среди лиц, получавших метформин, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$ во всех случаях) [20]. В 1995 г. в двойном слепом РКИ, включавшем 632 пациента с СД2, на фоне приема метформина отмечено снижение веса в среднем на 3,8 кг [21], в другой работе также продемонстрировано, что метформин способствует снижению веса (≈ 3 кг), преимущественно с участием жировой ткани: 88% потери веса составило уменьшение жировой массы тела [22]. У пациентов с впервые диагностированным СД2 через 6 мес. лечения метформин обнаружили значимое снижение процента жира в организме ($-4,45\%$) и жировой массы тела ($-3,51$ кг), а также общего холестерина, триглицеридов и адипонектина в сыворотке крови [23]. В долгосрочном исследовании пациенты с СД2, получавшие метформин, потеряли в весе 2,7 кг за 4-летний период [24]. Крупнейшее РКИ, показывающее преимущества метформина в отношении снижения веса (исследование по предотвращению диабета – Diabetes Prevention Study – DPP, 1996–2013 гг.) показало, что среди участников, принимавших метформин, снизились масса тела и окружность талии по сравнению с плацебо в первые 3 года, и в течение последующих 10 лет наблюдения снижение веса отмечали в группе метформина чаще, чем в группе плацебо [25]. При этом потеря массы тела на фоне метформина оказалась специфичной для жировых отложений по сравнению с мышечной массой тела [25]. При длительном наблюдении за участниками DPP (DPP Outcomes Study – DPPOS), с 2002 по 2013 г., после завершения фазы маскированного лечения средняя потеря массы тела по отношению к исходному уровню, которая сохранялась в период с 6 по 15 лет, составила 6,2% в группе метформина, 3,7% – в группе изменения образа жизни и 2,8% – в группе плацебо [26]. Показано, что и у лиц, не страдающих диабетом, метформин оказывает слабое, но положительное влияние на снижение веса [27]. Снижение веса и жировой массы на фоне метформина подтверждено и в эксперименте на мышах [28].

Бурая жировая ткань (бурые адипоциты играют первостепенную роль в контроле веса, регулировании энергетического баланса и улучшении метаболизма глюкозы и липидов, их активация предотвращает ожирение и СД2) является адъювантной тканью-мишенью для метформина: он может существенно повышать метаболическую активность бурой жировой ткани [29, 30]. Под действием разобщающего белка типа 1 (uncoupling protein 1 – Ucp1) бурая жировая ткань способна рассеивать химически связанную энергию в виде тепла: это процесс, известный как термогенез [29, 31]. В эксперименте на мышах показано, что метформин оказывает свое действие против ожирения с помощью многочисленных механизмов [29]. Метформин приводил к увеличению массы бурой жировой ткани у мышей, связанной с более высокой пролиферацией адипоцитов (повышение экспрессии факторов: $\beta 1$ -адренергический рецептор, ядерный антиген пролиферирующих клеток – proliferating cell nuclear antigen, PcnA; фактор роста эндотелия сосудов – vascular endothelial growth factor, Vegf) и их дифференцировкой (увеличение содержания PR-домена, содержащего 16-PR – domain containing 16, костного морфогенетического белка 7 – bone morphogenetic protein 7), отчасти за счет активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) [29]. Метформин усиливает термогенные маркеры в бурой жировой ткани (рост уровней маркеров: Ucp1, рецептор, активирующий пролифератор пероксисом гамма-коактиватор-1 альфа – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha, Pgc1) посредством адренергических стимулов и фактора роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor 21 – Fgf21) [29]. Метформин может улучшать биогенез митохондрий в бурой жировой ткани (повышение уровней ядерного респираторного фактора 1 – nuclear respiratory factor 1 – Nrf1, митохондриального транскрипционного фактора – mitochondrial transcription factor A – Tfam), усиливать липолиз (увеличение уровней перилипина, жировой триглицеридлипазы, гормон-чувствительной липазы) и поглощение жирных кислот (повышение показателей липопротеинлипазы, кластера дифференцировки 36 – cluster of differentiation 36 – CD36, белка адипоцитов 2 – adipocyte protein 2 – Ap2) [29]. Метформин воздействует на AMPK, которая фосфорилирует АСС, ингибирует синтез жира и вместо этого способствует окислению жира, тем самым уменьшая запасы липидов в печени [30].

Ингибирующий эффект комбинации метформина и берберина на липогенез *de novo* может быть опосредован подавлением экспрессии липогенных генов [32, 33]. Метформин, активируя пути передачи сигналов AMPK, ингибирует накопление липидов, слияние и рост липидных капель за счет ингибирования экспрессии не только перилипина-1, но и DFFA-подобного эффектора с (death-inducing DFFA-like effector c, Cidec), и *ras*-родственного белка 8a (*ras*-related protein 8a, Rab8a) в культурах стволовых клеток, полученных из жировой ткани крыс [34]. Лечение более поздних стадий СД2 включает инсулин, который способствует развитию ожирения как из-за его анаболического эффекта на накопление липидов, так и из-за компенсаторного приема пищи для предотвращения

эпизодов гипогликемии [35], а метформин снижает прибавку в весе за счет снижения потребления энергии ($+3,8 \pm 0,8$ и $+7,5 \pm 1,6$ кг, $p < 0,05$, при лечении «инсулин + метформин» и только инсулин соответственно) [36]. В обзоре результатов 17 РКИ из Кокрейновского реестра исследований шизофрении показано, что метформин может быть эффективен у лиц с шизофренией в предотвращении увеличения веса, вызванного антипсихотиками, (РС – $4,03$ кг, 95% ДИ от $-5,78$ до $-2,28$) и увеличения ИМТ (РС $-1,63$ кг/м², 95% ДИ от $-2,96$ до $-0,29$) [37].

Метформин способен уменьшить фиброз метаболически нерегулируемой белой жировой ткани, что улучшает пластичность адипоцитов за счет подавления передачи сигналов трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)/Smad3. Это приводит к повышению системной чувствительности к инсулину, т. е. применение метформина может обеспечить потенциальный терапевтический подход для борьбы с хронически неконтролируемым увеличением жировой ткани при ожирении [38].

Метформин оказывает свое действие с помощью не только АМРК-зависимого механизма, но и включает несколько АМРК-независимых механизмов, таких как восстановление окислительно-восстановительного баланса, влияние на функцию митохондрий, модулирование кишечного микробиома и регулирование ряда других сигналов – фруктозы-1,6-бисфосфатазы 1 (FBP1), протеинфосфатазы 2 (PP2A), FGF21, сиртуина 1 (SIRT1) и мишени рапамицина (mTOR) [39].

На основе изучения многочисленных механизмов действия метформина, исследователи пришли к выводу, что, влияя на функцию митохондрий, активируя PP2A, высвобождая ключевой метаболический гормон FGF21, в дополнение к борьбе с ожирением, метформин также полезен и в уменьшении частоты сердечно-сосудистых событий [40]. FGF21 снижает массу тела за счет увеличения расхода энергии через центральные и периферические механизмы, в частности FGF21 способен улучшать резистентность к инсулину и лептину, усиливать окисление жиров и подавлять липогенез *de novo* в печени [41], подавлять дифференцировку адипоцитов [42], а также улучшать липолиз в белой жировой ткани для предотвращения накопления жира [43]. Причем метформин подавляет дифференцировку адипоцитов за счет увеличения экспрессии FGF21 в печени и белых адипоцитах независимым от АМРК способом [42, 43]. Механизм благотворного действия метформина также можно объяснить его стимуляцией синтеза циклического простагландинфосфата [10]. Метформин увеличивает уровни фактора роста/дифференцировки 15 (growth/differentiation factor 15, GDF15) в плазме для регулирования энергетического баланса через GDF15-зависимую АР-ось почек (area postrema, AP) [44].

Многие исследования показали, что у людей ожирение связано с повышенным соотношением типов *Firmicutes/Bacteroidetes* по сравнению с худощавыми или с людьми с «метаболически здоровым ожирением», даже предлагается расценивать соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* как возможный биомаркер ожирения [3]. На уровне типа соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* имело тенденцию

к снижению после терапии гемиглиптином-метформином без гипогликемии или увеличения веса [45]. Метформин модулирует кишечную микробиоту у людей, что увеличивает содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в фекалиях и в циркуляции и повышает количество бактерий, продуцирующих КЦЖК [46]. КЦЖК, как важный регулятор многочисленных функций всего организма, играют ключевую роль в метаболизме жировой ткани и могут быть потенциальными мишенями для лечения ожирения [47]. Метформин также может влиять на аппетит: он увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY, которые являются стимулирующим потерю веса инкретином и аноректическим гормоном соответственно [21].

Однако существуют данные о незначительных эффектах метформина на снижение веса, потребление энергии и состав тела.

Систематический обзор [48] выявил, что существует недостаточно доказательств использования метформина для лечения взрослых с избыточной массой тела или с ожирением, у которых нет СД2 или СПКЯ, поскольку только в двух РКИ [49, 50] из 9 проанализированных исследований обнаружено небольшое снижение веса. Второй систематический обзор выявил, что метформин привел к небольшой потере веса, меньшей, чем орлистат [51]. Британское проспективное исследование диабета (UKPDS), проведенное в 1998 г., показало нейтральный по весу статус метформина при СД2 [52].

В плацебо-контролируемом РКИ хотя и подтвердили связанное с метформином предотвращение увеличения веса у пациентов с СД2, получающих инсулин ($+4,9$ против $+1,1$ кг, $p \leq 0,001$, на фоне инсулина или «инсулин + метформин» соответственно), но не показали значительного снижения потребления энергии в качестве объяснения разницы в прибавке массы тела между группами [53].

Несмотря на то что в нескольких исследованиях, в т. ч. в систематическом обзоре [16], приведены существенные доказательства, подтверждающие пользу метформина для снижения веса у взрослых пациентов с СД2 [54, 55], у детей и подростков с ожирением (4–19 лет) [56, 57], с раком простаты [58], при ССЗ [59], с СПКЯ [17, 18] автор обзора [16] считает, что метформин действует «избирательно», и его влияние на ожирение, рак и продолжительность жизни варьирует в зависимости от пола [60], возраста [61] и других факторов, например продолжительности лечения [17, 61, 62]. Так, в двойном слепом РКИ у детей 6–12 лет, ранее принимавших плацебо, а в течение 6-месячной открытой фазы получавших метформин, снизились жировая масса и показатель ИМТ, а у тех детей, кто постоянно получал метформин, не наблюдалось существенного изменения показателя ИМТ [61]. Большая часть потери веса при приеме метформина происходит в первые шесть месяцев лечения, имеет тенденцию замедляться и не обязательно сохраняется после прекращения лечения [63]. В многоцентровом РКИ через 6 мес. на фоне метформина ИМТ снизился, но через 18 мес. ИМТ вернулся к исходному уровню [64]. В другой работе показано, что эффекты метформина по снижению веса, ИМТ и окружности талии не являются устойчивыми и обычно исчезают через

1–2 года [62]. В многоцентровом двойном слепом РКИ 48-недельное лечение подростков с ожирением в возрасте 13–18 лет метформином (2000 мг/сут) снижало ИМТ на 0,9 кг/м², и хотя эта разница сохранялась в течение 12–24 нед. после прекращения лечения, но не отмечено никакого существенного влияния метформина на состав тела, абдоминальный жир или показатели инсулина [57].

Из-за умеренного и непостоянного эффекта потери веса FDA не одобрило метформин в качестве средства для снижения веса. Практическое руководство эндокринного общества 2015 г. по фармакологическому лечению ожирения не рекомендует использовать метформин в качестве монотерапии для пациентов с ожирением без метаболических осложнений, таких как диабет [65]. В рекомендациях AACE/ACE 2016 г. по лечению ожирения рекомендуется использовать метформин у пациентов с ожирением с признаками преддиабета или непереносимости инсулина, которые не реагируют на лекарства для изменения образа жизни или другие препараты против ожирения [66]. Текущее использование метформина в качестве средства исключительно для снижения веса остается не по прямому назначению, но часто используется у пациентов с высоким риском метаболических осложнений и у тех, кто не переносит другие вмешательства [35]. По официальной инструкции к зарегистрированным в РФ препаратам метформина показанием к применению является «СД2, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или инсулином; у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином. Профилактика СД2 у пациентов с преддиабетом с дополнительными факторами риска развития СД2, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля»².

В руководстве по клинической практике Эндокринного общества по фармакологическому лечению ожирения от 2015 г., на которое ссылаются рекомендации AACE/ACE, рассматривается орлистат, фентермин-топирамат, налтрексон-бупропион, лираглутид и лоркасерин [65–67]. Однако в 2020 г. лоркасерин был изъят из продажи из-за обнаруженных побочных эффектов [67].

Более высокая физическая активность связана со снижением риска ожирения, гиперинсулинемии и СД2, артериальной гипертензии, гиперлипидемии [68]. Управление

по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило инъекции семаглутида в дозе 2,4 мг подкожно один раз в неделю именно в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности для постоянного контроля веса у пациентов с ИМТ не менее 27 кг/м² (одобрено в июне 2021 г.)³. Шестой препарат, сетмеланотид, показан только пациентам с одним из трех редких генетических нарушений (POMC – мутации в сигнальном пептиде метаболитического прогормона проопиомеланокортина, дефиците proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 – PCSK1 или дефиците рецептора лептина – LEPR), подтвержденных генетическим тестированием, или пациентам с синдромом Барде – Бидля [67]. В настоящее время в США доступны четыре препарата для краткосрочного снижения веса: фентермин, бензфетамин, диэтилпропион и фенди-метразин [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание многообещающие результаты исследований метформина у лиц с ожирением, необходимо планировать новые исследования с достаточной мощностью и более длительными сроками лечения, которые будут учитывать дополнительные факторы, например полиморфизмы генов, связанных с накоплением жира в печени и других органах, в частности аполипопротеина Е [69], а также, возможно, придется сочетать фармакотерапию с сопутствующими вмешательствами [62], чтобы собрать данные, необходимые для решения вопроса о долгосрочном влиянии метформина на массу тела и метаболическое здоровье. Например, предлагается мобильное вмешательство с помощью цифровой программы по изменению поведения, способствующему укреплению здоровья, связанному с управлением весом, т. е. с потерей веса и удержанием сниженного веса [70].

Только целостный здоровый образ жизни, психологические, гормональные и фармакологические вмешательства могут предотвратить появление и прогрессирование метаболически нездорового ожирения.



Поступила / Received 30.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2024

Принята в печать / Accepted 12.10.2024

³ FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014. FDA. June 4, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>.

² https://medi.ru/instrukciya/metformin_1778.

Список литературы / References

1. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2637418. <https://doi.org/10.1155/2018/2637418>.
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32(9):1431–1437. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>.
3. Grigor'eva IN. Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. *J Pers Med*. 2020;11(1):13. <https://doi.org/10.3390/jpm11010013>.
4. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000367>.
5. Mathis BJ, Tanaka K, Hiramatsu Y. Metabolically Healthy Obesity: Are Interventions Useful? *Curr Obes Rep*. 2023;12(1):36–60. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00494-4>.
6. Григорьева ИН, Ефимова ОВ, Суворова ТС. Частота ожирения у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(2):171–178. <https://doi.org/10.14341/omet12329>.
Grigor'eva IN, Efimova OV, Suvorova TS. The frequency of obesity in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(2):171–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12329>.
7. Григорьева ИН, Ефимова ОВ, Тов НЛ, Суворова ТС, Непомнящих ДЛ. Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым

- или обострением хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):49–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>.
- Grigor'eva IN, Efimova OV, Tov NL, Suvorova TS, Nepomnyashchikh DL. Metabolic Risk Factors and Their Impact on Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer, Acute or Exacerbated Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):49–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>.
8. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papatheanasou AE, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2019;92:170–192. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.010>.
 9. He M, Lu B, Opoku M, Zhang L, Xie W, Jin H et al. Metformin Prevents or Delays the Development and Progression of Osteoarthritis: New Insight and Mechanism of Action. *Cells*. 2022;11(19):3012. <https://doi.org/10.3390/cells11193012>.
 10. Wasner HK. Metformin's Mechanism of Action Is Stimulation of the Biosynthesis of the Natural Cyclic AMP Antagonist Prostaglandin synthase Cyclic Phosphate (Cyclic PIP). *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2200. <https://doi.org/10.3390/ijms23042200>.
 11. Triggie CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*. 2022;133:155223. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>.
 12. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Исаков МА, Железнякова АВ. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(25):4–61. <https://doi.org/10.14341/DM12208>. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
 13. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(1):27–31. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327734>.
 14. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Rinaldi L, Coviello F et al. Effects of metformin in heart failure: From pathophysiological rationale to clinical evidence. *Biomolecules*. 2021;11(12):1834. <https://doi.org/10.3390/biom11121834>.
 15. Mudgal J, Nampoothiri M, Basu Mallik S, Kinra M, Hall S, Grant G et al. Possible involvement of metformin in downregulation of neuroinflammation and associated behavioural changes. *Inflammopharmacology*. 2019;27(5):941–948. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00638-w>.
 16. Berstein LM. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. *Aging (Albany NY)*. 2012;4(5):320–329. <https://doi.org/10.18632/aging.100455>.
 17. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):57–68. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn043>.
 18. Bruno RV, de Avila MA, Neves FB, Nardi AE, Crespo CM, Sobrinho AT. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertil Steril*. 2007;88(2):510–512. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.133>.
 19. Chen X, He S, Wang D. Effects of metformin on body weight in polycystic ovary syndrome patients: model-based meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(1):121–130. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1863788>.
 20. Solymár M, Ivic I, Póto L, Hegyi P, Garami A, Hartmann P et al. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0207947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207947>.
 21. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541–549. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508133330902>.
 22. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(9):550–554. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508133330903>.
 23. Wang H, Ni Y, Yang S, Li H, Li X, Feng B. The effects of gliclazide, metformin, and acarbose on body composition in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013;75:88–92. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2013.10.002>.
 24. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427–2443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>.
 25. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):731–737. <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>.
 26. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, Knowler WC, Dabelea D, Boyko EJ et al. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(10):682–690. <https://doi.org/10.7326/M18-1605>.
 27. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:191. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>.
 28. Zhao XY, Liu Y, Zhang X, Zhao BC, Burley G, Yang ZC et al. The combined effect of metformin and mirabegron on diet-induced obesity. *MedComm (2020)*. 2023;4(2):e207. <https://doi.org/10.1002/mco2.207>.
 29. Karise I, Bargut TC, Del Sol M, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Metformin enhances mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipocytes of mice. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:1156–1165. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.021>.
 30. Desjardins EM, Steinberg GR. Emerging Role of AMPK in Brown and Beige Adipose Tissue (BAT): Implications for Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):80. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1049-6>.
 31. Breining P, Jensen JB, Sundelin EI, Gormsen LC, Jakobsen S, Busk M et al. Metformin targets brown adipose tissue in vivo and reduces oxygen consumption in vitro. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2264–2273. <https://doi.org/10.1111/dom.13362>.
 32. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
 33. Babaei Khorzoughi R, Namvarjah F, Teimouri M, Hosseini H, Meshkani R. In-vitro Synergistic Effect of Metformin and Berberine on High Glucose-induced Lipogenesis. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(4):1921–1930. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.15085.12867>.
 34. Yang L, Jia X, Fang D, Cheng Y, Zhai Z, Deng W et al. Metformin Inhibits Lipid Droplets Fusion and Growth via Reduction in Cidec and Its Regulatory Factors in Rat Adipose-Derived Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5986. <https://doi.org/10.3390/ijms23115986>.
 35. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):156–164. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>.
 36. Mäkimattila S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42(4):406–412. <https://doi.org/10.1007/s001250051172>.
 37. Agarwal SM, Stogios N, Ahsan ZA, Lockwood JT, Duncan MJ, Takeuchi H et al. Pharmacological interventions for prevention of weight gain in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;10(10):CD013337. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013337.pub2>.
 38. Luo T, Nocon A, Fry J, Sherban A, Rui X, Jiang B et al. AMPK Activation by Metformin Suppresses Abnormal Extracellular Matrix Remodeling in Adipose Tissue and Ameliorates Insulin Resistance in Obesity. *Diabetes*. 2016;65(8):2295–2310. <https://doi.org/10.2337/db15-1122>.
 39. Du Y, Zhu Y, Zhou YX, Ding J, Liu JY. Metformin in therapeutic applications in human diseases: its mechanism of action and clinical study. *Mol Biomed*. 2022;3(1):41. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00108-w>.
 40. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001;24(3):489–494. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.489>.
 41. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008;149(12):6018–6027. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0816>.
 42. Mottillo EP, Desjardins EM, Fritzen AM, Zou VZ, Crane JD, Yabut JM et al. FGF21 does not require adipocyte AMP-activated protein kinase (AMPK) or the phosphorylation of acetyl-CoA carboxylase (ACC) to mediate improvements in whole-body glucose homeostasis. *Mol Metab*. 2017;6(6):471–481. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.04.001>.
 43. Kim EK, Lee SH, Jhun JY, Byun JK, Jeong JH, Lee SY et al. Metformin Prevents Fatty Liver and Improves Balance of White/Brown Adipose in an Obesity Mouse Model by Inducing FGF21. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5813030. <https://doi.org/10.1155/2016/5813030>.
 44. Zhang SY, Bruce K, Danaei Z, Li RJW, Barros DR, Kuah R et al. Metformin triggers a kidney GDF15-dependent area postrema axis to regulate food intake and body weight. *Cell Metab*. 2023;35(5):875–886.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.03.014>.
 45. Lim S, Sohn M, Florez JC, Nauck MA, Ahn J. Effects of Initial Combinations of Gemigliptin Plus Metformin Compared with Glimepiride Plus Metformin on Gut Microbiota and Glucose Regulation in Obese Patients with Type 2 Diabetes: The INTESTINE Study. *Nutrients*. 2023;15(1):248. <https://doi.org/10.3390/nu15010248>.
 46. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>.
 47. You H, Tan Y, Yu D, Qiu S, Bai Y, He J et al. The Therapeutic Effect of SCFA-Mediated Regulation of the Intestinal Environment on Obesity. *Front Nutr*. 2022;9:886902. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.886902>.
 48. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, Wilson SA. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2005;3(5):457–461. <https://doi.org/10.1370/afm.343>.
 49. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, André P, Isnard F et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care*. 1996;19(9):920–926. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.9.920>.
 50. Paolisso G, Amato L, Eccellente R, Gambardella A, Tagliamonte MR, Varricchio G et al. Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(6):441–446. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00304.x>.
 51. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review

- for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):434–447. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00006>.
52. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854–865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
 53. Out M, Miedema I, Jager-Wittenaar H, van der Schans C, Krijnen W, Leher P et al. Metformin-associated prevention of weight gain in insulin-treated type 2 diabetic patients cannot be explained by decreased energy intake: A post hoc analysis of a randomized placebo-controlled 4.3-year trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):219–223. <https://doi.org/10.1111/dom.13054>.
 54. Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K, Caputo S, Damci T, Liebl A, Ross SA. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3337–3353. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1074>.
 55. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med.* 2008;121(2):149–157.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.09.016>.
 56. Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, Henderson M, Platt RW, Filion KB. Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2021;147(3):e20201610. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1610>.
 57. Wilson DM, Abrams SH, Aye T, Lee PD, Lenders C, Lustig RH et al. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(2):116–123. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.264>.
 58. Nobes JP, Langley SE, Klopner T, Russell-Jones D, Laing RW. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int.* 2012;109(10):1495–1502. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10555.x>.
 59. Després JP. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2003;29(4):653–661. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(03\)72788-8](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(03)72788-8).
 60. Blagosklonny MV. Metformin and sex: Why suppression of aging may be harmful to young male mice. *Aging (Albany NY).* 2010;2(12):897–899. <https://doi.org/10.18632/aging.100264>.
 61. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, McDuffie JR, Kozlosky M, Sebring NG et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes.* 2011;60(2):477–485. <https://doi.org/10.2337/db10-1185>.
 62. Alfaraidi H, Samaan MC. Metformin therapy in pediatric type 2 diabetes mellitus and its comorbidities: A review. *Front Endocrinol.* 2023;13:1072879. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1072879>.
 63. Lentferink YE, van der Aa MP, van Mill EGAH, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Long-term metformin treatment in adolescents with obesity and insulin resistance, results of an open label extension study. *Nutr Diabetes.* 2018;8(1):47. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0057-6>.
 64. van der Aa MP, Elst MA, van de Garde EM, van Mil EG, Knibbe CA, van der Vorst MM. Long-term treatment with metformin in obese, insulin-resistant adolescents: results of a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Nutr Diabetes.* 2016;6(8):e228. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.37>.
 65. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342–362. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>.
 66. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(1):1–203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>.
 67. Cornier MA. A review of current guidelines for the treatment of obesity. *Am J Manag Care.* 2022;28(15 Suppl.):S288–S296. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2022.89292>.
 68. Григорьева ИН, Нотова ТЕ, Романова ТИ. Физическая активность и желчнокаменная болезнь. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>.
 - Grigoreva IN, Notova TE, Romanova TI. Physical Activity and Gallstone Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(1):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>.
 69. Григорьева ИН, Нотова ТЕ. Полиморфизм гена апополипротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз.* 2023;19(1):47–56. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56>.
 - Grigoreva IN, Notova TE. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerosis.* 2023;19(1):47–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56>.
 70. Behr H, Earl S, Ho AS, Lee J, Mitchell ES, McCallum M et al. Changes in Health-Promoting Behaviors and Their Association with Weight Loss, Retention, and Engagement on a Digital Program: Prospective Study. *Nutrients.* 2022;14(22):4812. <https://doi.org/10.3390/nu14224812>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Григорьева

Написание текста – И.Н. Григорьева, Д.Л. Непомнящих

Обзор литературы – И.Н. Григорьева, Д.Л. Непомнящих

Анализ материала – И.Н. Григорьева

Редактирование – И.Н. Григорьева

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Григорьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Grigoreva

Text development – Irina N. Grigoreva, David L. Nepomnyashchikh

Literature review – Irina N. Grigoreva, David L. Nepomnyashchikh

Material analysis – Irina N. Grigoreva

Editing – Irina N. Grigoreva

Approval of the final version of the article – Irina N. Grigoreva

Информация об авторах:

Григорьева Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, профессор отдела образования, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; Scopus Author ID: 7004630757; Researcher ID: JGE-0324-2023; grigorieva2024@yandex.ru

Непомнящих Давид Львович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; dln_nco@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Grigoreva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Officer, Head of the Group of Biochemical Research in Gastroenterology, Professor of the Department of Education, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS"; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; grigorieva2024@yandex.ru
David L. Nepomnyashchikh, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; dln_nco@mail.ru

Тиоредоксинвзаимодействующий белок TXNIP как перспективный диагностический маркер метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

А.Р. Мелтонян¹, <https://orcid.org/0000-0002-5149-4667>, a.r.meltonyan@yandex.ru

М.Ю. Лаевская¹, <https://orcid.org/0000-0003-0837-8385>, maria_laye@inbox.ru

Ю.Н. Савченков², <https://orcid.org/0000-0002-8258-522X>, yura_savchenkov@mail.ru

А.Ю. Бабенко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России; 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

Резюме

Введение. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – широко распространенное заболевание, имеющее патогенетическую взаимосвязь с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Цель. Определить значения белка TXNIP у пациентов с МАЗБП и СД2, находящихся на монотерапии метформином, сопоставить полученные значения с результатами МРТ печени у данной группы пациентов, а также определить изменения уровней тиоредоксинвзаимодействующего белка (TXNIP) через 6 мес. от начала терапии агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2).

Материалы и методы. В исследование были включены 49 пациентов с СД2 и МАЗБП в возрасте 55 ± 8 лет (34 женщины и 15 мужчин), наблюдавшихся в амбулаторно-поликлиническом отделении НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) с января 2023 г. по март 2024 г., которые имели ИМТ $25-40 \text{ кг/м}^2$, а также уровень гликированного гемоглобина не более 9,5%.

Результаты. Исследование показало, что уровень белка TXNIP в сыворотке коррелировал с результатами оценки выраженности МАЗБП по данным МРТ печени, а также значимо снижался на фоне применения сахароснижающей терапии арГПП-1 и иНГЛТ-2.

Выводы. Полученные нами данные корреляции свидетельствуют о возможном применении белка TXNIP в качестве перспективного диагностического маркера у пациентов с МАЗБП и СД2 как на этапе диагностики, так и при анализе результатов проводимой терапии.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография печени, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, сахароснижающая терапия, прогностические маркеры

Для цитирования: Мелтонян АР, Лаевская МЮ, Савченков ЮН, Бабенко АЮ. Тиоредоксинвзаимодействующий белок TXNIP как перспективный диагностический маркер метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(23):137–143. <https://doi.org/10.21518/ms2024-532>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thioredoxin-interacting protein TXNIP as a promising diagnostic marker for metabolic-associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes

Asia R. Meltonian¹, <https://orcid.org/0000-0002-5149-4667>, a.r.meltonyan@yandex.ru

Maria Yu. Laevskaya¹, <https://orcid.org/0000-0003-0837-8385>, maria_laye@inbox.ru

Yury N. Savchenkov², <https://orcid.org/0000-0002-8258-522X>, yura_savchenkov@mail.ru

Alina Yu. Babenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Burnasyan Federal Medical Research Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

Abstract

Introduction. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is a common disease that has a pathogenesis-based relationship with type 2 diabetes (T2D).

Aim. To determine the levels of TXNIP protein in patients with MAFLD and T2D who were on metformin monotherapy, to compare these levels with the findings of MRI of the liver, and to assess changes in TXNIP protein levels six months after starting treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors.

Materials and methods. The study included 49 patients (34 female and 15 male) with T2D and MAFLD, aged 55 ± 8 years, who were followed up at the outpatient clinic of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg) from January 2023 to March 2024. The eligibility criteria included BMI values of $25-40 \text{ kg/m}^2$ and a glycated hemoglobin level not exceeding 9.5%.

Results. The study showed that serum TXNIP protein levels were positively correlated with the severity of MAFLD assessed based on MRI findings. Furthermore, TXNIP levels significantly decreased as a result of therapy with GLP-1RAs and SGLT-2 inhibitors.

Conclusion. These correlation data suggest that the TXNIP level could be used as a promising diagnostic marker in patients with MAFLD and T2D, both at the stage of diagnostic evaluation and when considering the outcomes of ongoing therapy.

Keywords: magnetic resonance imaging of the liver, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, glucose-lowering therapy, prognostic markers

For citation: Meltonian AR, Laevskaya MYu, Savchenkov YuN, Babenko AYU. Thioredoxin-interacting protein TXNIP as a promising diagnostic marker for metabolic-associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(23):137–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-532>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП) диагностируют у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) во взрослой популяции в среднем в 25% случаев по всему миру [1, 2].

Патогенез развития и прогрессирования МАЗБП у пациентов с СД2 является многофакторным, в его основе лежат развитие инсулинорезистентности, липотоксичности, активация врожденного иммунитета и воспаления через систему цитокинов и адипокинов, а также продуктов свободно-радикальных реакций [3, 4]. МАЗБП и СД2 в настоящее время рассматриваются как взаимоотягощающие заболевания, диагностика и лечение которых должны быть однонаправленными [5]. В этой связи актуальным является поиск новых неинвазивных диагностических и прогностических маркеров, которые позволят оценивать течение указанных коморбидных заболеваний в динамике [6]. Рядом исследователей была показана роль белка TXNIP в развитии воспаления и окислительного стресса, в т. ч. при заболеваниях печени. Так, Yu Zhang et al. в 2021 г. изучили роль TXNIP как фактора формирования гепатоцеллюлярного рака и показали, что повышенные уровни белка TXNIP ингибируют белок CHOP (CAAT/enhancer-binding protein homologous protein) – основной транскрипционный фактор, задействованный в регуляции стресс-индуцированного апоптоза, воспаления и фиброза при НАСГ [7–9]. Формирующееся хроническое воспаление, ассоциированное с ожирением, поддерживается за счет NOD-подобного рецептора (NLRP3) – инфламмасомы, активатором которого также является TXNIP [10, 11]. Другие исследователи установили, что концентрация белка TXNIP была повышена как в экспериментах на лабораторных животных, так и при изучении биоптатов печени у людей, что позволяет рассматривать его как новый потенциальный маркер МАЗБП, в т. ч. на стадии НАСГ у пациентов с СД2 [12].

Кроме того, интерес представляет изучение динамики значений TXNIP у пациентов с МАЗБП в процессе трансформации стеатоза в стеатогепатит и возможность использования данного белка как предиктивного маркера.

Современные классы антидиабетических препаратов (АДП), такие как ингибиторы натрий-глюкозного

котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1), обладают выраженными противовоспалительными свойствами, что позволяет ожидать положительных эффектов на течение МАЗБП. Для группы арГПП-1 характерен и значительный вес-снижающий потенциал, а для иНГЛТ-2 – антифиброзный, что позволяет рассматривать возможность персонифицированного назначения препаратов этих классов АДП как перспективную опцию для лечения пациентов с этими коморбидными заболеваниями.

Целью настоящего исследования было определение значений белка TXNIP у пациентов с МАЗБП и СД2, находящихся на монотерапии метформином, сопоставление полученных значений с результатами МРТ печени у данной группы пациентов, а также определение изменений уровней белка TXNIP через 6 мес. от начала применения арГПП-1 и иНГЛТ-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное проспективное исследование были включены 49 пациентов с СД2 и МАЗБП в возрасте 55 ± 8 лет (34 женщины и 15 мужчин), наблюдающихся в амбулаторно-поликлиническом отделении НМИЦ им. В.А. Алмазова с января 2023 г. по март 2024 г. Исследование было одобрено этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (выписка №02011-22 от 12.12.2022 г.). Все включенные пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

К **критериям включения** относились следующие данные:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом СД2 и ИМТ $25-40 \text{ kg/m}^2$, имеющие лабораторные и инструментальные признаки МАЗБП: пациенты со стеатозом или стеатогепатитом по данным УЗИ/эластографии, у которых уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ) были повышены не более чем в 3 раза (верхние границы нормы: 0–32 ЕД/л для АЛТ, 0–31 Ед/л для АСТ).
2. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) выше индивидуальной цели, но не выше 9,5%.
3. Текущая монотерапия метформином в максимально переносимой дозе в течение не менее 3 мес.
4. Стабильные дозы антигипертензивных, гиполипидемических препаратов в течение 3 мес. до включения.

К критериям исключения относились:

1. Наличие тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы (ХСН III–IV ФК по NYHA, неконтролируемая артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда), ОНМК в течение последних 6 мес.
2. Заболевания печени другой этиологии и печеночной недостаточности.
3. Среднее потребление алкоголя для мужчин > 210 г/нед, для женщин > 140 г/нед в последние 5 лет.
4. Психические заболевания.
5. Острые/хронические инфекционные заболевания.
6. Системная терапия глюкокортикостероидами.
7. Бариатрические операции в анамнезе.
8. Лечение препаратами для снижения массы тела или любыми другими препаратами, которые могли привести к изменению массы тела за последние 3 мес.
9. Онкологические заболевания в анамнезе в отсутствие стойкой ремиссии в течение 2 лет.
10. Системные аутоиммунные заболевания; терапия иммуносупрессантами, иммуномодуляторами, биологическими препаратами и т. п.
11. Беременность, лактация.
12. Планирующиеся хирургические вмешательства в период исследования.
13. Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН 1-го или 2-го типа).
14. Заболевания щитовидной железы с уровнями гормонов выше или ниже нормы.
15. Наличие в анамнезе острого и хронического панкреатита.
16. Наличие противопоказаний к терапии арГПП-1 и ИНГЛТ-2.
17. Фиброз печени F4-F5, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

В рамках исследования были учтены данные анамнеза и антропометрии. Были проведены клинические, биохимические (гликированный гемоглобин методом аффинной хроматографии, Bio-Rad, США; глюкоза крови натощак, уровень трансаминазы, гамма-глутамилтранспептидаза, липидограмма, билирубин, креатинин, мочевины, мочевого кислоты, общий белок, альбумин, ферритин, С-реактивный белок биохимическим методом, Rosche, Франция), гормональные исследования (грелин, ГПП-1, инсулин с расчетом индекса НОМА-IR, С-пептид, лептин, адипонектин методом ИФА в сыворотке крови, Abbot, RayBioTech, DBC, США). Проведена оценка маркера TXNIP методом ИФА в сыворотке крови (Cloud-Clone Corp., США). Для лабораторной диагностики использовались анализаторы Elycsys 2010, Cobas Integra 400 plus и Architect I 1000SR. Из инструментальных методов исследования всем пациентам была проведена МРТ печени с внутривенным болюсным контрастированием с помощью МР-томографа с индукцией магнитного поля 3 Тесла (Magnetom Siemens VIDA 3T, Германия) с целью оценки стадии МАЖБП. Оценка степени МАЖБП, по данным МРТ, проводилась в зависимости от содержания в печени жировой ткани согласно соответствующим сигнальным характеристикам на МР-изображениях в соответствии со следующей классификацией: 0%, 5–33%, 33–66%, >66% (табл. 1).

На основании данных МРТ 49 пациентов были разделены по стадиям МАЖБП: 16 человек (32,7%) со стеатозом 1-й степени, 8 (16,3%) – со стеатозом 2-й степени, 7 (14,3%) – со стеатозом 3-й степени, 18 – (36,7%) с НАСГ непродвинутой стадии, исключающим цирроз печени согласно критериям, представленным в табл. 1. Для пациентов было запланировано два визита: точка 1 – до начала лечения, точка 2 – через 6 мес. от начала терапии. С учетом индивидуальных целей сахароснижающей терапии и преимущественной клинической проблемы пациентам была назначена терапия ИНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) и арГПП-1 (дулаглутид) в дополнение к исходной монотерапии метформином. Нами был проведен статистический анализ корреляции значений уровня TXNIP с данными МРТ пациентов в точке 1. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей терапии, а также стажу СД2 ($p > 0,05$) (табл. 2).

Было проведено прямое сравнение в однородной выборке пациентов с СД2 и МАЖБП в группах арГПП-1 (дулаглутид) – 20 человек, ИНГЛТ-2 – 29 человек. Повторно уровень TXNIP был оценен в точке 2 на фоне лечения изучаемыми классами препаратов через 6 мес., и проведен статистический анализ, сравнивающий значения показателей в точке 1 и 2.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета STATISTICA 10 и GraphPad Prism 10.2.3 (США). Проверка гипотезы нормальности распределения данных для всех количественных переменных выполнялась по критериям Колмогорова – Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро – Уилка. Нулевая гипотеза о нормальности закона распределения отвергалась при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Сравнение двух независимых групп по отдельным количественным признакам осуществлялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Корреляционный анализ проводился для всех количественных переменных с оценкой парных коэффициентов корреляции Спирмена. При наличии статистически значимой корреляции коэффициент $|R| > 0,7$ принимался как сильная взаимосвязь, $0,5 < |R| < 0,69$ – как средняя, $0,3 < |R| < 0,49$ – как слабая корреляция.

● **Таблица 1.** Стратификация пациентов на стадии метаболически ассоциированной жировой болезни печени на основании данных МРТ

● **Table 1.** Stratification of patients at the stage of metabolically associated fatty liver disease based on MRI findings

Стадия МАЖБП	Содержание жировой ткани в паренхиме печени по данным МРТ
I	5–33%
II	33–66%
III	>66%
НАСГ F0-F1	МР-признаки перисинусоидального фиброза в отсутствие признаков перипортального фиброза или цирроза

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Критический уровень значимости при проверке гипотез принимался $p = 0,05$.

Финансирование исследования осуществлялось из средств государственного задания №44 «Оптимизация терапевтических подходов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные МРТ, на основании которых проводилось распределение пациентов на стадии МАЖБП, представлены в *табл. 1*.

Исходные характеристики пациентов с СД2 в сравнении с референсными или целевыми значениями представлены в *табл. 2*.

Из *табл. 2* следует, что пациенты, получившие в качестве второго препарата иНГЛТ2 и арГПП1, были сопоставимы по всем исходным параметрам. В рамках первого визита мы провели оценку ТХНПР и сравнили показатель с данными МРТ (*рис. 1*).

Уровень ТХНПР у пациентов с СД2, получающих терапию только метформином (первый визит), статистически значимо положительно коррелирует с определяемой по результатам МРТ стадией НАЖБП у пациентов с СД2 ($r = 0,2872$, $p = 0,03$).

Мы провели сравнение в динамике показателей ТХНПР, полученных через 6 мес. после начала терапии исследуемыми препаратами в точке 2. Результаты представлены в *табл. 3*.

● **Таблица 2.** Характеристики пациентов, включенных в исследование

● **Table 2.** Characteristics of patients included in the study

Исследуемые параметры	Пациенты с СД2, n = 49	В том числе		p	Референсные или целевые значения
		арГПП-1 n = 20	иНГЛТ-2 n = 29		
• Женщины • Мужчины	34 15	14 6	19 10		-
Возраст, лет	55 ± 8	55 ± 8	56 ± 8	0,08	-
ИМТ, кг/м ²	34 ± 7	34 ± 4	33 ± 8	0,09	<25
ОТ, см	109 ± 13	110 ± 12,5	107 ± 15	0,1	<80 (ж.), <94 (м.)
Стаж СД2, лет	3 ± 2	3 ± 1	3 ± 2	0,2	
НОМА-IR	7 ± 4	7,1 ± 3,5	6,9 ± 3,3	0,2	<2,7
СРБ, мг/л	5,2 ± 6,74	5,3 ± 5,2	5,6 ± 8,3	0,2	0–5,0
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,6 ± 2,56	6,8 ± 3	7,7 ± 1,9	0,1	3,3–6,1
HbA1c, %	7,1 ± 1,18	7,1 ± 1,2	7,3 ± 1,1	0,850	<6,5
ОХ, ммоль/л	5,4 ± 1,1	5,4 ± 1,1	5,4 ± 1,1	0,495	<4,5
ТГ, ммоль/л	2 ± 0,75	2 ± 0,7	2,1 ± 0,7	0,550	<1,7
ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 1,12	3,32 ± 1,1	3,1 ± 1,3	0,587	<1,4
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,25	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,893	>1,0
АЛТ, ЕД/л	44 ± 25,5	45 ± 15	37,2 ± 17,6	0,875	0,0–40,0
АСТ, ЕД/л	31,6 ± 20,3	33 ± 22,4	2,6 ± 14,3	0,583	0,0–37,0
ГГТП, Ед/л	45,4 ± 27,37	44,3 ± 22	50,6 ± 31	0,893	<32,0
Инсулин, пмоль/л	139,6 ± 63,68	138 ± 59,4	14,5 ± 68,8	0,754	17,8–173,0
Лептин, нг/мл					
• Женщины	39,5 ± 19,6	40,4 ± 17,4	38,5 ± 20,2	0,455	1,1–27,6
• Мужчины	30,5 ± 16,16	32 ± 17,2	29,8 ± 16,04	0,352	0,5–13,8
Альбумин г/л	43,4 ± 3,09	43,8 ± 3,1	43,3 ± 3,4	0,451	32–52
Ферритин нг/мл	160 ± 110,94	158,6 ± 100,4	142,3 ± 102,3	0,950	30–400
Грелин, пг/мл	240 ± 122,49	238 ± 121,8	246 ± 123,8	0,865	-
ГПП-1, нг/мл	0,02 ± 0,03	0,02 ± 0,01	0,025 ± 0,01	0,658	0,22 ± 0,16
ТХНПР, нг/мл	12,4 ± 617	13,3 ± 5,7	11,8 ± 6,5	0,540	-

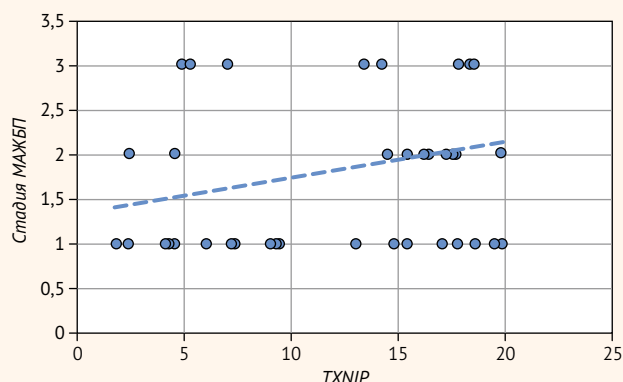
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, HbA1c – гликированный гемоглобин, СРБ – С-реактивный белок, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1.

Таким образом, через 6 мес. после начала терапии как препаратами группы арГПП-1, так и иНГЛТ-2 в однородной выборке пациентов наблюдалось значимое ($p < 0,001$) снижение показателя TXNIP.

Далее нами был проведен многофакторный анализ с целью уточнения влияния на значение TXNIP

● **Рисунок 1.** Корреляция между значениями TXNIP и стадией метаболически ассоциированной жировой болезни печени

● **Figure 1.** Correlation between TXNIP values and metabolically associated fatty liver disease stages



Стеатоз 1–3-й степени и НАСГ, где 1 – стеатоз 1-й степени, 2 – стеатоз 2-й степени, 3 – стеатоз 3-й степени, 4 – НАСГ без цирроза, 0–20 нг/мл – полученные значения TXNIP

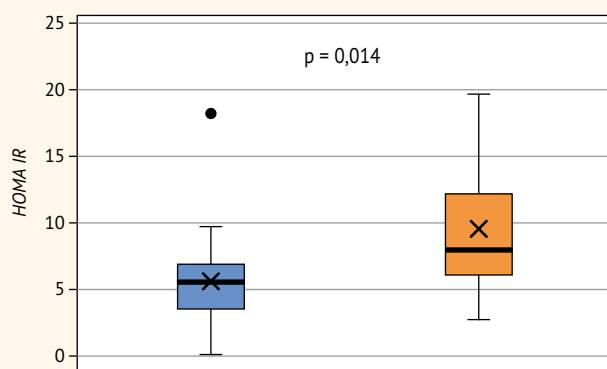
● **Таблица 3.** Динамика TXNIP на фоне лечения арГПП-1 и иНГЛТ-2

● **Table 3.** Changes in TXNIP on therapy with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors

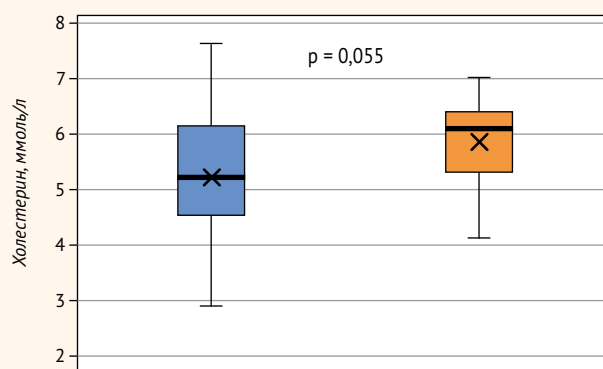
Исходно, первый визит, нг/мл	Через 6 мес., второй визит, нг/мл	% снижения в динамике	p
По всем пациентам, n = 49			
12,4 ± 6,17	4,73 ± 3,82	-62	<0,001
По пациентам на терапии арГПП-1, n = 20			
13,3 ± 5,7	3,5 ± 3,23	-74	<0,001
По пациентам на терапии иНГЛТ 2, n = 29			
12 ± 6,5	5,6 ± 4,1	-53	<0,001

● **Рисунок 2.** Параметры HOMA IR (A) и холестерина (B) у пациентов с фиброзом («фиброз-да») и без него («фиброз-нет»)

● **Figure 2.** HOMA IR (A) and cholesterol (B) parameters in patients with ("fibrosis-yes")/without fibrosis ("fibrosis-no")



(A)



(B)

исследуемых антропометрических и лабораторных данных пациентов. Пациенты были разделены на две группы: 1-я – «стеатоз» (без признаков фиброза, n = 30), 2-я – «фиброз» (МР-признаки НАСГ, n = 19). Согласно полученным данным, статистически значимые различия между пациентами с выделенным диагнозом «фиброз» («фиброз-да») и без него («фиброз-нет») выявлены только по показателю HOMA IR ($p = 0,014$), приближаются к порогу статистической значимости различия по показателю «общий холестерин» ($p = 0,055$). Данные представлены на рис. 2.

Нами был проведен анализ корреляции значений TXNIP с изучаемыми параметрами. У пациентов с фиброзом выявлена слабая положительная корреляция с уровнем HOMA IR ($r = 0,32$, $p > 0,05$). У пациентов без выраженного фиброза уровень TXNIP демонстрировал тенденцию к отрицательной корреляции с уровнем ЛПВП ($r = -0,34$, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В течение ряда лет, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, золотым стандартом диагностики МАЖБП считалась биопсия печени [13]. Однако в последние десятилетия начался активный поиск новых неинвазивных (лабораторных и инструментальных) методов оценки степени МАЖБП у пациентов с СД2, доступных для применения в рутинной клинической практике [14, 15]. Эта необходимость во многом обусловлена высокой распространенностью и нелинейностью течения МАЖБП, а также высокой распространенностью НАСГ у пациентов с СД2 [16, 17].

Среди новых возможных лабораторных маркеров диагностики МАЖБП рассматривается TXNIP. TXNIP – α -аррестинный белок, обладающий оксидоредуктазной активностью, эндогенный ингибитор тиоредоксина (TXN), при связи с которым происходит нарушение окислительно-восстановительного баланса клеток. В свою очередь, это приводит к образованию активных форм кислорода и развитию окислительного стресса, являющегося одним из важных звеньев патогенеза МАЖБП [18–20]. TXNIP ингибирует поглощение глюкозы периферическими тканями, провоцируя усиление глюконеогенеза в печени, а также действует и через TXN-независимые пути, регулируя экспрессию

генов транслокации переносчиков глюкозы и приводя к апоптозу β -клеток поджелудочной железы [21–23].

Наше исследование показало, что уровень белка TXNIP у пациентов с СД2 после первого визита до интенсификации терапии статистически значимо положительно коррелировал со стадией МАЖБП. Через 6 мес. после начала терапии как препаратами группы арГПП-1, так и иНГЛТ-2 в однородной выборке пациентов наблюдалось значимое ($p < 0,01$) снижение показателя TXNIP, что, вероятно, свидетельствовало об уменьшении уровня окислительного стресса и противовоспалительном эффекте, достигаемом на фоне терапии препаратами изучаемых групп [24]. Исследование корреляции TXNIP с данными МРТ и динамики на фоне терапии различными АДП было проведено впервые, данные о подобных поисках в доступной литературе найдены не были.

Согласно полученным в данной работе результатам на уровень TXNIP влиял фактор НОМА IR, что свидетельствует о наличии прямой корреляции между данными показателями и соответствует современным представлениям о патогенезе МАЖБП. Аналогичные данные были получены в ранее проведенных исследованиях, посвященных изучению молекулярных механизмов развития инсулинорезистентности у пациентов с МАЖБП [25–27].

В опубликованных в последние годы работах также была продемонстрирована взаимосвязь между уровнем

белка TXNIP и прогрессированием воспалительного процесса при МАЖБП [28–30]. Выявленные тенденции в отношении корреляции между показателями ЛПВП и TXNIP у пациентов с МАЖБП требуют дальнейшего изучения и уточнения на большей выборке пациентов.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные корреляции свидетельствуют о возможном применении белка TXNIP в качестве перспективного диагностического маркера у пациентов с МАЖБП и СД2 как на этапе диагностики, так и при анализе результатов проводимой терапии.

Современные классы АДП в сочетании с метформином могут быть рассмотрены в качестве первой линии терапии у пациентов с СД2 и МАЖБП.

Необходимо проведение дальнейших многоцентровых исследований с включением большего числа пациентов, учет пациентов с НАСГ в регистре сахарного диабета, внесение МАЖБП в российские клинические рекомендации по лечению пациентов с СД – все это позволяет проводить персонализированный выбор сахароснижающей терапии.



Поступила / Received 30.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 14.11.2024

Принята в печать / Accepted 16.11.2024

Список литературы / References

- Cao L, An Y, Liu H, Jiang J, Liu W, Zhou Y et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2024;22(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03315-0>.
- Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
- Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):599–612. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y>.
- Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4156. <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>.
- Fan JG, Xu XY, Yang RX, Nam YM, Wei L, Jia JD et al. Guideline for the Prevention and Treatment of Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease (Version 2024). *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12(11):955–974. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00311>.
- Zeng M, Chen L, Li Y, Mi Y, Xu L. Problems and Challenges Associated with Renaming Non-alcoholic Fatty Liver Disease to Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Medicine*. 2023;3(3):105–113. <https://doi.org/10.1097/ID9.0000000000000085>.
- Zhang Y, Yan Q, Gong L, Xu H, Liu B, Fang X et al. C-terminal truncated HBx initiates hepatocarcinogenesis by downregulating TXNIP and reprogramming glucose metabolism. *Oncogene*. 2021;40(6):1147–1161. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01593-5>.
- Tauil RB, Golono PT, de Lima EP, de Alvares Goulart R, Guiguer EL, Bechara MD et al. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease: The Influence of Oxidative Stress, Inflammation, Mitochondrial Dysfunctions, and the Role of Polyphenols. *Pharmaceuticals*. 2024;17(10):1354. <https://doi.org/10.3390/ph17101354>.
- Xu HL, Wan SR, An Y, Wu Q, Xing YH, Deng CH et al. Targeting cell death in NAFLD: mechanisms and targeted therapies. *Cell Death Discov*. 2024;10(1):399. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02168-z>.
- Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*. 2017;74:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.002>.
- Cho S, Ying F, Sweeney G. Sterile inflammation and the NLRP3 inflammasome in cardiometabolic disease. *Biomed J*. 2023;46(5):100624. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100624>.
- Park HS, Song JW, Park JH, Lim BK, Moon OS, Son HY et al. TXNIP/VDUP1 attenuates steatohepatitis via autophagy and fatty acid oxidation. *Autophagy*. 2021;17(9):2549–2564. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1834711>.
- Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(11):951–963. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01796-x>.
- Boursier J, Hagström H, Ekstedt M, Moreau C, Bonacci M, Cure S et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *J Hepatol*. 2022;76(5):1013–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.031>.
- Masoodi M, Gastaldelli A, Hyötyläinen T, Arretxe E, Alonso C, Gaggini M et al. Metabolomics and lipidomics in NAFLD: biomarkers and non-invasive diagnostic tests. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(12):835–856. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00502-9>.
- Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793–801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>.
- Castera L, Laouenan C, Vallet-Pichard A, Vidal-Trécan T, Manchon P, Paradis V et al.; QUID-NASH investigators. High Prevalence of NASH and Advanced Fibrosis in Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 330 Outpatients Undergoing Liver Biopsies for Elevated ALT, Using a Low Threshold. *Diabetes Care*. 2023;46(7):1354–1362. <https://doi.org/10.2337/dc22-2048>.
- Guo Q, Xin M, Lu Q, Feng D, Yang V, Peng LF et al. A novel NEDD4L-TXNIP-CHOP axis in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Theranostics*. 2023;13(7):2210–2225. <https://doi.org/10.7150/thno.81192>.
- Filios SR, Xu G, Chen J, Hong K, Jing G, Shalev A. MicroRNA-200 is induced by thioredoxin-interacting protein and regulates Zeb1 protein signaling and beta cell apoptosis. *J Biol Chem*. 2014;289(52):36275–36283. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.592360>.
- Sullivan WJ, Mullen PJ, Schmid EW, Flores A, Momcilovic M, Sharpley MS et al. Extracellular Matrix Remodeling Regulates Glucose Metabolism through TXNIP Destabilization. *Cell*. 2018;175:117–132.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.017>.
- Dalle S, Abderrahmani A, Renard E. Pharmacological inhibitors of β -cell dysfunction and death as therapeutics for diabetes. *Front Endocrinol*. 2023;14:1076343. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1076343>.
- Dagnell M, Schmidt EE, Arner ESJ. The A to Z of modulated cell patterning by mammalian thioredoxin reductases. *Free Radic Biol Med*. 2018;115:484–496. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.029>.
- Choi EH, Park SJ. TXNIP: A key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target. *Exp Mol Med*. 2023;55(7):1348–1356. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01019-8>.
- Li A, Guan L, Su W, Zhao N, Song X, Wang J et al. TXNIP inhibition in the treatment of type 2 diabetes mellitus: design, synthesis, and biological

- evaluation of quinazoline derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2023;38(1):2166937. <https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2166937>.
25. Zhao W, Pu M, Shen S, Yin F. Geniposide improves insulin resistance through AMPK-mediated Txnip protein degradation in 3T3-L1 adipocytes. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2021;53(2):160–169. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa157>.
 26. Frankowski R, Kobiernicki M, Wittczak A, Różycka-Kosmalska M, Pietras T, Sipowicz K, Kosmalski M. Type 2 Diabetes Mellitus, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and Metabolic Repercussions: The Vicious Cycle and Its Interplay with Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9677. <https://doi.org/10.3390/ijms24119677>.
 27. Chan KE, Koh TJL, Tang ASP, Quek J, Yong JN, Tay P, et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):2691–2700. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac321>.
 28. Chen F, Xing Y, Chen Z, Chen X, Li J, Gong S, Luo F, Cai Q. Competitive adsorption of microRNA-532-3p by circular RNA SOD2 activates Thioredoxin Interacting Protein/NLR family pyrin domain containing 3 pathway and promotes pyroptosis of non-alcoholic fatty hepatocytes. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):250. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01817-4>.
 29. He K, Zhu X, Liu Y, Miao C, Wang T, Li P et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome by thioredoxin-interacting protein in mouse Kupffer cells as a regulatory mechanism for non-alcoholic fatty liver disease development. *Oncotarget*. 2017;8(23):37657–37672. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17489>.
 30. Dagdeviren S, Lee RT, Wu N. Physiological and Pathophysiological Roles of Thioredoxin Interacting Protein: A Perspective on Redox Inflammation and Metabolism. *Antioxid Redox Signal*. 2023;38(4-6):442–460. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0022>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Р. Мелтонян, А.Ю. Бабенко

Концепция и дизайн исследования – А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская

Написание текста – А.Р. Мелтонян, А.Ю. Бабенко

Сбор и обработка материала – А.Р. Мелтонян, Ю.Н. Савченков

Обзор литературы – А.Р. Мелтонян, М.Ю. Лаевская

Анализ материала – А.Р. Мелтонян, А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская, Ю.Н. Савченков

Статистическая обработка – А.Р. Мелтонян

Редактирование – А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Р. Мелтонян, А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская, Ю.Н. Савченков

Contribution of authors:

Concept of the article – Asia R. Meltonian, Alina Yu. Babenko

Study concept and design – Maria Yu. Laevskaya, Alina Yu. Babenko

Text development – Asia R. Meltonian, Alina Yu. Babenko

Collection and processing of material – Asia R. Meltonian, Yury N. Savchenkov

Literature review – Asia R. Meltonian, Maria Yu. Laevskaya

Material analysis – Asia R. Meltonian, Alina Yu. Babenko, Yury N. Savchenkov, Maria Yu. Laevskaya

Statistical processing – Asia R. Meltonian

Editing – Maria Yu. Laevskaya, Alina Yu. Babenko

Approval of the final version of the article – Asia R. Meltonian, Yury N. Savchenkov, Maria Yu. Laevskaya, Alina Yu. Babenko

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:

Мелтонян Ася Робертовна, аспирант кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; a.r.meltonyan@yandex.ru

Лаевская Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института медицинского образования, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; maria_laye@inbox.ru

Савченков Юрий Николаевич, к.м.н., врач-рентгенолог, ассистент кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России; 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; yura_savchenkov@mail.ru

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, врач-эндокринолог высшей категории, заведующая научно-исследовательским отделом генетических рисков и персонализированной профилактики Центра персонализированной медицины, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; alina_babenko@mail.ru

Information about the authors:

Asia R. Meltonian, Postgraduate Student, Endocrinologist, Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; a.r.meltonyan@yandex.ru

Maria Yu. Laevskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Senior Research Scientist, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; maria_laye@inbox.ru

Yury N. Savchenkov, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Assistant of the Department of Radiology, Burnasyan Federal Medical Research Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia; yura_savchenkov@mail.ru

Alina Yu. Babenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Endocrinologist of the Highest Category, Head of Research Institute of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center for Personalised Medicine, Head of Leading Research Scientist, Diabetology Research Laboratory, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; alina_babenko@mail.ru

Современные возможности профилактики и коррекции нарушений углеводного обмена

А.В. Зилов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.com

Л.З. Болиева², <https://orcid.org/0000-0002-1820-7726>, bolievalz@mail.ru

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

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия; 362019, Россия, Республика Северная Осетия – Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

Резюме

Сахарный диабет представляет собой реальную угрозу жизни и здоровью населения всего мира. В связи с этим чрезвычайно актуальным представляется вопрос о своевременном выявлении людей из групп риска и профилактике развития заболевания. Увеличение физической активности, снижение массы тела, отказ от курения являются эффективными средствами профилактики сахарного диабета 2-го типа. В случае неэффективности мероприятий по изменению образа жизни назначается медикаментозная сахароснижающая терапия. В арсенале эндокринолога и терапевта преобладают препараты, преимущественно оказывающие влияние на гипергликемию. Метформин служит препаратом 1-й линии терапии нарушений углеводного обмена. Известно, что инсулинорезистентность – основная причина развития и прогрессирования осложнений сахарного диабета. Коррекция инсулинорезистентности является эффективной патогенетической медикаментозной тактикой. Однако выбор препарата для этих целей в настоящее время ограничен. В последнее десятилетие разрабатываются новые перспективные препараты, способные повышать чувствительность тканей к инсулину. Субетта – оригинальный отечественный инсулиносенситайзер, способствующий усилению инсулинзависимого метаболизма глюкозы. Это комбинированный препарат, повышающий чувствительность тканей к инсулину, нормализующий функцию эндотелия сосудов, а также способствующий повышению уровня адипонектина. В клинических исследованиях установлено снижение параметров гликемии, снижение индекса инсулинорезистентности, стабилизации массы тела. Целесообразно проведение всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы изучения эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом или сахарным диабетом 2-го типа (СИЛА). В программу включаются данные около 2 500 пациентов старше 18 лет. По результатам программы оценивается эффективность комбинированной терапии сахароснижающими препаратами и препаратом Субетта на основании результатов динамики клинических и лабораторных показателей, опросников для оценки качества жизни.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, инсулиносенситайзер, наблюдательная программа

Для цитирования: Зилов АВ, Болиева ЛЗ. Современные возможности профилактики и коррекции нарушений углеводного обмена. *Медицинский совет*. 2024;18(23):144–150. <https://doi.org/10.21518/ms2024-540>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current opportunities for the prevention and treatment of carbohydrate metabolism disorders

Alexey V. Zilov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.com

Laura Z. Bolieva², <https://orcid.org/0000-0002-1820-7726>, bolievalz@mail.ru

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

² North Ossetian State Medical Academy; 40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia – Alania, 362019, Russia

Abstract

Diabetes mellitus poses a significant threat to the health and lives of people worldwide. Consequently, the timely identification of individuals at risk and the prevention of disease development are of utmost importance. Increasing physical activity, reducing body weight, and quitting smoking are effective measures for preventing type 2 diabetes. When lifestyle modifications are insufficient, pharmacological glucose-lowering therapy is prescribed. The endocrinologist's arsenal is dominated by drugs that have a predominant effect on hyperglycemia. Metformin is the 1st line of therapy for disorders of carbohydrate metabolism. It is known that insulin resistance is the main cause of the development and progression of complications of diabetes mellitus. Correction of insulin resistance looks like a promising drug tactic. However, the choice of a drug for these purposes is currently limited. Currently, new, promising drugs are being developed that can increase tissue sensitivity to insulin. Subetta is an original insulin sensitizer that helps to enhance insulin-dependent glucose metabolism. This is a complex drug that increases the sensitivity of tissues to insulin, and normalizes the function of the vascular endothelium, as well as helps to increase the level of adiponectin. A decrease in glycemic parameters, a reduction of the insulin resistance index (HOMA-index) and weight stabilization has been shown in the clinical studies. All-Russian observational non-interventional study is planned to assess the effectiveness

of Subetta in real-world clinical practice for patients with prediabetes or type 2 diabetes (SILA). The study includes data from 2,500 patients approximately over the age of 18. The findings of this programme enable a comprehensive evaluation of the effectiveness of combined glucose-lowering therapy in conjunction with Subetta, based on the dynamic assessment of both clinical and laboratory parameters, as well as quality of life questionnaires.

Keywords: pre-diabetes, type 2 diabetes, insulin sensitizer, insulin resistance, observational study

For citation: Zilov AV, Bolieva LZ. Current opportunities for the prevention and treatment of carbohydrate metabolism disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-540>.

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

ВВЕДЕНИЕ

От манифестации сахарного диабета (СД) до постановки диагноза проходит длительное время. Как правило, в клинической картине пациента с впервые выявленным СД присутствуют симптомы поздних осложнений. Своевременное выявление предиабета, потенциально обратимого до нормогликемии, существенно снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и сердечно-сосудистых осложнений. В статье рассматриваются актуальные сведения об инсулинорезистентности, разрабатываемых фармакологических агентах, способных влиять на чувствительность тканей к инсулину. Продемонстрированы современные методы профилактики СД 2-го типа. Представлен анонс всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы изучения эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом или СД 2-го типа (СИЛА).

РАННЯЯ ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Распространенность СД приобретает угрожающие масштабы. По данным Международной диабетической ассоциации, на сегодняшний день до 540 млн людей во всем мире страдают этим заболеванием¹. Бремя диабета как для отдельных людей, их семей, так и целых стран трудно переоценить. Исходя из этого, высокую значимость имеет учет врачами факторов риска развития заболевания среди различных групп населения [1]. Такой подход позволит своевременно выявлять людей из группы риска и профилировать развитие заболевания [2]. Известно, что начальной и потенциально обратимой ступенью в развитии СД 2-го типа является предиабет – состояние, характеризующееся умеренным повышением глюкозы крови после еды и натощак. Нарушения углеводного обмена у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемией натощак (НГН) прогрессируют до развития диабета в течение 5 лет в 50–70% случаев [3, 4].

Еще не достигнув критериев постановки диагноза «СД», пациенты с превышением нормальных значений глюкозы крови (предиабетом) уже имеют повышенный риск развития различных заболеваний (патологических изменений, связанных с повышенным уровнем гликемии). Развитие макро- и микроангиопатий, являющихся

причиной нарушения функционирования практически всех органов и систем, может становиться причиной возникновения нефро- и нейропатии, ретинопатии и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушения углеводного обмена на любом этапе развития значимо повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [5–7].

Несмотря на четкие понятные алгоритмы выявления нарушений углеводного обмена, до сих пор в развитых странах остается проблема поздней диагностики СД 2-го типа [8]. Нередко пациенты узнают о диагнозе случайно, во время госпитализации или в связи с развитием осложнений и неотложных состояний сердечно-сосудистой системы. Запоздавшая диагностика нарушений углеводного обмена увеличивает нагрузку на систему здравоохранения и общество в целом, нивелируя возможности первичной профилактики заболевания и предупреждения развития осложнений.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – ОДНА ИЗ ВЕДУЩИХ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Многофакторные вмешательства в образ жизни могут предотвратить или существенно замедлить развитие стойкой гипергликемии [9, 10].

Наряду с гипергликемией инсулинорезистентность (ИР) признана одной из ведущих причин развития нарушений углеводного обмена [11]. Установлено, что именно ИР в большей степени ответственна за микро- и макрососудистые осложнения СД [12].

В частности, ИР играет ключевую роль в этиологии атеросклероза как у пациентов с СД, так и у пациентов без него. Это связано с воздействием инсулина на множество путей и конечных мишеней в большинстве типов клеток посредством многочисленных сигнальных механизмов [13].

ИР может по-разному воздействовать на различные типы клеток в одних и тех же органах и тканях. Это обусловлено избирательной потерей чувствительности к действию инсулина определенных путей/процессов в органе или ткани. Установлено, что избирательная (селективная) резистентность к инсулину на уровне конкретного органа или ткани определяет сердечно-сосудистые исходы [14].

В крупных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с СД 2-го типа было доказано, что именно ИР, а не контроль гликемии, ответственна за развитие сердечно-сосудистых осложнений. Исследования

¹ International Diabetes Federation. About diabetes. Facts & figures. Available at: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>.

ACCORD, ADVANCE и VADT не смогли продемонстрировать какого-либо снижения риска смертности или большинства макрососудистых осложнений, несмотря на улучшение контроля уровня глюкозы [15, 16]. Кроме того, недавнее ретроспективное когортное исследование показало, что инсулин и препараты сульфонилмочевины связаны с более высоким сердечно-сосудистым риском при использовании в качестве препаратов 2-й линии у взрослых пациентов с СД 2-го типа [17]. Следовательно, воздействие на ИР, а не на последующую гипергликемию, может иметь наибольший эффект в снижении сердечно-сосудистой смертности/заболеваемости [18]. Даже при СД 1-го типа наиболее прогностичным фактором сердечно-сосудистого риска остается ИР, а не гликированный гемоглобин [19].

Клинические исследования доказывают, что модификация образа жизни способствует снижению ИР у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Как правило, в случае строгого соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни пациентам удается достичь стабилизации массы тела, но лишь на время проведения исследования. Поэтому одной лишь модификации образа жизни недостаточно для предотвращения рисков осложнений [20]. Наряду с диетой и физическими упражнениями фармакологические интервенции могут представлять значимую пользу в борьбе с нарушениями углеводного обмена.

БИГУАНИДЫ В ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Для профилактики СД 2-го типа в случае неэффективности различных мероприятий по изменению образа жизни рекомендуется назначение медикаментозной терапии сахароснижающими препаратами [10, 21]. С этой целью в Российской Федерации в настоящее время применяется метформин (с марта 2021 г. отменена регистрация на территории РФ другого сахароснижающего препарата – акарбоза (Глюкобай, Bayer)). Метформин может применяться либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими сахароснижающими препаратами. Принцип действия препарата заключается в снижении продукции глюкозы печенью и ее всасывания в кишечнике, а также в повышении чувствительности к инсулину клеток мышечной и жировой тканей². Метформин служит препаратом 1-й линии терапии нарушений углеводного обмена. Он относится к группе бигуанидов. Его гипогликемическое действие обусловлено способностью подавлять продукцию глюкозы печенью. Метформин также повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками.

В многоцентровых клинических исследованиях по профилактике диабета было показано снижение заболеваемости в случае интенсивного вмешательства в образ жизни и лечения метформином на 58% и 31% соответственно у людей с высоким риском развития диабета 2-го типа. Кроме того, долгосрочные эффекты метформина включали

снижение микрососудистых осложнений [22, 23]. По данным метаанализа, оценивающего результаты 17 исследований, риск развития СД 2-го типа снижался на 42% у лиц с применением вмешательств и метформина по сравнению с пациентами с коррекцией диеты и физической активности, но без метформина [24]. Программы по профилактике диабета с дальнейшим анализом подгрупп пациентов позволили выделить наиболее чувствительных к терапии метформином пациентов, среди которых пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 35 кг/м²), высоким уровнем глюкозы натощак (110–125 мг/дл) и HbA1c ($\geq 6,0\%$), женщины с гестационным диабетом в анамнезе и лица моложе 60 лет [10, 22]. Однако, несмотря на рекомендации международных медицинских сообществ, включая Американскую диабетическую ассоциацию (ADA), препарат не одобрен FDA для пациентов с предиабетом с целью замедления развития диабета [25].

По данным R.B. Goldberg et al., длительный прием метформина, так же как и вмешательства в образ жизни в течение более чем 20 лет, не повлиял на уменьшение риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с НТГ [26]. В Кокрановском обзоре 20 рандомизированных клинических исследований с участием около 7 тыс. пациентов было показано, что метформин по сравнению с плацебо или диетой и физическими упражнениями позволяет отсрочить дебют СД 2-го типа только у людей с повышенным риском его развития, не уменьшая его у других участников с отсутствием предрасполагающих факторов [27].

Нужно отметить, что влияние метформина на чувствительность мышечной и жировой тканей к инсулину значительно ниже, чем в печени, что обусловлено преимущественно влиянием на глюконеогенез, без прямого инсулиносенсибилизирующего действия [21].

ИНСУЛИНОСЕНСИТАЙЗЕРЫ КАК СПОСОБ ВЛИЯНИЯ НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Современные подходы к терапии предиабета и СД 2-го типа рассматривают ИР как перспективную фармакологическую мишень [28].

К сожалению, в арсенале врача мало препаратов, способных непосредственно влиять на чувствительность тканей к инсулину.

В конце 1990-х гг. появился принципиально новый класс препаратов, влияющих на ИР, – тиазолидиндионы [29]. Препараты данного класса влияют на рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR γ) [30]. Данные рецепторы в основном находятся в жировой и мышечной тканях при очень низкой экспрессии в других тканях. В результате активации рецепторов возрастает экспрессия белков-переносчиков глюкозы, которые позволяют улавливать глюкозу на поверхности клетки и распределять внутрь клетки. Тиазолидиндионы влияют на липидный обмен, уменьшая содержание жировой ткани в печени почти в 2 раза за счет увеличения поглощения свободных жирных кислот, а также отложения преимущественно в подкожной ткани. Дополнительный эффект тиазолидиндионов реализуется через

² Инструкция по медицинскому применению препарата Метформин. Рег. уд. №: ЛП-№(001974)-(ПФ-РУ). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad9a225a-914d-4b18-b931-a09e73c6c6d1.

уменьшение апоптоза β -клеток, увеличение проницаемости клеток к молекулам глюкозы, уменьшение воздействия окислительного стресса и воздействия свободных жирных кислот [31]. Некоторые тиазолидиндионы, ранее зарегистрированные как инсулиносенситайзеры, были отозваны с рынка из-за проблем, связанных с безопасностью [32].

На сегодняшний день в арсенале врача остается пиоглитазон, также эффективный препарат в профилактике СД 2-го типа у пациентов с предиабетом. Однако у препарата есть ограничения к применению, в частности у пациентов пожилого и старческого возраста в связи с риском развития отеков, увеличения массы тела, риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [33].

Очевидно, что в современной эндокринологии назрела большая потребность в эффективных и безопасных инсулиносенситайзерах для возможности воздействовать на различные звенья патогенеза в терапии ряда метаболически ассоциированных заболеваний.

В настоящее время разрабатываются новые перспективные препараты, способные повышать чувствительность тканей к инсулину. Среди них индукторы белков теплового шока, активаторы 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, селективные ингибиторы 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (*рисунк*) [28].

Рассматриваются новые перспективные фармакологические мишени, в частности белок адипонектин [34]. В экспериментальных исследованиях пептид 17 изменяет сигнальные пути адипонектина, приводя к стабилизации массы тела, нормализации уровня гликемии, холестерина, триглицеридов, инсулина [35, 36].

В настоящее время в России зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат, инсулиносенситайзер, с принципиально другим механизмом действия³. Препарат Субетта относится к биологическим лекарственным препаратам, полученным на основе градуальной технологии⁴.

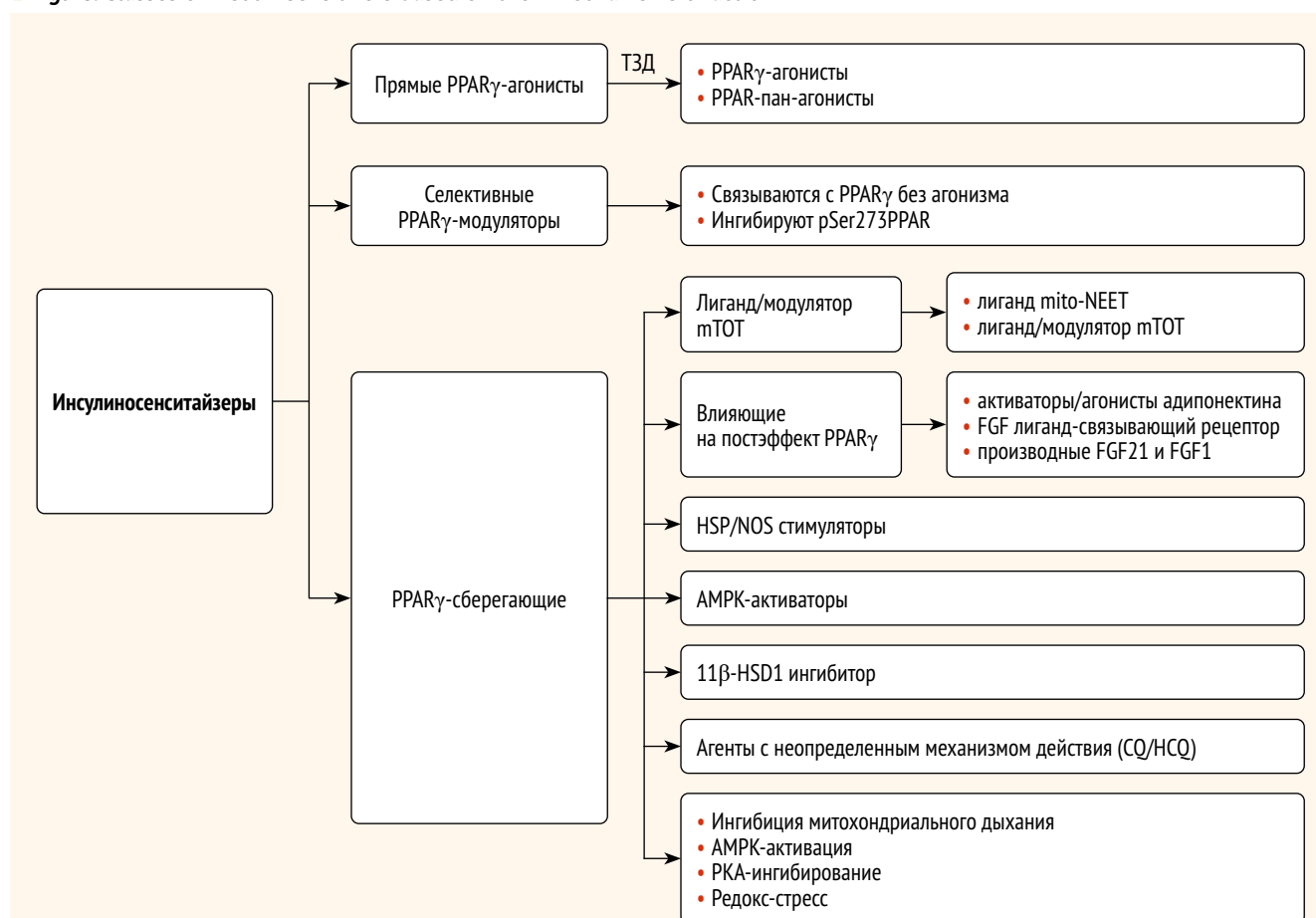
Механизм действия препарата реализуется за счет его влияния на рецептор инсулина. Повышается количество активных форм рецептора и, как следствие, чувствительность к инсулину [37]. В доклинических исследованиях показано увеличение захвата глюкозы мышечными клетками на 47,5% на фоне применения препарата Субетта [38]. Кроме того, за счет повышения чувствительности

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта. Пер. уд. №: ЛП-№(000028)-(PF-RU). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c2e38fc-4204-4e5b-9839-48f134266015.

⁴ Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии: Общая фармакопейная статья Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания № ОФС. 1.7.0001. Утверждена приказом Минздрава России от 20.07.2023 №377. Дата введения: с 01.09.2023. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii/>.

● **Рисунок.** Классы инсулиносенситайзеров в зависимости от их механизма действия

● **Figure.** Classes of insulin sensitizers based on their mechanisms of action



PPAR (англ. Peroxisome proliferator-activated receptor) – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом; AMPK (англ. 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; PKA – протеинкиназа A.

жировой ткани к инсулину препарат Субетта способствует увеличению продукции адипонектина – гормона, регулирующего энергетический гомеостаз и обладающего рядом протективных эффектов. Под действием препарата Субетта уровень секреции адипонектина в три раза превысил контрольные показатели и в два раза – показатели в группе розиглитазона [39].

Эффективность и безопасность препарата Субетта подтверждены рядом клинических исследований.

У пациентов с предиабетом в монотерапии препарат Субетта способствует профилактике СД 2-го типа. Применение препарата Субетта в течение 3 мес. у лиц с НТГ приводит к нормализации уровня сахара у 7 из 10 пациентов, а снижение гликированного гемоглобина ниже 5,5% было достигнуто у 25% пациентов. Также клинически доказано положительное влияние препарата на стабилизацию массы тела пациентов [40].

По данным сравнительного анализа, препарат Субетта превосходит препарат метформин в отношении снижения уровня 2-часовой глюкозы (по результатам ПГТТ) и HbA1c [41]. Количество пациентов с НТГ, достигших нормогликемии на фоне монотерапии препаратом Субетта, в 2 раза больше, чем на метформине (отношение шансов развития СД 2-го типа = 3,47; $p < 0,05$).

У пациентов с СД 2-го типа добавление препарата Субетта в комбинированную терапию не только снижает уровень сахара крови, но и уменьшает уровень гликированного гемоглобина на 0,7% через 6 мес. терапии, что значительно снижает риски развития сосудистых осложнений при диабете [42].

Препарат Субетта обладает благоприятным профилем безопасности. За наблюдаемый период не было выявлено отрицательного влияния проводимой терапии на жизненно важные показатели пациентов, а также нежелательных явлений, имеющих определенную причинно-следственную связь с препаратом.

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ НЕИНТЕРВЕНЦИОННАЯ ПРОГРАММА ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СУБЕТТА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ ИЛИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Предиабет и СД 2-го типа являются неуклонно растущей неинфекционной «эпидемией». Все больше терапевтическое сообщество бьет тревогу по поводу «диабетонастороженности» и призывает выявлять ранние нарушения углеводного обмена [43]. С 2022 г. в России действует приказ, в соответствии с которым врачи первичного звена (терапевты, семейные врачи) должны осуществлять диспансерное наблюдение за пациентами с диагнозами «предиабет» и «инсулинонезависимый СД»⁵.

В соответствии с имеющимися реалиями целесообразно проведение наблюдательных исследований, позволяющих оценить эффективность лекарственного препарата

в условиях реальной клинической практики на широкой выборке пациентов.

Ранее в России было проведено широкомасштабное исследование «ВИТА», позволившее изучить эффективность препарата Субетта в комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа [44]. Было показано эффективное снижение параметров углеводного обмена на фоне трехмесячной терапии препаратом Субетта. Более 70% пациентов ответили на терапию. В частности, установлено, что добавление препарата Субетта вторым компонентом способствует дополнительному снижению гликированного гемоглобина на 0,61%.

Отсутствие широкомасштабных наблюдательных исследований по изучению препарата Субетта в терапии предиабета послужило основанием для проведения всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы исследования эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом или СД 2-го типа (СИЛА). Целью наблюдательной программы является получение дополнительных данных об эффективности и безопасности препарата Субетта у амбулаторных пациентов с подтвержденным диагнозом «предиабет» (R73.0. Нарушенная толерантность к глюкозе; R73.9. Гипергликемия неуточненная) или «СД 2-го типа», наблюдающихся у терапевта или эндокринолога.

В наблюдательную программу «СИЛА» запланировано включить около 2 500 амбулаторных взрослых пациентов в произвольной гендерной и демографической пропорции (1 250 пациентов с предиабетом и 1 250 с СД 2-го типа) из различных регионов РФ с участием около 400 врачей.

В данную программу включаются участники обоего пола старше 18 лет с установленным ранее диагнозом «предиабет» или «СД 2-го типа» (по данным медицинской документации, подтвержденным не менее 6 мес. назад на момент включения пациента в исследование). Программа предполагает включение пациентов с СД 2-го типа с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) не более 9%, получающих моно- или двухкомпонентную пероральную сахароснижающую терапию.

Для включения в программу необходимо принятое лечащим врачом решение о назначении препарата Субетта и согласие пациента на лечение.

Пациенты получают препарат Субетта в соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению. Период терапии составит 12 нед.

Сообщения о возможных нежелательных реакциях на фоне проводимой терапии регистрируются на протяжении всего периода наблюдательной программы и в случае возникновения жалоб будут немедленно переданы врачу.

Первичные критерии эффективности (конечные точки) для всех участников программы: динамика изменений по окончании 3 мес. терапии по сравнению с исходными значениями гликированного гемоглобина HbA1c, глюкозы плазмы натощак, для пациентов с предиабетом – глюкоза плазмы через 2 ч после проведения глюкозотолерантного теста (ПГТТ), для пациентов с СД 2-го типа – доля пациентов, достигших индивидуальных целей лечения (по HbA1c).

⁵ Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми: Приказ Минздрава России от 15 марта 2022 г. № 168н (зарег. в Минюсте России 21 апреля 2022 г. № 68288). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.

К вторичным критериям эффективности терапии препаратом Субетта относится динамика изменения по окончании 3 мес. терапии по сравнению с исходными значениями окружности талии, индекса массы тела (ИМТ), артериального давления, показателей липидного спектра (холестерин, триглицериды), уровня микроальбуминурии, креатинина плазмы, качества жизни в соответствии с опросником SF-36.

В ходе программы проводится анализ нежелательных явлений (характер и количество НЯ, степень тяжести, связь с приемом препарата, исход), возникших во время приема препарата Субетта.

Данные, полученные в ходе наблюдательной программы «СИЛА», включая сведения медицинского характера, которые направляются спонсору, защищены уникальным кодом, присвоенным каждому пациенту. Врачами, участвующими в программе, и спонсором приняты специальные меры по защите идентифицирующих и личных данных пациента в соответствии с законами Российской Федерации. Данные, полученные в ходе программы, включая сведения медицинского характера, направленные спонсору, обезличены.

Результаты всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы «СИЛА» планируются к представлению на ведущих российских конгрессах и публикации в научно-практических медицинских журналах для врачей-терапевтов, эндокринологов, врачей общей практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространение СД, достигающего уровня пандемии, требует новых подходов к лечению и профилактике. Современная диагностика ранних нарушений углеводного обмена позволяет улучшить качество жизни пациентов. Медикаментозная терапия предиабета способствует достижению нормогликемии и, соответственно, дает возможность приостановить развитие и прогрессирование сопутствующих заболеваний. Проведение широкомасштабной наблюдательной программы позволит получить дополнительные данные о современных возможностях лечения нарушений углеводного обмена, в том числе предиабета. 

Поступила / Received 15.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2024

Принята в печать / Accepted 02.12.2024

Список литературы / References

1. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:1759–1785. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.03.003>.
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6).
3. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>.
4. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, Ozkan B, Echouffo-Tcheugui JB, Boyko EJ et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(7):1388–1394. <https://doi.org/10.2337/dc22-2376>.
5. Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Шепель РН, Раковская ЮС, Самойлов ТВ, Жидкова ЕА и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):96–105. <https://doi.org/10.17116/profmed20222512196>.
Drapkina OM, Drozdova LYu, Shepel RN, Rakovskaya YuS, Samoilov TV, Zhidkova EA et al. Analysis of prediabetes prevalence and real-world practice in prescribing drug therapy to prediabetic patients. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(12):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20222512196>.
6. Matoori S. Diabetes and its Complications. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2022;5(8):513–515. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.2c00122>.
7. Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16(4):249–251. <https://doi.org/10.2174/1573403X1604201229115531>.
8. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.
9. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepina O et al. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
10. Majety P, Lozada Orquera FA, Edem D, Hamdy O. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol*. 2023;14:1118848. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1118848>.
11. Packer M. Potentiation of Insulin Signaling Contributes to Heart Failure in Type 2 Diabetes: A Hypothesis Supported by Both Mechanistic Studies and Clinical Trials. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(3):415–419. <https://doi.org/10.1016/j.jacbst.2018.04.003>.
12. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1449–1455. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.023>.
13. Venditti EM, Bray GA, Carrion-Petersen ML, Delahanty LM, Edelstein SL, Hamman RF et al. First versus repeat treatment with a lifestyle intervention program: attendance and weight loss outcomes. *Int J Obes*. 2008;32(10):1537–1544. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.134>.
14. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):85–96. <https://doi.org/10.1038/nrm1837>.
15. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>.
16. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187–192. <https://doi.org/10.2337/dc08-9026>.
17. O'Brien MJ, Karam SL, Wallia A, Kang RH, Cooper AJ, Lancki N et al. Association of Second-line Antidiabetic Medications With Cardiovascular Events Among Insured Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e186125. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.6125>.
18. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, Peskin B, Schiebinger R. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(2):361–366. <https://doi.org/10.2337/dc08-0854>.
19. Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B, Svensson AM, Sartipy U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):556–563. <https://doi.org/10.1111/dom.13110>.
20. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):452–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2).
21. Bahari NI, Ahmad N, Mahmud MH, Baharom M, Amir SM, Peng CS et al. Issues and Challenges in the Primary Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Prev*. 2023;44(1):105–125. <https://doi.org/10.1007/s10935-022-00707-x>.
22. Aroda VR, Ratner RE. Metformin and Type 2 Diabetes Prevention. *Diabetes Spectr*. 2018;31(4):336–342. <https://doi.org/10.2337/ds18-0020>.
23. Hostalek U, Campbell I. Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(10):1705–1717. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1955667>.
24. Patel D, Ayesha IE, Monson NR, Klair N, Patel U, Saxena A, Hamid P. The Effectiveness of Metformin in Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(9):e46108. <https://doi.org/10.7759/cureus.46108>.

25. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, Haque M. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1907–1932. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>.
26. Goldberg RB, Orchard TJ, Crandall JP, Boyko EJ, Budoff M, Dabelea D et al. Effects of Long-term Metformin and Lifestyle Interventions on Cardiovascular Events in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study. *Circulation.* 2022;145(22):1632–1641. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056756>.
27. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD008558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008558.pub2>.
28. Chen Y, Ma H, Zhu D, Zhao G, Wang L, Fu X, Chen W. Discovery of Novel Insulin Sensitizers: Promising Approaches and Targets. *PPAR Res.* 2017;2017:8360919. <https://doi.org/10.1155/2017/8360919>.
29. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care.* 1996;19(2):151–156. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.2.151>.
30. Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:265–294. <https://doi.org/10.1210/rp.56.1.265>.
31. Luna B, Feinglos MN. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2001;63(9):1747–1756. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2001/0501/p1747.html>.
32. Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. Rosiglitazone – continued uncertainty about safety. *N Engl J Med.* 2007;357(1):63–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMe078118>.
33. Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Dalir Abdolahinia E, Najafipour F, Mohammadzadeh Gharebaghi S, Adabi K et al. The effect of pioglitazone on weight, lipid profile and liver enzymes in type 2 diabetic patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(2):56–60. <https://doi.org/10.1177/2042018815574229>.
34. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;39:151–158. <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2018.01.004>.
35. Crombez D, Delcambre S, Nonclercq D, Vander Elst L, Laurent S, Cnop M et al. Modulation of adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 by phage display-derived peptides in *in vitro* and *in vivo* models. *J Drug Target.* 2020;28(7–8):831–851. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2019.1710840>.
36. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1190. <https://doi.org/10.3390/ijms20051190>.
37. Gorbunov EA, Nicoll J, Kachaeva EV, Tarasov SA, Epstein OI. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr Diabetes.* 2015;5(7):e169. <https://doi.org/10.1038/nutd.2015.20>.
38. Gorbunov EA, Nicoll J, Myslivets AA, Kachaeva EV, Tarasov SA. Subetta Enhances Sensitivity of Human Muscle Cells to Insulin. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159(4):463–465. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2992-8>.
39. Nicoll J, Gorbunov EA, Tarasov SA, Epstein OI. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes *in vitro*. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:925874. <https://doi.org/10.1155/2013/925874>.
40. Mkrtumyan A, Ametov A, Demidova T, Volkova A, Dudinskaya E, Vertkin A, Vorobiev S. A New Approach to Overcome Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose Tolerance: The Results of a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety of Subetta. *J Clin Med.* 2022;11(5):1390. <https://doi.org/10.3390/jcm11051390>.
41. Мкртумян АМ. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета). *Терапевтический архив.* 2024;96(4):419–428. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.04.202709>.
42. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Фарматека.* 2020;27(12):38–48. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
43. Мкртумян АМ, Vorobyev SV, Volkova AR, Vorokhobina NV. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
44. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Фарматека.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
45. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
46. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
47. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
48. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
49. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
50. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
51. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
52. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
53. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
54. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
55. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
56. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
57. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
58. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
59. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
60. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
61. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
62. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
63. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
64. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
65. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
66. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
67. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
68. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
69. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
70. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
71. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
72. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
73. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
74. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
75. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
76. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
77. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
78. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
79. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
80. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
81. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
82. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
83. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
84. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
85. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
86. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
87. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
88. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
89. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
90. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
91. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
92. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
93. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
94. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
95. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
96. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
97. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
98. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
99. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
100. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes

К вопросу о плейотропных эффектах фебуксостата

И.Б. Башкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

И.В. Мадьянов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

³ Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

Резюме

Подагра характеризуется высокой коморбидностью. Кардиоваскулярная патология и ассоциированные с ней нарушения липидного и углеводного обменов, а также поражение почек являются одними из самых частых спутников подагры, зачастую значительно ухудшающих «качество» и лимитирующих продолжительность жизни больного. Экспериментальные и эпидемиологические данные указывают на то, что гиперурикемия, свойственная подагре, способна оказывать патогенетическое влияние на формирование компонентов метаболического синдрома. В сообщении представлен клинический случай подагры, дебютировавшей у мужчины в возрасте 36 лет. У пациента имелись артериальная гипертензия, распространенный атеросклероз, предиабет, ожирение, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени. В связи с поражением почек пациенту при уровне мочевого кислоты 713 мкмоль/л был назначен оригинальный фебуксостат в дозе 80 мг/сут, которая через 4 нед. в отсутствие достижения целевого уровня урикемии была увеличена до 120 мг/сут. Через год комплексная терапия, включающая фебуксостат, обеспечила улучшение функционального состояния почек и устойчивую тенденцию к нормализации функции печени (регресс синдромов цитолиза, холестаза и улучшение параметров эластограммы). На фоне терапии фебуксостатом было достигнуто уменьшение выраженности инсулинорезистентности (снижение индекса НОМА с 4,2 до 2,8) и улучшение состояния углеводного обмена (снижение гликемии натощак с 6,7 до 5,9 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина с 6,4 до 5,7%). Вероятно, фебуксостат в приводимом клиническом случае способствовал потенцированию гиполипидемических эффектов статинов (розувастатина), что согласуется с данными литературы. Особенно выразительной динамике в процессе наблюдения подвергся уровень триглицеридов (снижение с 3,07 до 0,93 ммоль/л). Данные литературы последних лет и представленное клиническое наблюдение указывают на то, что препарат фебуксостат, наряду с тем, что обладает выраженным уратснижающим потенциалом при благоприятном профиле безопасности, способен оказывать плейотропное позитивное влияние на метаболические нарушения, присущие подагре.

Ключевые слова: подагра, метаболический синдром, гиперурикемия, фебуксостат, плейотропные эффекты

Для цитирования: Башкова ИБ, Мадьянов ИВ. К вопросу о плейотропных эффектах фебуксостата. *Медицинский совет.* 2024;18(23):151–158. <https://doi.org/10.21518/ms2024-550>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the issue of pleiotropic effects of febuxostat

Inna B. Bashkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Igor V. Madyanov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

² Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia

³ Institute for the Improvement of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia

Abstract

Gout is characterised by high comorbidity. Cardiovascular pathology and associated disorders of lipid and carbohydrate metabolism, as well as kidney damage are among the most frequent companions of gout, often significantly worsening the “quality” and limiting the life expectancy of the patient. Experimental and epidemiological data indicate that hyperuricemia, characteristic of gout, can have a pathogenetic influence on the formation of components of the metabolic syndrome. The report presents a clinical case of gout that debuted in a man aged 36 years. The patient had arterial hypertension, widespread atherosclerosis, prediabetes, obesity, dyslipidaemia, and non-alcoholic fatty liver disease. Due to renal damage, the patient with a uric acid level of 713 μmol/L was prescribed febuxostat at a dose of 80 mg/day, which was increased to 120 mg/day after 4 weeks in the absence of achieving the target level of uricemia. One year later, complex therapy including original febuxostat provided improvement of renal functional status and a stable tendency to normalisation of liver function (regression of cytotoxicity, cholestasis syndromes and improvement of elastogram parameters). Against the background of febuxostat therapy there was a decrease in the severity of insulin resistance (reduction of NOMA index from 4.2 to 2.8) and improvement of carbohydrate metabolism (reduction of fasting glycaemia from 6.7 to 5.9 mmol/L, glycosylated haemoglobin from 6.4 to 5.7%). Probably, febuxostat in the presented clinical case contributed to potentiation of hypolipidemic effects of statins (rosuvastatin), which is consistent with the literature data. The triglyceride level underwent especially expressive dynamics during the follow-up (decrease from 3.07 to 0.93 mmol/L). Recent literature data and the presented clinical observation indicate that febuxostat, along with having a strong urates-lowering potential with a favourable safety profile, is able to exert a pleiotropic positive effect on the metabolic disorders inherent in gout.

Keywords: gout, metabolic syndrome, hyperuricemia, febuxostat, pleiotropic effects

For citation: Bashkova IB, Madyanov IV. On the issue of pleiotropic effects of febuxostat. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):151–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-550>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время подагра признана одним из самых распространенных воспалительных артритов в мире. Так, по данным расчетов, в 2017 г. количество пациентов с подагрой в мире насчитывалось более 41,2 млн [1, 2]. Подагра чаще развивается у мужчин, при этом пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст (40–50 лет) [3]. Несмотря на относительно молодой возраст в дебюте болезни, сегодня вряд ли можно встретить пациента с подагрой в отсутствие сопутствующих коморбидных состояний. Кардиоваскулярная патология и ассоциированные с ней нарушения липидного и углеводного обменов, а также поражение почек являются одними из самых частых спутников подагры, зачастую значительно ухудшающих «качество» и лимитирующих продолжительность жизни больного. Так, по данным факторного анализа оценки сопутствующих заболеваний у 2 763 пациентов с подагрой (из них 84% мужчин), оказалось, что только у 12% пациентов подагра протекала в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), ожирения и выраженных нарушений липидного обмена [4].

Накапливается все больше сведений, указывающих на то, что мочевая кислота способна играть патогенетическую роль в развитии состояний, ассоциированных с гиперурикемией [5, 6].

Мочевая кислота причастна к процессам свободно-радикального окисления, способна оказывать вазоконстрикторное, провоспалительное действие, которое может способствовать развитию кардиоваскулярных и метаболических заболеваний [7]. Известно, что избыточная продукция мочевой кислоты ассоциирована с перекисным окислением липидов во внутриклеточной среде. Ее синтез сопряжен с образованием активных форм кислорода (в условиях ишемии ксантиноксидаза вместо никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) использует кислород, что приводит к образованию супероксид-аниона и перекиси водорода), которые вступают в реакцию с оксидом азота, уменьшая его вазодилатирующий эффект. Вазоконстрикторное действие мочевая кислота реализует за счет как уменьшения уровня циркулирующего оксида азота, так и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Воздействие мочевой кислоты на гладкомышечные клетки сосудов, способствующее клеточной пролиферации, приводит к вторичному артериосклерозу, нарушению натрийуреза и, как следствие, к развитию гипертензии, чувствительной к натрию. Среди внутриклеточных эффектов мочевой кислоты также описывают стимуляцию выработки провоспалительных цитокинов (таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины-1-бета, -6, -8), факторов роста, циклооксигеназы-2, тромбксана,

моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, С-реактивного белка (СРБ) [7, 8].

Есть сведения, что гиперурикемия индуцирует резистентность к инсулину и глюконеогенез посредством ингибирования печеночной аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы [9]. При высоком содержании жиров в рационе экспериментальных животных с инсулинорезистентностью наблюдалось повышение экспрессии белка URAT1 (Urate transporter 1), приводящее к увеличению реабсорбции мочевой кислоты и снижению ее выведения у крыс [10].

В серии экспериментальных работ было показано, что гиперурикемия может привести к развитию жировой инфильтрации печени за счет стимуляции липогенеза и ингибирования окисления жирных кислот, вызванного индукцией митохондриального окислительного стресса, зависящего от уровня мочевой кислоты [11].

Отложение кристаллов моновалентных уратов в просвете артерий может способствовать атерогенезу за счет провоспалительного эффекта – производные мочевой кислоты могут вызывать локальную воспалительную реакцию в кальцифицированных бляшках, потенциально делая их более восприимчивыми к повреждению [12].

В целом гиперурикемия рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор риска развития основных неинфекционных заболеваний (*рисунк*).

Устойчивая связь между подагрой, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, СД2, поражением почек, дислипидемией и избыточной массой тела предполагает патогенетическое значение гиперурикемии в формировании основных компонентов метаболического синдрома, общепринятые критерии которого представлены в *табл. 1* [13–16].

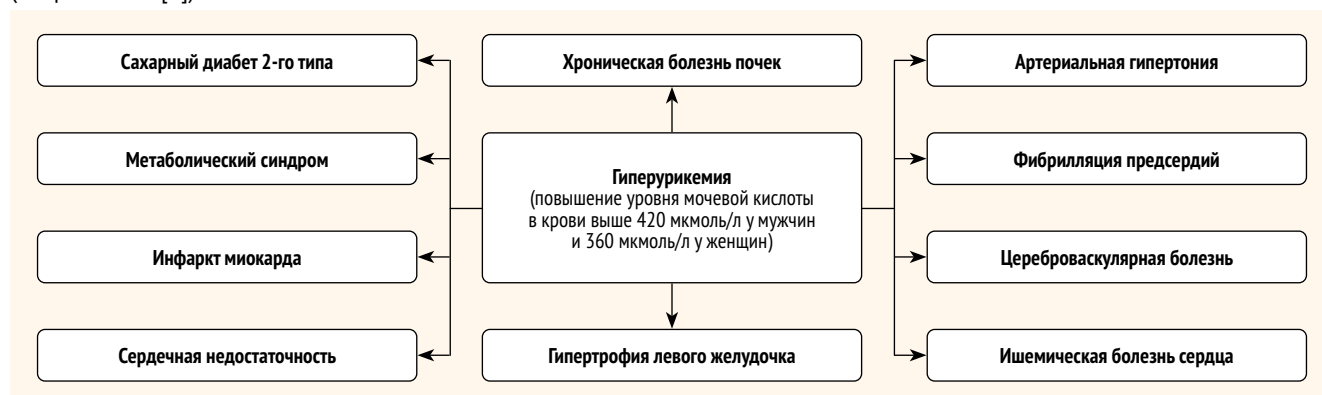
С учетом вышеизложенного не лишено оснований предположение, что снижение уровня мочевой кислоты у пациентов с подагрой способно не только оказать положительное влияние на течение самого заболевания, но и обеспечить позитивную динамику других клинических и метаболических проявлений, ассоциированных с гиперурикемией. Косвенным подтверждением тому может служить пример из нашей клинической практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Д., 41 год, впервые был направлен на консультацию к врачу-ревматологу 3 года назад травматологом по поводу рецидивирующего моноартрита. На протяжении 2 лет до обращения к врачу пациент отмечал эпизоды интенсивных болей и выраженной припухлости в области первого плюснефалангового сустава левой стопы, сопровождающихся распространением отека на тыл стопы

● **Рисунок.** Гиперурикемия как прогностически неблагоприятный фактор риска развития основных неинфекционных заболеваний (адапт. из [7])

● **Figure.** Hyperuricemia as a prognostically unfavorable risk factor for the development of major non-communicable diseases (adapted from [7])



● **Таблица 1.** Критерии метаболического синдрома

● **Table 1.** Criteria for metabolic syndrome

Ранг критерия	Критерий	Гендерные различия	
		У мужчин	У женщин
Основной	Центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии	Более 94 см	Более 80 см
Дополнительный	Артериальная гипертония – повышение артериального давления	140/90 мм рт. ст. и выше	
	Повышение уровня триглицеридов	1,7 ммоль/л и более	
	Снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)	Менее 1,0 ммоль/л	Менее 1,2 ммоль/л
	Повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)	Более 3,0 ммоль/л	
	Гипергликемия натощак (уровень глюкозы в плазме натощак)	6,1 ммоль/л и более	
	Нарушение толерантности к глюкозе	Глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8–11,1 ммоль/л	

Примечание. Наличие у пациента основного критерия и двух из дополнительных признаков позволяет диагностировать метаболический синдром.

и явлениями локальной гиперемии и гипертермии кожи над пораженным суставом. Эпизоды суставного болевого синдрома сохранялись в течение нескольких дней и купировались на фоне перорального приема диклофенака. Рецидивы асимметричного моноартрита одноименной локализации повторялись каждые 6–7 мес. При очередном приступе артрита больному было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей, которое позволило исключить явления острого флеботромбоза, но выявило отек параартикулярных мягких тканей стопы и синовит первого плюснефалангового сустава с гиперэхогенными включениями в суставной полости.

Из анамнеза известно, что в возрасте 34 лет у пациента впервые развился приступ почечной колики – была диагностирована мочекаменная болезнь (МКБ). Рекомендации, данные врачом-урологом по профилактике рецидивов МКБ, пациент не соблюдал. Спустя 2 года больной стал обращать внимание на повышение артериального давления до цифр 160/100 мм рт. ст., которое сопровождалось появлением головных болей в затылочной области. Для исключения вторичного характера артериальной

гипертонии пациент был госпитализирован в кардиологический стационар, где была диагностирована гипертоническая болезнь II стадии, рекомендованы к приему лизиноприл в дозе 10 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут и индапамид 2,5 мг/сут. Во время обследования у пациента впервые был зафиксирован повышенный уровень в крови мочевой кислоты (664 мкмоль/л), глюкозы (6,1 ммоль/л) и общего холестерина (7,6 ммоль/л). На протяжении последующих 2 лет пациент нерегулярно принимал рекомендованную врачом антигипертензивную, уратснижающую и гиполипидемическую терапию.

На момент обращения к врачу-ревматологу выявлено ожирение 1-й степени (индекс массы тела составил 33,1 кг/м²) с избыточным распределением жировой клетчатки в области передней брюшной стенки (окружность талии 118 см, отношение окружности талии к росту 0,66). Множественные липомы в области разгибательных поверхностей предплечий. Болезненность при пальпации, невозможность выполнения активных движений в первом плюснефаланговом суставе первого пальца левой стопы, явления невыраженной локальной гиперемии

и гипертермии кожных покровов над пораженным суставом. Отечность мягких тканей в области тыла левой стопы. Продольное плоскостопие. Болезненность при пальпации, ограничение объема активных и пассивных движений в области других периферических суставов не выявлены. Симптом поперечного бокового сжатия кистей был отрицательным с обеих сторон. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. Артериальное давление – 145/95 мм рт. ст. Перкуторно левая граница относительной тупости сердца определялась на 1,0 см снаружи от срединно-ключичной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя – в третьем межреберье. Тоны сердца были ритмичными, приглушенными, выслушивался акцент II тона над аортой. Живот был увеличен в объеме за счет избыточного развития подкожно-жировой клетчатки, при пальпации – безболезненным, нижний край печени на 1 см выступал из-под реберной дуги. Симптом поколачивания был отрицательным с обеих сторон.

Общеклинический анализ крови: эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 142 г/л, тромбоциты $215 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,3 \times 10^9/л$, лейкоформула без особенностей, скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена 27 мм/ч.

Общеклинический анализ мочи: удельный вес 1018, рН 5, цвет насыщенно желтый, белок 0,2 г/л, глюкозы нет. При микроскопии мочевого осадка обнаружены лейкоциты 2–3, эритроциты 5–6 в поле зрения, соли ураты – в большом количестве.

Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) 68 Ед/л (при верхней границе нормы (ВГН) до 41 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 53 Ед/л (при ВГН до 31 Ед/л), щелочная фосфатаза 128 Ед/л (при ВГН до 105 Ед/л), общий белок 79 г/л, альбумин 47,4 г/л, мочевины 6,4 ммоль/л, креатинин 89 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 92 мл/мин/1,73 м², СРБ 29 мг/л.

Показатели углеводного обмена: гликемия натощак 6,7 ммоль/л, через 2 ч после стандартной (75 г) глюкозной нагрузки 8,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 6,4% (диагностический критерий сахарного диабета – 6,5% и более), индекс HOMA (Homeostatis Model Assessment) 4,2 (диагностический критерий инсулинорезистентности – 2,7 и более).

Липидограмма крови: ХС общий 7,61 ммоль/л, ХС ЛПВП 0,98 ммоль/л, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) 0,61 ммоль/л, ХС ЛПНП 6,02 ммоль/л, триглицериды 3,07 ммоль/л, индекс атерогенности 6,77.

Маркеры вирусных гепатитов: антиген вируса гепатита В (HBsAg) и антитела к вирусу гепатита С отрицательные.

Исследование пунктата синовиальной жидкости (полученной из 1-го плюснефалангового сустава левой стопы) методом поляризационной микроскопии: обнаружены кристаллы монокристаллических уратов.

Рентгенограмма дистального отдела стоп: сужение суставной щели плюснефалангового сустава 1-го пальца левой стопы, единичные кистовидные просветления небольших размеров, локализованные в головке 1-й плюсневой кости слева.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

Суточное мониторирование ЭКГ: субмаксимальная частота сердечных сокращений в течение суток не достигнута, зарегистрированы одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Ишемические изменения сегмента ST не обнаружены. Дыхательные нарушения, характерные для эпизодов апноэ/гипопноэ сна, не зарегистрированы.

Эхокардиография: митральная, трикуспидальная, легочная регургитация I степени, дополнительная хорда левого желудочка.

Ультразвуковое доплеровское исследование брахиоцефальных артерий (БЦА): атеросклероз БЦА, стеноз общей сонной артерии слева до 20–35%, справа – до 15–20%, непрямолинейный ход правой внутренней сонной артерии, признаки нарушения венозного оттока справа.

Ультразвуковое доплеровское исследование артерий нижних конечностей: нестенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

УЗИ органов брюшной полости: признаки увеличения размеров правой доли печени, диффузные изменения паренхимы печени по типу жирового гепатоза, диффузные изменения поджелудочной железы.

УЗИ почек: диффузные изменения почечных синусов по типу хронического пиелонефрита, конкременты в чашечно-лоханочной системе обеих почек.

Эластография печени со сдвиговой волной по 10 точкам: контуры печени ровные, четкие; угол левой доли закруглен; структура повышенной эхогенности, зернистая, сосудистый рисунок смазан; размеры по среднеключичной линии правой доли – 154 мм, левой доли – 101 мм; холедох – 5 мм; воротная вена – 10 мм. Средняя жесткость печени составила 7,6 кПа, погрешность 5%, что соответствует стадии фиброза FII по шкале METAVIR (Meta-analysis of histological data in viral hepatitis). Гепатомегалия. Стеатогепатоз.

На основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных был выставлен диагноз «Первичная метаболическая подагра, кристалл-верифицированная, интермиттирующее течение, острый артрит, бестофусная форма. МКБ. Хроническая болезнь почек (ХБП) 1-й стадии. Экзогенно-конституциональное ожирение I степени с абдоминальным перераспределением жира. Артериальная гипертензия, II стадия, контролируемая. Атеросклероз артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий со стенозами общих сонных артерий до 35%. Риск 3 (высокий). Дислипидемия. Предиабет: сочетание нарушения гликемии натощак с нарушенной толерантностью к глюкозе. Неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени».

С учетом высокого кардиоваскулярного риска для купирования приступа подагрического артрита из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) было отдано предпочтение напроксену натрия в дозе 1100 мг/сут в два приема, назначенному на 7–10 дней. Спустя 3 нед. был выполнен биохимический анализ крови, вновь выявивший высокий уровень мочевой кислоты

(813 мкмоль/л). По мере стихания артрита в качестве уратснижающего средства пациенту был назначен аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут в комбинации с колхицином в дозе 0,5 мг/сут (профилактическая противовоспалительная терапия). Титрование дозы аллопуринола предполагалось проводить до достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови – менее 360 мкмоль/л. В качестве антигипертензивной терапии рекомендована комбинация лозартана и амлодипина, для коррекции дислипидемии – розувастатин в дозе 20 мг/сут под «прикрытием» препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) из расчета 15 мг/кг/сут.

В связи с избыточным, по мнению больного, количеством наименований лекарственных средств, принимаемых в течение дня, он самостоятельно через 2 мес. отменил все препараты, кроме антигипертензивных. Как следствие, через 1,5 мес. возобновились приступы подагрического артрита. Больной вновь стал прибегать к периодическому приему НПВП, причем часто в суточных дозах, превышающих максимальные среднетерапевтические.

Учитывая сокращение «светлых промежутков» между рецидивами артрита, вовлечение в патологический процесс других суставов (левый голеностопный и правый коленный суставы), непродолжительную эффективность НПВП, пациент повторно обратился на консультацию к врачу-ревматологу. Как и полтора года назад, у больного определялись выраженная гиперурикемия (мочевая кислота 713 мкмоль/л), нарушения углеводного обмена, изменения в липидограмме атерогенной направленности. Впервые было отмечено повышение уровня креатинина до 137 мкмоль/л и снижение расчетной СКФ (по CKD-EPI) до 56 мл/мин/1,73 м². С учетом диагностированных лабораторных нарушений, выявленной ХБП 3а стадии и необходимости возобновления уратснижающей терапии в качестве препарата выбора был рассмотрен оригинальный фебуксостат. Препарат был назначен в инициальной дозе 80 мг/сут в сочетании с приемом колхицина 0,5 мг/сут. Мониторинг уровня мочевой кислоты, проведенный спустя 4 нед. от начала приема фебуксостата, продемонстрировал снижение ее содержания в крови до 464 мкмоль/л. В связи с отсутствием достижения целевого уровня урикемии (менее 360 мкмоль/л) доза препарата была увеличена до 120 мг/сут. Целевой уровень мочевой кислоты был достигнут через 4 нед. Также была проведена коррекция антигипертензивной терапии – к фиксированной комбинации амлодипина в сочетании с лозартаном 10/50 мг добавлен бисопролол в дозе 5 мг/сут (под контролем пульса), рекомендован прием гиполипидемических средств, в частности розувастатина в дозе 20 мг/сут.

При динамическом наблюдении в течение года повторных подагрических атак не отмечалось. Исчезла потребность в приеме НПВП. Была зафиксирована позитивная динамика показателей углеводного и липидного обменов, а также параметров, характеризующих функциональное состояние печени и почек (табл. 2).

С учетом позитивного влияния оригинального фебуксостата на клиническое течение подагры, достигнутого на дозе 120 мг/сут, продолжена терапия данным препаратом.

● **Таблица 2.** Динамика метаболических показателей у пациента Д. на фоне терапии фебуксостатом

● **Table 2.** The dynamics of metabolic parameters in patient D. on the background of febuxostat therapy

Показатель, единица измерения	До начала терапии фебуксостатом	На фоне терапии фебуксостатом
Мочевая кислота, мкмоль/л	664	328
Глюкоза в плазме натощак, ммоль/л	6,7	5,9
Гликозилированный гемоглобин, %	6,4	5,7
Индекс НОМА	4,2	2,8
ХС общий, ммоль/л	7,61	3,67
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98	1,22
ХС ЛПНП, ммоль/л	6,02	2,03
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,61	0,42
Триглицериды, ммоль/л	3,07	0,93
АЛТ, Ед/л	68	38
АСТ, Ед/л	53	29
Щелочная фосфатаза, Ед/л	128	56
Креатинин, мкмоль/л	137	98
Расчетная СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	56	82
Средняя жесткость печени (по данным ультразвуковой эластометрии печени), кПА	7,6	7,4

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном клиническом наблюдении представлен случай развития подагры у мужчины с дебютом в молодом возрасте (36 лет). По всей видимости, природа гиперурикемии носила смешанный характер – фиксировалось сочетание гиперпродукции мочевой кислоты с нарушением ее элиминации. У пациента отмечалась высокая коморбидность: наряду с подагрой, имели место артериальная гипертензия, атеросклероз артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий, предиабет, ожирение, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, что согласуется с многочисленными наблюдениями других авторов, указывающих на подобную ассоциацию коморбидных состояний при подагре [17–19].

В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о том, что уратснижающая терапия способна оказывать благоприятное влияние на компоненты метаболического синдрома, ассоциированные с гиперурикемией.

Инсулинорезистентность – патогенетическая основа метаболического синдрома. J. Meng et al. показали, что фебуксостат повышает чувствительность к инсулину у пациентов с подагрой. Авторы проанализировали динамику уровней мочевой кислоты, СРБ, инсулина и индекса НОМА у 42 пациентов с подагрой (исходно тестируемые

параметры были существенно выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля, сопоставимой по полу и возрасту). По истечении 24 нед. терапии фебуксостатом наблюдалось выраженное снижение не только содержания мочевой кислоты и СРБ в сыворотке крови, но и уровня инсулина и значения индекса НОМА [20].

У нашего пациента снижение уровня мочевой кислоты в крови под влиянием терапии фебуксостатом сопровождалось уменьшением индекса НОМА с 4,2 до 2,8, что позитивным образом сказалось на состоянии углеводного обмена в целом – уровень гликозилированного гемоглобина снизился с 6,4 до 5,7%.

В этой связи заметим, что положительное влияние фебуксостата на углеводный обмен было отмечено и другими исследователями. В частности, в работе В.В. Салухина и соавт. было продемонстрировано, что 12-недельная «монотерапия» фебуксостатом в дозе 80 мг/сут у пациентов с подагрой и СД2 привела к статистически значимому снижению сывороточного уровня глюкозы натощак (с 7,2 [5,5; 7,8] ммоль/л до 6,1 [5,4; 7,7] ммоль/л, $p = 0,01$) и индекса НОМА (с 5,1 [3,9; 6,7] до 5,0 [4,1; 6,6] ммоль/л, $p = 0,01$) [21].

Наряду с гиперурикемией, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к углеводам, в описываемом клиническом случае у пациента была диагностирована дислипидемия, которая, вероятно, обусловила развитие атеросклероза брахиоцефальных артерий (стеноз обеих общих сонных артерий до 35%). Прием фебуксостата в комбинации с розувастатином обеспечил значительное улучшение показателей липидограммы. Согласно литературным данным, есть основание считать, что фебуксостат потенцирует гиполлипидемический эффект статинов [22].

В частности, Y. Saito et al. провели субанализ проспективного открытого слепого клинического исследования PRIZE, в котором изучалось влияние фебуксостата на атеросклероз сонных артерий у 456 пациентов с гиперурикемией. Участники были рандомизированы в группу фебуксостата (229 человек) или контрольную группу (227 человек). Первичной конечной точкой этого субанализа были изменения у пациентов уровней ХС не-ЛПВП, произошедшие за 6 мес. наблюдения. Спустя 6 мес. уровни ХС не-ЛПВП оказались существенно снижены в группе фебуксостата ($-5,9$ мг/дл, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) от $-9,1$ до $-2,8$ мг/дл, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($-1,3$ мг/дл, 95% ДИ от $-4,4$ до $1,8$, $p = 0,348$) [22]. Снижение уровней ХС не-ЛПВП было более выражено у женщин и коррелировало с изменениями уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и расчетной скоростью клубочковой фильтрации, но только в группе фебуксостата.

Показательными можно считать результаты нескольких исследований, продемонстрировавших значительное снижение уровня ХС и триглицеридов у пациентов с подагрой на фоне терапии фебуксостатом (даже в отсутствие гиполлипидемической терапии) [23–26]. Примечательным является тот факт, что лечение фебуксостатом сопровождалось значимым повышением уровня ХС-ЛПВП [23].

Из показателей липидограммы в нашем случае наиболее выразительной позитивной динамике подвергся

уровень триглицеридов, что также согласуется с исследованиями других авторов. Гипертриглицеридемия рассматривается как один из основных компонентов метаболического синдрома. Повышение сывороточного уровня триглицеридов на 1,0 ммоль/л увеличивает риск развития ишемической болезни сердца как у мужчин (на 32%), так и у женщин (на 76%). В частности, X. Chen et al. показали, что 6-месячная терапия фебуксостатом у пациентов с подагрой привела к выраженному снижению уровня триглицеридов в крови ($1,76 \pm 0,32$ ммоль/л против $2,28 \pm 0,41$ ммоль/л, $p < 0,001$) [26].

Механизмы, с помощью которых фебуксостат регулирует уровень липидов в крови, не раскрыты. На основании экспериментальных исследований высказано предположение, что позитивное влияние фебуксостата на уровень липидов в крови может быть связан с его противовоспалительной и антиоксидантной активностью, реализуемой посредством снижения интенсивности перекисного окисления липидов, уменьшения выработки провоспалительных цитокинов и повышения активности антиоксидантных ферментов [27, 28]. Не исключено, что позитивное действие фебуксостата на липидный обмен опосредуется через влияние препарата на уровни циркулирующих адипокинов. В частности, M. Dong et al. в рамках одноцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования, включившего 130 пациентов с асимптоматической гиперурикемией и ожирением, показали, что через 3 или 6 мес. у больных основной группы, получавших фебуксостат, по сравнению с контрольной группой наблюдалось повышение уровня высокомолекулярного адипонектина и оментина, снижающих инсулинорезистентность и обладающих противовоспалительным и антиатерогенным эффектами. Наряду с этим отмечалось снижение уровня хемерина, способствующего отложению липидов в эндотелии сосудов и прогрессированию атеросклероза, а также аспросина, регулирующего высвобождение глюкозы из печени и повышающего аппетит [29].

Ключевая роль в развитии нарушений углеводного и липидного обменов при метаболическом синдроме отводится печени. Накапливаются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие позитивное влияние фебуксостата на функциональное состояние печени [30–32].

Приводимый нами клинический случай сочетания подагры с неалкогольной (метаболически ассоциированной) жировой болезнью печени не противоречит указанным данным: за период наблюдения на фоне уратснижающей терапии у нашего пациента наметилась тенденция к регрессу синдрома цитолиза, холестаза, что, по всей видимости, положительно образом сказалось на параметрах эластограммы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой коморбидности подагры, которая, в частности, выражается в ее тесной ассоциации с метаболическим синдромом. Есть основания считать, что свойственная подагре гиперурикемия задействована

в патогенетических механизмах формирования отдельных компонентов этого синдрома. В этой связи эффективность уратснижающей терапии при подагре должна определяться не только ее влиянием на течение основного заболевания (профилактика, снижение частоты приступов, осложнений), но и степенью ее позитивного воздействия на ассоциированные метаболические нарушения (углеводные, липидные и др.). Данные литературы последних лет и представленные клиническое наблюдение указывают на

то, что оригинальный препарат фебуксостат в этом плане имеет отчетливые достоинства. Препарат, наряду с тем, что обладает выраженным уратснижающим потенциалом при благоприятном профиле безопасности, способен, судя по всему, оказывать плейотропное позитивное влияние на метаболические нарушения, присущие подагре.



Поступила / Received 05.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2024

Принята в печать / Accepted 27.11.2024

Список литературы / References

1. Danve A, Neogi T. Rising global burden of gout: time to act. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1786–1788. <https://doi.org/10.1002/art.41453>.
2. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859–1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-5).
3. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380–390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>.
4. Richette P, Clerson P, Perissin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–147. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203779>.
5. Шостак НА, Правдюк НГ, Логинова ТК, Лазаренко ГН. Гиперурикемия, подагра и коморбидность. *Клиницист*. 2022;16(3):58–64. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-4-K648>.
6. Мадьянов ИВ. Мочевая кислота и сахарный диабет. Промежуточные итоги многолетних исследований. *Здравоохранение Чувашии*. 2017;(2):59–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29801607>.
7. Madjanov IV. Uric acid and diabetes mellitus. Interim results of many years of research. *Healthcare of Chuvashia*. 2017;(2):59–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29801607>.
8. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020;80(1)–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006>.
9. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):39–42. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.007>.
10. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenez CA, Tanabe K et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J*. 2014;28(8):3339–3350. <https://doi.org/10.1096/fj.13-243634>.
11. Doshi M, Takiue Y, Saito H, Hosoyamada M. The increased protein level of URAT1 was observed in obesity/metabolic syndrome model mice. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1290–1294. <https://doi.org/10.1080/15257770.2011.603711>.
12. Lanaspas MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40732–40744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.399899>.
13. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12394. <https://doi.org/10.3390/ijms222212394>.
14. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: a tangled web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10):60. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0688-y>.
15. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036–1044. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998>.
16. Yang Y, Xian W, Wu D, Huo Z, Hong S, Li Y et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in gout: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol*. 2022;13:917056. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917056>.
17. Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Каплунова ВЮ, Зекцер ВЮ, Виноградова НН, Ильгисонис ИС и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):757–764. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>.
18. Belenkov YN, Privanova EV, Kaplunova VY, Zektser VY, Vinogradova NN, Ilgisonis IS et al. Metabolic syndrome: development of the issue, main diagnostic criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757–764. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>.
19. Yoo HG, Lee SI, Chae HJ, Park SJ, Lee YC, Yoo WH. Prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with gouty arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):485–491. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1304-x>.
20. Kuwabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease and hypertension. *Pulse*. 2016;3(3-4):242–252. <https://doi.org/10.1159/000443769>.
21. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729–1741. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701>.
22. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):299–303. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3612-2>.
23. Салухов ВВ, Мазуров ВИ, Новиков ИИ, Минаков АА, Реут ДМ, Башкинов РА. Оценка эффективности изолированного и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина у пациентов с подагрой и сахарным диабетом 2-го типа (исследование «ОПОРА»). *Медицинский совет*. 2024;18(6):54–63. <https://doi.org/10.21518/ms2024-173>.
24. Salukhov VV, Mazurov VI, Novikov II, Minakov AA, Reut DM, Bashkinov RA. Evaluation of urate-lowering efficacy of isolated and combined use of febuxostat and empagliflozin in patients with gout and type 2 diabetes mellitus (OPORA Clinical Trial). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-173>.
25. Saito Y, Tanaka A, Yoshida H, Nakashima H, Ban N, Matsuhisa M et al. Effects of xanthine oxidase inhibition by febuxostat on lipid profiles of patients with hyperuricemia: insights from randomized PRIZE study. *Nutrients*. 2024;16(14):2324. <https://doi.org/10.3390/nu16142324>.
26. Zhang J, Liu T, Jiang Z, Yan H, Zhang Y. Relationship between serum uric acid and lipid values in patients with gout and effect of febuxostat on reducing serum lipid values. *J Jilin Univ Med Ed*. 2015;41(5):1018–1022. <https://doi.org/10.13481/j.1671-587x.20150528>.
27. Wu J, Zhang YP, Qu Y, Jie LG, Deng JX, Yu QH. Efficacy of uric acid-lowering therapy on hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in gouty patients. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1445–1451. <https://doi.org/doi:10.1111/1756-185X.13652>.
28. Ziga-Smajic N, Skrbo S, Muratovic S, Pehlivanovic B, Lagumdžija D, Omerovic N. Comparison of the effects of allopurinol and febuxostat on the values of triglycerides in hyperuricemic patients. *Med Arch*. 2020;74(3):172–176. <https://doi.org/10.5455/medarch.2020.74.172-176>.
29. Chen X, Ye T, Dai Y, Li P, Zhao X, Yu Y et al. Comparison of the therapeutic effects of febuxostat combined with a low-purine diet and allopurinol combined with a low-purine diet on the improvement of gout patients. *Int J Rheum Dis*. 2024;27(5):e15165. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.15165>.
30. Heikal MM, Shaaban AA, Elkashef WF, Ibrahim TM. Effect of febuxostat on biochemical parameters of hyperlipidemia induced by a high-fat diet in rabbits. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(7):611–622. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0731>.
31. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, Soto V, Avila-Casado C, Vega-Campos IP et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F710–F718. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00454.2007>.
32. Dong M, Cui Z, Liu Y, Bu Y, An K, Mao L. Effects of febuxostat therapy on circulating adipokine profiles in patients with overweight or obesity and asymptomatic hyperuricemia: a randomized controlled study. *Obes Facts*. 2024;17(5):524–534. <https://doi.org/10.1159/000540701>.

30. Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, Shirakura T, Matsui C, Ni Y et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):815. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57784-3>.
31. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Katasako A et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(1):G42–G51. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00443.2014>.
32. Nadwa EH, Morcos GNB, Salama NM, Shafik AN. Comparing the effects of febuxostat and allopurinol in an animal model of metabolic syndrome. *Pharmacology*. 2021;106(9–10):564–572. <https://doi.org/10.1159/000516495>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**
 Концепция и дизайн исследования – **И.Б. Башкова**
 Написание текста – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**
 Сбор и обработка материала – **И.Б. Башкова**
 Обзор литературы – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**
 Анализ материала – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**
 Статистическая обработка – **И.Б. Башкова**
 Редактирование – **И.В. Мадьянов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**
 Study concept and design – **Inna B. Bashkova**
 Text development – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**
 Collection and processing of material – **Inna B. Bashkova**
 Literature review – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**
 Material analysis – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**
 Statistical processing – **Inna B. Bashkova**
 Editing – **Igor V. Madyanov**
 Approval of the final version of the article – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**

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

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

Информация об авторах:

Башкова Инна Борисовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; innabashkova@yandex.ru
Мадьянов Игорь Вячеславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; профессор кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27; igo-madyanov@yandex.ru

Information about the authors:

Inna B. Bashkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Rheumatologist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia; innabashkova@yandex.ru
Igor V. Madyanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Institute of Advanced Training of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia; igo-madyanov@yandex.ru

Современный подход к лечению перекрута придатков матки

Ю.Э. Доброхотова¹, А.А. Щеголев¹, А.Э. Маркаров², Т.С. Котомина², С.А. Хлынова^{1,2}, В.И. Димитрова², Э.А. Маркова^{1,2},
О.А. Слюсарева^{2✉}, Lelechka.86@mail.ru

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

² Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

Резюме

Введение. В структуре ургентной гинекологической практики перекрут придатков матки, который обычно диагностируют у женщин в репродуктивном возрасте, занимает 5-е место. На сегодняшний день не существует единого стандарта для оценки жизнеспособности яичника и выбора консервативной или радикальной операции для пациенток с перекрутом придатков, в связи с этим возникает необходимость в поиске потенциальных предикторов, определяющих обоснованность выбора объема хирургического вмешательства.

Цель. Оптимизировать тактику ведения пациенток с перекрутом придатков матки.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проведен анализ 55 историй болезни пациенток, поступивших в гинекологический стационар с диагнозом «перекрут придатков матки». В зависимости от проведенного органосохраняющего и органонуноющего хирургического лечения пациентки были разделены на 2 группы. Анализ изучаемых показателей проведен с использованием корреляционного, регрессионного, факторного и ROC-анализа.

Результаты. Результаты исследования продемонстрировали, что только визуальная оценка состояния придатков матки приводит к неоправданным органонуноющим вмешательствам у 57,1% пациенток. На основании корреляционного, факторного, регрессионного и ROC-анализа определены диагностически значимые предикторы, определяющие объем хирургического вмешательства.

Выводы. На основании ретроспективного анализа разработан алгоритм ведения пациенток с перекрутом придатков матки: при стадии А и В по клинической классификации повреждения придатков матки, независимо от исследуемых критериев, необходимо проводить органосохраняющее лечение – деторсию; при стадии С особое внимание уделяется показателям Д-димера: при Д-димере <1450 нг/мл – деторсию придатков матки, и лишь при Д-димере >1490 нг/мл – органонуноющую операцию.

Ключевые слова: перекрут яичника, деторсия, аднексэктомия, Д-димер, ROC-анализ, клиническая классификация повреждения яичников

Для цитирования: Доброхотова ЮЭ, Щеголев АА, Маркаров АЭ, Котомина ТС, Хлынова СА, Димитрова ВИ, Маркова ЭА, Слюсарева ОА. Современный подход к лечению перекрута придатков матки. *Медицинский совет.* 2024;18(23):160–166. <https://doi.org/10.21518/ms2024-542>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current approach to the management of adnexal torsion

Julia E. Dobrokhotova¹, Aleksandr A. Shchegolev¹, Arnold E. Markarov², Tatiana S. Kotomina², Svetlana A. Khlynova^{1,2},
Valentina I. Dimitrova², Eleonora A. Markova^{1,2}, Olga A. Slyusareva^{2✉}, Lelechka.86@mail.ru

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

² Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

Abstract

Introduction. In the structure of urgent gynecological practice, ovarian torsion ranks fifth, which is usually diagnosed in women of reproductive age. To date, there is no single standard for assessing the viability of the ovary and choosing a conservative or radical operation for patients with ovarian torsion, in this regard, there is a need to search for potential predictors that determine the validity of the choice of the volume of surgical intervention.

Aim. To optimize management tactics for patients with uterine torsion.

Materials and methods. In a retrospective study, an analysis of 55 case histories of patients admitted to a gynecological hospital with a diagnosis of ovarian torsion was carried out. Depending on the organ-preserving and organ-removing surgical treatment, the patients were divided into two groups. The analysis of the studied indicators was carried out using correlation, regression, factor and ROC analysis.

Results. The results of the study demonstrated that only a visual assessment of the state of the ovarian torsion to unjustified organ-removing interventions in 57.1% of patients. Based on correlation, factor, regression and ROC analysis, diagnostically significant predictors determining the volume of surgical intervention were determined.

Conclusions. Based on the retrospective analysis, an algorithm for managing patients with ovarian torsion was developed: at stages A and B according to the clinical classification of ovarian torsion damage, regardless of the studied criteria, organ-preserving treatment – detorsion – must be performed; at stage C, special attention is paid to D-dimer values: at D-dimer <1450 ng/ml – detorsion, and only at D-dimer >1490 ng/ml – organ-preserving surgery.

Keywords: ovarian torsion, detorsion, adnexectomy, D-dimer, ROC analysis, clinical classification of ovarian damage

For citation: Dobrokhotova JE, Shchegolev AA, Markarov AE, Kotomina TS, Khlynova SA, Dimitrova VI, Markova EA, Slyusareva OA. Current approach to the management of adnexal torsion. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(23):160–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-542>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре ургентной гинекологической практики особого внимания заслуживает когорта пациенток репродуктивного возраста, поступающих в стационар с перекрутом придатков матки, в связи с неспецифической клинической картиной заболевания, схожей с хирургической патологией, вызывающей трудности диагностики у врачей клиницистов и приводящей к диагностическим ошибкам, что в дальнейшем определяет неверную тактику ведения и заканчивается органосохраняющей операцией, а, следовательно, и снижением фертильности [1, 2]. Перекрут придатков матки занимает 5-е место в структуре неотложных состояний в гинекологии, и частота развития данной патологии, по данным разных авторов, составляет от 2,7 до 7% [3–5].

На сегодняшний день не существует клинических и визуализирующих критериев, достаточных для подтверждения предоперационного диагноза перекрута придатков матки [6–8].

Дифференциация перекрута яичника от других состояний с помощью своевременной диагностики и быстрого лечения являются ключом к сохранению фертильности [7–12].

Большинство пациенток с хирургически подтвержденным перекрутом придатков находятся в репродуктивном возрасте и предъявляют жалобы на острую боль, которая сопровождается тошнотой и рвотой в 62 и 67% случаев соответственно. Распространенными ультразвуковыми критериями являются увеличенные придатки матки, признак водоворота, отек стромы яичников с периферическим смещением антральных фолликулов и свободная жидкость в малом тазу. При доплерометрии определяется отсутствие венозного и сохранение артериального кровотока, при прогрессировании перекрута – отсутствие интравариального кровотока [13–15].

Самым дискуссионным вопросом является выбор оптимального объема хирургического лечения пациенток с перекрутом придатков матки. Если раньше единственным верным решением при перекруте придатков матки являлась аднексэктомия, то на данный момент тактика изменилась в сторону органосохраняющих операций [3].

На сегодняшний день не существует единого стандарта для оценки жизнеспособности яичника и выбора консервативной или радикальной операции для пациенток с перекрутом придатков [16], в связи с этим возникает

необходимость в поиске потенциальных предикторов, определяющих обоснованность выбора объема хирургического вмешательства.

Цель исследования – оптимизировать тактику ведения пациенток с перекрутом придатков матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании проведен анализ 55 историй болезни пациенток, поступивших в гинекологический стационар с диагнозом «перекрут придатков матки». В зависимости от проведенного органосохраняющего и органосохраняющего хирургического лечения пациентки были разделены на 2 группы. Возраст обследуемых женщин был 18–35 лет, средний $28,7 \pm 4,0$.

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, клинико-анамнестический метод – изучение гинекологического анамнеза, особенности течения и длительности заболевания. Проводилась оценка соматического статуса с использованием визуальных и физических методов.

Выраженность болевого синдрома у пациенток с перекрутом придатков матки оценивали по визуальной аналоговой шкале (Visual analog scale, VAS).

Клиническое лабораторное обследование включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, группу крови, резус-фактор, бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища.

Инструментальное обследование включало трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза с доплерометрией.

Послеоперационный материал отправлялся на гистологическое исследование для изучения морфологических изменений в удаленных тканях.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95% доверительный интервал. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для обнаружения и описания статистической зависимости между признаками, а также проверки гипотез о наличии этой зависимости

проведен корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки силы связи в теории корреляции применялась шкала Чеддока. С целью оценки точности диагностических тестов проведен ROC-анализ. С целью количественной оценки описания тесноты связи провели оценку отношения шансов. С целью отбора из значимого количества предикторов небольшой подгруппы переменных, которые вносят наибольший вклад в вариацию зависимой переменной использована пошаговая модель (Stepwise regression), которая помогает найти более простую и эффективную модель, лучше объясняющую данные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий в менархе и начале половой жизни, индексе массы тела, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях. Выявлены достоверные отличия ($p < 0,05$) между группами по длительности заболевания и выраженности болевого синдрома, которые преобладали у пациенток 1-й группы (табл. 1).

При анализе лабораторных показателей выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$) по уровню показателей лейкоцитов, уровню СРБ и Д-димера (табл. 2).

При анализе эхографических критериев у пациенток 1-й группы: придатки у 15 (42,8%) пациенток визуализировались кпереди от матки, увеличены, с утолщением стенки капсулы, содержимое с экзогенной взвесью, кровотоков не регистрировался. Во 2-й группе визуализировались увеличенные придатки, с гиперэхогенной утолщенной капсулой, по периферии визуализировалась ткань яичника, кровотоков не регистрировался.

С целью определения оптимального объема хирургического вмешательства использована клиническая классификация степени повреждения яичника, основанная на визуальной оценке изменения окраски заинтересованного яичника при лапароскопии [17]:

- стадия А – перекрут придатков с умеренным повреждением и немедленным восстановлением физиологической окраски после раскручивания;
- стадия В – значительная ишемия с синюшным и черным цветом придатков, часто восстанавливающаяся после раскручивания;
- стадия С – гангренозное поражение яичника без восстановления окраски после раскручивания.

Методика выполнения: после раскручивания придатков матки их цвет может постепенно измениться от ишемического до более обычного, темно-розового, что является благоприятным признаком реваскуляризации. Предпочтительно подождать не менее 10–15 мин и затем вновь оценить цвет и вид яичника и маточной трубы. Маточная труба обычно восстанавливается быстрее яичника, который может к концу манипуляции выглядеть все еще темно-серым.

Первоначальный субъективный внешний вид яичника и маточной трубы не связан с уровнем ишемии и потенциальным повреждением ткани яичника.

В группе 1 находились пациенты со стадией С, которым проведено органосохраняющее лечение в объеме удаления придатков матки, в группе 2 – пациенты со стадией А и В, которым проведено деторсию придатков и органосохраняющее лечение (табл. 3).

● **Таблица 1.** Клинико-анамнестические данные в исследуемых группах

● **Table 1.** Clinical and medical history data in the study groups

Параметры	Группа 1 Органосохраняющее лечение (n = 35)	Группа 2 Органосохраняющее лечение (n = 20)	P – значение между группами
Болевой синдром, n (%): Шкалы VAS:	35 (100,0)	20 (100)	P1-2 > 0,05
• слабая	–	–	
• умеренная	5 (14,3)	15 (75,0)	P1-2 < 0,05
• сильная	30 (85,7)	5 (25,0)	P1-2 < 0,05
Длительность заболевания (M ± SD), ч	34 ± 5,4	22,0 ± 4,4	P1-2 < 0,05

● **Таблица 2.** Лабораторные показатели в исследуемых группах

● **Table 2.** Laboratory test findings in the study groups

Параметры	Группа 1 Органосохраняющее лечение (n = 35)	Группа 2 Органосохраняющее лечение (n = 20)	P – значение между группами
Лейкоциты крови 10 ⁹ /л, (M ± SD)	14,5 ± 2,4	11,3 ± 1,0	P1-2 < 0,05
Нейтрофилы, % (M ± SD)	88,1 ± 1,6	80,1 ± 1,4	P1-2 > 0,05
Лимфоциты, % (M ± SD)	10,1 ± 3,1	11,5 ± 2,4	P1-2 > 0,05
Гемоглобин, г/л (M ± SD)	123 ± 10,4	122 ± 15,0	P1-2 > 0,05
СРБ мг/л, (M ± SD)	68,6 ± 10,3	34,5 ± 11,6	P1-2 < 0,05
Д-димер нг/мл, (M ± SD)	1451 ± 110,8	860 ± 79,8	P1-2 < 0,05

● **Таблица 3.** Распределение пациентов по группам в зависимости от клинической классификации степени повреждения яичника

● **Table 3.** Distribution of patients into groups according to the clinical classification of severity of ovarian injury

Стадия	Группа 1 Органосохраняющее лечение (n = 35)	Группа 2 Органосохраняющее лечение (n = 20)
A	–	15 (75,0)
B	–	5 (25,0)
C	35 (100)	–

При оценке степени перекрута придатков матки установлено, что в 1-й группе у пациенток интраоперационно диагностирована степень перекрута 360, 540 и 720 градусов у 45,7, 40,0 и 14,3% соответственно. У пациенток 2-й группы – 270 и 360 градусов у 40,0 и 60,0% соответственно (табл. 4).

В группе 1 после получения результатов гистологического исследования установлено, что объем органосохраняющего лечения был оправдан у 15 (42,9%) пациенток, что подтвердилось результатами морфологического исследования, где выявлены массивные кровоизлияния, тромбозы сосудов и тотальные геморрагические некрозы прилежащей ткани яичника. У 20 (57,1%) пациенток органосохраняющее лечение было необоснованным в связи с тем, что по результатам гистологического исследования выявлено, что фрагменты коркового слоя яичника содержат примордиальные фолликулы, фрагменты стенки яичника с обширными участками кровоизлияний, что свидетельствует о возможности проведения органосохраняющего лечения при стадии С по клинической классификации степени повреждения яичников.

Всем 20 (100%) пациенткам, которым было проведено органосохраняющее лечение, деторсию придатков матки, не потребовалось повторное проведение хирургического вмешательства, и все пациентки выписаны из стационара на 3-и сут. после лечения.

Высокий процент – 57,1% – неоправданного хирургического органосохраняющего лечения, проведенного на основании клинической классификации степени повреждения яичника, свидетельствует о несовершенстве данной классификации и побуждает к поиску маркеров, прогнозирующих и определяющих объем хирургического вмешательства.

В связи с этим проведен корреляционный анализ взаимосвязи данных показателей. При исследовании выявлены прямые сильные достоверные корреляционные связи между длительностью заболевания и показателями лейкоцитов крови, СРБ, Д-димером и стадией по клинической классификации; лейкоцитами крови и СРБ, Д-димером, СРБ и Д-димером, Д-димером и степенью перекрута в градусах, степенью перекрута и стадией по клинической

классификации ($p < 0,01$), прямые достоверные связи средней силы между стадией по классификации и лейкоцитами, СРБ и Д-димером (табл. 5).

Также проведен ROC-анализ с целью выявления чувствительности и специфичности маркеров в прогнозировании обоснованности объема оперативного вмешательства.

Проведенный ROC-анализ выявил, что длительность заболевания, СРБ, Д-димер и стадия по клинической классификации могут быть использованы для проведения прогноза органосохраняющих операций.

Чувствительность модели для длительности заболевания составила – 93,0%, специфичность – 73,0%. AUC – 0,79; 95% ДИ 0,66–0,92, $p < 0,001$; чувствительность лейкоцитов – 93,0%, специфичность – 48,0%. AUC – 0,78; 95% ДИ 0,66–0,90, $p = 0,001$; чувствительность СРБ – 93,0%, специфичность – 75,0%. AUC – 0,81; 95% ДИ 0,68–0,94, $p = 0,001$, чувствительность Д-димер – 93,0%, специфичность – 45,0%. AUC – 0,84; 95% ДИ 0,73–0,95, $p = 0,001$, чувствительность степень перекрута градусы – 80,0%, специфичность – 20,0%. AUC – 0,86; 95% ДИ 0,75–0,98, $p = 0,001$, чувствительность стадии по классификации – 96,0%, специфичность – 82,0%. AUC – 0,98; 95% ДИ 0,93–0,99, $p = 0,001$ (рис. 1).

Учитывая результаты проведенного ROC-анализа и выявленную высокую чувствительность и специфичность исследуемых показателей, проведена оценка отношения шансов и относительный риск, с целью количественной оценки тесноты связи категорий, влияющих на возникновение необратимых процессов в придатках матки,

● **Таблица 4.** Интраоперационная оценка степени перекрута
● **Table 4.** Intraoperative assessment of severity of torsion

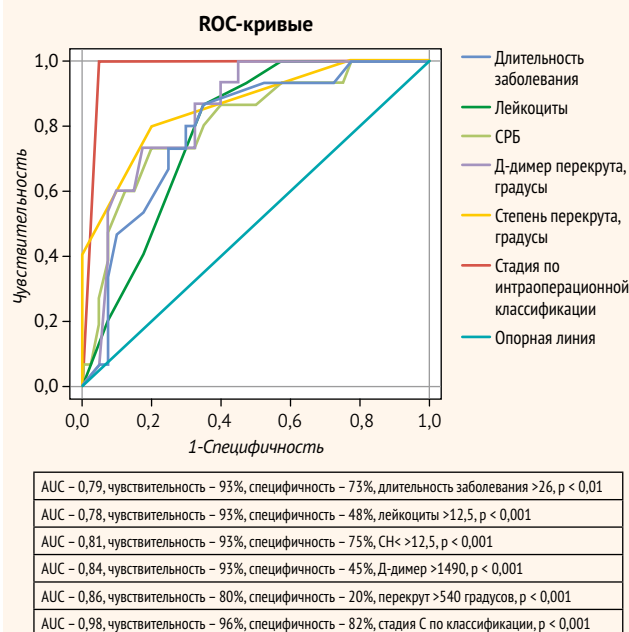
Степень перекрута, градусы	Группа 1 Органосохраняющее лечение (n = 35)	Группа 2 Органосохраняющее лечение (n = 20)
180	–	–
270	–	8 (40,0)
360	16 (45,7)	12 (60,0)
540	14 (40,0)	–
720	5 (14,3)	–

● **Таблица 5.** Корреляционный анализ изучаемых показателей
● **Table 5.** Correlation analysis of the studied parameters

Исследуемые показатели	Длительность заболевания	Лейкоциты крови	СРБ	Д-димер	Степень перекрута, градусы	Стадия по клинической классификации степени повреждения яичника
Длительность заболевания	1	0,712**	0,790**	0,687**	0,048	0,844**
Лейкоциты крови	0,712**	1	0,720**	0,802**	0,189	0,544**
СРБ	0,790**	0,720**	1	0,842**	0,126	0,472**
Д-димер	0,687**	0,802**	0,842**	1	0,894**	0,568**
Степень перекрута, градусы	0,048	0,189	0,126	0,894**	1	0,783**
Стадия по клинической классификации степени повреждения яичника	0,844**	0,544**	0,472**	0,568**	0,783**	1

** – $p < 0,001$ – достоверность коэффициента корреляции.

- **Рисунок 1.** Чувствительность и специфичность определения длительности заболевания, лейкоцитов крови, СРБ, Д-димера, степени перекрута и стадии по классификации в качестве прогнозирования органосохраняющей операции
- **Figure 1.** Sensitivity and specificity of measuring the duration of a disease, white blood cell counts, CRP, D-dimer, severity of torsion, and stage according to the classification as predictive factors for organ-resecting surgery



требующих обоснованного органосохраняющего лечения, подтвержденного гистологическим заключением.

Отношение шансов длительность заболевания / гистология 3,13 (ДИ 0,61–15,95, $p > 0,05$), относительный риск 2,43 (ДИ 0,62–9,54), отношение шансов лейкоциты / гистология 14,0 (ДИ 1,68–116,8, $p < 0,01$), относительных риск 8,65 (ДИ 1,23–61,1, $p < 0,01$), отношение шансов СРБ / гистология 9,3 (ДИ 1,12–78,15, $p < 0,05$), относительный риск 6,26 (ДИ 0,89–43,87, $p < 0,01$), отношение шансов Д-димер / гистология 15,7 (ДИ 1,52–121,42, $p < 0,01$), относительный риск 13,55 (ДИ 1,29–29,78, $p < 0,01$), отношение шансов степень перекрута, градусы / гистология 76,0 (ДИ 11,3–509,8, $p < 0,01$), относительный риск 11,71 (ДИ 3,86–35,55, $p < 0,01$), отношение шансов классификация интраоперационно / гистология 266,0 (ДИ 22,33–3168,23, $p < 0,01$), относительный риск 34,12 (ДИ 4,89–238,3, $p < 0,01$).

С целью поиска взаимосвязей между факторами, влияющими на обоснованность органосохраняющей операции, подтвержденной гистологическим заключением, провели логистический регрессионный анализ с использованием пошаговой модели Stepwise regression.

Результаты анализа пошаговой модели Stepwise regression продемонстрировали, что лейкоциты, СРБ, степень перекрута в градусах, УЗИ, интраоперационная классификация не были включены в модель, что указывает на то, что данные предикторы не являются значимыми ($p > 0,05$), единственным значимым предиктором является Д-димер: отношение шансов 1,02, 95% ДИ 1,01–1,04, $p < 0,001$. AIC = 23,2.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день не существует клинических или визуализирующих критериев, достаточных для подтверждения предоперационного диагноза перекрута придатков матки [7, 8].

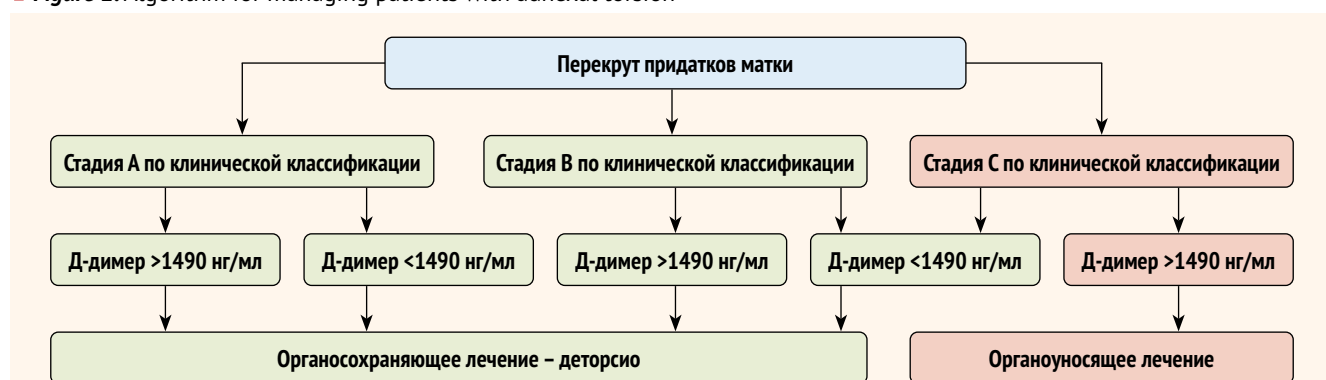
По данным литературы, ни один из лабораторных тестов не может быть использован в предоперационной диагностике перекрута придатков: лейкоцитоз, определение С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. Фактически УЗИ является предпочтительным методом визуализации с чувствительностью 92% и специфичностью 96% при обнаружении перекрута придатков. Поэтому рутинные исследования не должны задерживать лечение, поскольку они не исключают перекрут яичника [18, 19]. Уменьшение или отсутствие кровотока, наблюдаемые при цветовом доплеровском картировании, как правило, являются в большинстве случаев при перекруте придатков матки наряду с увеличением размеров яичников, а также положительный признак водоворота, которые имеют самую высокую чувствительность и положительную прогностическую ценность [7, 20–23].

На сегодняшний день не существует единого стандарта для оценки жизнеспособности яичника и выбора консервативной или радикальной операции для пациенток с перекрутом придатков [16].

В литературных данных имеются сведения, что повышение уровня Д-димера и диаметр кисты более 5 см имели самую высокую чувствительность (82% для каждого), поэтому нарушение кровотока в сосудах придатков матки может вызвать ишемию и некроз яичников, и сыровоточный Д-димер может быть повышен при венозной тромбоэмболии яичников [24], демонстрируя многообещающие результаты в качестве биохимического маркера перекрута [25] и играя ведущую роль в различении некроза яичников при перекруте, что улучшает прогноз для консервативной хирургии [26]. Также имеются сведения, что признак водоворота и показатели Д-димера выше 248 нг/мл имеют чувствительность 71,43 и 96,43%, специфичность – 92,31 и 100%, с площадью под кривой 0,909 и 0,995 соответственно, которые демонстрируют диагностическую значимость данных показателей при перекруте придатков матки [27]. Анализ литературных данных показал, что Д-димер был единственным биомаркером со специфичностью 100% [27], хотя это не было воспроизведено в 2 других статьях, оценивающих Д-димер, в которых сообщалось о специфичности 78 и 84% (диапазон 78–100%) [24, 28], поэтому вполне вероятно, что Д-димер можно использовать в качестве предиктора перекрута придатков матки [29].

На основании проведенного нами анализа сделан выбор потенциальных предикторов прогнозирования необратимых повреждений придатков матки: стадия С по клинической классификации степени повреждения яичников (ОШ 266,0 (ДИ 22,33–3168,23, $p < 0,01$), ОР 34,12 (ДИ 4,89–238,3, $p < 0,01$)), чувствительность 96%, специфичность – 82%; показатели Д-димера >1490 нг/мл (ОШ 15,7 (ДИ 1,52–121,42, $p < 0,01$), ОР 13,55 (ДИ 1,29–29,78, $p < 0,01$)), чувствительность – 93%, специфичность 45%,

● **Рисунок 2.** Алгоритм ведения пациенток с перекрутом придатков матки
 ● **Figure 2.** Algorithm for managing patients with adnexal torsion



AIS = 23,2 (ОШ 1,02, ДИ 1,01–1,04, $p < 0,001$), на основании которых разработан алгоритм ведения пациенток с перекрутом придатков матки, определяющих объем хирургического вмешательства (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного анализа разработан алгоритм ведения пациенток с перекрутом придатков матки, на основании которого

следует отметить, что при стадии А и В по клинической классификации повреждения придатков матки, независимо от исследуемых критериев, необходимо проводить органосохраняющее лечение – деторсию; при стадии С особое внимание уделяется показателям Д-димера: при Д-димере <1490 нг/мл – деторсию придатков матки, и лишь при Д-димере >1490 нг/мл органосохраняющую операцию.

Поступила / Received 09.10.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 16.11.2024
 Принята в печать / Accepted 16.11.2024

Список литературы / References

- Bridwell RE, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Ovarian torsion. *Am J Emerg Med.* 2022;56:145–150. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.03.046>.
- Segars JH, Al-Hendy A. Uterine Leiomyoma: New Perspectives on an Old Disease. *Semin Reprod Med.* 2017;35(6):471–472. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606569>.
- Артмук НВ, Ламонова СС, Чернова ОО. Доброкачественные новообразования яичников у девочек-подростков: классификация, особенности клинической картины, тактика. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2021;17(4):28–38. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-28-38>. Artmuk NV, Lamonova SS, Chernova OO. Benign ovarian masses in adolescent girls: classification, clinical features, tactics. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2021;17(4):28–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-28-38>.
- Novoa M, Friedman J, Mayrink M. Ovarian torsion: can we save the ovary? *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(1):191–195. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06008-8>.
- Shwyiat R, Taso OA, Al-Eddwan F, Khreisat B, Al-Dubees A. Retrospective analysis of patients with surgically proven ovarian torsion, our experience. *J Family Med Prim Care.* 2023;12(4):637–643. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1450_22.
- Tielli A, Scala A, Alison M, Vo Chieu VD, Farkas N, Titomanlio L, Lenglar L. Ovarian torsion: diagnosis, surgery, and fertility preservation in the pediatric population. *Eur J Pediatr.* 2022;181(4):1405–1411. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04352-0>.
- Tabbara F, Hariri M, Hitti E. Ovarian torsion: A retrospective case series at a tertiary care center emergency department. *PLoS ONE.* 2024;19(3):e0297690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297690>.
- Verma M, Bhuria V, Chauhan M, Nanda S, Dahiya P, Singhal SR. Adnexal Torsion: A Retrospective Analysis From a Tertiary Care Teaching Hospital in Northern India. *Cureus.* 2021;13(9):e17792. <https://doi.org/10.7759/cureus.17792>.
- Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3636. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>.
- Chen S, Gao Z, Qian Y, Chen Q. Key clinical predictors in the diagnosis of ovarian torsion in children. *J Pediatr.* 2024;100(4):399–405. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2024.01.006>.
- Tsai J, Lai JY, Lin YH, Tsai MH, Yeh PJ, Chen CL, Chang YJ. Characteristics and Risk Factors for Ischemic Ovary Torsion in Children. *Children.* 2022;9(2):206. <https://doi.org/10.3390/children9020206>.
- Zeb A, Khurshid S, Bano S, Rasheed U, Zammurad S, Khan MS, Aziz W, Tahir S. The Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Markers of Disease Activity in Ankylosing Spondylitis. *Cureus.* 2019;11(10):e6025. <https://doi.org/10.7759/cureus.6025>.
- Agha Majidi M, Arab M, Ghodssi-Ghassemabadi R, Nouri B, Ghavami B, Sheibani K. Torsion among Women with Acute Lower Abdominal Pain: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Med J Islam Repub Iran.* 2022;36:147. <https://doi.org/10.47176/mjiri.36.147>.
- Moro F, Bolomini G, Sibal M, Vijayaraghavan SB, Venkatesh P, Nardelli F et al. Imaging in gynecological disease (20): clinical and ultrasound characteristics of adnexal torsion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(6):934–943. <https://doi.org/10.1002/uog.21981>.
- Pillot R, Hossu G, Cherifi A, Guillez K, Morel O, Beaumont M, Fijean AL, Bertholdt C. Contribution of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of adnexal torsion (AGATA): protocol for a prospective comparative study. *BMJ Open.* 2023;13(8):e073301. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073301>.
- Wang Z, Zhang D, Zhang H, Guo X, Zheng J, Xie H. Characteristics of the patients with adnexal torsion and outcomes of different surgical procedures: A retrospective study. *Medicine.* 2019;98(5):e14321. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014321>.
- Panayotidis C, Nisolle M. Recent advances of laparoscopic approach in adnexal torsion of premenarcheal girl. *Gynecol Surg.* 2007;4:155–160. Available at: <https://gynecolsurg.springeropen.com/articles/10.1007/s10397-007-0297-2>.
- Adams K, Ballard E, Amoako A, Khalil A, Baartz D, Chu K, Tanaka K. When is it too late? Ovarian preservation and duration of symptoms in ovarian torsion. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(4):675–679. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1929114>.
- Adnexal Torsion in Adolescents: ACOG Committee Opinion No. 783. *Obstet Gynecol.* 2019;134(2):e56–e63. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003373>.
- Bardin R, Perl N, Mashiach R, Ram E, Orbach-Zinger S, Shmueli A et al. Prediction of Adnexal Torsion by Ultrasound in Women with Acute Abdominal Pain. *Ultrasound Med.* 2020;41(6):688–694. <https://doi.org/10.1055/a-1014-2593>.
- Dawood MT, Naik M, Bharwani N, Sudderruddin SA, Rockall AG, Stewart VR. Adnexal Torsion: Review of Radiologic Appearances. *RadioGraphics.* 2021;41(2):609–624. <https://doi.org/10.1148/rg.2021200118>.
- Ghulmiyyah L, Nassar A, Sassine D, Khoury S, Nassif J, Ramadan H et al. Accuracy of Pelvic Ultrasound in Diagnosing Adnexal Torsion. *Radiol Res Pract.* 2019;2019:1406291. <https://doi.org/10.1155/2019/1406291>.
- Grunau GL, Harris A, Buckley J, Todd NJ. Diagnosis of Ovarian Torsion: Is It Time to Forget About Doppler? *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(7):871–875. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.09.013>.

24. Topcu HO, Iskender CT, Ceran U, Kaymak O, Timur H, Uygur D, Danişman N. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of Serum D-Dimer Levels in Pregnant Women with Adnexal Torsion. *Diagnostics*. 2015;5(1):1–9. <https://doi.org/10.3390/diagnostics5010001>.
25. Kives S, Gascon S, Dubuc E, Van Eyk N. No. 341-diagnosis and management of adnexal torsion in children, adolescents, and adults. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(2):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.10.001>.
26. Zhu TW, Li XL. Ovarian Torsion: A Review of the Evidence. *Obstet Gynecol Surv*. 2024;79(8):484–492. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001295>.
27. Gu X, Yang M, Liu Y, Liu F, Liu D, Shi F. The ultrasonic whirlpool sign combined with plasma d-dimer level in adnexal torsion. *Eur J Radiol*. 2018;109:196–202. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.08.025>.
28. Incebiyik A, Camuzcuoglu A, Hilal NG, Vural M, Camuzcuoglu H. Plasma D-dimer level in the diagnosis of adnexal torsion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(9):1073–1076. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.942636>.
29. Naylor M, Doherty G, Draper H, Fletcher DM, Rigby A, Adedipe T, Guinn BA. Are There Non-Invasive Biomarker(s) That Would Facilitate the Detection of Ovarian Torsion? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11664. <https://doi.org/10.3390/ijms252111664>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Э. Доброхотова, А.Э. Маркаров, А.А. Щеголев, Т.С. Котомина, В.И. Димитрова, Э.А. Маркова, О.А. Слюсарева

Написание текста – О.А. Слюсарева, Э.А. Маркова, С.А. Хлынова

Сбор и обработка материала – О.А. Слюсарева, Э.А. Маркова

Редактирование – С.А. Хлынова, Э.А. Маркова, О.А. Слюсарева

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Э. Маркаров, Ю.Э. Доброхотова, А.А. Щеголев

Contribution of authors:

Concept of the article – Julia E. Dobrokhotova, Arnold E. Markarov, Aleksandr A. Shchegolev, Tatiana S. Kotomina, Valentina I. Dimitrova, Eleonora A. Markova, Olga A. Slyusareva

Text development – Olga A. Slyusareva, Eleonora A. Markova, Svetlana A. Khlynova

Collection and processing of material – Olga A. Slyusareva, Eleonora A. Markova

Editing – Svetlana A. Khlynova, Eleonora A. Markova, Olga A. Slyusareva

Approval of the final version of the article – Arnold E. Markarov, Julia E. Dobrokhotova, Aleksandr A. Shchegolev

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебно-го факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrohotova@mail.ru

Щеголев Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6427-4295>; ashchegolev57@mail.ru

Маркаров Арнольд Эдуардович, к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Котомина Татьяна Сергеевна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5660-2380>; gkb36@zdrav.mos.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач – акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlynova@mail.ru

Димитрова Валентина Ивановна, к.м.н., заведующая гинекологическим отделением, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; dimitrovav@mail.ru

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач – акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Слюсарева Ольга Александровна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Information about the authors:

Julia E. Dobrokhotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrohotova@mail.ru

Aleksandr A. Shchegolev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6427-4295>; ashchegolev57@mail.ru

Arnold E. Markarov, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Tatiana S. Kotomina, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology Care, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5660-2380>; gkb36@zdrav.mos.ru

Svetlana A. Khlynova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlynova@mail.ru

Valentina I. Dimitrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the gynecological department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; dimitrovav@mail.ru

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Olga A. Slyusareva, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Индекс массы тела и возраст менархе как предикторы нежелательных репродуктивных исходов

Е.А. Матейкович^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, lena-mat777@yandex.ru

А.А. Зиядинов^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-7296-4584>, ars-en@yandex.ru

В.А. Новикова⁵, <https://orcid.org/0000-0002-6109-7331>, vladislavan@mail.ru

В.Е. Радзинский⁵, <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>, kafedra-aig@mail.ru

В.А. Полякова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7008-1107>, polycova_gyn@mail.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1

³ Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко; 295017, Россия, Симферополь, ул. Киевская, д. 69

⁴ Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4

⁵ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Континуум и исход беременности девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста, их различие отчасти предопределяют прегестационные факторы, в частности весовые характеристики. Ключевую роль сегодня отводят возрасту менархе, отражающему становление репродуктивной функции.

Цель. Выявить и сравнить связь между возрастом менархе в совокупности с прегестационным индексом массы тела (ИМТ) с вариантом нежелательных репродуктивных исходов (НРИ) в репродуктивном возрасте и у девушек-подростков.

Материалы и методы. В проспективное когортное многоцентровое исследование вошло 967 женщин с НРИ. Формирование групп определяли возрастная категория пациентки (девушки-подростки ($n = 182$) или репродуктивный возраст ($n = 785$)) и вариант НРИ. Были выделены 4 группы женщин: с неразвивающейся беременностью (НРБ) ($n = 244$), с внематочной беременностью (ВБ) ($n = 115$), с самопроизвольным выкидышем (СВ) ($n = 299$), с преждевременными родами (ПР) ($n = 309$).

Результаты и обсуждение. Установлено, что более позднему сроку НРИ соответствует более высокий ИМТ: для СВ более вероятный ИМТ более 23, для НРБ – 23 и менее, для ПР – более 25, для СВ – 25 и менее. Порогового значения ИМТ, различающего ВБ и НРБ, не выявлено. ИМТ девушек-подростков в целом значимо уступает ИМТ женщин репродуктивного возраста; при ВБ значимо выше в сравнении с женщинами репродуктивного возраста и сопоставим при СВ. Показан тренд более высокого ИМТ при СВ в сравнении с НРБ как у женщин репродуктивного возраста – ИМТ более 24, так и у девушек-подростков – ИМТ более 20, но с разными пороговыми значениями. Пороговое значение ИМТ, различающее ПР от СВ, в репродуктивном возрасте оказалось 25 и выше, а у девушек-подростков не достигает 23.

Заключение. В клинической практике целесообразно применять навигаторы прогнозирования варианта НРИ на основании прегестационного ИМТ и/или возраста менархе с учетом возрастной группы пациенток, полученные при помощи деревьев классификации.

Ключевые слова: беременность, невынашивание беременности, репродуктивные потери, исходы беременности, девушки-подростки, репродуктивный возраст

Для цитирования: Матейкович ЕА, Зиядинов АА, Новикова ВА, Радзинский ВЕ, Полякова ВА. Индекс массы тела и возраст менархе как предикторы нежелательных репродуктивных исходов. *Медицинский совет.* 2024;18(23):167–176. <https://doi.org/10.21518/ms2024-539>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Body mass index and age at menarche as predictors of adverse reproductive outcomes

Elena A. Mateykovich^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, lena-mat777@yandex.ru

Arsen A. Ziyadinov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-7296-4584>, ars-en@yandex.ru

Vladislava A. Novikova⁵, <https://orcid.org/0000-0002-6109-7331>, vladislavan@mail.ru

Viktor E. Radzinsky⁵, <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>, kafedra-aig@mail.ru

Valentina A. Polyakova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7008-1107>, polycova_gyn@mail.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia

³ Semashko Republican Clinical Hospital; 69, Kiyevskaya St., Simferopol, 295017, Russia

⁴ Vernadsky Crimean Federal University; 4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, 295007, Russia

⁵ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. The continuum and pregnancy outcomes in adolescent girls and women of reproductive age, differences between them are partly predetermined by pregestational factors, in particular body mass characteristics. Today, the key role is assigned to the age at menarche, which indicates the achievement of mature reproductive function.

Aim. To identify and compare the relationship between the age at menarche combined with the pregestational body mass index (BMI) and the adverse reproductive outcome (ARO) variant in women of reproductive age and adolescent girls.

Materials and methods. At total of 967 women with ARO were enrolled in the prospective cohort multicenter study. The patients were divided into cohorts based on their age groups (adolescent girls (n = 182) or women of reproductive age (n = 785)) and the ARO variants. Four groups of women were identified: women with non-developing pregnancy (NDP) (n = 244), women with extra-uterine pregnancy (EP) (n = 115), women with spontaneous miscarriage (SM) (n = 299), and women with preterm birth (PB) (n = 309).

Results and discussion. It was found that a later ARO corresponds to a higher BMI: a more probable BMI for SM is over 23, for NDP is 23 and less; for PB is over 25, for SM is 25 and less. No threshold BMI limit distinguishing between EP and NDP was identified. The BMI for adolescent girls is generally significantly lower than the BMI for women of reproductive age; it is significantly higher in EP as compared with women of reproductive age and comparable in SM. A trend towards a higher BMI in SM compared to NDP both in women of reproductive age with BMI over 24 and in adolescent girls with BMI over 20 but with different threshold limits is shown. The threshold BMI limit distinguishing PB from SM in reproductive age is 25 and higher, and in adolescent girls it does not reach 23.

Conclusion. In clinical practice, it is recommended to use navigators for predicting ARO variants based on pregestational BMI and/or age at menarche, taking into account the age group of patients, which are obtained using classification trees.

Keywords: body mass index, menarche, reproductive losses, adverse, reproductive outcome, adolescent girls, reproductive age

For citation: Mateykovich EA, Ziyadinov AA, Novikova VA, Radzinsky VE, Polyakova VA. Body mass index and age at menarche as predictors of adverse reproductive outcomes. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(23):167–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-539>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Исход беременности не всегда означает желаемое рождение живого, доношенного ребенка. Нежелательные или, как их называют в литературе, неблагоприятные (*англ.* adverse reproductive outcomes) [1], патологические [2] или плохие (poor reproductive outcomes) [3, 4] репродуктивные исходы многообразны. Преимущественно это небезопасный аборт (unsafe abortion) [5] и самопроизвольный выкидыш [6]. Также одни авторы к ним относят преждевременные роды, малый для гестационного возраста вес, связанный с задержкой внутриутробного роста плода), мертворождение, низкую массу тела при рождении и врожденные аномалии [1], другие – только бесплодие или самопроизвольный выкидыш [7, 8], иные – кровотечение во время беременности, гестационный диабет, преждевременные роды, малый вес плода для гестационного срока [9], отчасти отождествляя их с гестационными исходами. Принятый в Российской Федерации термин «репродуктивные потери» (РП) объединяет широкий спектр неблагоприятных исходов беременности – любую потерю продуктов зачатия на всех этапах развития плода, внематочную беременность в том числе [10], но не включает преждевременные роды с живорождением. Нежелательные репродуктивные исходы (НРИ) не имеют возрастных ограничений, что особо актуально при стабильно растущей беременности в подростковом возрасте¹. Проблема РП в отличие от рождаемости освещена в мире с акцентом на репродуктивный возраст [11, 12]. Подростковая проблематика нашла отклик в обновленной

версии Глобальной стратегии охраны здоровья женщин и детей лишь в 2015 г., долго оставаясь в тени [13]. Однако современная охрана сексуального и репродуктивного здоровья в мире не совершенна, отражает грандиозные, зачастую искаженные, контраверсионные перемены толерантности общества. Так, считая подростков уязвимой группой [14, 15], в руководстве Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) от 2020 г. по сохранению женской фертильности их относят к специфичным группам пациентов (specific patient groups) [16]. В руководстве ВОЗ по абортam от 2022 г. подростков относят к группам риска по препятствию на пути к получению медицинской помощи, приравнивая их к жителями сельской местности, лицам, не состоящим в браке, с финансовыми трудностями или ограниченным доступом к образованию, ВИЧ-инфицированным. Проблематика подростковой беременности освещена в мире фрагментарно [17–21], в глобальной информационной базе РП девушек-подростков представлены преимущественно абортam, сведения о других вариантах НРИ разрозненны и малочисленны. Отрадно, что достигнуто понимание патогенеза нарушений репродуктивной функции, берущего истоки из периода ее становления.

Одна из ключевых ролей в реализации репродуктивной функции и ее нарушении отводится массе тела женщины. Традиционно нарушения репродуктивной функции чаще ассоциируют с избытком веса, нежели с недостатком. Эпигенетическое влияние ожирения на женскую репродуктивную функцию затрагивает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, созревание ооцитов, развитие эмбриона и плода [22]. Сегодня известна роль

¹ Adolescent pregnancy, World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>.

ожирения в рисках ановуляции, синдрома гиперандрогении, бесплодия; более высокого индекса массы тела (ИМТ) – в рисках нарушений менструального цикла вплоть до аменореи, осложненного течения прекоцепционного периода, беременности, потери беременности на малом сроке; описана обратная корреляция частоты наступления биохимической и клинической беременности в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и ИМТ [23, 24]. Подтверждена отрицательная корреляция ИМТ и веса с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) ($r = -0,252$, $p < 0,001$; $r = -0,206$, $p < 0,001$ соответственно) и левоноргестрелом ($r = -0,213$, $p < 0,001$; $r = -0,195$, $p < 0,001$), хотя оспорена связь между развитием толщины эндометрия и ИМТ [25].

Недостаточный и избыточный вес, равно как и ожирение, связывают с повышенным риском ановуляторного бесплодия, экстремально низкий вес в сравнении с нормальным весом – с увеличенным периодом времени до наступления беременности и ее неблагоприятными исходами [26].

Согласно проспективному популяционному когортному исследованию, выполненному в Северной Финляндии (4 382 женщины, наблюдение от рождения до 50 лет), ИМТ в детском и подростковом возрасте взаимосвязан с нарушением репродуктивной функции. Весовые характеристики девушки-подростка во время менархе рассматриваются как фундаментальный вмешивающийся фактор, определяющий последующий сценарий реализации фертильности. Девочки с ожирением (ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) > 95 -го перцентиля) чаще страдают нарушением менструального цикла и бесплодием по сравнению с девушками с нормальным весом, а девочки с ожирением до менархе имеют повышенный риск бесплодия во взрослом возрасте [27].

Недостаток веса или ожирение с детства, отрицательная динамика ИМТ (потеря или набор веса) с периода менархе существенно сказывается на типе репродуктивных нарушений у молодых женщин. Динамика изменения массы тела коррелирует с началом нарушения менструального цикла ($r = 0,45$, $p = 0,01$) [28].

Характерное для городских трущоб, например, Индии, бремя дефицита веса не исключено для девушек-подростков [29] в странах с высоким экономическим развитием. Есть мнение, что недостаточный вес более вероятен в возрастной группе 15–24 года (скорректированное отношение шансов = 2,50, 95% ДИ 2,39–2,60; $p < 0,001$) по сравнению с возрастной группой 25–34 года [30].

Конечно, избыточная масса тела и ожирение традиционно являются визитной карточкой проживания в крупном индустриальном регионе, что напрямую или опосредованно определяет специфику репродуктивного здоровья, начиная с возраста девочек-подростков [31]. Так, избыток веса и ожирение у девушек-подростков в условиях высокой техногенной нагрузки влекут за собой риски экстрагенитальной заболеваемости, более частую встречаемость заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, ведут к сдвигам показателей тиреотропного гормона (ТТГ, $p < 0,001$), лютеинизирующего гормона (ЛГ, $p = 0,02$) и дегидроэпиандростерон-сульфата

(ДЭА-SO₄, $p = 0,002$) в сравнении со сверстницами с нормальной массой тела.

Говоря о становлении репродуктивной функции как возможной первопричине последующих РП, отметим, что у девочек-подростков повышение ИМТ ведет к отсрочке менархе, а ожирение сопряжено с повышением уровня ЛГ, отношения ЛГ/ФСГ, наличием гиперпролактинемии, гиперандрогении надпочечниково-яичникового генеза, а также с изменением функциональной активности надпочечников и щитовидной железы, проявляющимся повышенным уровнем кортизола и тироксина [32].

Современные исследователи к нейроэндокринным эффектам ожирения относят более раннее наступление полового созревания и менархе, развитие гиперандрогении и ее последствий – нерегулярных менструаций, аменореи и пр.; отмечают инверсное соотношение между уровнем лептина и возрастом начала менархе, подчеркивают взаимосвязь между количеством лептина, жировыми запасами и ИМТ [33].

До настоящего времени остается неясным, как возраст менархе в сочетании с прегестационным весом влияет на репродуктивную функцию, исходы беременности. Современные клинко-статистические исследования убеждают в численном превосходстве репродуктивного опыта женщин репродуктивного возраста в сравнении с девушками-подростками, но спектр и структура РП подростков, их идентичность с женщинами репродуктивного возраста или отличие от них остаются крайне неизученными вопросами. Осложненное течение беременности девушек-подростков с ненормальными весовыми характеристиками, вероятно, продолжает исходную специфику континуума регуляции репродуктивной функции с момента менархе. В этой связи представляла интерес вероятная связь между весовыми характеристиками и возрастом менархе матери с вариантом НРИ.

Цель исследования – выявить и сравнить связь между прегестационным ИМТ и возрастом менархе с вариантом НРИ в репродуктивном возрасте и у девушек-подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное когортное многоцентровое исследование. Период: 2021–2023 гг. Клиническая база: ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница» №2; ГБУЗ «Перинатальный центр» г. Тюмени. Из общего массива пациенток с НРИ методом случайных чисел отобрано 967 женщин с НРИ. Формирование групп определяли возрастная категория пациентки (девушки-подростки ($n = 182$) или репродуктивный возраст ($n = 785$)) и вариант НРИ. Были выделены 2 группы женщин с гибелью эмбриона при отсутствии экспульсии продуктов зачатия из полости матки – с неразвивающейся беременностью (НРБ) ($n = 244$) и внематочной беременностью (ВБ) ($n = 115$), группа с гибелью эмбриона и экспульсией продуктов зачатия из полости матки (ранний и поздний самопроизвольный выкидыш) – группа СВ ($n = 299$) и группа женщины с недонашиванием беременности (преждевременными родами) – группа ПР ($n = 309$). Дизайн формирования клинических групп представлен на рис. 1.

Критерии СВ и НРБ соответствовали клиническим рекомендациям «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» [34], «Внематочная (эктопическая) беременность» [35]. Классификация ПР в соответствии со сроком беременности соответствовала текущим отечественным рекомендациям «Преждевременные роды» [36].

Массу тела оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ: у женщин репродуктивного возраста на основании пороговых значений ИМТ (<18,5 для дефицита массы тела, 18,50–24,99 для нормальной массы тела, ≥25 для избыточной массы тела, ≥30 для ожирения²); у девушек-подростков на основании стандартных отклонений ИМТ (SDS ИМТ) от 0 до 3: ожирение определяли как +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела – от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ)³.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica v. 12.0 и пакета анализа данных Microsoft Excel 2013. Оценивали: число женщин (n); при параметрических данных – среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при непараметрических данных – медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q1 и Q3); минимальное и максимальное значения. Значимость различий (p) определяли при нормальности распределения вариаций и однородности дисперсий по t-критерию Стьюдента, при ненормальности распределения – по U-критерию Манна – Уитни.

Оценку различий частоты исходов в зависимости от воздействия фактора производили на основании критерия Хи-квадрат (χ^2), при $n < 10$ – χ^2 с поправкой Йейтса. Количественную интерпретацию тесноты связи фактора риска с исходом демонстрировали с помощью

отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) [37].

Для оценки взаимосвязей между переменными (предикторами) и исходом (переменными отклика, кодируемыми как «0» и «1») использовали метод бинарной логистической регрессии.

Предсказание принадлежности пациенток к одному из классов категориальной зависимой переменной в соответствии со значениями одной или нескольких предикторных переменных основывали на построении деревьев классификации. Использовали метод построения «Исчерпывающий CHAID», основанный на применении критерия χ^2 [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прегестационный ИМТ в исследуемой когорте охватывал диапазон от 16,36 до 44,86 (Me = 23,62, Q25–75 = 20,70–27,41), наименьшие значения соответствовали НРБ (табл. 1).

Благодаря логистической регрессии были установлены «пороговые» значения ИМТ, различающие некоторые варианты НРИ. Действительно, более позднему сроку НРИ соответствовал более высокий ИМТ: для СВ более вероятным оказался ИМТ более 23, а для НРБ – 23 и менее ($\chi^2 = 38,89$, $p < 0,001$, ОШ = 2,12) (рис. 2А); для ПР – более 25, а для СВ – 25 и менее ($\chi^2 = 5,50$, $p = 0,02$, ОШ = 0,93) (рис. 2В).

Порогового значения ИМТ, различающего ВБ и НРБ, не выявлено ($\chi^2 = 2,98$, $p = 0,09$).

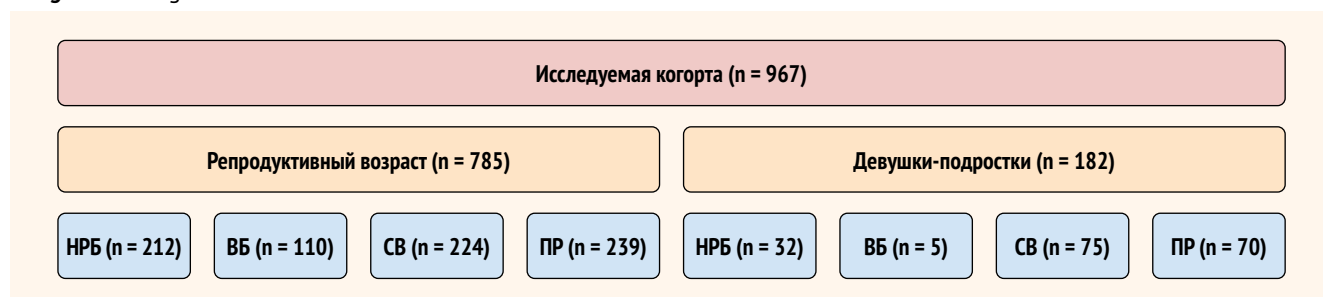
Оценка ИМТ в соответствии с возрастным периодом показала, что ИМТ девушек-подростков в целом значимо уступал ИМТ женщин репродуктивного возраста (Me = 20,70 (Q25–75 = 20,57–23,69) и Me = 23,92 (Q25–75 = 21,16–28,01), $p < 0,001$) (табл. 2).

² Пороговое значение ИМТ в соответствии со стандартами ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: https://gateway.euro.who.int/rw/indicators/mn_survey_19-cut-off-for-bmi-according-to-who-standards/#id=32083.

³ BMI-for-age (5–19 years). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>.

Рисунок 1. Дизайн формирования групп

Figure 1. Design of cohort formation



НРБ – неразвивающаяся беременность; ВБ – внематочная беременность; СВ – самопроизвольный выкидыш; ПР – преждевременные роды.

Таблица 1. Индекс массы тела когорты в соответствии с нежелательными репродуктивными исходами

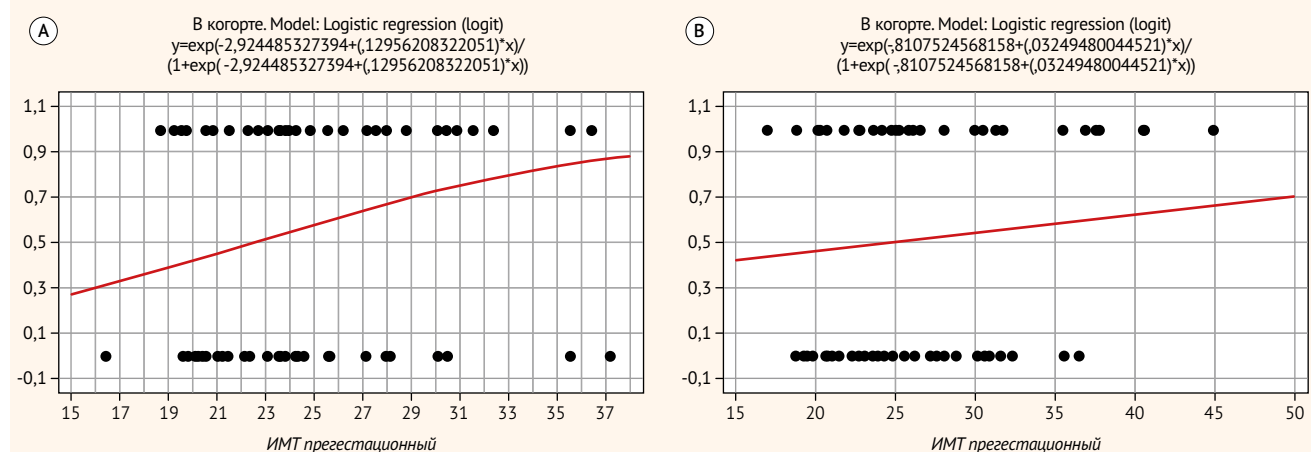
Table 1. Cohort BMI according to adverse reproductive outcomes

ИМТ, Ме (Q25–75)	ВБ (n = 115)	НРБ (n = 244)	СВ (n = 299)	ПР (n = 309)	p
	1	2	3	4	
	23,53 (20,98–25,59)	22,32 (20,52–23,74)	24,77 (20,82–28,76)	24,80 (21,67–30,44)	

Примечание. * – имеются статистически значимые отличия.

ВБ – внематочная беременность; НРБ – неразвивающаяся беременность; СВ – самопроизвольный выкидыш; ПР – преждевременные роды.

● **Рисунок 2.** Логит-модель различения девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста
 ● **Figure 2.** Logit model for distinguishing adolescent girls from women of reproductive age



Предиктор – ИМТ (x); переменные отклика: А – 0 – неразвивающаяся беременность, 1 – самопроизвольный выкидыш; Б – 0 – самопроизвольный выкидыш, 1 – преждевременные роды.

● **Таблица 2.** Индекс массы тела в группах
 ● **Table 2.** BMI in the cohorts

ИМТ, Me (Q25–75)	Репродуктивный возраст					Девочки-подростки					p
	ВБ (n = 110)	НРБ (n = 212)	СВ (n = 224)	ПР (n = 239)	Все (n = 785)	ВБ (n = 5)	НРБ (n = 32)	СВ (n = 75)	ПР (n = 70)	Все (n = 182)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	23,53 (20,98–25,59)	23,51 (20,98–24,39)	24,77 (21,44–30,08)	25,82 (23,55–31,63)	23,92 (21,16–28,01)	26,14 (20,38–26,14)	20,52 (20,38–20,52)	23,69 (20,57–26,14)	21,67 (20,64–22,77)	20,70 (20,57–23,69)	$p_{3-10} < 0,001^*$ $p_{1-6} < 0,001^*$ $p_{2-7} < 0,001^*$ $p_{3-8} = 0,16$ $p_{4-9} < 0,001^*$

Примечание. * – имеются статистически значимые отличия.

НРБ – неразвивающаяся беременность; ВБ – внематочная беременность; СВ – самопроизвольный выкидыш; ПР – преждевременные роды

С учетом вариантов НРИ представленные ранее общекорторные тенденции экстраполировались только на репродуктивный возраст. Из *табл. 2* следует, что у девушек-подростков наибольшие показатели ИМТ соответствовали ВБ, но не ПР, как в когорте в целом или у женщин репродуктивного возраста.

Принципиально важно, что ИМТ девушек-подростков при ВБ был значимо выше в сравнении с женщинами репродуктивного возраста (Me = 26,14 (Q25–75 = 20,38–26,14) и Me = 23,53 (Q25–75 = 20,98–25,59), $p < 0,001$) и сопоставимым (!) при СВ (Me = 23,69 (Q25–75 = 20,57–26,14) и Me = 24,77 (Q25–75 = 21,44–30,08), $p = 0,16$) (*табл. 2*).

Полученные нами логит-модели подтвердили общекорторную тенденцию более высокого ИМТ при СВ в сравнении с НРБ как у женщин репродуктивного возраста – ИМТ более 24 ($\chi^2 = 26,51$, $p < 0,001$, ОШ = 3,23) (*рис. 3А*), так и у девушек-подростков – ИМТ более 20 ($\chi^2 = 38,33$, $p < 0,001$, ОШ = 65,88) (*рис. 3В*), но, как видно, разные пороговые значения.

Пороговое значение ИМТ, различающее ПР от СВ, в репродуктивном возрасте оказалось 25 и выше ($\chi^2 = 15,72$, $p = 0,00007$, ОШ = 1,34) (*рис. 3С*), а у девушек-подростков не достигало 23 ($\chi^2 = 42,42$, $p < 0,001$, ОШ = 3,0) (*рис. 3Д*).

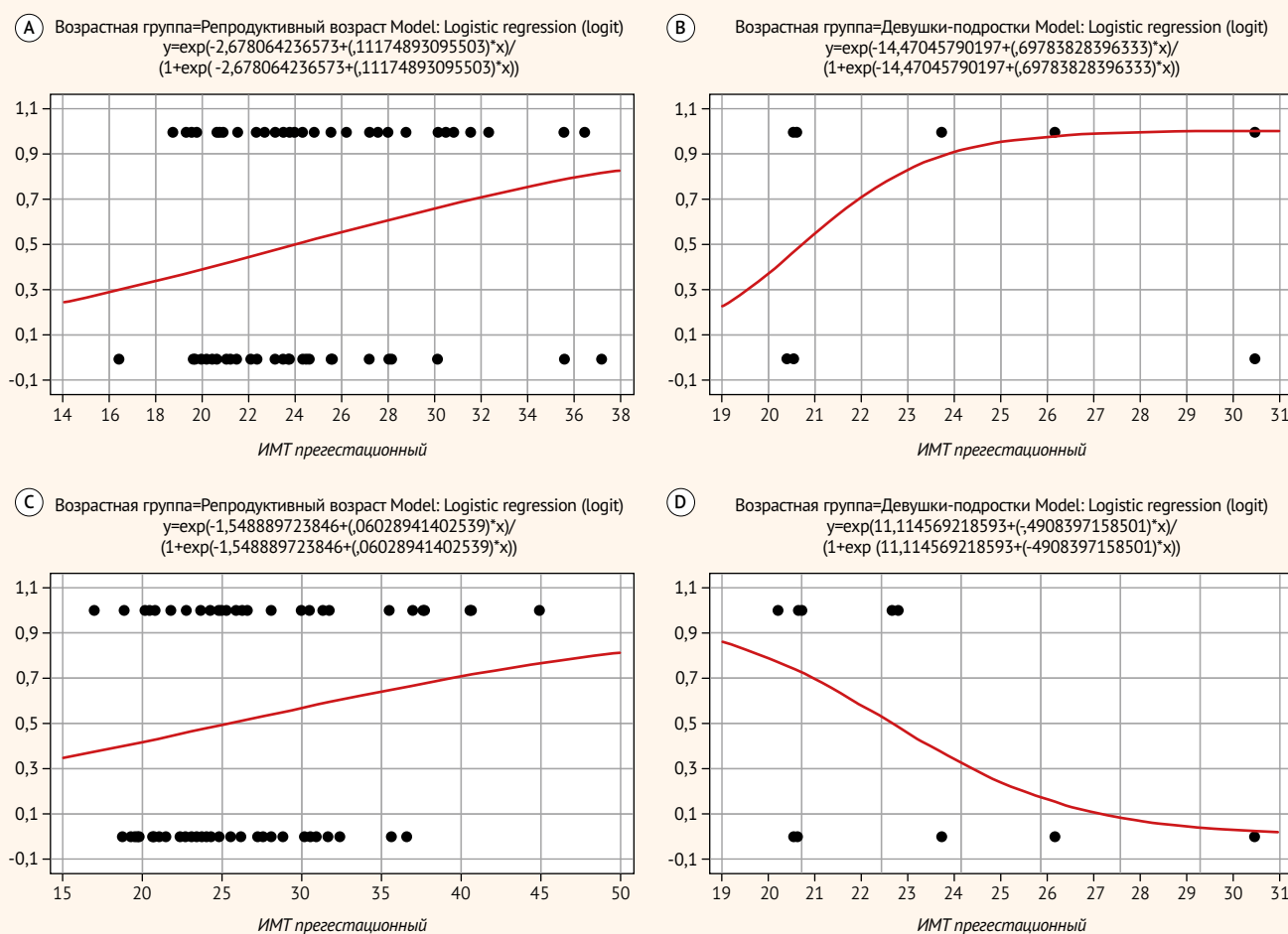
Благодаря деревьям классификации представилось возможным создать навигатор прогнозирования варианта НРИ с учетом прегестационного ИМТ и возрастной группы пациенток (*рис. 4*). На *рис. 4* красным

цветом выделены терминальные узлы, указывающие на вероятный НРИ. Так, ИМТ > 37,64 оказался сопряжен с ПР, независимо от возрастной группы. Возрастной период определял вариант НРИ при ИМТ ≤ 37,64. В интервале ИМТ 23,74 < x ≤ 37,64 для ПР был характерен ИМТ 24,39 < x ≤ 27,14 или ИМТ 36,89 < x ≤ 37,64 исключительно у женщин репродуктивного возраста; для СВ у девушек-подростков оказался характерным ИМТ 36,89 < x ≤ 37,64, а для женщин репродуктивного возраста – ИМТ 23,74 < x ≤ 24,39, или 27,14 < x ≤ 28,10–30,11, или ИМТ 30,11 < x ≤ 36,89 (т.е. во всем диапазоне 23,74 < x ≤ 36,89).

В интервале ИМТ ≤ 23,74 только для девушек-подростков был возможен прогноз ПР с пороговым значением ИМТ > 20,57 и только для женщин репродуктивного возраста – СВ с показателями ИМТ ≤ 20,82 и ИМТ 21,41 < x ≤ 23,07. НРБ у девушек-подростков соответствовал ИМТ ≤ 20,57, у женщин репродуктивного возраста – 20,83 < ИМТ ≤ 21,41; 23,07 < ИМТ ≤ 23,56 и ИМТ > 23,56. Данная навигация демонстрирует сложность выделения референсного интервала ИМТ для прогнозирования варианта НРИ, тем более специфичного для девушек-подростков или женщин репродуктивного возраста.

Включение в классификацию варианта НРИ дополнительного параметра – возраста менархе – усугубило вышеуказанные сложности. Диапазон менархе в когорте варьировал от 11 до 16 лет, в среднем составлял 13,16 ± 1,10 года. Наиболее раннее менархе значимо

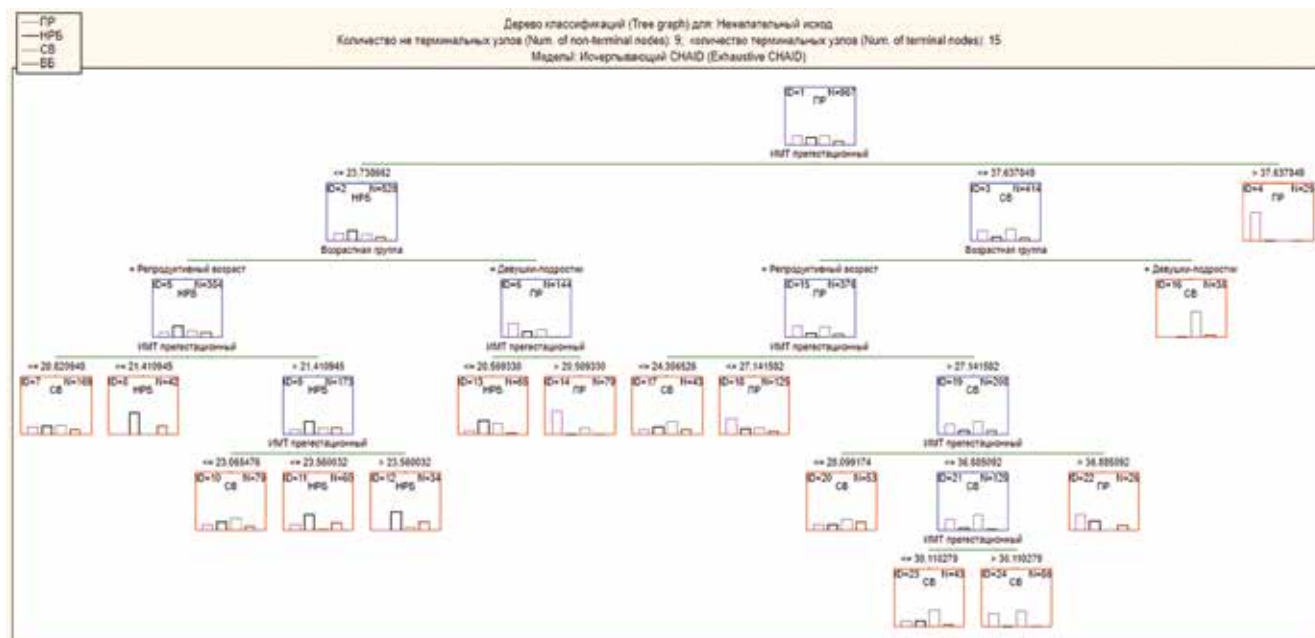
● **Рисунок 3.** Логит-модель различия нежелательных репродуктивных исходов по прегестационному индексу массы тела (x)
 ● **Figure 3.** Logit model for distinguishing adverse reproductive outcomes according to pre-gestational body mass index (x)



Неразвивающаяся беременность (переменная отклика – 0) и самопроизвольный выкидыш (переменные отклика – 1) у женщин репродуктивного возраста (А) и девушек-подростков (В); самопроизвольный выкидыш (переменные отклика – 0) и преждевременные роды (переменные отклика – 1) у женщин репродуктивного возраста (С) и девушек-подростков (D).

● **Рисунок 4.** Классификация вариантов нежелательных репродуктивных исходов согласно прегестационному индексу массы тела и возрастной группе

● **Figure 4.** Classification of adverse reproductive outcome variants by pre-gestational body mass index and age group



● **Таблица 3.** Менархе пациенток с различным вариантом нежелательных репродуктивных исходов

● **Table 3.** Menarche of patients with different adverse reproductive outcome variants

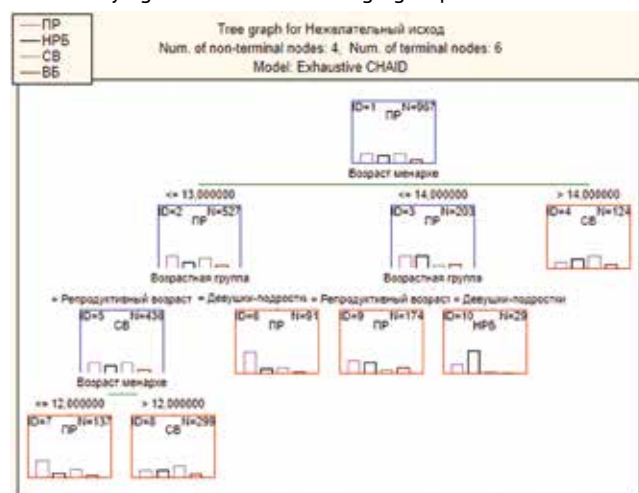
	ВБ (n = 115)	НРБ (n = 244)	СВ (n = 299)	ПР (n = 309)	p
Менархе, годы	1	2	3	4	
	13,68 ± 1,19	13,73 ± 1,14	13,42 ± 1,24	13,04 ± 1,02	$p_{1-2} = 0,76$; $p_{1-3} = 0,08$; $p_{1-4} < 0,001^*$; $p_{2-3} < 0,006^*$; $p_{2-4} < 0,001^*$; $p_{3-4} < 0,001^*$

Примечание. * – имеются статистически значимые отличия.

ВБ – внематочная беременность; НРБ – неразвивающаяся беременность; СВ – самопроизвольный выкидыш; ПР – преждевременные роды

● **Рисунок 5.** Классификация вариантов нежелательных репродуктивных исходов по возрасту менархе и возрастной группе

● **Figure 5.** Classification of adverse reproductive outcome variants by age at menarche and age group



отличало пациенток ПР ($13,04 \pm 1,02$ года) в сравнении с ВБ ($p = 0,001$), НРБ ($p < 0,001$) и СВ ($p < 0,001$); наиболее позднее – при НРБ ($13,73 \pm 1,14$ года) в сравнении только с СВ ($p = 0,006$) (табл. 3).

Принципиальным отличием девушек-подростков от женщин репродуктивного возраста явилась сопряженность ПР с более ранним менархе ($12,74 \pm 0,90$ года и $13,13 \pm 1,04$ года, $p = 0,006$), СВ – с более поздним ($14,21 \pm 0,98$ года и $13,26 \pm 1,23$ года, $p < 0,001$). Согласно полученному дереву классификации, менархе с пороговым значением 12 лет определяло вариант НРИ исключительно у женщин репродуктивного возраста (рис. 5).

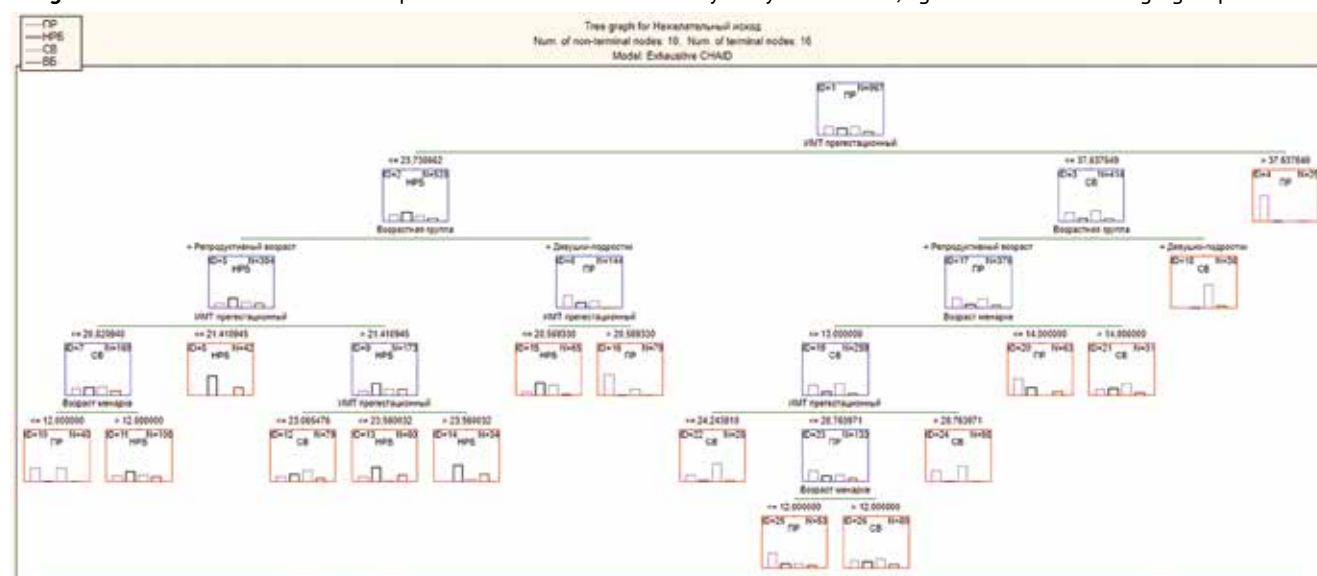
Из рис. 5 следует, что для возраста менархе ≤ 12 лет более вероятны ПР, а для возраста > 12 лет – СВ. Добавление прегестационного ИМТ в данную классификацию в качестве предиктора внесло коррективы: в интервале ИМТ $24,2439 < x \leq 28,7640$ возраст менархе ≤ 12 лет оказался более сопряженным с ПР, а возраст > 12 – с СВ; в интервале ИМТ $\leq 20,82$ возраст менархе ≤ 12 лет оказался более сопряженным с ПР, а возраст > 12 – с НРБ, а не с СВ, как указано ранее (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование подтвердило ранее представленные сведения о наличии тесной связи ИМТ с репродуктивной функцией женщины. Но нам удалось обосновать предопределенность трех вариантов нежелательного репродуктивного исхода – НРБ, СВ и ПР – прегестационным ИМТ; ВБ оказалась исключением. Нам удалось добавить доводы в пользу того, что ВБ зачастую отграничивают от РП. Ни одна из выбранных нами прогностических моделей не представила возможности прогнозировать ВБ. Мы можем предположить, что это обусловлено принципиальным отличием патогенеза ВБ от НРБ, невынашивания и недонашивания беременности: крайне ранним сроком

● **Рисунок 6.** Классификация вариантов нежелательных репродуктивных исходов по индексу массы тела, возрасту менархе и возрастной группе

● **Figure 6.** Classification of adverse reproductive outcome variants by body mass index, age at menarche and age group



беременности; потерей беременности не по причине неспособности организма обеспечить ее прогресс в принципе, а прежде всего из-за ее неправильной локализации.

Не менее важной находкой видится условность выделения референсных показателей любого параметра, т. к. учет конкурентных факторов риска способен принципиально изменить прогноз. Так, оказалось, например, при прогнозировании НРИ по значениям прегестационного ИМТ: включение в классификацию дополнительного параметра – возраста менархе – при аналогичных данных сменило прогноз СВ на НРБ. Очевидно, что имеющийся сегодня арсенал прогнозирования требует создания динамичных референсных шкал, скорректированных на другие не менее известные факторы риска. Персонализацию диагностики и мер профилактики НРИ с учетом вероятного варианта необходимо выполнять, принимая во внимание взаимное влияние факторов риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НРИ и его варианты (неразвивающуюся беременность, невынашивание и недонашивание беременности) определяют, как самостоятельно, так и в совокупности,

два тесно взаимосвязанных возраст-ассоциированных клинико-анамнестических фактора – ИМТ и возраст менархе. Существуют пороговые значения ИМТ, различающие некоторые варианты НРИ, за исключением ВБ. Более высокий ИМТ оказался «гарантом» более позднего срока беременности при НРИ.

ИМТ девушек-подростков в целом значимо уступает ИМТ женщин репродуктивного возраста, но значимо выше в сравнении с женщинами репродуктивного возраста при ВБ и сопоставим при СВ. ВБ демонстрирует обоюбошенность, невозможность единообразных подходов к оценке вероятного НРИ наравне с НРБ, СВ и ПР. В клинической практике целесообразно применять навигаторы прогнозирования варианта НРИ на основании прегестационного ИМТ и/или возраста менархе с учетом возрастной группы пациенток, полученные при помощи деревьев классификации. Данная навигация требует критичной интерпретации данных, адаптации их к конкретной пациентке, учета возрастного периода.



Поступила / Received 11.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 25.11.2024

Принята в печать / Accepted 02.12.2024

Список литературы / References

- Johnson EE, Kenny RPW, Adesanya AM, Richmond C, Beyer F, Calderon C et al. The effects of radiofrequency exposure on adverse female reproductive outcomes: A systematic review of human observational studies with dose-response meta-analysis. *Environ Int.* 2024;190:108816. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108816>.
- Рогозин ДС, Миронов ВН, Сергийко СВ, Рогозина АА, Площанская ОГ. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;(4):60–66. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66>. Rogozin DS, Mironov VN, Sergiyko SV, Rogozina AA, Ploschanskaya OG. Value of the «advanced paternal age» in the management of male infertility and assisted reproductive technologies. *Experimental and Clinical Urology.* 2019;(4):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66>.
- Knight KR, Duncan LG, Szilvasi M, Premkumar A, Matache M, Jackson A. Reproductive (In)justice – Two Patients with Avoidable Poor Reproductive Outcomes. *N Engl J Med.* 2019;381(7):593–596. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1907437>.
- Etrusco A, Laganà AS. Infertility and poor reproductive outcomes as potential predictors of early and premature menopause: let's act before it would be too late! *Evid Based Nurs.* 2024;27(2):52. <https://doi.org/10.1136/ebnurs-2023-103780>.
- Chandra-Mouli V, Camacho AV, Michaud PA. WHO guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries. *J Adolesc Health.* 2013;52(5):517–522. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.03.002>.
- Wang YX, Minguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Manson JE et al. Association of spontaneous abortion with all cause and cause specific premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n530. <https://doi.org/10.1136/bmj.n530>.
- Орехова ЕК, Жандарова ОА, Коган ИЮ. Репродуктивные исходы у пациенток с утолщением J-зоны (JZ) матки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020;69(5):69–75. <https://doi.org/10.17816/JOWD69569-75>. Orekhova EK, Zhandarova OA, Kogan IY. Pregnancy outcomes in patients with uterine junctional zone thickening. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2020;69(5):69–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD69569-75>.
- Попов АА, Пучков КВ, Федоров АА, Коваль АА, Федотова ИС. Репродуктивные исходы хирургического лечения колоректального инфильтративного эндометриоза: обзор литературы. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(5):38–44. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005138>. Popov AA, Puchkov KV, Fedorov AA, Koval' AA, Fedotova IS. Reproductive outcomes of surgical treatment of colorectal infiltrative endometriosis: literature review. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020;20(5):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005138>.
- Linehan LA, San Lazaro Campillo I, Hennessy M, Flannery C, O'Donoghue K. Reproductive outcomes following recurrent first-trimester miscarriage: a retrospective cohort study. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(4):hoac045. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac045>.
- Стародубов ВИ, Суханова ЛП, Сыченков ЮГ. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2011;(6). Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang,ru/>. Starodubov VI, Sukhanova LP, Sychenkov YuG. Reproductive losses as medical social problem in demographic development of Russia. *Social Aspects of Population Health.* 2011;(6). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang,ru/>.
- Смелов ПА, Никитина СЮ, Андреев ЕМ, Вологирова ЛА, Воробьева ОД, Денисенко МБ и др. (ред.). *Демографический ежегодник России. 2021: статистический сборник.* М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат); 2021. 256 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/dem21.pdf>.
- World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2021. 121 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027053>.
- Chandra-Mouli V, Ferguson BJ, Plesons M, Paul M, Chalasani S, Amin A et al. The Political, Research, Programmatic, and Social Responses to Adolescent Sexual and Reproductive Health and Rights in the 25 Years Since the International Conference on Population and Development. *J Adolesc Health.* 2019;65(6S):S16–S40. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.09.011>.
- Bearak JM, Popinchalk A, Beavin C, Ganatra B, Moller AB, Tunçalp Ö, Alkema L. Country-specific estimates of unintended pregnancy and abortion incidence: a global comparative analysis of levels in 2015–2019. *BMJ Glob Health.* 2022;7(3):e007151. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007151>.
- Armocida B, Monasta L, Sawyer S, Bustreo F, Segafredo G, Castelpietra G et al. Burden of non-communicable diseases among adolescents aged 10–24 years in the EU, 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Diseases Study 2019. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(6):367–383. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00073-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00073-6).
- Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(4):hoaa052. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>.
- Welch C, Wong CK, Lelijveld N, Kerac M, Wrottesley SV. Adolescent pregnancy is associated with child undernutrition: Systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr.* 2024;20(1):e13569. <https://doi.org/10.1111/mcn.13569>.
- Soeiro RE, de Siqueira Guida JP, da-Costa-Santos J, Costa ML. Sexual and reproductive health (SRH) needs for forcibly displaced adolescent girls and young women (10–24 years old) in humanitarian settings: a mixed-

- methods systematic review. *Reprod Health*. 2023;20(1):174. <https://doi.org/10.1186/s12978-023-01715-8>.
19. Varmaghani M, Pourtaheri A, Ahangari H, Tehrani H. The prevalence of adolescent pregnancy and its associated consequences in the Eastern Mediterranean region: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 2024;21(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12978-024-01856-4>.
 20. Ojukwu E, Bawafaa E, McKay E, Grewal H, Afsah S, Singh S, Saewyc E. Teen pregnancy involvement among African, Caribbean and Black adolescent boys and girls: A scoping review. *BMJ Open*. 2024;14(6):e078085. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-078085>.
 21. Abdul Rahim K, Egglestone NJ, Tsagareli IG, Usmani W, Meherali S, Lassi ZS. Mental health outcomes beyond the post-partum period among adolescent mothers: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychol Behav Med*. 2024;12(1):2305741. <https://doi.org/10.1080/21642850.2024.2305741>.
 22. Yong W, Wang J, Leng Y, Li L, Wang H. Role of Obesity in Female Reproduction. *Int J Med Sci*. 2023;20(3):366–375. <https://doi.org/10.7150/ijms.80189>.
 23. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ, Фурсенко ВА. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(3):20–28. <https://doi.org/10.14341/omet10340>.
 - Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Fursenko VA. Obesity – threat to the reproductive potential of Russia. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(3):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10340>.
 24. Zheng L, Yang L, Guo Z, Yao N, Zhang S, Pu P. Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections. *Front Endocrinol*. 2024;14:1326546. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1326546>.
 25. Vedelek V, Bicskei P, Tábi M, Lajkó N, Ékes C, Bereczki K et al. Endometrium development patterns and BMI groups among *in vitro* fertilization patients; prognostic aspects. *Front Endocrinol*. 2024;15:1379109. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1379109>.
 26. Boutari C, Pappas PD, Mintziori G, Nigdelis MP, Athanasiadis L, Goulis DG, Mantzoros CS. The effect of underweight on female and male reproduction. *Metabolism*. 2020;107:154229. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154229>.
 27. Laru J, Nedelec R, Koivuaho E, Ojaniemi M, Järvelin MR, Tapanainen JS et al. BMI in childhood and adolescence is associated with impaired reproductive function—a population-based cohort study from birth to age 50 years. *Hum Reprod*. 2021;36(11):2948–2961. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab164>.
 28. Aladashvili-Chikvaizde N, Kristesashvili J, Gegechkori M. Types of reproductive disorders in underweight and overweight young females and correlations of respective hormonal changes with BMI. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(3):135–140. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4426152/>.
 29. Singh JK, Acharya D, Rani D, Gautam S, Thapa Bajgain K, Bajgain BB et al. Underweight and Associated Factors Among Teenage Adolescent Girls in Resource-poor Settings: A Cross-sectional Study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:9–19. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S280499>.
 30. Ikoon EN, Toure MA, Njenga A, Namulemo L, Kaluya R, Kamara K et al. Prevalence and factors associated with underweight among 15–49-year-old women in Sierra Leone: a secondary data analysis of Sierra Leone demographic health survey of 2019. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):192. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02358-4>.
 31. Антипов МС, Жаркин НА, Баринова ИА, Щербакова СВ, Темирова ДБ. Оценка репродуктивного здоровья девочек-подростков с избыточной массой тела и ожирением, проживающих в крупном индустриальном регионе. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2024;11(2):203–212. <https://doi.org/10.17816/aog623723>.
 - Antipov MS, Zharkin NA, Barinova IA, Sherbakova SV, Temirova DB. Reproductive health of adolescent girls with overweight and obesity living in a large industrial region. *VF. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(2):203–212. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/aog623723>.
 32. Мустафаева ИР. Особенности изменения гормонального фона у девочек-подростков с ожирением в период полового созревания. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(4):5–8. <https://doi.org/10.17116/rosakush2023230415>.
 - Mustafayeva IR. Peculiarities of hormonal changes in adolescent girls with obesity during puberty. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(4):5–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2023230415>.
 33. Шогирадзе ЛД, Мирная АС, Позанская ЮС. Нарушение менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(6):40–45. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/044/Shogiradze.pdf>.
 - Shogiradze LD, Mirnaya AS, Pozanskaya YuS. Menstrual Cycle Disorders in Obese Adolescent Girls. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(6):40–45. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/044/Shogiradze.pdf>.
 34. Тетрашвили НК, Долгушина НВ, Кан НЕ, Тютюнник ВЛ, Баранов ИИ, Пырегов АВ и др. *Выкидыш (самопроизвольный аборт): клинические рекомендации*. М.; 2021. 48 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/670_1.
 35. Адамьян ЛВ, Артымук НВ, Козаченко АВ, Проценко ДН, Пырегов АВ, Рогачевский ОВ и др. *Внематочная (эктопическая) беременность: клинические рекомендации*. М.; 2021. 57 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/642_1.
 36. Ходжаева ЗС, Шмаков РГ, Адамьян ЛВ, Артымук НВ, Башмакова НВ, Беженарь ВФ и др. *Преждевременные роды: клинические рекомендации*. М.; 2020. 54 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/331_1.
 37. Лучинин АС, Лянгузов АВ. Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):13–20. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-13-20>.
 - Luchinin AS, Lyanguzov AV. A logistic regression-based model to predict ICU mortality: problems and solutions. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2022;(2):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-13-20>.
 38. Наркевич АН, Виноградов КА, Гржибовский АМ. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: деревья классификации. *Экология человека*. 2021;28(3):54–64. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-3-54-64>.
 - Narkevich AN, Vinogradov KA, Grijbovskiy AM. Intelligent Data Analysis in Biomedical Research: Classification Trees. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology)*. 2021;28(3):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-3-54-64>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Матейкович, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский

Написание текста – Е.А. Матейкович

Обзор литературы – Е.А. Матейкович

Анализ материала – Е.А. Матейкович, В.А. Новикова, А.А. Зиядинов, В.А. Полякова

Статистическая обработка – Е.А. Матейкович, В.А. Новикова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Mateykovich, Vladislava A. Novikova, Viktor E. Radzinsky

Text development – Elena A. Mateykovich

Literature review – Elena A. Mateykovich

Material analysis – Elena A. Mateykovich, Vladislava A. Novikova, Arsen A. Ziyadinov, Valentina A. Polyakova

Statistical processing – Elena A. Mateykovich, Vladislava A. Novikova

Информация об авторах:

Матейкович Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач – акушер-гинеколог, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; lena-mat777@yandex.ru

Зиядинов Арсен Аблямитович, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Симферополь, проспект академика Вернадского, д. 4; врач – акушер-гинеколог перинатального центра, Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко; 295017, Россия, Симферополь, ул. Киевская, д. 69; ars-en@yandex.ru

Новикова Владислава Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач – акушер-гинеколог, ООО «Эйч-клиник»; 127083, Россия, Москва, ул. 8 Марта, д. 6А, стр. 1; vladislavan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; kafedra-aig@mail.ru

Полякова Валентина Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; polycova_gyn@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Mateykovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; lena-mat777@yandex.ru

Arsen A. Ziyadinov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, 295007, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center, Semashko Republican Clinical Hospital; 69, Kiyevskaya St., Simferopol, 295017, Russia; ars-en@yandex.ru

Vladislava A. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Obstetrician-Gynecologist, H-Clinic; 6A, Bldg. 1, 8th March St., Moscow, 127083, Russia; vladislavan@mail.ru

Viktor E. Radzinsky, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; kafedra-aig@mail.ru

Valentina A. Polyakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; polycova_gyn@mail.ru

Реалии и перспективы гормональной терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом

М.И. Ярмолинская, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>, m.yarmolinskaya@gmail.com

С.А. Черкашина[✉], <https://orcid.org/0009-0005-7208-3575>, sonyach@list.ru

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Резюме

Проблема роста численности пожилого населения, именуемая «серебряное цунами», становится все более актуальной для современного общества, в т. ч. здравоохранения. Увеличение продолжительности жизни женщин обуславливает в качестве национального приоритета рассматривать повышение качества жизни женщин и активное здоровое долголетие. Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), являющийся следствием в первую очередь эстрогенного дефицита у пациенток в пери- и постменопаузе и характеризующийся изменениями в мочеполовых органах, диагностируется недостаточно. Самыми частыми жалобами являются сухость, раздражение во влагалище и диспареуния. Одним из компонентов ГУМС являются инфекции мочевыводящих путей (ИМП), имеющие тенденцию к рецидивированию. Примерно 53% женщин в возрасте около 55 лет сообщают о рецидиве в течение одного года. Рецидивирующие ИМП отрицательно влияют на качество жизни пациенток и являются поводом для назначения повторных курсов антибактериальной терапии, что сопровождается изменением лекарственной устойчивости микроорганизмов. Патогенез ИМП ассоциирован с восходящим инфицированием уропатогенными возбудителями, чаще всего *Escherichia coli*, на фоне эстроген-дефицитных изменений эпителия и нарушенного микробиоценоза урогенитальной зоны. Неполноценность уротелия и недостаток лактобактерий, способных к прямому и опосредованному ингибированию роста патогенных микроорганизмов, приводят к колонизации мочевыводящих путей уропатогенами и рецидивированию ИМП. Следовательно, становится патогенетически обоснованным использование вагинальной комбинации эстриола и лактобактерий в виде длительного интермиттирующего поддерживающего лечения с целью сохранения эффективности и профилактики рецидивов. Данное сочетание содержит минимальную эффективную дозу эстриола (0,03 мг) с незначительной системной абсорбцией и имеет низкий уровень нежелательных явлений, что обуславливает безопасность и высокую приверженность пациенток к терапии. Однако для повышения эффективности терапии необходимы дальнейшие клинические исследования в отношении комбинации эстриола с лактобактериями у пациенток с рецидивами инфекций мочевыводящих путей в постменопаузе.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, ГУМС, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, локальные эстрогены, эстриол, лактобактерии

Благодарности. Работа выполнена в рамках ФНИ №122041500063-2.

Для цитирования: Ярмолинская МИ, Черкашина СА. Реалии и перспективы гормональной терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом. *Медицинский совет.* 2024;18(23):177–186. <https://doi.org/10.21518/ms2024-548>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Realities and prospects of hormonal therapy for recurrent urinary tract infections in patients with genitourinary menopausal syndrome

Maria I. Yarmolinskaya, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>, m.yarmolinskaya@gmail.com

Sofya A. Cherkashina[✉], <https://orcid.org/0009-0005-7208-3575>, sonyach@list.ru

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

The problem of the growing elderly population, called the “silver tsunami”, is becoming increasingly important for modern society, including healthcare. Increasing women’s life expectancy makes it a national priority to consider improving women’s quality of life and active healthy longevity. GSM (Genitourinary Menopausal Syndrome), which is primarily a consequence of estrogen deficiency in peri- and postmenopausal patients and is characterized by changes in the genitourinary organs, is underdiagnosed.

The most common complaints are vaginal dryness, irritation, and dyspareunia. One of the components of GSM is urinary tract infections (UTIs), which tend to recur. Approximately 53% of women aged about 55 years report a relapse within one year. Recurrent UTIs negatively affect the quality of life of patients and are the reason for prescribing repeated courses of antibacterial therapy, which is accompanied by a change in the drug resistance of microorganisms. The pathogenesis of UTIs is associated with ascending infection by uropathogenic microorganisms, most often *Escherichia coli*, against the background of estrogen-deficient changes in the epithelium and impaired microbiocenosis of the urogenital zone. Inadequacy of the urothelium and the lack of lactobacilli capable of direct and indirect inhibition of the growth of pathogenic microorganisms lead to colonization of the urinary tract with uropathogens and recurrence of UTIs. Consequently, the use of a vaginal combination of estriol and lactobacilli in the form of long-term intermittent maintenance treatment in order to maintain effectiveness and prevent relapses becomes pathogenetically justified. This combination contains a minimal effective dose of estriol (0.03 mg) with negligible systemic absorption and has a low level of adverse events, which ensures safety and high patient adherence to therapy. However, further clinical studies of the combination of estriol with lactobacilli in postmenopausal patients with recurrent urinary tract infections are needed to improve the efficacy of therapy.

Keywords: genitourinary menopausal syndrome, GSM, recurrent urinary tract infections, local estrogens, estriol, lactobacilli

Acknowledgments. Pathogenesis of urinary tract infection

For citation: Yarmolinskaya MI, Cherkashina SA. Realities and prospects of hormonal therapy for recurrent urinary tract infections in patients with genitourinary menopausal syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):177–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-548>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рост численности пожилого населения (по классификации Всемирной организации здравоохранения, люди старше 60 лет) становится все более актуальной проблемой современного общества, в т. ч. здравоохранения. Этот феномен, получивший название «серебряное цунами», является отражением глобальных демографических процессов, в частности поколения беби-бумеров (людей, родившихся после Второй мировой войны, с 1946 по 1964 г.), которые в настоящее время достигают пожилого возраста и благодаря значительным успехам в здравоохранении живут дольше при рекордно низком уровне рождаемости [1].

Несомненно, «серебряное цунами» подразумевает под собой и женское население. Последние 100 лет продолжительность жизни постепенно растет, а исторический максимум в РФ был зафиксирован в 2019 г., когда среднестатистическая женщина могла прожить около 78 лет. Однако, ввиду эпидемиологической ситуации, связанной с распространением новой коронавирусной инфекции, ожидаемая продолжительность жизни женщины в России в 2021 г. снизилась до 74,5 года [2]. Согласно указу президента Российской Федерации от 07.05.2024 г. №309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» целевым показателем ожидаемой продолжительности жизни является возраст 78 лет к 2030 г. и 81 год к 2036 г.¹

Кроме общей продолжительности жизни, имеет значение и еще один фактор – сколько лет из них человек будет чувствовать себя здоровым. В России этот показатель впервые рассчитали в 2019 г., и он составил 60,3 года, в 2020 г. – 58,9 года. Таким образом, национальным приоритетом и стратегией становится повышение качества жизни женщин и активное здоровое долголетие².

¹ Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 №309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50542>.

² Распоряжение Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. №4356-р «Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023–2030 годы». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1300462709?ysclid=m4jnnunivlt67380937>.

ПРОБЛЕМА ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Эстрогенный дефицит у пациенток в пери- и постменопаузе также проявляется развитием генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) – характерного симптомокомплекса, ассоциированного со снижением уровня эстрогенов и других половых стероидов и включающего в себя изменения в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре [3].

Общее эмбриональное происхождение вульвы, влагалища и нижних отделов мочевыводящих путей, их чувствительность к дефициту эстрогенов, а также неполноценность терминов «вульвовагинальная атрофия» и «атрофический вагинит» инициировали участников согласительной конференции ISSWSH (Международное общество по изучению сексуального здоровья женщин) и NAMS (Североамериканское общество по менопаузе) объединить атрофические изменения в этих органах у женщин в постменопаузе в более обширный термин «ГУМС» [4].

По данным Калифорнийского университета, отмечается значительная гиподиагностика ГУМС. Уже через 1 год после наступления менопаузы у 65% женщин наблюдаются симптомы ГУМС, и через 6 лет 84% женщин в постменопаузе имеют проявления данного синдрома, при этом многие пациентки полагают, что сухость, зуд во влагалище и диспареуния являются естественными проявлениями старения, с которыми им придется просто смириться и жить [5, 6].

Европейское исследование The European REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes (REVIVE), в которое были включены пациентки в широком возрастном диапазоне от 45 до 75 лет, продемонстрировало, что наиболее распространенными жалобами пациенток была сухость (57%) и зуд, жжение во влагалище (43%), при этом 61% женщин отмечали снижение качества сексуальной жизни. Несмотря на вышеперечисленные жалобы, только у 21% женщин был клинически

диагностирован ГУМС и лишь 24% пациенток когда-либо применяли медикаментозное лечение для коррекции своих симптомов [7].

К сожалению, лишь немногие гинекологи расспрашивают о симптомах ГУМС и очень небольшой процент женщин обращаются за консультацией по этому поводу из-за стеснения, преуменьшения значимости этих симптомов или нежелания врача инициировать разговор на эту тему. Но именно своевременная диагностика и терапия позволяют остановить прогрессирование атрофических процессов в женской мочеполовой системе [8, 9].

Необходимо помнить и о менее обсуждаемых, но не менее актуальных компонентах генитоуринарного менопаузального синдрома, таких как рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – это собирательный термин, описывающий любую инфекцию, поражающую любую часть мочевыводящих путей. Мочевыводящие пути можно подразделить на верхние (почки и мочеточники) и нижние (мочевой пузырь и уретру) [10].

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП) подразумевают под собой осложненные или неосложненные эпизоды ИМП, возникающие как минимум два раза в течение 6 мес. либо три раза в течение 12 мес.³

Инфекции мочевыводящих путей являются наиболее распространенными инфекциями среди женщин элегантного возраста и часто рецидивируют, особенно у пациенток в постменопаузе. Более чем у 60% женщин ИМП возникают как минимум один раз в жизни, а более чем у четверти женщин носят рецидивирующий характер [11]. Примерно 53% женщин в возрасте около 55 лет сообщают о рецидиве в течение одного года [12]. Одним из основных факторов риска развития рецидива ИМП, помимо перенесенной ранее инфекции, является пожилой возраст: 10–15% женщин старше 60 лет имеют проявления инфекционного процесса [13].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Рецидивирующие ИМП отрицательно влияют на качество жизни пациенток, провоцируют снижение самооценки и трудоспособности и являются поводом для назначения повторных курсов антибактериальной терапии, что сопровождается изменением лекарственной устойчивости микроорганизмов [13].

Симптомы ИМП различаются по интенсивности в зависимости от тяжести инфекции. Среди них наиболее распространенными являются дискомфорт или ощущение жжения при мочеиспускании, частые позывы к мочеиспусканию, боль внизу живота или в области таза, мутная моча или моча с неприятным запахом, ощущение давления в надлобковой области [12].

Анатомические особенности у женщин: короткая и широкая уретра, близкое ее расположение к естественным очагам инфекции (вагина, анус) – признаны одним из

существенных факторов, способствующих частому развитию ИМП у женщин [14].

ИМП вызываются различными грамотрицательными и/или грамположительными бактериями и реже грибами, однако наиболее часто встречающимся возбудителем большинства ИМП, включая РИМП, является уропатогенная кишечная палочка *Escherichia coli*, чаще всего попадающая в мочевыводящие пути восходящим способом. Помимо уропатогенной кишечной палочки, к распространенным возбудителям ИМП относятся *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* группы B, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida spp.* [13].

В настоящее время ключевым патогенным механизмом уропатогенной *E. coli* является способность формировать бактериальные сообщества (биопленки) как на поверхности эпителия мочевого пузыря, так и внутри уретеры [13]. Биопленки обычно состоят на 15% из бактерий и/или грибов и на 85% из самопродуцируемой мукополисахаридной полимерной матрицы. Внутри такого сообщества бактерии нечувствительны к антибиотикам и могут быстро размножаться и распространяться, проникая в другие клетки (рис. 1). Кроме того, внутриклеточная локализация не позволяет лекарственным препаратам в должной мере вступить в контакт с бактериальными клетками и уничтожить их, что создает определенные сложности при терапии РИМП [15].

На протяжении десятилетий в медицине господствовало представление о стерильности мочи и мочевыводящих путей, однако многочисленные исследования показали, что в урогенитальном тракте человека существует микробиом. N. Ammitzbøll et al. продемонстрировали различия в уробиоме пациенток в постменопаузальном и репродуктивном периодах. В моче женщин в пременопаузе в основном присутствовали лактобактерии, в то время как в моче женщин в постменопаузе микробиота была более разнообразной, с более высоким содержанием родов *Gardnerella* и *Prevotella* [17]. Аналогичные данные получили на основании проведенных исследований F. Hugenholz et al. [18].

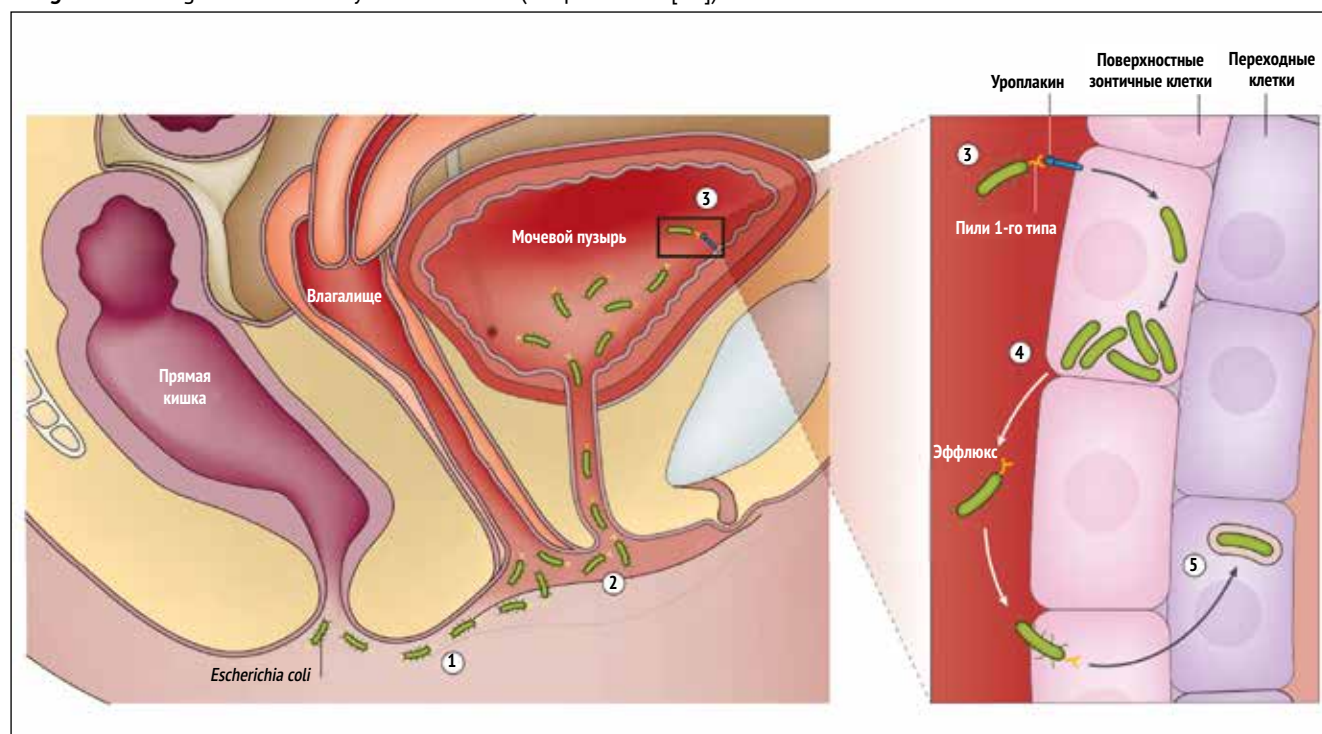
Ранее считалось, что основной причиной рецидивов ИМП является устойчивость к антибактериальным препаратам, но в настоящее время новые диагностические технологии позволили оценить роль микробиоты в патофизиологии этого заболевания [19].

У женщин в постменопаузе вызванные гормональной перестройкой изменения вагинальной флоры играют важную роль в патогенезе инфекций мочевыводящих путей. В организме женщин пременопаузального периода циркулирующие эстрогены стимулируют колонизацию влагалища лактобациллами, которые синтезируют из гликогена молочную кислоту, поддерживающую низкий уровень pH влагалища (pH 3,8–4,5), тем самым способствуя подавлению роста уропатогенных возбудителей.

При генитоуринарном менопаузальном синдроме на фоне эстрогенного дефицита происходит снижение выработки гликогена эпителием и, как следствие, количества лактобактерий и молочной кислоты, что повышает

³ European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. 2023. Accessed 2024 Dec 5. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.

- **Рисунок 1.** Патогенез инфекции мочевыводящих путей (адапт. по [16])
 ● **Figure 1.** Pathogenesis of urinary tract infection (adapted from [16])



Колонизация влагалищной и периуретральной областей уропатогенами, такими как уропатогенная *Escherichia coli*, которые обычно находятся в кишечнике (шаг 1). Эти уропатогены мигрируют в мочевой пузырь (шаг 2). Пили уропатогенной кишечной палочки 1-го типа прикрепляются к уроплакинам на поверхностных зонтичных клетках, что приводит к бактериальной интернализации (шаг 3). Уропатогенная кишечная палочка размножается, образуя внутриклеточные бактериальные сообщества (шаг 4). Отток уропатогенной кишечной палочки из внутриклеточного бактериального сообщества приводит к повторной инвазии соседних клеток и образованию покоящихся внутриклеточных резервуаров в переходных клетках, которые могут оставаться жизнеспособными в течение месяцев (шаг 5)

pH влагалища и делает среду более уязвимой для уропатогенных микроорганизмов (рис. 2) [12].

В период полового созревания и во время беременности повышенный уровень эстрогена способствует созреванию и отложению гликогена в клетках вагинального эпителия. Гликоген из отшелушенных и лизированных клеток эпителия расщепляется α -амилазой в просвете влагалища до более мелких полимеров, которые впоследствии метаболизируются до молочной кислоты ЛДГ (лактатдегидрогеназа) лактобактерий. Молочная кислота и цитолизин, вырабатываемые лактобактериями, стимулируют растворение клеток эпителия путем лизиса и повышают доступность гликогена. Молочная кислота подкисляет среду влагалища, способствуя размножению лактобактерий и подавляя рост микроорганизмов, вызывающих инфекции. Лактобактерии усиливают этот эффект, вырабатывая перекись водорода (H_2O_2), бактериоцины и биосурфактанты, а также подавляя адгезию патогенов к эпителию за счет конкурентного исключения и способствуя поглощению и разрушению инфицированных эпителиальных клеток (аутофагии). Кроме того, одновременно вырабатываются муцины, иммуноглобулины (секреторный IgA и IgG), ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы (SLPI), нейтрофильный липокалин, ассоциированный с желатиназой (NGAL), β -дефензины и другие противомикробные белки, которые в совокупности обеспечивают мощную первую линию защиты от инфекции (адапт. по [20]).

Доля *L. crispatus* становится практически ничтожной, а *L. iners* и *L. gasseri* являются преобладающими видами.

При этом только 9% видов *L. iners* способны продуцировать H_2O_2 и молочную кислоту для поддержания pH [21]. Кроме того, у женщин старшего возраста во влагалище увеличивается доля кишечной палочки по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, что является дополнительным фактором риска рецидива ИМП [22].

Вместе с тем эстрогены оказывают влияние на синтез противомикробных белков клетками мочевыводящей системы, на плотность межклеточных контактов в уретрии, препятствуя инвазии патогенов, а также на ограничение пролиферации *E. coli* и фагоцитоз [23].

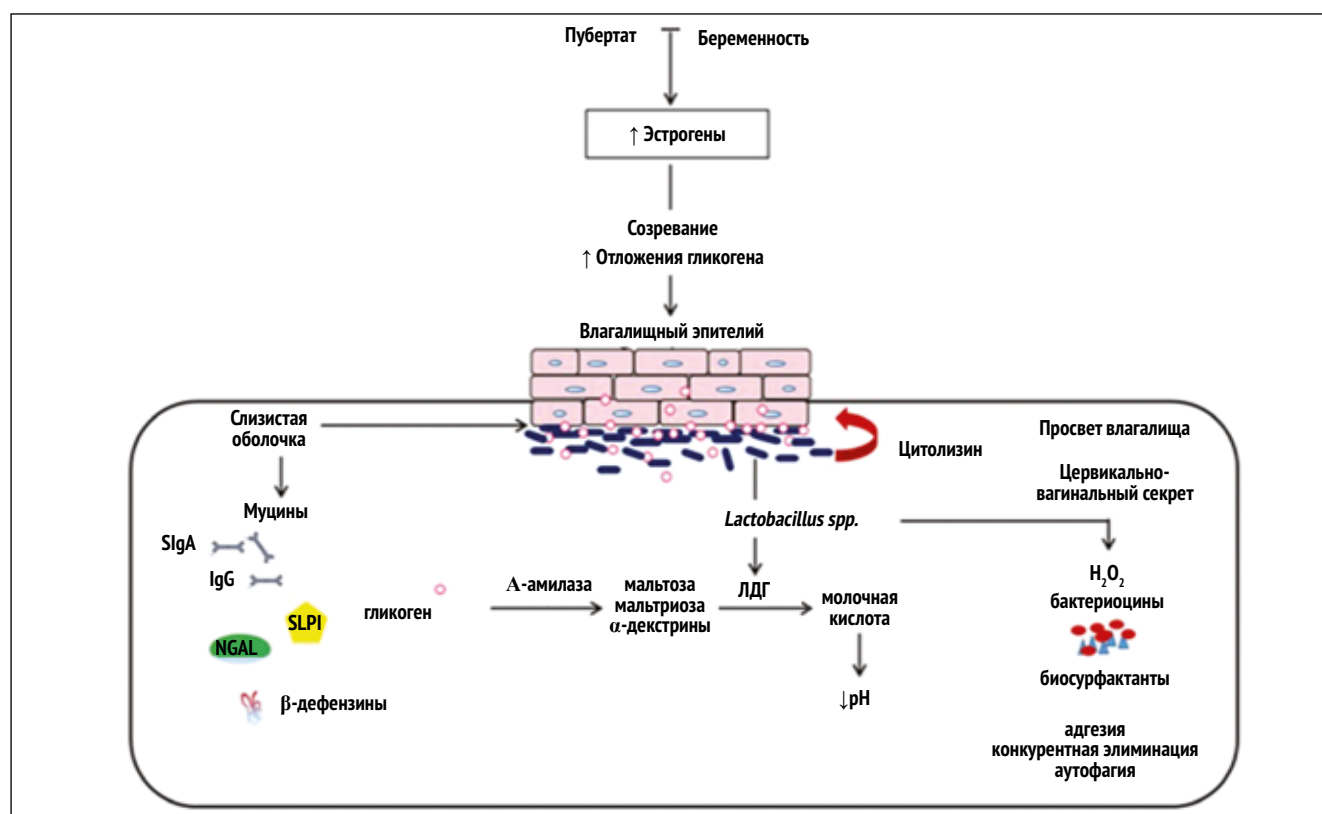
Относительно уробиома пациенток, имеющих в анамнезе ИМП, интересна концепция «скрытого патогенеза»: считается, что стрептококки группы B и *G. vaginalis* способствуют выживанию *E. coli* в мочевом пузыре [19].

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

На данный момент лидирующую позицию в лечении рецидивов инфекции мочевыводящих путей у пациенток в менопаузе занимает антибиотикотерапия, на что четко указывают как национальные, так и европейские клинические рекомендации. Основной задачей при этом является максимальное увеличение безрецидивного периода [16].

Глобальная проблема роста устойчивости к противомикробным препаратам за счет их частого и порой бесконтрольного применения, а также нежелательных явлений, связанных с приемом антибиотиков, побудила

● **Рисунок 2.** Эубиотический эффект эстрогена и лактобактерий в вагинальной среде (адапт. по [20])
 ● **Figure 2.** Eubiotic effect of estrogen and lactobacilli in the vaginal environment (adapted from [20])



к изучению более инновационных подходов, таких как вагинальные пробиотики или трансплантация фекальной микробиоты [24]. Эти методы лечения продемонстрировали многообещающие результаты и представляются перспективной альтернативой в борьбе с ИМП, особенно в тех случаях, когда традиционная антибактериальная терапия может быть менее эффективной из-за проблем с устойчивостью [25].

Важно отметить, что M. Neugent et al. обнаружили резистомы (кодируемые гены устойчивости к противомикробным препаратам) урогенитального микробиома, которые были изменены у женщин с рецидивирующими урогенитальными инфекциями в анамнезе даже при отсутствии активной инфекции, что подчеркивает необходимость поиска альтернативных вариантов лечения и профилактики ИМП [26].

Среди альтернативных способов лечения инфекций мочевыводящих путей в настоящее время рассматриваются продукты из клюквы, НПВС, пробиотики, D-манноза, метенамина гиппурат, эстрогены, гликозаминогликаны, иммуностимуляторы и вакцины [16].

Из неантибактериальных методов для профилактики рецидивов ИМП у пациенток в постменопаузе Европейская ассоциация урологов предлагает гормональную профилактику, заключающуюся в применении локальных эстрогенов [10]. Это соответствует проекту российских клинических рекомендаций «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2024 г., декларирующему назначение локальной гормонотерапии эстрогенами в виде

монотерапии эстриолом или в комбинации с лиофилизированной культурой лактобактерий женщинам в постменопаузе для купирования проявлений ГУМС и поддержания здоровой экосистемы влагалища [3].

Очевидно, что ГУМС – локальное проявление системного дефицита эстрогенов, однако изолированные проявления встречаются редко: у 80% пациенток можно наблюдать сочетанные нарушения в комплексе с вазомоторными и психоэмоциональными расстройствами (79,4%), а также с остеопоротическими изменениями (56,2%) [3]. В такой ситуации необходимо использовать сочетанную системную и местную менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Если же у пациентки наблюдаются исключительно симптомы ГУМС, целесообразнее использование локальных эстрогенов [9]. Применение системной МГТ не является предпочтительным по сравнению с низкими дозами локальных эстрогенов при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей [27].

Эстриол (E_3) – один из четырех эндогенных эстрогенов, зарекомендовавший себя как безопасный и наиболее эффективный препарат для терапии ГУМС при интравагинальном применении. Его преимущества обусловлены большим сродством к эстрогеновым рецепторам β , чем к α , что определяет меньшее количество системных влияний, он селективно действует на ткани урогенитальной зоны. При этом эстриол имеет короткий период связывания с рецептором (1–4 ч), поэтому отсутствует пролиферативный эффект на эндометрий и, следовательно, назначение прогестагенного компонента не требуется [6].

В Российской Федерации для вагинального применения зарегистрированы препараты эстриола в форме свечей, крема или геля в различных дозах: стандартной 0,5 мг, низкой 0,2 мг и ультранизкой 0,05 и 0,03 мг. Препараты с содержанием низкой и ультранизкой дозы эстриола представлены как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями [3].

В европейских странах эстриол является наиболее часто выбираемым эстрогеном для лечения ГУМС, но отмечается, что следует использовать самую безопасную и низкую дозу эстриола, чтобы свести к минимуму любые риски осложнений [28]. Метаанализ 2024 г. А. Kolokythas не обнаружил каких-либо изменений в уровнях эстрогена, эстрадиола, тестостерона, прогестерона и глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови пациенток в постменопаузе после вагинального применения E_3 [29].

Немаловажную роль играет время: стратегия раннего лечения атрофических явлений женских мочеполовых органов стимулирует поддержание чувствительности эстрогеновых рецепторов и их дальнейшую функциональность [30]. Но также важно помнить, что гормональная терапия требует постоянной корректировки, и, если ультранизкие дозы не облегчают симптомы в достаточной степени, можно рассмотреть возможность увеличения дозы [31].

Пролиферативное действие на эпителий влагалища и уретерий, восстановление микробиоценоза и естественной кислотности влагалища, влияние на активность компонентов Т-клеточного звена местного иммунитета позволяют рассматривать эстриол как оптимальный метод коррекции различных симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома, в частности терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [9, 31].

Согласно клиническому руководству Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS), низкие дозы местных эстрогенов предотвращают рецидивы инфекций мочевыводящих путей [31]. Эти утверждения также подтверждаются результатами исследований [32].

В работе М. Neugent было продемонстрировано, что уровень конъюгатов эстрогенов (сульфатные и глюкуроновые конъюгаты эстрогена и 17β -эстрадиола) в моче коррелирует с количеством лактобактерий и бифидобактерий в мочеполовой системе женщин в постменопаузе, которые наряду с компонентами эпителиального барьера обеспечивают эффективную защиту первой линии от проникновения патогенных микроорганизмов (рис. 3) [26].

Различные исследования подтверждают положительное влияние вагинальных эстрогенов на снижение частоты возникновения ИМП [33–36].

Одним из главных принципов назначения лекарственных препаратов является их безопасность, и существует особая осторожность в отношении применения вагинальных эстрогенов у пациенток с раком молочной железы в анамнезе.

Однако в ходе крупного исследования 2023 г. не было обнаружено повышенного риска рецидива рака молочной железы в течение 5 лет у больных с раком молочной железы в анамнезе, которые использовали вагинальный эстроген для лечения ГУМС [37].

Не было получено никаких доказательств увеличения смертности от рака молочной железы у пациенток, которые использовали вагинальные эстрогены, в сравнении с пациентками, которые их не использовали [38].

Кроме того, G. Donders et al. показали, что применение вагинальных таблеток с ультранизкими дозами эстриола в сочетании с лактобактериями приводит к быстрому и устойчивому улучшению всех показателей микрофлоры влагалища и качества эпителиальных клеток влагалища у женщин с раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы [39].

Следует отметить, что, несмотря на представленные положительные результаты, согласно действующей инструкции к применению локальных эстрогенов и клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщин» 2021 г. и проекту 2024 г., рак молочной железы как в настоящее время, так и в анамнезе является противопоказанием для применения системной МГТ и локальных эстрогенов [3, 40].

Особый интерес вызывает применение локального эстриола в сочетании с лактобактериями у пациенток с ГУМС и ИМП. Механизмы действия лактобацилл в профилактике инфекций мочевыводящих путей довольно разнообразны, они включают в себя подавление адгезии, выработку противомикробных веществ, конкуренцию за питательные вещества, подавление образования биопленок, регуляцию местного иммунитета путем снижения синтеза провоспалительных цитокинов (рис. 4).

Кроме того, отмечено, что активация Toll-подобных рецепторов под действием лактобактерий с последующей продукцией интерлейкина-10 и миелоидного фактора дифференцировки 88 приводит к усилению иммунного ответа против уропатогенов [16]. Сообщается, что лактобактерии могут также напрямую инактивировать патогены урогенитального тракта *in vitro* [26].

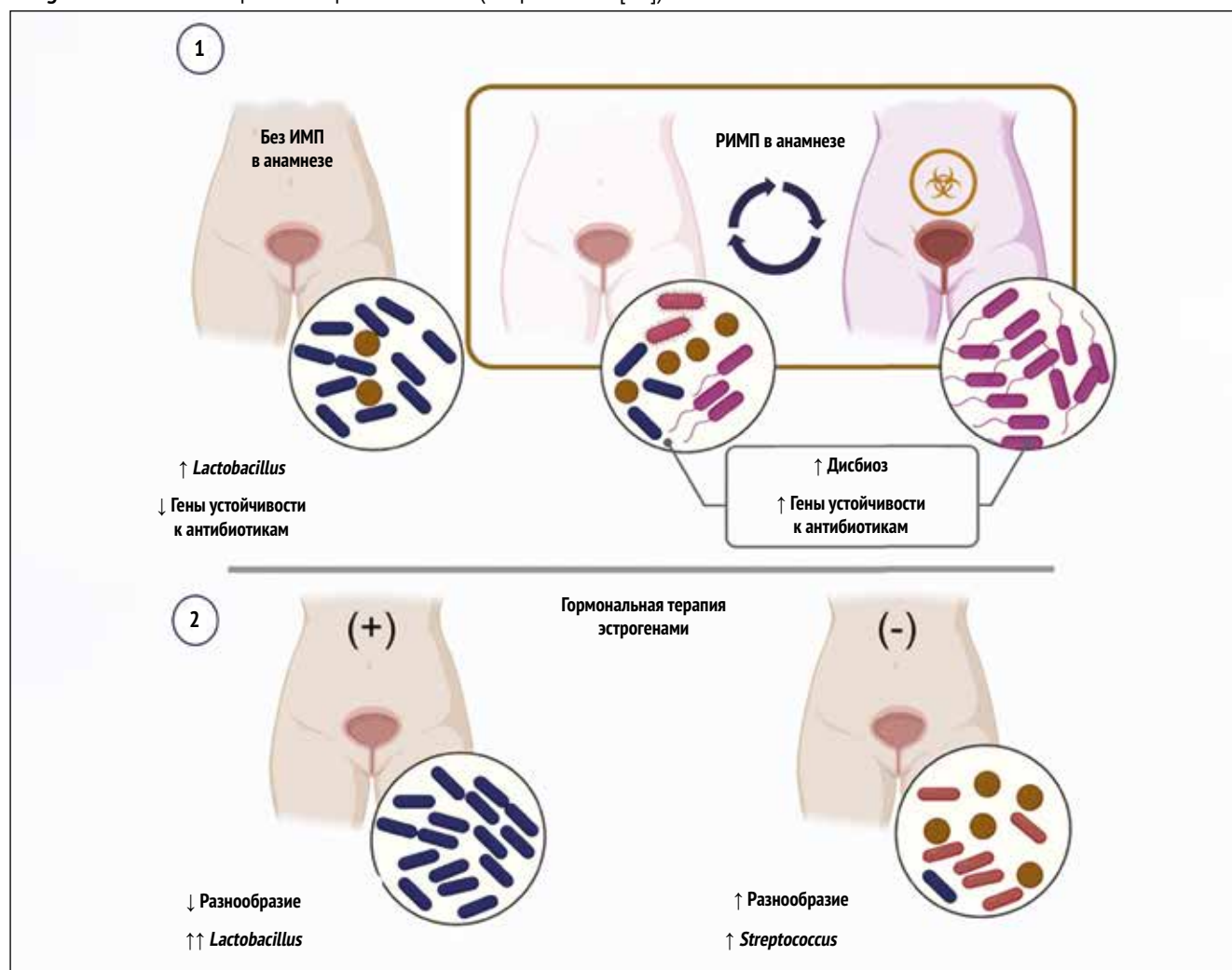
В каждой вагинальной таблетке Гинофлора Э содержится 0,03 мг эстриола в сочетании со 100 млн лиофилизированных жизнеспособных *Lactobacillus acidophilus* KS400. Следует отметить, что это самая низкая зарегистрированная доза эстриола с доказанной эффективностью – 30 мкг, являющаяся в 6–16 раз ниже стандартной⁴ [7].

Установлено, что *Lactobacillus acidophilus* способны противодействовать адгезии условно-патогенных бактерий к вагинальному эпителию и даже вытеснять их со слизистой оболочки. При этом ацидофильные лактобациллы обладают ингибирующей активностью в отношении роста не только *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, но и *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Штамм *L. acidophilus*, входящий в состав данного препарата, способствует выработке достаточного количества молочной кислоты и перекиси водорода, а также специфического бактериоцина с антимикробной активностью в отношении *G. vaginalis* [7].

В дополнение имеются данные, что лубриканты, которые, согласно международным стандартам, являются

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гинофлор® Э. Регистрационный номер: ЛСП-008765/09. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/gynoflor_e_23244?ysclid=m4jnz117sn811440089.

● **Рисунок 3.** Уробиом женщин в постменопаузе (адапт. по [26])
 ● **Figure 3.** Urobiome of postmenopausal women (adapted from [26])



1 – уробиом женщин в постменопаузе с/без ИМП в анамнезе; 2 – влияние гормональной терапии эстрогенами на уробиом женщин в постменопаузе

рекомендациями первой линии для лечения легкой и среднетяжелой вульвовагинальной атрофии, могут потенциально подавлять рост *L. crispatus* за счет содержания хлоргексидина, глицерина, парабенов и сорбиновой кислоты, тем самым нарушая нормальный микробиоценоз урогенитальной зоны [21].

В настоящее время происходит смена парадигмы: лечение вульвовагинальной атрофии начинается с патогенетической активации эстрогеновых рецепторов, и локальные эстрогены рассматриваются в качестве первой линии терапии, лубриканты и увлажняющие смазки – вторая линия терапии [30].

Входящая в состав препарата Гинофлор Э комбинация ультранизкой дозы 0,03 мг эстриола и лиофилизированной жизнеспособной *Lactobacillus acidophilus* KS400 (E_3 /*Lactobacillus*) – это уникальный продукт, не только поддерживающий пролиферацию и созревание вагинального эпителия, но и обеспечивающий восстановление нормальной микрофлоры влагалища. Эта комбинация патогенетически оправдана за счет синергического действия ее компонентов. Двойной эффект сочетания 30 мкг E_3 /*Lactobacillus* позволяет быстро достичь клинического

результата, который сопоставим по эффективности со стандартными дозировками (0,5 и 1 мг E_3) [41].

Данный вариант локальной комбинированной терапии хорошо переносится и характеризуется высоким профилем безопасности. После 12-го дня применения вагинальных таблеток Гинофлор Э (1 раз в день) максимальная концентрация несвязанного эстриола в плазме крови не отличается от исходной, что свидетельствует об отсутствии системного всасывания [40].

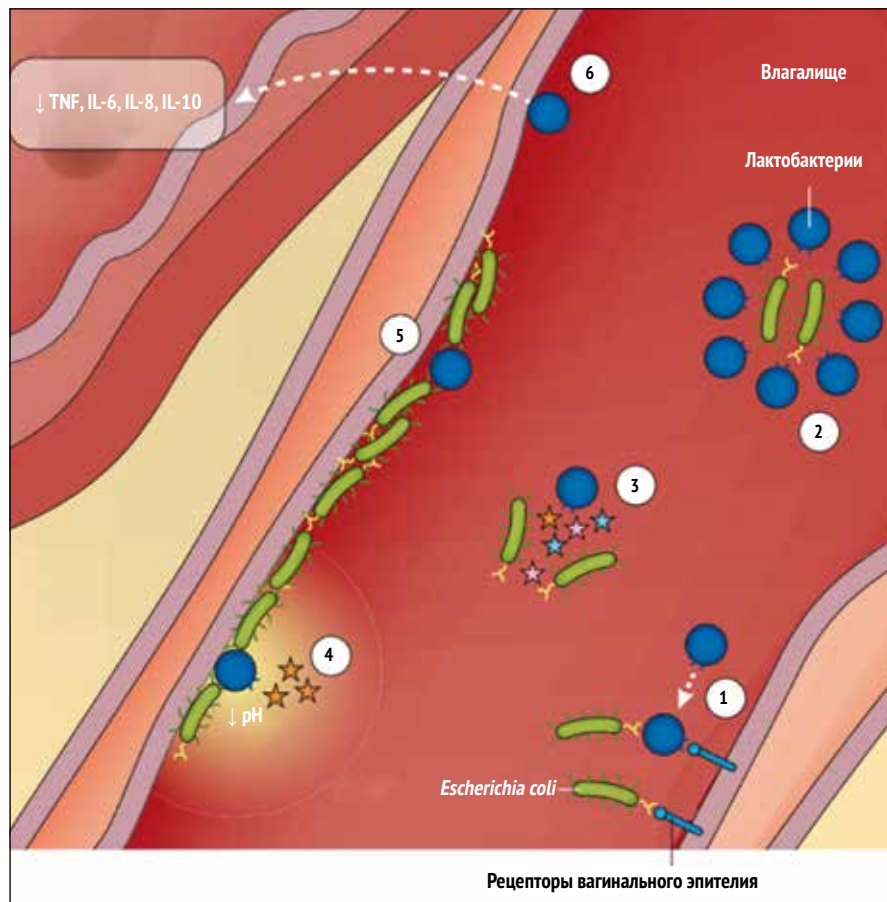
Эффективность сочетания эстриола с лактобактериями в отношении терапии вульвовагинальной атрофии не вызывает сомнений и подтверждена многими исследованиями, также имеются данные о положительном эффекте при ИМП [42, 43].

Показано, что восстановление толщины и эластичности тканей урогенитальной зоны и естественной кислотности влагалища при использовании ультранизкой дозы (0,03 мг) вагинального эстриола в комбинации с *L. acidophilus* может помочь предотвратить чрезмерный рост патогенных бактерий и *Candida* [44].

В итальянском рандомизированном исследовании G. Carobianco с участием 136 женщин в постменопаузе

● **Рисунок 4.** Механизмы действия лактобацилл в профилактике инфекций мочевыводящих путей (адапт. по [16])

● **Figure 4.** Mechanisms of action of lactobacilli in the prevention of urinary tract infections (adapted from [16])



Лактобациллы могут предотвращать инфекции мочевыводящих путей посредством многих механизмов, включая конкурентное ингибирование связывания уропатогенов с эпителиальными клетками влагалища (шаг 1); скопление вокруг уропатогенов (шаг 2); выработку бактерицидов, перекиси водорода и молочной кислоты (шаг 3); кислую среду, вызванную молочной кислотой (шаг 4); ингибирование образования бактериальной биопленки (шаг 5) и снижение уровня провоспалительных цитокинов (шаг 6). TNF – фактор некроза опухоли

с симптомами урогенитального старения была проведена оценка эффективности комбинации 30 мкг эстриола/*Lactobacillus acidophilus* и реабилитации тазового дна на стрессовое недержание мочи, урогенитальную атрофию и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. После терапии симптомы и признаки урогенитальной атрофии значительно улучшились, 76,27% пациенток отметили субъективное улучшение симптомов недержания мочи. Наблюдалось значительное улучшение кольпоскопических данных, статистически значимое увеличение среднего максимального давления в уретре, среднего давления закрытия уретры, а также коэффициента передачи абдоминального давления в проксимальную часть уретры. Авторы сделали вывод, что тройная терапия с использованием *L. acidophilus*, ультранизких доз эстриола и реабилитации тазового дна была эффективной и должна рассматриваться в качестве терапии первой линии при симптомах старения мочеполовой системы у женщин в постменопаузе [45].

Решение вопроса о дозировке и продолжительности применения комбинации эстриола и лактобактерий зависит от клинической ситуации, и, вероятно, следует

ориентироваться на режимы дозирования, представленные в инструкции к препарату Гинофлор® Э для лечения эстрогензависимых атрофических вагинитов в постменопаузе: по 1 вагинальной таблетке ежедневно на протяжении 6–12 дней, далее поддерживающая доза – 1 вагинальная таблетка 1–2 раза в неделю. Гинофлор® не имеет возрастных ограничений и может безопасно применяться у женщин всех возрастов [40].

Как уже отмечалось ранее, доза эстриола, входящая в состав Гинофлора, существенно ниже, чем у стандартных препаратов, и имеет благоприятный профиль безопасности с аналогичной эффективностью и отсутствием пролиферации эндометрия или тромбозных событий даже при длительном применении [44].

По данным рекомендаций Международного общества по менопаузе (International Menopause Society – IMS), Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence – NICE) и клинических рекомендаций Минздрава России, не существует ограничений для длительности и возобновления приема местных эстриол-содержащих препаратов, причины для обязательного ограничения продолжительности МГТ отсутствуют.

В связи с тем, что урогенитальные симптомы могут рецидивировать после отмены лечения, пациентки нуждаются в длительной терапии [46].

Несмотря на логику и патогенетическое обоснование применения эстрогенной терапии (локальной, местной или их сочетания) для устранения симптомов ГУМС, совершенно очевидно, что половые органы, все структуры нижних отделов мочевыводящих путей, а также мышечно-фасциальный аппарат тазового дна, нейротелий и эндотелий указанных анатомических областей имеют рецепторы для всех половых стероидов: эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Несомненно, необходимы дальнейшие широкомасштабные рандомизированные клинические исследования для уточнения других аспектов комбинации эстриола с лактобактериями в лечении и профилактике РИМП у постменопаузальных женщин [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мочевые симптомы ГУМС, несомненно, значительно снижают качество жизни и требуют не меньшего внимания, чем более обсуждаемый в настоящее время вопрос

вульвовагинальной атрофии. Для терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе патогенетически обоснованно использовать вагинальную комбинацию эстриола в сочетании с лактобактериями в виде длительного интермиттирующего поддерживающего лечения с целью сохранения эффективности и профилактики рецидивов. Данная комбинация содержит минимальную эффективную дозу эстриола с незначительной системной абсорбцией и имеет низкий уровень нежелательных явлений, что

обуславливает безопасность и высокую приверженность пациенток к терапии. Дальнейшие клинические исследования, оценивающие различные аспекты применения комбинации *E₃/Lactobacillus* у пациенток с рецидивами инфекций мочевыводящих путей в постменопаузе, могут открыть новые перспективы повышения эффективности терапии.



Поступила / Received 09.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2024

Принята в печать / Accepted 10.12.2024

Список литературы / References

- Fermini B, Bell DC. On the perspective of an aging population and its potential impact on drug attrition and pre-clinical cardiovascular safety assessment. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2022;117:107184. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2022.107184>.
- Окладников СМ (ред.). Женщины и мужчины России: статистический сборник (2022). М.; 2022. 208 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Wom-Man%202022.pdf>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: http://disuria.ru/_Id/11/1199_kr21N95MZ.pdf.
- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063–1068. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.07.013>.
- Brady PH, Gin GT, Rosenblum E, Wilkinson LD. Female Pelvic Conditions: Genitourinary Syndrome of Menopause. *FP Essent*. 2022;515:32–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420405>.
- Rudd AB, Davis A. A Call to Change the Narrative on Genitourinary Syndrome of Menopause. *Nurs Womens Health*. 2020;24(6):399–403. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2020.09.007>.
- Ярмолинская МИ, Колошклина АВ. Алгоритм диагностики и лечения генитоуринарного менопаузального синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2024;(9):22–36. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.181>.
- Yarmolinskaya MI, Koloshkina AV. Algorithm for diagnosis and treatment of genitourinary menopausal syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2024;(9):22–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.181>.
- Wasnik VB, Acharya N, Mohammad S. Genitourinary Syndrome of Menopause: A Narrative Review Focusing on Its Effects on the Sexual Health and Quality of Life of Women. *Cureus*. 2023;15(11):e48143. <https://doi.org/10.7759/cureus.48143>.
- Panay N, Ang SB, Cheshire R, Goldstein SR, Maki P, Nappi RE; International Menopause Society Board. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies – an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2024;27(5):441–457. <https://doi.org/10.1080/13697137.2024.2394950>.
- Chee WT, Maciej PC. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J*. 2016;57(9):485–490. <https://doi.org/10.1162/smedj.2016153>.
- Papp SB, Zimmern PE. Recurrent Urinary tract infections and type 2 diabetes mellitus: a systematic review predominantly in women. *Front Urol*. 2023;3:1275334. <https://doi.org/10.3389/fruro.2023.1275334>.
- Muñoz Fernández N, Martínez Salamanca JI, Pardo González de Quevedo JI, Diz Morales MP, Palomo Alameda L, Duce Tello S et al. Efficacy and safety of an ultra-low-dose 0.005% estriol vaginal gel in the prevention of urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome of menopause: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Maturitas*. 2024;190:108128. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.108128>.
- De Nisco NJ, Neugent M, Mull J, Chen L, Kuprasertkul A, de Souza Santos M et al. Direct Detection of Tissue-Resident Bacteria and Chronic Inflammation in the Bladder Wall of Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infection. *J Mol Biol*. 2019;431(21):4368–4379. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.008>.
- Перепапова ТС, Синякова ЛА, Локшин КЛ. Цистит у женщин: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_Id/10/1014_kr21N30mz.pdf.
- Сих ЕВ, Жукова ОВ. Роль неантибактериальных средств в профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. *Лечащий врач*. 2024;(1):27–36. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.004>.
- Shikh EV, Zhukova OV. The role of non-antibacterial agents in the prevention of recurrent urinary tract infections. *Lechaschi Vrach*. 2024;(1):27–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.004>.
- Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018;15(12):750–776. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x>.
- Ammitzböll N, Bau BPJ, Bundgaard-Nielsen C, Villadsen AB, Jensen AM, Leutscher PDC et al. Pre- and postmenopausal women have different core urinary microbiota. *Sci Rep*. 2021;11(1):2212. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81790-8>.
- Hughenoltz F, van der Veer C, Terpstra ML, Borgdorff H, van Houdt R, Bruisten S et al. Urine and vaginal microbiota compositions of postmenopausal and premenopausal women differ regardless of recurrent urinary tract infection and renal transplant status. *Sci Rep*. 2022;12(1):2698. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06646-1>.
- Dominoni M, Scatigno AL, La Verde M, Bogliolo S, Melito C, Gritti A et al. Microbiota Ecosystem in Recurrent Cystitis and the Immunological Microenvironment of Urothelium. *Healthcare*. 2023;11(4):525. <https://doi.org/10.3390/healthcare11040525>.
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med*. 2018;5:181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>.
- Stabile G, Topouzova GA, De Seta F. The role of microbiota in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2023;26(4):353–360. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2223923>.
- Park MG, Cho S, Oh MM. Menopausal Changes in the Microbiome – A Review Focused on the Genitourinary Microbiome. *Diagnostics*. 2023;13:1193. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061193>.
- Lüthje P, Brauner H, Ramos NL, Øvregaard A, Gläser R, Hirschberg AL et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci Transl Med*. 2013;5(190):190ra80. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005574>.
- Naji A, Siskin D, Woodworth MH, Lee JR, Kraft CS, Mehta N. The Role of the Gut, Urine, and Vaginal Microbiomes in the Pathogenesis of Urinary Tract Infection in Women and Consideration of Microbiome Therapeutics. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(9):ofae471. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae471>.
- Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43–46. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>.
- Neugent ML, Kumar A, Hulyalkar NV, Lutz KC, Nguyen VH, Fuentes JL et al. Recurrent urinary tract infection and estrogen shape the taxonomic ecology and function of the postmenopausal urogenital microbiome. *Cell Rep Med*. 2022;3(10):100753. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100753>.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- Donders GGG, Donders FHWV. New developments in the management of vulvovaginal atrophy: a comprehensive overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(5):599–616. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2194017>.
- Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric*. 2024;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>.
- Palacios S. Sequential treatment in vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2023;26(4):292–295. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2197588>.
- Nappi RE, Tiranini L, Martini E, Bosoni D, Cassani C, Cucinella L. Different local estrogen therapies for a tailored approach to GSM. *Climacteric*. 2023;26(4):361–366. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2218998>.
- Christmas MM, Iyer S, Daisy C, Maristany S, Letko J, Hickey M. Menopause hormone therapy and urinary symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2023;30(6):672–685. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002187>.
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753–756. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309093291102>.
- Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmeno-

- pausal women. *Menopause*. 2004;11(1):49–56. <https://doi.org/10.1097/01.GME.0000077620.13164.62>.
35. Cardozo L, Benness C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(4):403–407. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10124.x>.
 36. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersøe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E et al. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care*. 1992;10(2):139–142. <https://doi.org/10.3109/02813439209014051>.
 37. Agrawal P, Singh SM, Able C, Dumas K, Kohn J, Kohn TP, Clifton M. Safety of Vaginal Estrogen Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Women With a History of Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. 2023;142(3):660–668. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005294>.
 38. McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, Hicks B, Hughes C, McMenamin U et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2024;10(1):103–108. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4508>.
 39. Donders G, Bellen G, Neven P, Grob P, Prasauskas V, Buchholz S, Ortmann O. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(10):2023–2028. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2447-1>.
 40. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1199_kr21N95MZ.pdf.
 41. Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecer JM, Duclos M et al. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 2022;163:62–81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.05.008>.
 42. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140–147. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923>.
 43. Ruan X, Mueck AO. Hormonal treatment of vulvar vaginal atrophy (VVA): Are there options to reduce or avoid systemic adverse effects and risks? *Clin Res Trials*. 2018;4(6):1–9. Available at: <https://www.oatext.com/pdf/CRT-4-239.pdf>.
 44. Wu LY, Yang TH, Ou YC, Lin H. The role of probiotics in women's health: An update narrative review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024;63(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2023.09.018>.
 45. Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, Dessole M, Cherchi PL, Dessole S. Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(3):601–608. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3030-6>.
 46. Гениоуринарный менопаузальный синдром – междисциплинарная проблема. *Гинекология*. 2018;20(5):9–14. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.9-14. Clinical Conference Genitourinary menopausal syndrome – interdisciplinary problem. *Gynecology*. 2018;20(5):9–14. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.9-14.
 47. Orazov MR. Combination Local Therapy of Genitourinary Menopausal Syndrome Symptoms. *WJ Gynecol Women's Health*. 2020;3(5). <https://doi.org/10.33552/WJGWH.2020.03.000575>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор, профессор РАН, заведующая отделом гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; m.yarmolinskaya@gmail.com

Черкашина Софья Андреевна, ординатор, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; sonyach@list.ru

Information about the authors:

Maria I. Yarmolinskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of RAS, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; m.yarmolinskaya@gmail.com

Sofya A. Cherkashina, Resident, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; sonyach@list.ru

Хемореактомный анализ метилэтилпиридинола и возможные механизмы офтальмопротекции

О.А. Громова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

И.Ю. Торшин, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@yahoo.com

А.Н. Громов, <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>, gromlogin@gmail.com

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, Вавилова, д. 44, корп. 2

Резюме

Введение. Метилэтилпиридинол (МЭПД или Эмоксипин) широко используется в практике для лечения различных заболеваний глаз, проявляя ангиопротекторные, антиагрегантные, антиоксидантные эффекты. Молекулярные механизмы реализации этих и других фармакологических эффектов МЭПД остаются недостаточно изученными.

Цель. Провести хемореактомный анализ МЭПД, направленный на выявление молекулярных механизмов действия препарата. **Материалы и методы.** Фармакологические/биологические свойства МЭПД оценивались посредством методов хеоминформационного анализа молекул, развиваемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в теории топологического и метрического анализа признаков описаний в приложении к хемографам.

Результаты и обсуждение. Результаты хеомпротеомного профилирования МЭПД показали противовоспалительные, антигипоксические, антиоксидантные, вазопротекторные и вазорелаксирующие эффекты препарата. Ингибируя арахидонат-5-липоксигеназу, гидролазу лейкотриена А4, рецепторы лейкотриена LT_{B4} и простаноидов, тормозя выработку супероксид-анионов и лейкотриена, МЭПД способствует снижению локального воспаления в тканях глаза. Оценки вазодинамических и нейропротекторных эффектов МЭПД *in vitro*, полученные в результате проведения хемореактомного анализа, указали на нейротрофический, нейропротекторный и вазодилаторный эффекты МЭПД. Нейротрофический эффект *in vitro* в культивируемых сенсорных нейронах и нейропротекторная активность, оцененная по защитному эффекту против L-гомоцистеина, превышали активность контрольных молекул. Анализ продемонстрировал вазодилаторную активность МЭПД и снижение внутриглазного давления *in vivo*.

Выводы. На основании результатов хемореактомного анализа предложены новые молекулярные механизмы противовоспалительного действия МЭПД в тканях глаза, осуществляемые посредством ингибирования определенных таргетных белков. Антиоксидантные свойства МЭПД могут быть связаны как со специфическими взаимодействиями с белками протеома (например, активация белков-антиоксидантов), так и с прямым действием молекулы на активные формы кислорода.

Ключевые слова: антиоксиданты, антигипоксиканты, глаукома, синдром «сухого глаза», офтальмопротекция, вазорелаксация, метилэтилпиридинол, Эмоксипин

Благодарности. Работа выполнена по Государственному заданию FFMG-2024-0003, №124040200033-9 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» 2024-2028.

Для цитирования: Громова ОА, Торшин ИЮ, Громов АН. Хемореактомный анализ метилэтилпиридинола и возможные механизмы офтальмопротекции. *Медицинский совет.* 2024;18(23):187–196. <https://doi.org/10.21518/ms2024-547>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chemoreactome analysis of methylethylpyridinol and possible mechanisms of ophthalmoprotection

Olga A. Gromova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@yahoo.com

Andrey N. Gromov, <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>, gromlogin@gmail.com

Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

Abstract

Introduction. Methylethylpyridinol (MEPD or Emoxypine) is widely used in practice to treat various eye diseases, exhibiting angioprotective, antiplatelet, antioxidant effects. The molecular mechanisms for the implementation of these and other pharmacological effects of MEPD are not entirely obvious.

Aim. To conduct a chemoreactome analysis of MEPD aimed at identifying the molecular mechanisms of the drug action.

Materials and methods. The pharmacological/biological properties of MEPD were assessed using methods for chemoinformatic analysis of molecules developed in the scientific school of RAS academicians Yu.I. Zhuravlev and K.V. The analysis procedure is based on the latest machine learning technologies developed in the theory of topological and metric analysis of feature descriptions in application to chemographs.

Results and discussion. The results of chemoproteomic profiling of MEPD showed anti-inflammatory, antihypoxic, antioxidant, vasoprotective and vasorelaxant effects of the drug. By inhibiting arachidonate-5-lipoxygenase, leukotriene A4 hydrolase, leu-

котриене LTB4 and prostanoid receptors, inhibiting the production of superoxide anions and leukotriene, MEPD helps to reduce local inflammation in eye tissues. Evaluations of the vasodynamic and neuroprotective effects of MEPD *in vitro*, obtained as a result of chemoreactome analysis, indicated neurotrophic, neuroprotective and vasodilatory effects of MEPD. The neurotrophic effect *in vitro* in cultured sensory neurons and neuroprotective activity, assessed by the protective effect against L-homocysteine, exceeded the activity of control molecules. The analysis demonstrated the vasodilatory activity of MEPD and the reduction of intraocular pressure *in vivo*.

Conclusions. Based on the results of the chemoreactome analysis, new molecular mechanisms of the anti-inflammatory action of MEPD in eye tissues were proposed, carried out through the inhibition of certain target proteins. The antioxidant properties of MEPD can be associated with both specific interactions with proteome proteins (e.g., activation of antioxidant proteins) and with the direct action of the molecule on reactive oxygen species.

Keywords: antioxidants, antihypoxants, glaucoma, dry eye, ophthalmoprotection, vasorelaxation, methylethylpyridinol, Emoxypine

Acknowledgment. The work was carried out according to the State assignment FFMG-2024-0003, No124040200033-9 "Mathematical methods of data analysis and forecasting" 2024-2028.

For citation: Gromova OA, Torshin IYu, Gromov AN. Chemoreactome analysis of methylethylpyridinol and possible mechanisms of ophthalmoprotection. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(23):187–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-547>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания переднего отрезка глаза и синдром «сухого глаза» (ССГ) вызывают дискомфорт у пациента, а при повышенном внутриглазном давлении (ВГД) и катаракте снижается острота зрения, что представляет значительные расходы как для пациентов, так и для системы здравоохранения. Глаукома и приводящее к ней повышенное ВГД, миопия высокой степени, дистрофия сетчатки, катаракта могут приводить к необратимой слепоте [1]. В лечении офтальмологической патологии используют различные лекарственные формы, однако приверженность пациентов к инстилляциям глазных капель объясняется простотой, доступностью и удобством их применения, несмотря на необходимость учета потерь лекарственного средства при физиологических рефлексах (мигание, вымывание препарата со слезной жидкостью из конъюнктивальной полости). При этом возможна пролонгация эффекта от действующего вещества капель за счет добавления в их состав 0,5–2%-ного раствора метилцеллюлозы, 0,5–2%-ного раствора натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, 6%-ного раствора декстрана и др. [2].

При травме, ожогах, субконъюнктивальном и внутриглазном кровоизлияниях и ряде других заболеваний отмечается повышенный уровень провоспалительных факторов в средах и структурах глазного яблока, что обуславливает необходимость применения противовоспалительной терапии [3].

Необходимость местной противоишемической и антигипоксантажной терапии связана с тем, что недостаточность кровоснабжения оболочек глаза ухудшает обеспечение тканей кислородом, приводит к нарушению клеточного дыхания и их гибели. Ретино-, нейропротекторные и противовоспалительные свойства антиоксидантов снижают апоптоз ганглиозных клеток, замедляют атрофию фоторецепторного слоя сетчатки, поддерживая сохранность ее ядерных слоев на фоне увеличения уровня нейротрофических факторов [4, 5].

Для противовоспалительного и антигипоксантажного действия офтальмологических препаратов весьма важен антиоксидантный эффект. В слезной жидкости (СЖ) человека обнаружен фермент-антиоксидант

супероксидредуктаза [6], также антиоксидантные функции выполняют метаболиты аскорбат, урат, глутатион, цистеин, тирозин. Тест Ширмера выявил более высокие концентрации эндогенных антиоксидантов в СЖ по сравнению с плазмой крови: глутатиона – в 20 раз, цистеина – в 17, аскорбата – в 10–20, тирозина – в 10, урата – в 1,5 [7].

В практике применения офтальмологических препаратов следует учитывать аспекты безопасности фармакотерапии. В метаанализе 11 когортных исследований ($n = 143\,240$) у 47 177 участников проведено измерение ВГД. Выявлено, что применение системных гипотензивных препаратов, относящихся к группе блокаторов кальциевых каналов, было ассоциировано с повышенным риском развития глаукомы в 1,23 раза (95% ДИ 1,08–1,39). Применение системных β -блокаторов, наоборот, было связано с более низким ВГД (снижение ВГД на 0,33 мм рт. ст. от исходного уровня; 95% ДИ от -0,57 до -0,08 мм рт. ст.) [6].

Метилэтилпиридинол (МЭПД или Эмоксипин) является одним из перспективных препаратов для лечения различных офтальмологических патологий. Обладает ангиопротекторным и антиагрегантным эффектами, способствует улучшению микроциркуляции компонентов крови по сосудистому руслу глазного яблока [8].

Применение фотодинамической терапии и МЭПД в комплексном лечении пациентов с ожогами глаз активирует каталазу, снижает уровень свободных радикалов, улучшает состояние антиоксидантной системы, снижает высокий уровень малондальдегида и степень эндогенной интоксикации, а также ускоряет репаративные процессы глазной поверхности [9].

Цель – проведение хемореактомного анализа МЭПД, направленного на выявление молекулярных механизмов действия препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для детального исследования фармакологических эффектов Эмоксипина в настоящей работе применена информационная технология хемореактомного анализа (моделирования), позволяющая оценивать эффекты

лекарственных средств на протеом (совокупность белков организма) и выявлять потенциальные механизмы действия в сравнении с другими молекулами [10]. Применение таких методов позволяет проанализировать все «спектры» фармакологического действия препаратов [11], обосновать различия в молекулярно-фармакологических механизмах их действия [12–14].

В настоящей работе для офтальмологического препарата Эмоксипин были получены хемореактомные оценки констант активации (EC50) и ингибирования (IC50) целевых белков протеома человека для выявления молекулярных механизмов воздействия Эмоксипина на структуры глазного яблока. Проведены качественный (на основе полученной информации о целевых белках) и количественный (на основе полученных значений констант) анализы соответствующих молекулярных механизмов. Фармакологические/биологические свойства молекул могут быть оценены посредством методов хемоинформационного анализа молекул, развиваемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты [15, 16]. Анализ фармакологических «возможностей» Эмоксипина был проведен на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в теории топологического и метрического анализа признаков описаний [17–19]. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемой и, соответственно, оценить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемых молекул на основе их структур.

Хемореактомный анализ проводился в три этапа. На первом этапе формировалась выборка исходных данных. С этой целью по ключевым словам, описывающим действие на белки-рецепторы протеома человека, из базы данных PUBCHEM извлекались соответствующие биологические активности молекул (всего найдено 1 633 активности для 5 127 молекул).

На втором этапе анализа устанавливался список молекул с известными свойствами, наиболее близкими к каждой из исследуемых молекул (рис. 1). Это осуществлялось посредством вычисления «метрического химического расстояния» d_x между молекулами. Процедуры вычисления метрики d_x основаны на комбинаторной теории разрешимости в применении к хемографам (χ -графам) – математическим объектам, используемым для описания структур молекул [17, 18].

На третьем этапе для каждой молекулы из баз данных извлекались все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и проводились оценки биологических активностей с вычислением соответствующих констант. Настройка весов метрик d_x и прогнозирование свойств исследуемых молекул проводились современными методами прогнозирования целевых числовых переменных [20].

Для количественной оценки эффектов проводилось вычисление констант ингибирования (K_i , IC50) и активации (EC50) соответствующих рецепторов, констант диссоциации комплексов «препарат – рецептор» (K_d), а также оценки степени активации/ингибирования рецепторов (в процентах от эффектов соответствующих эндогенных лигандов). Для получения оценок значений констант, представленных в последующих таблицах и рисунках, анализировались результаты от 5 до 56 независимых хемопротеомных экспериментов (в среднем 8 экспериментов на один тип рецептора).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты хемопротеомного профилирования Эмоксипина показали противовоспалительные, антигипоксантами, антиоксидантные, вазопротекторные и сосудоуспокаивающие эффекты препарата на структуры глазного яблока, осуществляемые посредством описываемых ниже молекулярных механизмов.

Противовоспалительные эффекты Эмоксипина

Хемореактомный анализ показал, что за счет ингибирования провоспалительных цитокинов (табл. 1) и простагландинов в различных тканях глаза (табл. 2) препарат Эмоксипин оказывает противовоспалительное действие (рис. 1). Обращает на себя внимание, что значения,

- **Таблица 1.** Ингибирование Эмоксипином эффектов провоспалительных цитокинов (хемореактомный анализ) в тканях глаза
- **Table 1.** Inhibition of the effects of proinflammatory cytokines by Emoxipine (chemoreactome analysis) in eye tissues

Активность	Конст.	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Ингибирование повышения уровней кальция при активации рецептора-1 брадикинина	IC50	нМ	24,8	70–81
Ингибирование рецептора-1 тахикина	IC50	нМ	33,3	80–122
Противовоспалительная активность в мононуклеарных клетках периферической крови (линия мононуклеарных клеток периферической крови, <i>англ.</i> Peripheral blood mononuclear cell (PBMC)) как ингибирование высвобождения ФНО α , вызванного липополисахаридами (ЛПС), при обработке в течение 5 мин до воздействия ЛПС, измеренная через 4 ч с помощью иммуноферментного анализа (ИФА)	IC50	нМ	327,9	532–1 900
Противовоспалительная активность в клетках THP1 как ингибирование продукции ФНО α , вызванной ЛПС, через 3 ч	IC50	нМ	82,0	189–739
Противовоспалительная активность в цельной крови как ингибирование продукции ФНО α , вызванной ЛПС, при обработке в течение 30 мин до воздействия ЛПС, измеренная через 5 ч	IC50	нМ	519,2	715–1 000

● **Таблица 1 (окончание).** Ингибирование Эмоксипином эффектов провоспалительных цитокинов (хемореактомный анализ) в тканях глаза

● **Table 1 (ending).** Inhibition of the effects of proinflammatory cytokines by Emoxypine (chemoreactome analysis) in eye tissues

Активность	Конст.	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Противовоспалительная активность в клетках THP1 (линия моноцитов от пациента с острым моноцитарным лейкозом; <i>англ.</i> Human leukemia monocytic cell line), оцененная как ингибирование секреции MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок 1, <i>англ.</i> Monocyte chemotactic protein), индуцированной форбол 12-мири-стат 13-ацетатом, при 10 мкМ, предварительно инкубированных в течение 2 ч, измеренная через 48 ч ИФА	–	%	41,0	6–30
Противовоспалительная активность в мононуклеарных клетках PBMC человека (линия мононуклеарных кле-ток периферической крови, <i>англ.</i> Peripheral blood mononuclear cell), оцененная как ингибирование продук-ции интерлейкина-1 β , индуцированной MIF (фактор ингибирования миграции макрофагов), при 100 мкМ через 21 ч с помощью ИФА	–	%	35,4	12–32
Противовоспалительная активность в макрофагоподобных клетках человека HL-60 (линия клеток HL-60 лейкемии человека; <i>англ.</i> Leukemia cell line-60) как ингибирование продукции интерлейкина-6, индуцированной ЛПС при 50 мкМ, измеренная через 24 ч с помощью ИФА	–	%	84,6	54–70
Противовоспалительная активность в макрофагоподобных клетках U937 (<i>англ.</i> Pro-monocytic model cell line) как ингибирование секреции IL-6, индуцированной ЛПС, при 125 мкМ преинкубации в течение 2 ч, измеренное через 24 ч с помощью ИФА	–	%	45,9	8–25
Активность антагониста в отношении рецептора TLR2, экспрессируемого в клетках HEK-blue (<i>англ.</i> NF- κ B–SEAP reporter HEK293 cells to study Toll-like receptor) как ингибирование активации NF- κ B	–	%	35,4	2–7
Ингибирование транскрипционной активности NF- κ B в клетках HeLa (линия «бессмертных» клеток раковой опу-холи шейки матки пациентки по имени Генриетта Лакс; <i>англ.</i> Henrietta Lacks immortalized cell line) при 10 мкМ	–	%	74,0	10–30
Противовоспалительная активность в клетках THP1, активированных PMA, как ингибирование продукции ФНО α , индуцированной ЛПС, при 10 мкМ инкубации в течение 30 мин до ЛПС, измеренная через 24 ч с помощью ИФА	–	%	67,9	8–39
Ингибирование NF- κ B в клетках HEK293 (<i>англ.</i> Human Embryonic Kidney 293) как ингибирование транскрипционной активации, индуцированной ФНО α , при обработке 10 мкМ за 24 ч до ФНО α , измеренное через 20–24 ч с помощью люциферазы	–	%	23,5	10–14

Примечание. Конст. – обозначение константы; Ед. – единицы измерения; Контр. – интервал значений для контрольных молекул.

● **Таблица 2.** Ингибирование Эмоксипином синтеза провоспалительных простагландинов (по результатам хемореактомного анализа) в тканях глаза

● **Table 2.** Inhibition of synthesis of proinflammatory prostaglandins by Emoxipin (according to the results of chemoreactome analysis) in eye tissues

Активность	Конст.	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Ингибирование продукции лейкотриена B ₄ в полиморфнонуклеарных нейтрофилах PMN (<i>англ.</i> Polymorphonuclear neutrophils)	IC ₅₀	нМ	277,9	290–607
Ингибирование ЦОГ-2	IC ₅₀	нМ	442,0	1 000–1 076
Ингибирование гидролазы лейкотриена A ₄	IC ₅₀	нМ	616,9	700–972
Ингибирование рецептора лейкотриена B ₄ в клетках PMN	IC ₅₀	нМ	526,9	729–1 071
Ингибирование биосинтеза лейкотриена LTB ₄ в нейтрофилах PMN	IC ₅₀	нМ	288,7	415–3 560
Ингибирование связывания радиолиганда [3H]-PGD-2 с рецептором простагландина D ₂ на мембране тромбоцитов	IC ₅₀	нМ	189,4	600–627
Ингибирование ЦОГ-2 10 мкг/мл как средний процент ингибирования контрольной продукции PGE-2	–	%	29,4	12–19
Ингибирование связывания [3H]LTB ₄ с лейкотриеновым рецептором B ₄ в периферических нейтрофилах PMN при концентрации 10 мкМ	–	%	40,2	25–31
Противовоспалительная активность в нейтрофилах, оцененная как ингибирование fMLP/цитохалазин-B-индуцированного высвобождения эластазы с использованием MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-нитроанилида в качестве субстрата эластазы при 10 мкг/мл, через 5 мин	–	%	14,4	4–6
Противовоспалительная активность в нейтрофилах как ингибирование генерации супероксид-аниона путем измерения с помощью спектрофотометрии супероксиддисмутазы SOD-ингибируемого восстановления феррицитохрома с, инкубированного в течение 5 мин перед стимуляцией fMLP/CB (<i>англ.</i> Inhibition of superoxide anion and elastase release in human neutrophils) в течение 3 мин	IC ₅₀	мкг/мл	1,5	9–10
Противоаллергенная активность в клетках HeLa как ингибирование высвобождения цистеинил-лейкотриена через 6 дней с помощью ИФА	IC ₅₀	мкг/мл	2,3	3,3–4

Примечание. Конст. – обозначение константы; Ед. – единицы измерения; Контр. – интервал значений для контрольных молекул.

полученные для Эмоксипина, выходят за рамки значений, установленных для контрольных молекул. Например, значение «Ингибирование повышения уровней кальция при активации рецептора-1 брадикинина» для Эмоксипина достигается при значительно более низких концентрациях (24,8, а для контрольных молекул, не имеющих известной для них данной активности, – 70–81).

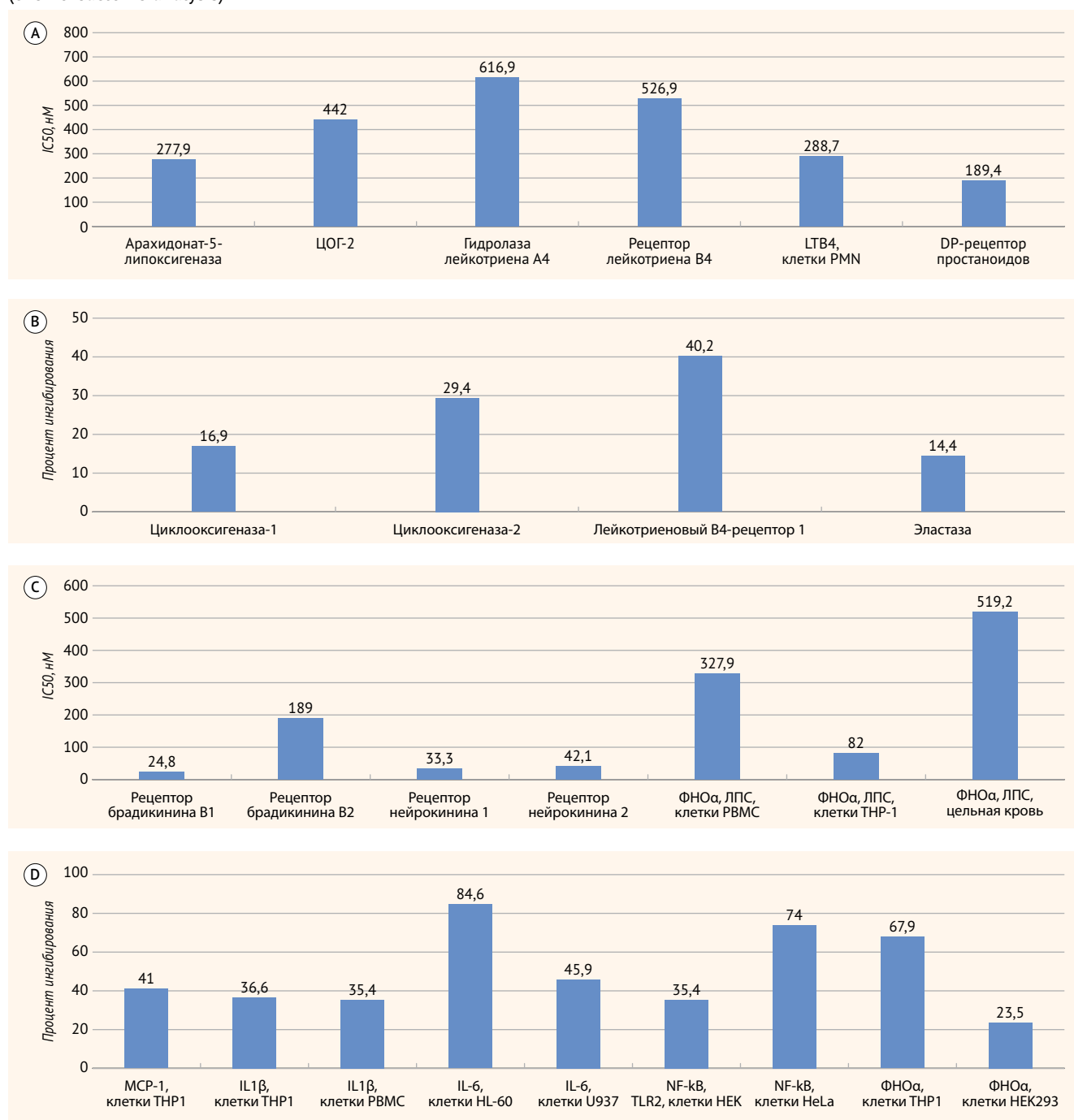
В частности, Эмоксипин может ингибировать продукцию, рецепторы и сигнальные белки цитокинов: IL1 β , IL-6, ФНО α ,

рецептора липополисахаридов (ЛПС) TLR2, сигнальный белок NF- κ B, реализующий эффекты большинства провоспалительных цитокинов через изменение транскрипции генов в тканях глаза.

Ингибируя арахидонат-5-липоксигеназу, гидролазу лейкотриена A4, рецепторы лейкотриена LTB4 и простагланноидов, тормозя выработку супероксид-анионов и лейкотриена, Эмоксипин будет способствовать снижению локального воспаления в тканях глаза (табл. 1, 2, рис. 1А).

● **Рисунок 1.** Противовоспалительное действие Эмоксипина в тканях глаза: модуляция активности цитокинов и простагландинов (хемореактомный анализ)

● **Figure 1.** Anti-inflammatory effect of Emoxypine in eye tissues: modulation of cytokine and prostaglandin activity (chemoreactome analysis)



А – ингибирование таргетных белков, связанных с каскадом арахидоновой кислоты, константы ингибирования. В – ингибирование простагландиновых таргетных белков и тканей – проценты ингибирования. С – ингибирование цитокинов, константы. Д – ингибирование цитокинов, проценты.

Таким образом, в настоящем исследовании были описаны возможные молекулярные механизмы противовоспалительного действия Эмоксипина, требующие дальнейшего изучения.

Антиоксидантные эффекты препарата Эмоксипин

Оценка интегральных антиоксидантных свойств молекул основана на измерении показателей pH-зависимых реакций переноса электрона: $ROO\cdot + [\text{молекула}] \rightarrow ROO- + [\text{молекула}]^{\cdot}$, $[\text{молекула}]H\cdot + H_2O \leftrightarrow [\text{молекула}]^{\cdot} + H_3O^+$, $ROO- + H_3O^+ \leftrightarrow ROOH + H_2O$ и др. [21].

Самым распространенным подходом к оценке антиоксидантных свойств молекул является метод тролоховых эквивалентов TEAC (англ. Trolox equivalent antioxidant capacity), осуществляемый с использованием оксидантов 2,2'-азино-бис-этилбензтиазолин-6-сульфоната (англ. ABTS) [22], азосоединения (ААФ, англ. AAPH) или 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (ДФПГ, англ. DPPH). Также используются тест-системы на основе меди (медь-восстанавливающая антиоксидантная емкость CUPRAC, англ. Cupric reducing antioxidant capacity) с использованием оценки перекисного окисления липидов (ПОЛ), реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, методы ORAC (англ. Oxygen radical absorbance capacity), основанные на переносе атома водорода с антиоксиданта на субстрат, TRAP (англ. Total radical-trapping antioxidant parameter, также перенос водорода) и др. [23].

В большинстве вышеперечисленных способов молекулы антиоксиданта вступают в реакцию с флуоресцентной меткой, что приводит к изменениям оптической плотности при заданной длине волны пропорционально концентрации соответствующих активных форм кислорода (АФК). Таким образом, антиоксидантная активность соединений

может экспериментально измеряться посредством большого числа методов *in vitro* и *in vivo* [24, 25].

Хемореактомное моделирование антиоксидантных свойств в различных тест-системах показало, что при разном времени воздействия молекулы (20–60 мин) Эмоксипин проявлял антиоксидантные свойства в тканях глаза (рис. 2). Среднее (по всем тестам) значение процентов ингибирования оксидантов составило $50 \pm 29\%$ (табл. 3).

Несмотря на существенные различия в перечисленных подходах к определению антиоксидантных свойств, данные результаты подтверждают выраженные антиоксидантные свойства Эмоксипина: значения процентов антиоксидантной активности/ингибирования оксидации были, как правило, выше, а значения констант полунгибирования (IC50), как правило, ниже для молекул Эмоксипина, чем для контрольных молекул. Напомним, что более низкие значения константы IC50 соответствуют более высокой активности вещества: ведь этого вещества требуется меньше для достижения того же эффекта, ингибирования оксидативного стресса на 50%

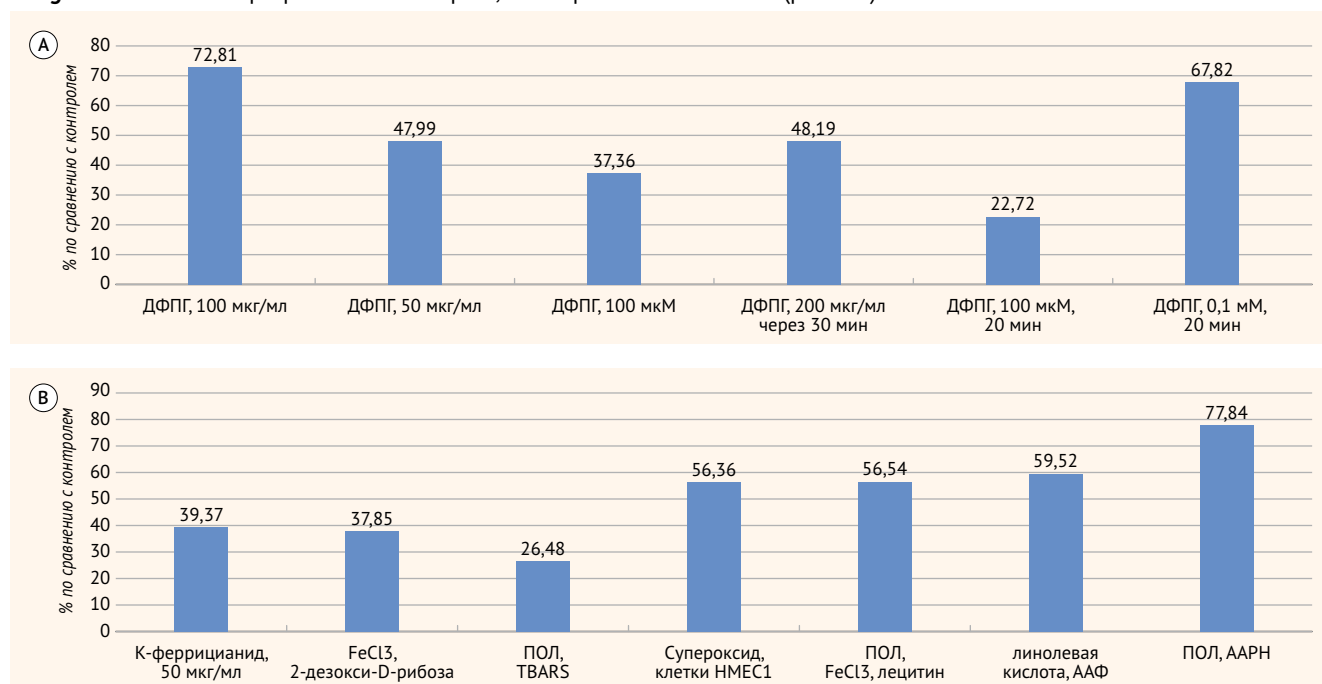
Антиоксидантные свойства Эмоксипина могут быть связаны как со специфическими взаимодействиями с белками протеома (например, активация белков-антиоксидантов), так и с прямым действием молекулы на АФК.

Антигипоксанта́ные эффекты препарата Эмоксипин

Данные хемореактомного анализа Эмоксипина также позволяют предположить наличие нейротрофического, нейропротекторного и вазотропного эффектов препарата (табл. 4). Нейротрофический эффект *in vitro* в культивируемых сенсорных нейронах и нейропротекторная активность, оцененная по защитному эффекту против L-гомоцистеина, превышали активность контрольных молекул.

● **Рисунок 2.** Антиоксидантные свойства Эмоксипина, % по сравнению с контролем (плацебо)

● **Figure 2.** Antioxidant properties of Emoxipine, % compared to the control (placebo)



А – антиоксидантные тесты типа ДФПГ. Б – другие антиоксидантные тесты.

- **Таблица 3.** Хемореактомные оценки антиоксидантных активностей в тканях глаза, измеряемых посредством различных биохимических методов и тестов
- **Table 3.** Chemoreactome estimates of antioxidant activities in eye tissues measured by various biochemical methods and tests

Тест на антиоксидантные свойства	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Восстанавливающая способность феррицианида калия при 50 мкг/мл через 20 мин с помощью спектрофотометрии	%	39,37	21–29
Активность захвата гидроксильных радикалов при 5 мкМ через 1 ч с помощью анализа деградации 2-дезоксид-Д-рибозы в присутствии FeCl ₃	%	37,85	20–31
Ингибирование ПОЛ в печени крысы Wistar, вызванного Fe ²⁺ /аскорбатом, при 0,1 мМ через 1 ч с помощью анализа TBARS	%	26,48	8–12
Ингибирование образования супероксидных радикалов в клетках HMEC-1 (англ. HMEC-1, the first immortalized human microvascular endothelial cell line)	%	56,36	29–36
Ингибирование ПОЛ, вызванного хлоридом железа, с использованием лецитина при 50 мкг/мл через 1 ч	%	56,54	15–27
Снижение ПОЛ линолевой кислоты, вызванного свободными радикалами с использованием индуктора окислительных реакций на мембране эритроцитов AAPH (2,2'-azobis-2-methyl-propanimidamide dihydrochloride (AAPH), при 100 мкг/мл с помощью УФ-спектроскопии	%	59,52	26–41
AAPH-индуцированное ПОЛ, ингибирование продукции сопряженного диенового гидропероксида при 0,1 мМ с помощью УФ-спектроскопии	%	77,84	32–44
Ингибирование ПОЛ с использованием липосом яичного лецитина, инкубированных в течение 1 ч, константа IC ₅₀	мкг/мл	43,1	57–60
СОД-подобная активность с помощью анализа WST1, константа IC ₅₀	мкг/мл	1,26	2–3
Эквиваленты троллокса по удалению радикалов AAPH при 10 мкМ через 2 мин с помощью анализа ORAC-R _{coo}	μМ	2,93	4–11
Удаление свободных радикалов DPPH при 100 мкг/мл	%	72,81	27–42
Удаление свободных радикалов DPPH при 50 мкг/мл	%	47,99	10–37
Удаление радикалов DPPH при 100 мкМ, инкубированных в течение 20 мин	%	37,36	18–20
Удаление радикалов DPPH при 200 мкг/мл через 30 мин	%	48,19	15–21
Удаление радикалов DPPH при 100 мкМ, инкубированных в течение 20 мин, спектрофотометрия	%	22,72	7–12
Снижение активности DPPH при 0,1 мМ через 20 мин	%	67,82	45–50
Удаление свободных радикалов DPPH через 30 мин, IC ₅₀	мкг/мл	6,94	10–55
Удаление радикалов DPPH, измерения посредством ИФА, константа ED ₅₀	μМ	28,83	76–90

- **Таблица 4.** Хемореактомные оценки вазодинамических и нейропротекторных эффектов Эмоксипина *in vitro*
- **Table 4.** Chemoreactome evaluations of vasodynamic and neuroprotective effects of Emoxypine *in vitro*

Активность	Конст.	Ед.	Эмоксипин	Контр.
Нейротрофический эффект <i>in vitro</i> в культивируемых сенсорных нейронах цыплят (клеточная линия DRG)	ED ₅₀	нМ	20	295–5 231
Нейропротекторная активность <i>in vitro</i> , оцененная по защитному эффекту вещества против цитотоксичности L-гомоцистеина на культуре нейронов гиппокампа мыши (линия HT-22 (англ. HT-22 Mouse hippocampal neuronal cell line) в MTT-тесте	PC ₅₀	мкМ	42,2	35–55
Вазодилаторная активность в кольцах грудной аорты <i>in vitro</i> , взятых от крыс линии Wistar с неповрежденным эндотелием, оцениваемая как релаксация сокращения, вызванного 30 мМ KCl	EC ₅₀	нМ	938,1	1 500–3 118
Вазорелаксирующая активность в кольцах грудной аорты <i>in vitro</i> от крыс Wistar, % по сравнению с контролем (ДМСО)	E _{max}	%	93,5	45–76
Нейропротекция против глутаматной эксайтотоксичности в культивируемых нейронах гиппокампа крысы	IC ₅₀	нМ	24,7	45–90

Примечание. Конст. – оцениваемая константа биологической активности; Ед. – единицы измерения.

Анализ продемонстрировал вазодилаторную активность Эмоксипина при воздействии на артериальную ткань в культуре. Нейротрофические и нейропротекторные эффекты производных МЭГД были продемонстрированы ранее [26].

В клинических исследованиях Эмоксипин позволяет повысить эффективность лечения больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями глаз, способствуя

достоверному увеличению показателей периферического зрения при проведении периметрии у пациентов с глаукомой. Ретинопротекторные свойства Эмоксипина связывают с рассасыванием внутриглазных кровоизлияний и благоприятным воздействием на микрососудистое русло глаза, что важно для лечения диабетической ангиоретинопатии [26].

● **Таблица 5.** Воздействие препарата Эмоксипин на различные показатели состояния глаз *in vivo* (по результатам хемореактомного анализа)

● **Table 5.** Effect of Enoxypine solution on various ocular parameters *in vivo* (based on chemoreactome analysis)

Активность	Конст.	Эмоксипин	Контр.
Разница ВГД у кошек при топической обработке (в дозе 1 мкг/глаз) [27]	Imax*1	-0,3	-0,1...0
Снижение ВГД у кроликов после инстилляций 0,3% Эмоксипина, измеренное посредством пневмотонометра через 8 ч после введения препарата	–	5,9	3,4
Снижение ВГД, измеренного посредством пневмотонометрии у кроликов как временная величина, необходимая для снижения ВГД на 0,1% после инстилляций одной капли (0,06 мл) раствора, содержащего активное соединение, каждый час в течение 6 ч	время, ч	0,9	1,4–2
Снижение ВГД у кроликов с внутриглазным давлением (измеренного пневмотонометром), соответствующее пределам нормы, через 60 мин после введения 50 мкл 0,3%-ного раствора	ΔIOP*2	3,5	1,2...2,3

Примечание. Единицы измерения – миллиметры ртутного столба. *1 Imax – максимальная толщина слоя перипапиллярных нервных волокон в нижнем секторе перипапиллярной зоны.

*2 ΔIOP – изменение внутриглазного давления (ΔВГД).

Моделирование эффектов воздействия на ткани глаза у экспериментальных животных

Хемореактомные оценки фармакодинамических эффектов Эмоксипина *in vivo* при топическом воздействии на глаза экспериментальных животных (табл. 5) согласованно указывают на снижение ВГД, оцененное пневмотонометром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глазные капли Эмоксипин успешно применяются в офтальмологической практике более 20 лет. При этом молекулярные механизмы их действия недостаточно изучены. В настоящей работе путем хемореактомного анализа молекулы Эмоксипина было установлено, что препарат оказывает выраженные противовоспалительные, антигипоксантажные, антиоксидантные, вазопротекторные и сосудорасширяющие эффекты.

На основании результатов хемореактомного анализа предложены новые молекулярные механизмы противовоспалительного действия Эмоксипина в тканях глаза, осуществляемые посредством ингибирования определенных целевых белков.

Во-первых, Эмоксипин ингибирует арахидонат-5-липоксигеназу, участвующую в превращении незаменимых жирных кислот в провоспалительные лейкотриены. 5-липоксигеназа В-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов, тучных клеток, нейтрофилов, эозинофилов является лимитирующим ферментом синтеза провоспалительного лейкотриена B₄.

Во-вторых, Эмоксипин ингибирует лейкотриен-A₄-гидролазу, рецепторы лейкотриена LTB₄ и тормозит биосинтез провоспалительных лейкотриенов. Молекула

лейкотриена A₄ является нестабильным алкил-эпоксидом ненасыщенных жирных кислот и используется в синтезе целого каскада провоспалительных лейкотриенов. В частности, под действием лейкотриен-A₄-гидролазы лейкотриен A₄ преобразуется в провоспалительный LTB₄. Лейкотриен LTB₄ вырабатывается лейкоцитами в ответ на воспалительные медиаторы и способен вызывать адгезию и активацию лейкоцитов на эндотелии, позволяя им связываться с ним и проникать в ткань. В нейтрофилах LTB₄ является мощным хемоаттрактантом и способен вызывать образование АФК.

В-третьих, Эмоксипин тормозит выработку одной из основных разновидностей АФК – супероксид-анионов. Тормозя выработку супероксид-анионов и лейкотриена LTB₄, Эмоксипин будет способствовать снижению локального воспаления в тканях глаза.

В-четвертых, в исследовании были установлены нейротрофический, нейропротекторный, вазодилаторный и гипотензивный эффекты Эмоксипина, которые могут существенно улучшать его противовоспалительные и антиоксидантные эффекты, что особенно важно для лечения ретинопатии. Несмотря на существенные различия в использованных подходах к определению антиоксидантных свойств, среднее (по всем тестам) значение процентов ингибирования оксидантов составило 50±29%. Антиоксидантные свойства Эмоксипина могут быть связаны как со специфическими взаимодействиями с белками протеома (например, активация белков-антиоксидантов), так и с прямым действием молекулы на АФК.



Поступила / Received 25.11.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.12.2024
Принята в печать / Accepted 09.12.2024

Список литературы / References

1. Chou R, Selph S, Blazina I, Bougatsos C, Jungbauer R, Fu R et al. Screening for Glaucoma in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 214. AHRQ Publication No. 21-05286-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581087/>.
2. Куроедов АВ, Бржеский ВВ, Криницына ЕА. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1). *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(2):83–95. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95>.

3. Kuroyedov AV, Brzhesky VV, Krinitsyna EA. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1). *Rossiiskii Oftal'mologicheskii Zhurnal*. 2019;12(2):83–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95>.
4. Lançon A, Frazzi R, Latruffe N. Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Properties of Resveratrol in Ocular Diseases. *Molecules*. 2016;21(3):304. <https://doi.org/10.3390/molecules21030304>.

4. Киселева ТН, Чудин АВ, Балацкая НВ, Щипанова АИ, Хорошилова-Маслова ИП, Зайцев МС и др. Экспериментальное изучение влияния ресвератрола на нейротрофические и структурные изменения тканей при ретинальной ишемии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020;13(4):39–47. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-39-47>.
- Kiseleva TN, Chudin AV, Balatskaya NV, Shchipanova AI, Khoroshilova-Maslova IP, Zaytsev MS et al. An experimental study of resveratrol effect on neurotrophic and structural changes in retinal ischemia. *Rossiiskii Oftal'mologicheskii Zhurnal*. 2020;13(4):39–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-39-47>.
5. Choy CK, Cho P, Chung WY, Benzie IF. Water-Soluble antioxidants in human tears: effect of the collection method. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(12):3130–3134. Available at: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123292>.
6. Vergoesen JE, Schuster AK, Stuart KV, Asefa NG, Coughard-Grégoire A, Delcourt C et al. Association of Systemic Medication Use with Glaucoma and Intraocular Pressure: The European Eye Epidemiology Consortium. *Ophthalmology*. 2023;130(9):893–906. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2023.05.001>.
7. Wilson JX. Regulation of vitamin C transport. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:105–125. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.25.050304.092647>.
8. Бахритдинова ФА, Оралов БА, Миррахимова СШ, Ашууров ОМ, Хаджимухамедов ББ. Репаративная и антиоксидантная терапия химических ожогов глаз. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(4):31–37. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-31-37>.
- Bakhritdinova FA, Oralov BA, Mirrahimova SSh, Ashurov OM, Hadjimuhamedov BB. Reparative and antioxidant therapy of chemical eye burns. *Rossiiskii Oftal'mologicheskii Zhurnal*. 2021;14(4):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-31-37>.
9. Егоров ЕА, Алексеев ВН, Астахов ЮС. *Рациональная фармакотерапия в офтальмологии*. 2-е изд. М.: Литтерра; 2011. 1072 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423500115.html>.
10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ, Стаховская ЛВ, Рудаков КВ. Хемореактивный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):70–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>.
- Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Stakhovskaya LV, Rudakov KV. The chemoreactive analysis of the central mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(1):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001170>.
11. Торшин ИЮ, Громова ОА. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии*. М.: МЦНМО; 2012. 747 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qmtdkdz>.
12. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЗ, Громов АН. Сравнительный хемореактивный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):47–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactive analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>.
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ, Семёнов ВА. Хемореактивный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):72–80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Semenov VA. Chemoreactive analysis of tolperisone, tizanidine and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic and analgesic mechanisms of action. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-72-80>.
14. Торшин ИЮ. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. *Информатика и ее применения*. 2023;17(2):2–10. <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
- Torshin IYu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023;17(2):2–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
15. Torshin IYu. *Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine*. New York: Nova Biomedical Books; 2009. 366 p.
16. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014;24(1):11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
17. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014;24(2):196–208. <https://doi.org/10.1134/S1054661814020151>.
18. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit Image Anal*. 2011;21(4):652–662. <https://doi.org/10.1134/S1054661811040171>.
19. Torshin IY, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019;29(4):654–667. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
20. Андрианова ОП, Антонов СА, Балыклова КС, Горпинченко НВ, Власов АМ, Дементьев СП и др. *Сборник тестов по фармацевтической химии: в 2 т. М.: Лаборатория знаний; 2023. Т. 1. 304 с. Режим доступа: <https://e.lanbook.com/book/319247?category=21925>*.
21. Re R, Pellegriani N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(9-10):1231–1237. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3).
22. Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem*. 2005;53(6):1841–1856. <https://doi.org/10.1021/jf030723c>.
23. Гаврилов ВБ, Гаврилова АР, Мажуль ЛМ. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*. 1987;33(1):118–122. Режим доступа: <https://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1987-33-1-118/>.
- Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul' LM. Methods of determining lipid peroxidation products in the serum using a thiobarbituric acid test. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 1987;33(1):118–122. (In Russ.) Available at: <https://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1987-33-1-118/>.
24. Müller G, Frühauf A, Mathias B. Thiobarbituric acid positive substances as indicators of lipid peroxidation. *Z Gesamte Inn Med*. 1986;41(24):673–676. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3564590/>.
25. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЗ. Сравнительный хемореактивный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1-2):75–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactive analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
26. Козлов СА, Хышиктыев БС, Логунов НА. Влияние комплексной терапии с эмоксином на течение диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2003;119(2):28–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tudhmd>.
- Kozlov SA, Khyshiktuev BS, Logunov NA. The influence of complex therapy by emoxipin on the course of diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2003;119(2):28–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tudhmd>.
27. Liljebris C, Selén G, Resul B, Stjernschantz J, Hacksell U. Derivatives of 17-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin F2 alpha isopropyl ester: potential antiglaucoma agents. *J Med Chem*. 1995;38(2):289–304. <https://doi.org/10.1021/jm00002a011>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Концепция и дизайн исследования – О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Написание текста – О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Сбор и обработка материала – И.Ю. Торшин, А.Н. Громов

Обзор литературы – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Анализ материала – И.Ю. Торшин, А.Н. Громов

Статистическая обработка – И.Ю. Торшин, А.Н. Громов

Редактирование – О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Утверждение окончательного варианта статьи – О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin**

Study concept and design – **Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin**

Text development – **Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin**

Collection and processing of material – **Ivan Yu. Torshin, Andrey N. Gromov**

Literature review – **Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova**

Material analysis – **Ivan Yu. Torshin, Andrey N. Gromov**

Statistical processing – **Ivan Yu. Torshin, Andrey N. Gromov**

Editing – **Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin**

Approval of the final version of the article – **Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin**

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, Вавилова, д. 44, корп. 2; tiy135@yahoo.com

Громов Андрей Николаевич, инженер-исследователь, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, Вавилова, д. 44, корп. 2 gromlogin@gmail.com

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Phys.&Math.), Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; tiy135@yahoo.com

Andrey N. Gromov, Research Engineer, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; gromlogin@gmail.com

Возможности применения комбинации глюкокортикостероида и салициловой кислоты в форме раствора при псориазе вульгарном

А.А. Арсеньева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Е.В. Орлов, <https://orcid.org/0000-0002-2220-793X>, e.v.orlov@samsmu.ru

Ю.М. Пахомова, <https://orcid.org/0009-0009-0844-5745>, ju.m.pahomova@samsmu.ru

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

Резюме

Вульгарный псориаз (ВП) занимает ведущее место среди всех форм псориаза. Сложность лечения псориатического процесса связана с поражением кожи волосистой части головы, гениталий, складочных зон и ногтевого аппарата. Нахождение эффективного лечения для псориаза в этих сложных местах – актуальная задача современной дерматологии. В данной статье представлены три клинических случая из практики дерматовенеролога. Пациентам с псориазом вульгарным, преимущественно с поражением волосистой части головы, был назначен раствор Акридерм СК, содержащий 0,05% бетаметазона и 2% салициловой кислоты 2 раза в сутки в течение 3 нед. в топической монотерапии или в комбинации с системной терапией. Авторы статьи оценивали эффективность лечения псориаза вульгарного волосистой части головы с применением раствора, в составе которого комбинация глюкокортикостероида и салициловой кислоты. В результате проведенной терапии через 14 дней отмечалось разрешение псориатических бляшек на коже волосистой части головы, спустя 21 день лечения отмечалась остаточная слабовыраженная эритема, субъективно ничем не беспокоившая больных. В статье демонстрируется клиническая эффективность применения комбинированной топической терапии с использованием салициловой кислоты и бетаметазона в форме раствора Акридерм СК для лечения псориаза вульгарного волосистой части головы. Комбинация данных веществ в форме раствора показала большую эффективность в лечении данной локализации псориаза.

Ключевые слова: салициловая кислота, бетаметазон, псориаз, псориаз волосистой части головы, глюкокортикостероиды, раствор, Акридерм СК

Для цитирования: Арсеньева АА, Орлов ЕВ, Пахомова ЮМ. Возможности применения комбинации глюкокортикостероида и салициловой кислоты в форме раствора при псориазе вульгарном. *Медицинский совет*. 2024;18(23):199–204. <https://doi.org/10.21518/ms2024-434>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of using a combination of glucocorticosteroid and salicylic acid in the form of a solution for psoriasis vulgaris of the scalp

Antonina A. Arsenyeva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Evgeniy V. Orlov, <https://orcid.org/0000-0002-2220-793X>, e.v.orlov@samsmu.ru

Julia M. Pakhomova, <https://orcid.org/0009-0009-0844-5745>, ju.m.pahomova@samsmu.ru

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

Abstract

Psoriasis vulgaris (VP) occupies a leading place among all forms of psoriasis. The difficulty of treating the psoriatic process is associated with damage to the skin of the scalp, genitals, fold areas and nail apparatus. Finding an effective treatment for psoriasis in these difficult areas is an urgent task of modern dermatology. To evaluate the effectiveness of treatment of psoriasis vulgaris of the scalp using a solution containing a combination of glucocorticosteroid and salicylic acid. This article presents three clinical cases from the practice of a dermatovenerologist. Patients with vulgar psoriasis, predominantly affecting the scalp, were prescribed an Akriderm SK solution containing 0.05% betamethasone and 2% salicylic acid 2 times a day for 3 weeks in topical monotherapy or in combination with systemic therapy. As a result of the therapy, after 14 days, resolution of psoriatic plaques on the scalp was noted; after 21 days of treatment, residual mild erythema was noted, which subjectively did not bother the patients. The article demonstrates the clinical effectiveness of combination topical therapy using salicylic acid and betamethasone in the form of Akriderm SK solution for the treatment of psoriasis vulgaris of the scalp. The combination of these substances in the form of a solution has shown great effectiveness in the treatment of this localization of psoriasis.

Keywords: salicylic acid, betamethasone, psoriasis, scalp psoriasis, glucocorticosteroids, solution, Akriderm SK

For citation: Arsenyeva AA, Orlov YuM, Pakhomova JuM. The effectiveness of using a combination of glucocorticosteroid and salicylic acid in the form of a solution for psoriasis vulgaris of the scalp. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):199–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-434>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое заболевание, которое требует длительного лечения и контроля со стороны врача. Ранняя диагностика и соответствующее лечение могут значительно улучшить качество жизни пациента и минимизировать риск осложнений.

Частота встречаемости псориаза вульгарного волосистой части головы составляет от 40 до 80% по сравнению с другими дерматозами такой локализации. У 80% больных псориазом с поражением гладкой кожи также наблюдается поражение кожи головы, однако в 25% случаев псориаз кожи головы протекает изолированно [1]. Согласно статистике, средняя площадь волосистых покровов головы у женщин и мужчин составляет приблизительно 700 см². Кроме того, некоторые анатомические особенности кожи обуславливают специфическую особенность развития этих кожных проявлений. При диагностике заболевания используются характерные клинические признаки: 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) [2, 3]. Сыпь обычно симметрична. Одной из клинических особенностей псориаза волосистой части головы является диффузное поражение больших участков кожи с обильной десквамацией. Однако в большинстве случаев характерным клиническим признаком поражения этой области является наличие фестончатого края в зоне поражения, который четко очерчен вдоль линии роста волос на лбу и височной линии волос и представляет собой ярко-розовый венчик псориатической бляшки, выступающий над уровнем здоровой кожи. При пальпации этих элементов определяются положительный «ступенчатый» симптом, что отличает псориаз волосистой части головы от себорейного дерматита [4].

Лечение псориаза вульгарного в целом направлено на уменьшение симптомов, предотвращение обострений и улучшение качества жизни пациента. В лечении псориаза используют следующие методы: топические средства, фототерапию, системные препараты, биологические препараты. В данной статье особое внимание уделим наружному лечению. Существующие средства довольно разнообразны, однако топические глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первой линии терапии и входят в клинические рекомендации по ведению больных данным дерматозом, также известно, что эффективным средством является наружное применение салициловой кислоты. Салициловая кислота обладает антисептическим, противовоспалительным, кератолитическим (способствующим отшелушиванию кожи и, следовательно, ее регенерации) и кератопластическим действием, а также антимикробной активностью [5].

Поражение псориазом вульгарным кожи волосистой части головы представляет особые трудности при выборе топической терапии, т. к. процесс отличается более выраженным воспалительным компонентом, чем на гладкой коже.

При достаточной эффективности топические средства для лечения псориатических эфлоресценций волосистой части головы могут применяться пациентом самостоятельно, но очевидная проблема заключается в необходимости длительного воздействия. Поскольку поверхность кожи головы труднодоступна для нанесения традиционных мазей, необходимо соблюдать определенные ограничения и условия. Их нарушение снижает эффективность лечения и приводит к отказу пациента от лечения. Большинство мазей имеет низкую косметическую приемлемость, т. к. их нанесение является одним из самых неприятных аспектов лечения псориаза вульгарного волосистой части головы и негативно влияет на комплаентность пациентов [6].

Комбинация местного кортикостероида бетаметазона и салициловой кислоты в форме раствора эффективно используется для лечения псориаза вульгарного волосистой части головы. Эффективность данной комбинации бетаметазона и салициловой кислоты отчетливо ощущается уже с первой недели лечения при двукратном применении раствора на волосистую часть головы. Безопасность и минимальный риск развития побочных эффектов продемонстрированы при длительном применении препарата до 3 нед.

В данной статье представлено три клинических случая пациентов с псориазом вульгарным волосистой части головы, которые в разный период времени 2024 г. в течение 3 нед. находились под наблюдением в ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России на кафедре дерматовенерологии и косметологии ИПО.

Критерии включения пациентов:

- псориаз вульгарный легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с преимущественным поражением волосистой части головы
- пациенты с достоверно установленным диагнозом «Псориаз вульгарный» или с документальным подтверждением псориаза вульгарного в анамнезе
- готовность пациента следовать предписаниям врача (наличие информированного добровольного согласия).

Критерии исключения пациентов:

- пациенты младше 2 лет
- беременность и период лактации
- пациенты с бактериальной, грибковой или вирусной инфекцией кожи
- пациенты с открытыми ранами и опухолями кожи
- пациенты с розацеа, акне и периоральным дерматитом.

Каждый из пациентов с псориазом вульгарным использовал раствор, содержащий 0,05% бетаметазона и 2% салициловой кислоты, 2 раза в сутки в течение 3 нед. в топической монотерапии или в комбинации с системной терапией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент К., 17 лет, предъявляет жалобы на высыпания в области волосистой части головы и незначительный зуд.

Анамнез: считает себя больным около года, когда появились участки гиперемии с выраженным шелушением. Обратился в кожно-венерологический диспансер 6 мес. назад, где был поставлен диагноз «Себорейный дерматит»

и назначено лечение шампунями «от перхоти», со слов пациента, но положительной динамики отмечено не было.

Объективно до лечения: процесс носит ограниченный характер с поражением волосистой части головы. Высыпания на коже волосистой части головы не выходят за границы роста волос, представлены несколькими бляшками розового цвета, размером около 1,5–2 см, покрытыми мелкими серебристо-белыми чешуйками. Псориазическая триада сомнительная. Для верификации диагноза пациент был направлен на биопсию кожи (рис. 1).

Гистологическое заключение: в препарате из очага поражения – выраженный паракератоз, папилломатоз, очаговый спонгиоз, отек сосочкового слоя дермы, что соответствует диагнозу «Псориаз» (рис. 1).

Диагноз: «Псориаз вульгарный ограниченный, легкой степени тяжести, стационарная стадия».

Лечение: на пораженные участки волосистой части головы пациенту назначен наружно раствор Акридерм СК 2 раза в сутки в течение 3 нед.

Объективно спустя 3 нед. лечения: новых высыпаний нет, отмечается легкая вторичная гиперемия, шелушение на месте бывших бляшек отсутствует (рис. 2А, Б). Субъективно: активных жалоб не предъявляет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С., 30 лет, обратился по поводу высыпаний на коже волосистой части головы, изменения ногтей пластин кистей рук.

Анамнез: считает себя больным около 3 лет, когда впервые появились высыпания за ушами и на коже волосистой части головы. Через несколько лет обратил внимание на утолщение ногтей пластин, изменение их цвета. Лечился у дерматовенеролога по месту жительства с «грибковым поражением ногтей» фунгицидными мазями без особого эффекта. Затем обратился в кожно-венерологический диспансер, где был поставлен диагноз «Вульгарный псориаз распространенный», лечился различными шампунями, мазями, в т. ч. и с содержанием ГКС (бетаметазон, гентамицин, клотримазол). Три месяца назад, со слов пациента, испытал сильный стресс, в связи с чем принимал большое количество алкогольсодержащих продуктов. Высыпания распространились по всей волосистой части головы,

приобрели более стойкий характер. Привычное лечение шампунями и мазями не давало результатов.

Объективно до лечения: процесс носит распространенный характер с поражением кожи волосистой части головы, ногтей пластин на кистях. Высыпания представлены множественными бляшками ярко-розового цвета, размером около 2–5 см, покрытыми крупными серебристо-белыми чешуйками, по периферии венчик эритемы, свободный от шелушения. Псориазические феномены положительные. Ногтевые пластины желтого цвета, гипертрофированы, отмечается подногтевой гиперкератоз, «симптом наперстка» положительный. Индекс PASI = 18 (рис. 3).

Диагноз: «Псориаз вульгарный распространенный, среднетяжелой степени тяжести, прогрессирующая стадия».

Лечение: пациенту назначена системная терапия препаратом Метотрексат 10 мг внутримышечно 1 раз в неделю №3; на пораженные участки волосистой части головы пациенту назначен наружно раствор Акридерм СК 2 раза в сутки в течение 3 нед.

Объективно спустя 3 нед. лечения: процесс на коже волосистой части головы регрессирует, новые высыпания отсутствуют. Вторично: пятна бледно-розового цвета, размером 1,5–3 см, шелушение на поверхности бывших бляшек отсутствует, инфильтрации нет. Ногтевые пластины – без изменений, желтого цвета, гипертрофированы, отмечается подногтевой гиперкератоз, «симптом наперстка» положительный, судить об эффективности лечения ногтей пластин спустя 3 нед. является нецелесообразным. Индекс PASI = 11 (рис. 4). Субъективно: активных жалоб не предъявляет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент В. обратился с жалобами на высыпания на коже головы, разгибательных поверхностях локтей, передней поверхности предплечий, колен, передней и задней поверхности голени и бедер, коже поясницы.

Субъективно: отмечает болезненность локтевых и коленных суставов, подвижность сохранена.

Анамнез: считает себя больным около 10 лет, когда впервые появились высыпания на коже колен, локтей, туловища. Был проконсультирован неоднократно и взят на диспансерный учет в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства, где был поставлен диагноз «Вульгарный

● Рисунок 1. Пациент К. до лечения
● Figure 1. Patient K. before treatment



● Рисунок 2. Пациент К. спустя 3 недели лечения
● Figure 2. Patient K. after 3 weeks of treatment



● **Рисунок 3.** Пациент С. до лечения
● **Figure 3.** Patient C. before treatment



● **Рисунок 4.** Пациент С. спустя 3 недели лечения
● **Figure 4.** Patient C. after 3 weeks of treatment



псориаз распространенный». Лечился системно ГКС и различными тГКС-мазями в периоды обострения и отмечал положительный эффект. Однако частота и выраженность рецидивов за последние годы прогрессировала. Месяц назад высыпания распространились по всему телу, в т. ч. на кожу волосистой части головы, также отмечает появление новых элементов сыпи в местах травматизации. Тенденцию к распространению новых бляшек пациент ни с чем не связывает, но из анамнеза выявлено что пациент проживает на даче и ежедневно работает на дачном участке, во время чего происходит частая травматизация колен и кистей. Лечение системными ГКС не дало ожидаемого результата.

Объективно до лечения: процесс носит распространенный характер с поражением кожи волосистой части головы, разгибательных поверхностей локтей, колен, передней поверхности предплечий, передней и задней поверхности голени и бедер, кожи поясницы. Феномен Кебнера положительный. Высыпания представлены множественными папулезными высыпаниями, бляшками ярко-розового цвета диаметром до 10 см, покрытыми крупными серебристо-белыми, легкоотторгаемыми чешуйками, по периферии венчик эритемы, свободный от шелушения. Псориатические феномены положительные. Индекс PASI = 32 (рис. 5).

Диагноз: «Псориаз вульгарный распространенный, тяжелой степени тяжести, прогрессирующая стадия».

Лечение: пациенту назначена системная терапия препаратом Метотрексат 15 мг внутримышечно 1 раз

в неделю №4; наружно на гладкую кожу назначена мазь Акридерм СК 2 раза в сутки в течение 3 нед.; на пораженные участки волосистой части головы пациенту назначен наружно раствор Акридерм СК 2 раза в сутки в течение 3 нед. Рекомендовано: консультация ревматолога.

Объективно спустя 3 нед. лечения: на фоне терапии спустя 21 день лечения было отмечено полное клиническое разрешение процесса на волосистой части головы, на гладкой коже высыпания представлены пятнами розового цвета размером 2–5 см, шелушение на поверхности очагов отсутствует или слабо выражено, инфильтрация отсутствует. Болезненность в суставах беспокоит значительно реже. Индекс PASI = 13 (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Отталкиваясь от данных научной литературы, а также клинических рекомендаций по диагностике и лечению псориаза вульгарного, лечение топическими ГКС является основным методом при псориазе [7–9]. Эффект от применения топических ГКС обусловлен противовоспалительным, антипролиферативным, сосудосуживающим и гипосенсибилизирующим действием данной группы препаратов. Большим преимуществом топических ГКС является многообразие лекарственных форм, благодаря чему создается большое количество точек приложения данных препаратов. Преимуществом формы топического ГКС – бетаметазона в форме раствора – является возможность его использования в любой локализации, как на открытых участках кожи, так и на волосистой части головы.

Поскольку у большинства пациентов с псориазом наблюдается сильное шелушение кожи, следует использовать дополнительные кератолитические средства [10]. Среди кератолитических средств, применяемых в нашей стране, ведущее положение занимает салициловая кислота. Эффективность этого лечения уже давно доказана и включает уменьшение межклеточного контакта между кератиноцитами, увеличение гидратации и смягчение рогового слоя за счет снижения его кислотности [11]. Кроме того, использование салициловой кислоты может повысить эффективность местных ГКС за счет улучшения проницаемости ГКС в более глубокие слои кожи [12–14]. Было доказано, что комбинация салициловой кислоты и топических кортикостероидов более эффективна, чем местная монотерапия кортикостероидами при псориазе [15]. Также следует отметить, что комбинация с салициловой кислотой является одной из самых эффективных.

В приведенных клинических случаях подтверждается эффективность комбинированной терапии салициловой кислоты и топического ГКС в препарате Акридерм СК в форме раствора. Все пациенты отметили удобство использования формы данного лекарственного средства в виде раствора, важными критериями является отсутствие жирности волос в отличие от мазевой формы препарата; экономия на дополнительных средствах в виде шампуней; отсутствие нежелательных побочных эффектов в виде аллергической реакции, сухости кожи, шелушения; возможность использования у детей с 2 лет.

● **Рисунок 5.** Пациент В. до лечения
 ● **Figure 5.** Patient B. before treatment



● **Рисунок 6.** Пациент В. после лечения
 ● **Figure 6.** Patient V. after treatment



ВЫВОДЫ

Приведенное наблюдение свидетельствует о том, что при определенных локализациях псориатических высыпаний важно подобрать не только комбинацию лекарственных средств, но и лекарственную форму топического препарата с учетом характера и локализации воспалительного процесса. Таким образом, комбинированная местная терапия на основе салициловой кислоты и топического ГКС

в виде раствора Акридерм СК оказала выраженный клинический эффект при лечении псoriasisа волосистой части.

Наружная терапия комбинированным раствором 0,05% бетаметазона и 2% салициловой кислоты с успехом используется в лечении различных клинических форм псoriasisа и хорошо переносится пациентами.



Поступила / Received 16.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2024

Принята в печать / Accepted 18.09.2024

Список литературы / References

1. Матушевская ЕВ, Коновалова МВ, Владимиров ЕВ, Свищевская ЕВ. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(5):626–634. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051626>.
2. Matushevskaya EV, Kononova MV, Vladimirova EV, Svirshchevskaya EV. Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(5):626–634. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051626>.
3. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251–265. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.027>.
4. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32. <https://doi.org/10.1002/art.40726>.
5. Lebwohl MG, Sugarman JL, Gold LS, Pariser DM, Lin T, Pillai R et al. Long-term safety results from a phase 3 open-label study of a fixed combination halobetasol propionate 0.01% and tazarotene 0.045% lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):282–285. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.002>.
6. Кубанов АА, Карамова АЗ, Прытуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ и др. Псориаз: клинические рекомендации. М.; 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/234_2.
7. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>.
8. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells – Which Is the Trigger? *Dermatology*. 2019;235(2):91–100. <https://doi.org/10.1159/000495291>.
9. Stewart CR, Algu L, Kamran R, Leveille CF, Abid K, Rae C, Lipner SR. The Impact of Nail Psoriasis and Treatment on Quality of Life: A Systematic Review. *Skin Appendage Disord*. 2021;7(2):83–89. <https://doi.org/10.1159/000512688>.
10. Meneguini S, de Godoy NA, Pollo CF, Miot HA, de Oliveira C. Quality of life of patients living with psoriasis: a qualitative study. *BMC Dermatol*. 2020;20(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12895-020-00116-9>.
11. Egeberg A, See K, Garrelts A, Burge R. Epidemiology of psoriasis in hard-to-treat body locations: data from the Danish skin cohort. *BMC Dermatol*. 2020;20(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12895-020-00099-7>.
12. Nakamura M, Koo J. Safety considerations with combination therapies for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):489–498. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1722640>.
13. Bernardini N, Skroza N, Tolino E, Marchesiello A, Mambrin A, Balduzzi V et al. Benefit of a topic ointment as co-medication with biologic drugs for the management of moderate-severe psoriasis: a prospective, observational real-life study. *Clin Ter*. 2020;171(4): e310–e315. <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2234>.
14. Haderer E, Mosca M, Hong J, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Nail Psoriasis: A Review of Effective Therapies and Recommendations for Management. *Dermatol Ther*. 2021;11(3):799–831. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00523-x>.
15. Rigopoulos D, Rompoti N, Gregoriou S. Management of Nail Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2021;39(2):211–220. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.12.014>.
16. Платонова АВ, Жуков АС, Хайрутдинов ВР, Самцов АВ. Псориатическая ониходистрофия: индексы оценки степени тяжести (часть 2). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(1):9–14. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-9-14>.
17. Платонова АВ, Жуков АС, Хайрутдинов ВР, Самцов АВ. Psoriatic onychodystrophy: indices for assessing the severity of psoriatic onychodystrophy (part 2). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):9–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-9-14>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Орлов

Написание текста – А.А. Арсеньева, Ю.М. Пахомова

Обзор литературы – А.А. Арсеньева, Е.В. Орлов, Ю.М. Пахомова

Анализ материала – А.А. Арсеньева, Е.В. Орлов

Редактирование – Орлов Е.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeniy V. Orlov

Text development – Antonina A. Arsenyeva, Julia M. Pakhomova

Literature review – Antonina A. Arsenyeva, Evgeniy V. Orlov, Julia M. Pakhomova

Material analysis – Antonina A. Arsenyeva, Evgeniy V. Orlov

Editing – Evgeniy V. Orlov

Информация об авторах:

Арсеньева Антонина Александровна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.a.arseneva@samsmu.ru

Орлов Евгений Владимирович, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e.v.orlov@samsmu.ru

Пахомова Юлия Марсовна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ju.m.pahomova@samsmu.ru

Information about the authors:

Antonina A. Arsenyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.a.arseneva@samsmu.ru

Evgeniy V. Orlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; e.v.orlov@samsmu.ru

Julia M. Pakhomova, Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; ju.m.pahomova@samsmu.ru

Дерматоскопические и патоморфологические особенности мономорфных высыпаний при кожном и индолентном системном мастоцитозе

Е.И. Касихина^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Н.Н. Потекаев^{1,3}, О.Р. Катунина^{1,3}, М.А. Кочетков¹, М.Н. Острецова², О.В. Жукова^{1,2}, Э.В. Толстогузова¹, М.А. Медникова²

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

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

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

Резюме

Введение. Систематизация дерматоскопических признаков мономорфных высыпаний при мастоцитозе имеет важное практическое значение.

Цель. Провести анализ дерматоскопических паттернов мономорфных высыпаний при мономорфном пятнисто-папулезном кожном мастоцитозе (ППКМ) и индолентном системном мастоцитозе (ИСМ) и сопоставить полученные результаты с патоморфологическими признаками мастоцитоза.

Материалы и методы. В исследование были включены 6 детей в возрасте от 4 до 14 лет, 27 подростков и взрослых пациентов в возрасте от 15 до 40 лет с диагнозом «пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, мономорфный тип» и 3 пациента (минимальный возраст 18 лет, максимальный – 54 года) с диагнозом «системный индолентный мастоцитоз», находившихся под наблюдением в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» с 2022 по 2024 г. Дерматоскопическое исследование проводилось с использованием поляризационной и иммерсионной дерматоскопии с 20-кратным увеличением.

Результаты. Характерными особенностями моноППКМ у детей явились наличие слабовыраженных сосудистых признаков (точечные сосуды) и отсутствие пигментной псевдосети. У подростков и взрослых наличие пигментной сети было выявлено у 77,8%, чаще у мужчин. Сосудистый эритематозный компонент у взрослых был выражен интенсивнее, чем у детей, и выявлялся у 74,1% пациентов. Желто-коричневые бесструктурные области, коричневые ретикулярные линии (пигментная псевдосеть) обусловлены гиперпигментацией базального слоя клеток, в то время как сосудистый рисунок был результатом расширения дермальных сосудов в сосочковом слое дермы. При ИСМ наблюдались выраженный сосудистый паттерн (интенсивный эритематозный фон и ретикулярный сосудистый рисунок) и обязательное присутствие пигментной псевдосети. Патоморфологическая картина ИСМ отличалась от ППКМ присутствием периваскулярных лимфомоноцитарных инфильтратов и незначительного числа эозинофильных гранулоцитов.

Выводы. В настоящем исследовании впервые были систематизированы возрастные дерматоскопические особенности мономорфных высыпаний при мастоцитозе, а также проведено сопоставление этих особенностей с патоморфологическими признаками ППКМ и ИСМ.

Ключевые слова: дерматоскопия, неинвазивная диагностика, патоморфология, пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, мономорфный тип, индолентный системный мастоцитоз

Для цитирования: Касихина ЕИ, Потекаев НН, Катунина ОР, Кочетков МА, Острецова МН, Жукова ОВ, Толстогузова ЭВ, Медникова МА. Дерматоскопические и патоморфологические особенности мономорфных высыпаний при кожном и индолентном системном мастоцитозе. *Медицинский совет.* 2024;18(23):206–214. <https://doi.org/10.21518/ms2024-493>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dermatoscopic features of monomorphic lesions in cutaneous and indolent systemic mastocytosis

Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Nikolay N. Potekae^{1,3}, Oksana R. Katunina^{1,3}, Mikhail A. Kochetkov¹, Maria N. Ostretsova², Olga V. Zhukova^{1,2}, Elvira V. Tolstoguzova¹, Mariya A. Mednikova²

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia

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

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

Abstract

Introduction. Systematization of dermatoscopic signs of monomorphic rashes in mastocytosis has important practical significance.

Aim. To carry out an analysis of dermatoscopic patterns of monomorphic eruption in monomorphic maculopapular cutaneous mastocytosis (mMPCM) and indolent systemic mastocytosis (ISM) and compare the results obtained with pathomorphological signs of mastocytosis.

Materials and methods. The study included 6 children aged 4 to 14 years, 27 adolescents and adult aged 15 to 40 years with a monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM) and 3 patients (minimum age 18 years, maximum – 54 years) with indolent systemic mastocytosis (ISM), who were under observation at Moscow scientific and practical Center of dermatovenereology and cosmetology from 2022 to 2024. Dermatoscopic examination was performed using polarization and immersion dermatoscopy with 20-fold magnification.

Results. The presence of mild vascular signs (punctate vessels) and the absence of a pigment pseudonetwork were the features of monoMPCM in children. In adolescents and adults, pigment network was detected in 77.8%, more often in men. The vascular erythematous component in adults was more intense than in children and was detected in 74.1% of patients. Yellow-brown structureless areas, brown reticular lines (pigment pseudonetwork) are due to hyperpigmentation of the basal cell layer, while the vascular pattern was the result of dilation of vessels in the papillary dermis. With ISM, a pronounced vascular pattern (intense erythematous background and reticular vascular pattern) and the obligatory presence of pseudonetwork were observed. The pathomorphological picture of ISM differed from MPCM by the presence of perivascular lymphomonocytic infiltrates and an insignificant number of eosinophilic granulocytes.

Conclusion. In this study, age-related dermatoscopic features of monomorphic rashes in mastocytosis were systematized for the first time and compared with the pathomorphological signs of MPCM and ISM.

Keywords: dermoscopy, non-invasive diagnostics, maculopapular cutaneous mastocytosis

For citation: Kasikhina EI, Potekaev NN, Katunina OR, Kochetkov MA, Ostretsova MN, Zhukova OV, Tolstoguzova EV, Mednikova MA. Dermatoscopic features of monomorphic lesions in cutaneous and indolent systemic mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(23):206–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-493>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз – редкое заболевание, характеризующееся гетерогенными клиническими проявлениями, в основе патогенеза которого лежит чрезмерная пролиферация аномальных клональных тучных клеток (ТК) в различных кожных и внекожных локализациях, таких как костный мозг (КМ), селезенка, лимфатические узлы и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [1]. Исторически сложилось мнение, что мастоцитоз является диагностической проблемой из-за совокупности неоднородных и неспецифических симптомов, что отражалось на оценке заболеваемости и распространенности заболевания [2]. По данным анализа заболеваемости кожным мастоцитозом (КМ), в Московском регионе показатели могут варьировать от 3,63 случая до 16,61 на 100 000 детского населения [3]. Распространенность системного мастоцитоза (СМ) в Европе составляет 1/10 000 взрослых, а предполагаемая заболеваемость – 1/100 000 в год [2].

Мастоцитоз развивается в результате активационной мутации поверхностного рецептора KIT, который участвует в пролиферации ряда клеточных линий, таких как тучные клетки, меланоциты, половые и гемопоэтические клетки. Заболевание проявляется в виде двух основных вариантов: кожного мастоцитоза и системного мастоцитоза [1].

Наиболее распространенной формой кожного мастоцитоза (КМ) является пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ) [4, 5]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяет два типа пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза: мономорфный (моноППКМ) и полиморфный (полиППКМ) [6, 7]. Мономорфный тип ППКМ, который чаще встречается у взрослых, но также может наблюдаться у детей и подростков, проявляется небольшими, круглыми, в основном плоскими, коричневыми или красными пятнистыми

(пятнисто-папулезными) высыпаниями, которые обычно имеют центральное, симметричное распределение по телу и классически отсутствуют на коже центральной части лица, ладонях и подошвах [5].

Клиническая картина мастоцитоза крайне вариабельна, а вовлечение в процесс разных органов и систем может потребовать многопрофильного диагностического подхода. Клиницисты должны проводить комплексную оценку признаков и симптомов, уделяя особое внимание факторам, вызывающим активацию ТК, и полному анамнезу болезни, включая наличие повторных анафилактических эпизодов после укуса перепончатокрылых насекомых [2, 8]. Необъяснимый остеопороз, особенно у мужчин, а также необъяснимая лимфаденопатия и/или спленомегалия могут вызвать подозрение на системный мастоцитоз. Однако у большинства взрослых мастоцитоз по-прежнему диагностируется благодаря наличию кожных проявлений [8, 9]. Следует отметить, что высыпания на коже обязательно присутствуют при всех клинических формах и типах кожного мастоцитоза, а также при индолентном системном мастоцитозе (ИСМ) [8]. Согласно европейским данным, у взрослых в более чем 90% случаев имеются мономорфные высыпания на коже [8].

Таким образом, визуализация может играть важную роль в выявлении и характеристике проявлений заболевания. С этой целью используются методы дерматоскопического исследования высыпаний на коже [10], рентгенографии и сканирования костей, но также магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии, которые при оценке отличительных особенностей заболевания могут различаться по чувствительности [11].

Традиционно диагностика любой клинической формы мастоцитоза сложна и основывается на физическом осмотре, данных патоморфологического исследования, генетическом тестировании и результатах лабораторных исследований [8]. Постановка диагноза может быть

затруднена из-за редкости этого заболевания, множества неспецифических симптомов и субъективности восприятия результатов визуализации. Понимание морфологии мастоцитоза и его клинических проявлений вместе с оценкой соответствующих результатов визуализации может помочь в ранней диагностике и выборе тактики оптимального лечения пациентов.

Цель – провести анализ дерматоскопических паттернов мономорфных высыпаний при мономорфном ППКМ и индолентном СМ и сопоставить полученные результаты с патоморфологическими признаками мастоцитоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 6 детей в возрасте от 4 до 14 лет, 27 подростков и взрослых пациентов в возрасте от 15 до 40 лет с диагнозом «пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, мономорфный тип, Q82.2» и 3 пациента (минимальный возраст 18 лет, максимальный – 54 года) с диагнозом «системный индолентный мастоцитоз, C42.1», находившихся под наблюдением в Московском центре дерматовенерологии и косметологии с 2022 по 2024 г. Всем пациентам клинический диагноз был подтвержден патоморфологическим исследованием.

Дерматоскопическое исследование высыпаний проводилось при помощи устройства для динамического клинко-инструментального наблюдения за пациентами с поражениями кожи (Патент на полезную модель №177110 от 17.04.2017 г.). Дерматоскопическое исследование проводилось с использованием поляризационной и иммерсионной дерматоскопии с 20-кратным увеличением. Во избежание коллапса капилляров давление на высыпание минимизировалось. У пациентов с распространенным кожным процессом оценивали не менее двух элементов для учета всех возможных дерматоскопических паттернов. При описании паттернов была использована соответствующая терминология, основанная на консенсусном документе Международного общества дерматоскопии [12]. В последующем для каждого пациента сопоставляли выявленные дерматоскопические паттерны с результатами патоморфологического исследования.

Необходимый размер выборки на этапе планирования исследования не рассчитывали ввиду редкости патологии. Анализ данных был выполнен с использованием пакета статистических программ Excel Microsoft Office 365. Описательная статистика

включала количество и процент пациентов с моноППКМ, а также распределение пациентов по частоте встречаемости дерматоскопических паттернов.

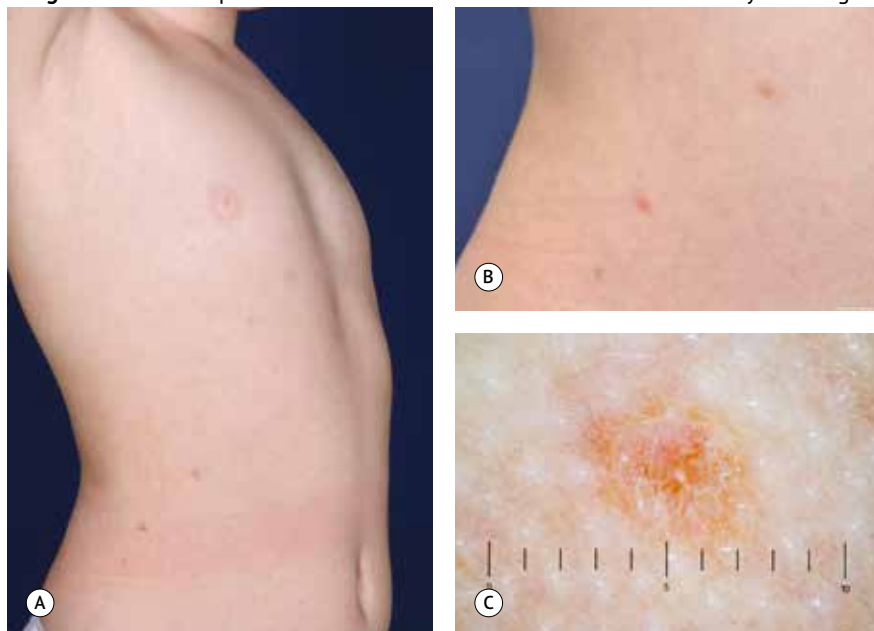
Этическая экспертиза

Проведение исследования согласовано с локальным комитетом по этике при ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» №58 от 31 марта 2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

МоноППКМ является редким типом мастоцитоза у детей. Для мономорфных кожных высыпаний в детском возрасте характерно относительно небольшое количество элементов (от 10 до 40–50), светло-коричневое окрашивание, отсутствие субъективных ощущений. У всех наблюдаемых нами детей (n = 6) высыпания на коже туловища и нижних конечностей были внешне сходны с невусами и долгое время не привлекали внимание родителей пациентов (рис. 1А, 2А). Феномен Дарье был отрицательный или сомнителен (рис. 1В, С). При данном типе мастоцитоза патоморфологическое исследование биоптата необходимо для подтверждения диагноза.

- **Рисунок 1.** Мономорфные пятнистые высыпания на коже туловища у девочки 7 лет
- **Figure 1.** Monomorphic macular lesions on the skin of the trunk of a 7-year-old girl



А – в покое; В – при трении легкое покраснение; С – дерматоскопическая картина: желто-коричневые бесструктурные области, точечные сосуды, слабовыраженная эритема

- **Таблица 1.** Частота выявления дерматоскопических признаков у детей мужского и женского пола с мономорфным пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом, абс., %
- **Table 1.** Frequency of detection of dermoscopic signs in children with maculopapular cutaneous mastocytosis, abs., %

Пол	Светло-коричневые, бесструктурные области	Желто-коричневые бесструктурные области	Слабовыраженный сосудистый паттерн (точечные сосуды, слабовыраженная эритема)
Мужской (n = 3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Женский (n = 3)	-	3 (100,0%)	3 (100,0%)
Итого (n = 6)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	5 (83,3%)

При раздражении элементов наблюдается незначительная гиперемия, волдырь не образуется. Динамика изменения выраженности сосудистого рисунка при выполнении феномена Дарье хорошо заметна при дерматоскопическом исследовании (рис. 3А, В).

Характерные признаки дерматоскопической и гистологической картины у детей с моноППКМ (n = 6) отражены в табл. 1 и на рис. 2, 3.

При дерматоскопическом исследовании мономорфных высыпаний у подростков и взрослых в пятнистых элементах выявлены бесструктурные области желто-коричневого цвета, пигментация по типу псевдосети (рис. 4В, С), слабо или умеренно выраженный сосудистый паттерн ассиметричного характера (рис. 5В), умеренная эритема в прилегающих областях (рис. 5). У всех пациентов независимо от возраста в очагах визуализировались сохраненные придатки кожи и неизменные стержни пушковых волос. Частота выявления дерматоскопических признаков в пятнистых мономорфных элементах отражена у подростков и взрослых с ППКМ в табл. 2.

Клинически признак Дарье с образованием волдыря выявлялся у 9 пациентов (4 мужчины и 5 женщин). При дерматоскопическом исследовании – у 15 пациентов (13 мужчин и 2 женщины).

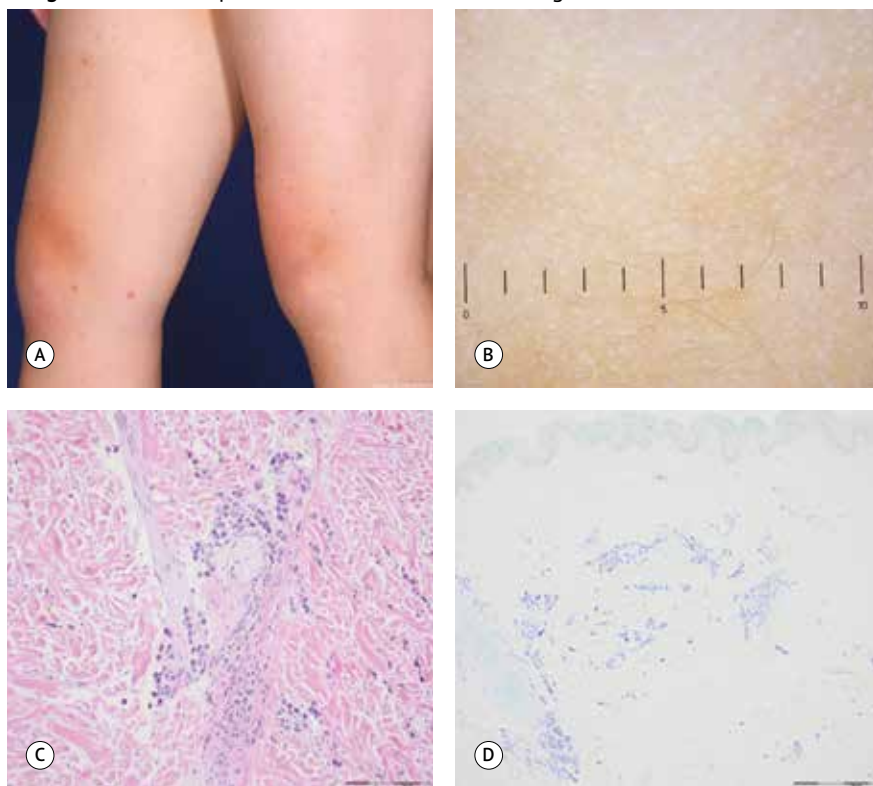
У пациентов с ИСМ выраженность сосудистых дерматоскопических признаков отмечалась в большей степени, чем у больных КМ (рис. 6). Феномен Дарье при ИСМ интерпретировался как положительный с формированием волдыря. Частота выявления дерматоскопических признаков у пациентов с ИСМ в высыпаниях отражена в табл. 3.

В табл. 4 суммированы данные, полученные при анализе клинических проявлений на коже при дерматоскопическом исследовании в сопоставлении с патоморфологическими признаками.

ОБСУЖДЕНИЕ

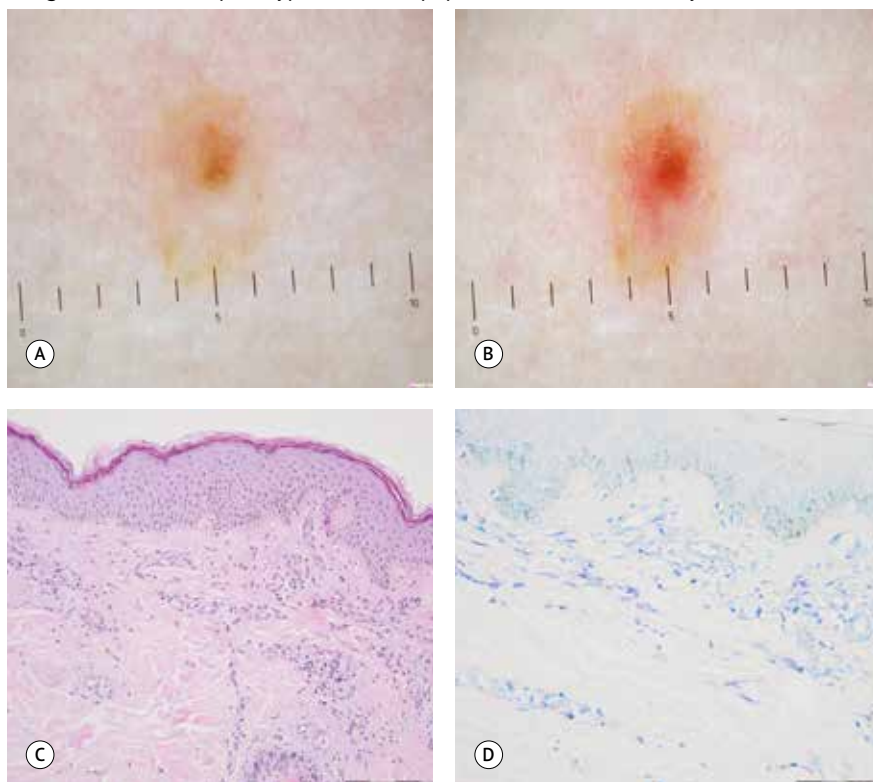
Систематизация дерматоскопических признаков мономорфных высыпаний при мастоцитозе имеет важное практическое значение.

● **Рисунок 2.** Мономорфные высыпания на коже нижних конечностей
● **Figure 2.** Monomorphic lesions on the skin of the legs



А – клиническая картина; В – дерматоскопическая картина: светло-коричневые бесструктурные области; С – клетки инфильтрата расположены в сетчатом слое дермы, группируются вокруг сосудов и придатковых структур, окраска гематоксилин-эозином, увеличение x200; D – показано преобладание в составе инфильтрата, локализованного в сетчатом слое дермы, тканевых базофилов, окраска толуидиновым синим, увеличение x100

● **Рисунок 3.** Мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза
● **Figure 3.** Monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis



А – дерматоскопическая картина очага в покое; В – дерматоскопическая картина очага при определении феномена Дарье; С – клетки инфильтрата локализованы преимущественно периваскулярно в верхних отделах дермы, окраска гематоксилин-эозином, увеличение x100; D – тканевые базофилы в составе инфильтрата, окраска толуидиновым синим, увеличение x100

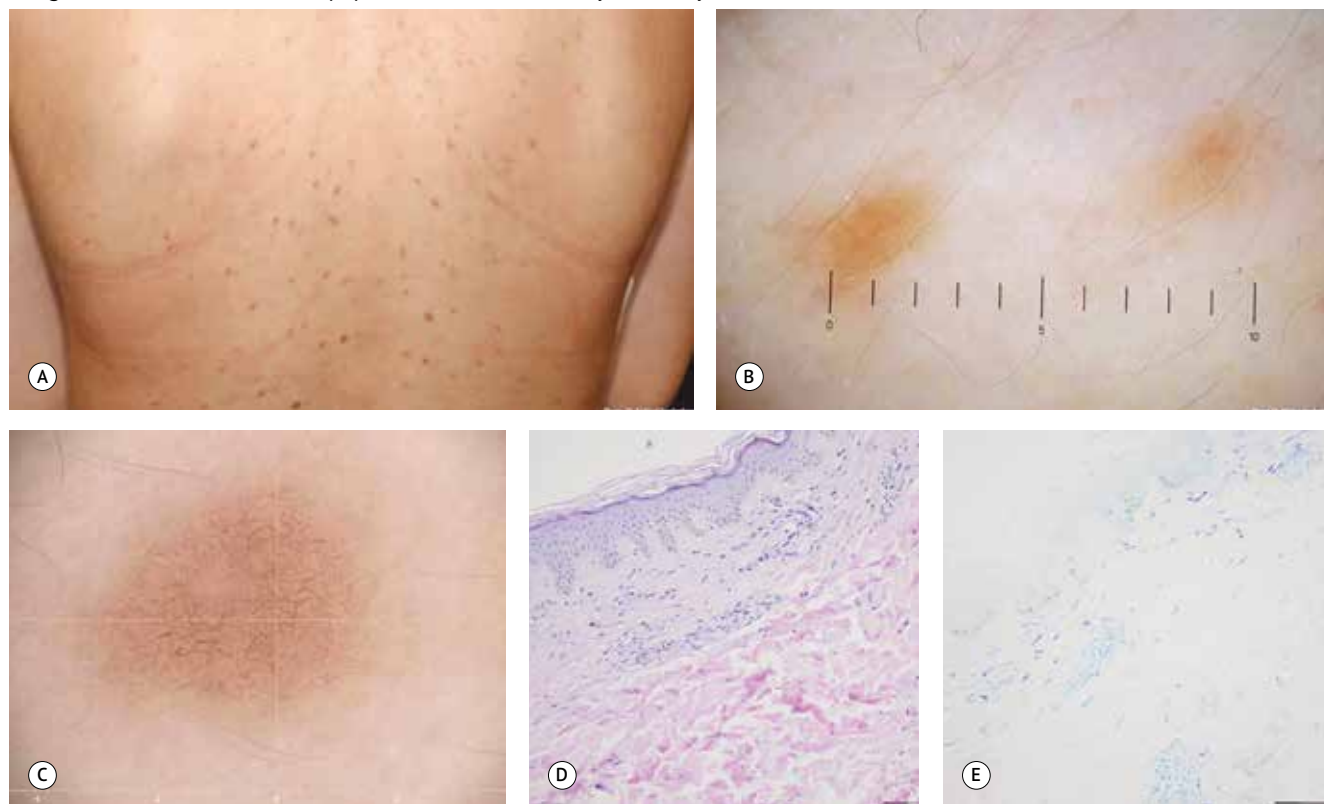
● **Таблица 2.** Частота выявления дерматоскопических признаков у подростков и взрослых пациентов мужского и женского пола с мономорфным пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом, абс., %

● **Table 2.** Frequency of detection of dermoscopic signs in patients with maculopapular cutaneous mastocytosis, abs., %

Пол	Желто-коричневые, коричневые бесструктурные области	Ретикулярные линии, псевдосеть (коричневые линии, расположенные в виде сетки)	Желто-коричневые бесструктурные области с периферической эритемой	Сосудистый паттерн (линейные сосуды, ретикулярные сосуды, точечные сосуды)
Мужской (n = 20)	20 (100,0%)	18 (90,0%)	17 (85,0%)	4 (20,0%)
Женский (n = 7)	7 (100,0%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	5 (71,4%)
Итого	27 (100,0%)	21 (77,8%)	20 (74,1%)	9 (33,3%)

● **Рисунок 4.** Пациентка с мономорфным пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом, 17 лет

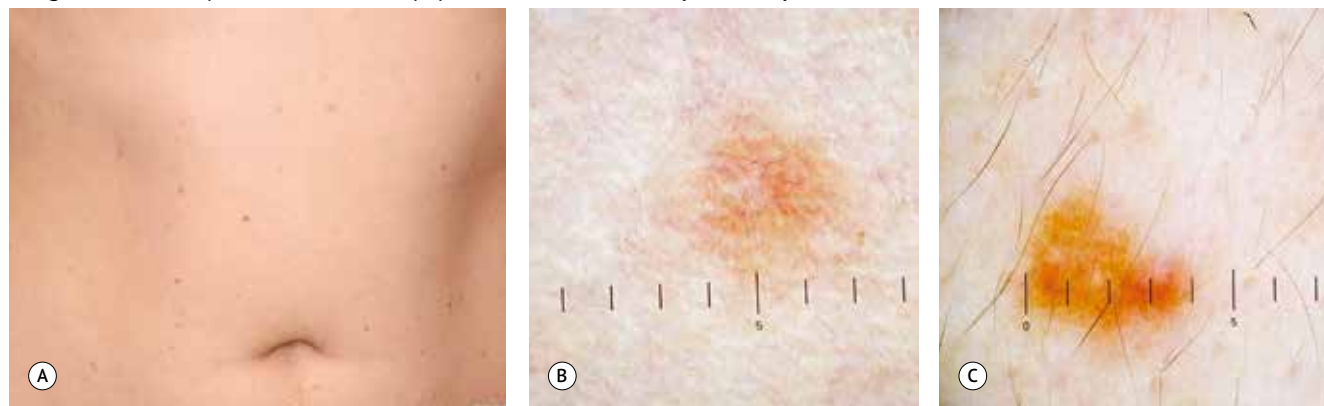
● **Figure 4.** Patient with maculopapular cutaneous mastocytosis, 17 years old



А – мономорфные высыпания на коже спины; В – дерматоскопическая картина: желто-коричневые бесструктурные области, точечные сосуды; С – дерматоскопическая картина: псевдосети; D – в дерме определяются периваскулярные инфильтраты вокруг сосудов поверхностного и глубокого сплетения, окраска гематоксилин-эозином, увеличение x100; E – в инфильтрате определяется примесь тканевых базофилов вытянутой формы, которые на отдельных участках распространяются интерстициально, окраска толуидиновым синим, увеличение x200

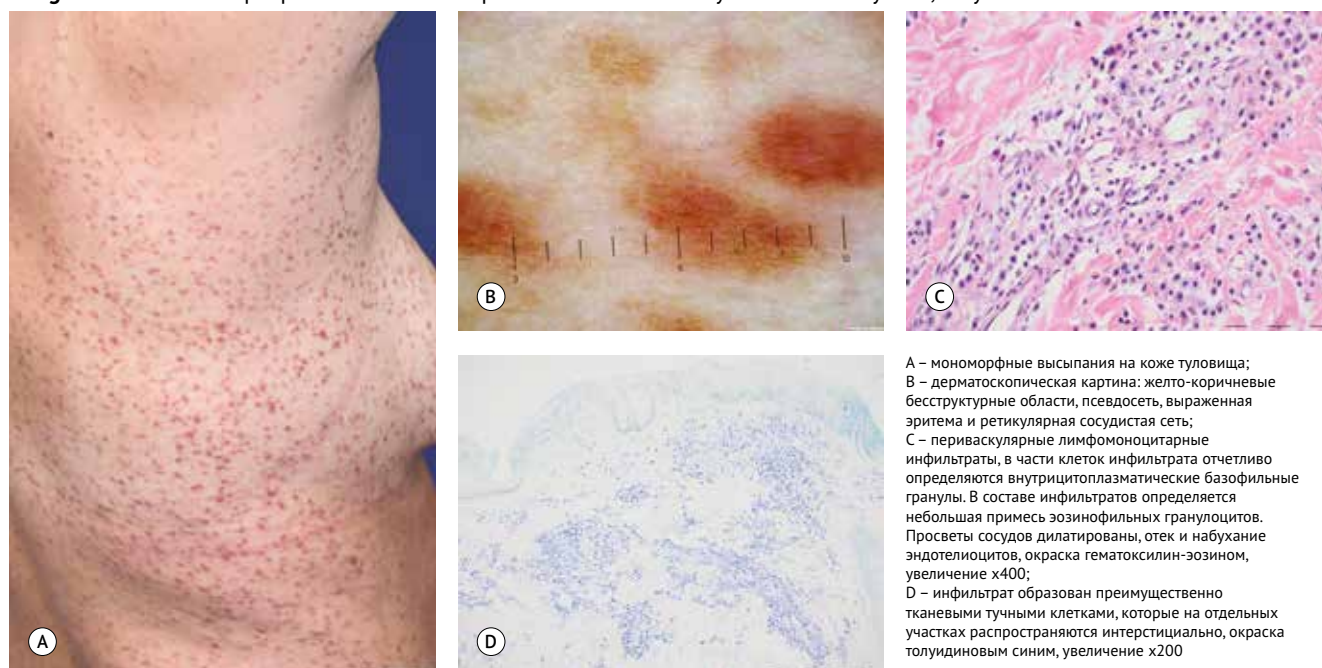
● **Рисунок 5.** Пациентка с мономорфным пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом, 19 лет

● **Figure 5.** Female-patient with maculopapular cutaneous mastocytosis, 19 years old



А – мономорфные высыпания на коже живота; В – дерматоскопическая картина: желто-коричневые бесструктурные области, ретикулярная сосудистая сеть, точечные сосуды; С – дерматоскопическая картина: умеренная эритема в прилегающих областях

- **Рисунок 6.** Дерматоскопическая картина у пациентки с индолентным системным мастоцитозом, 43 года
 ● **Figure 6.** Dermatoscopic picture in a female-patient with indolent systemic mastocytosis, 43 years old



- **Таблица 3.** Частота выявления дерматоскопических признаков у пациентов мужского и женского пола с индолентным системным мастоцитозом, абс., %

- **Table 3.** Frequency of detection of dermatoscopic signs in patients with indolent systemic mastocytosis, abs, %

Пол	Желто-коричневые, коричневые бесструктурные области	Ретикулярные коричневые линии, псевдосеть (коричневые линии, расположенные в виде сетки)	Желто-коричневые бесструктурные области с периферической эритемой	Выраженный сосудистый паттерн (линейные сосуды, ретикулярные сосуды, точечные сосуды, эритема)
Мужской (n = 1)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Женский (n = 2)	2 (100,0%)	2 (100,0%)	-	2(100,0%)
Итого	3 (100,0%)	3 (100,0)	1 (33,3%)	3 (100,0%)

- **Таблица 4.** Соответствие дерматоскопических и патоморфологических признаков мономорфных высыпаний при мономорфном пятнисто-папулезном кожном мастоцитозе и индолентном системном мастоцитозе

- **Table 4.** Correspondence of dermatoscopic and histopathological features of lesions

Макроскопические характеристики высыпаний	Дерматоскопические паттерны	Патоморфологические признаки
Невоспалительные пигментные пятна (преимущественно у детей)	Светло-коричневые и желто-коричневые бесструктурные области, точечные сосуды	Эпидермис нормальной толщины, гиперпигментация базального слоя без признаков выпадения пигмента. Инфильтраты из ТК в сосочковом и преимущественно в сетчатом слое дермы (рис. 2)
Невоспалительные пигментные пятна у подростков и взрослых	Светло-коричневые и желто-коричневые бесструктурные области, ретикулярные коричневые линии, псевдосеть, умеренная эритема в прилегающих областях, реже – линейные и точечные сосуды	Эпидермис нормальной толщины, гиперпигментация базального слоя без признаков выпадения пигмента. Инфильтраты из ТК в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Поверхностные периваскулярные инфильтраты в сосочковом слое дермы
Воспалительные красно-коричневые пятна, папулы (подростки, взрослые)	Желто-коричневые бесструктурные области, ретикулярные коричневые линии, псевдосеть, линейные сосуды, образующие ретикулярный узор, точечные сосуды, эритема различной степени выраженности	Поверхностные периваскулярные инфильтраты в сосочковом слое дермы, инфильтраты в сосочковом и сетчатом слоях дермы (рис. 5)
ИСМ, положительный феномен Дарье (с формированием волдыря)	Эритема, расширенные линейные сосуды, выраженная эритема с едва различимым желтым окрашиванием и пигментной псевдосетью	Дерма несколько отечна, сосудистый рисунок усилен, эндотелий набухший, просветы сосудов расширены, имеются разрозненные периваскулярные инфильтраты из тучных клеток, фиброblastов, гистиоцитов, реже – эозинофилов (рис. 6)

Известно, что мастоцитоз может дебютировать в любом возрасте, а кожные высыпания являются значимыми клиническими ориентирами в правильной диагностике этого редкого заболевания. В основе формирования диагноза лежит клиническая диагностика (анализ кожных высыпаний, положительный феномен Дарье и симптомы, возникающие в результате дегрануляции тучных клеток) в сочетании с патоморфологическим, иммуногистохимическим и генетическим исследованиями. Глубокое расположение инфильтрата ТК в ретикулярной дерме при мономорфном типе ППКМ [13] может способствовать формированию «относительно спокойных» пигментных высыпаний с отсутствием резко положительного феномена Дарье, что в конечном итоге приводит к сложному дифференциальному диагнозу. В таких ситуациях дерматоскопия может быть полезным доступным диагностическим исследованием, упрощающим алгоритм поиска правильного диагноза. При дерматоскопии мономорфных высыпаний феномен Дарье выражен ярче, чем при обычном осмотре (рис. 3А, В).

Литературные данные, посвященные изучению особенностей дерматоскопии моноППКМ, крайне скудны, а при ИСМ – отсутствуют. Систематический обзор M. Stawińska et al. 2022 г. продемонстрировал общие дерматоскопические признаки, характерные для пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза без деления на типы [14]. К наиболее распространенным дерматоскопическим признакам авторы обзора отнесли светло-коричневые пятна (бесструктурные области) (47,8%), пигментную сеть (40,0%) и сосудистые узоры, включая ретикулярные и точечные сосуды (12,2%). Авторы обзора также указали, что сосудистый дерматоскопический паттерн был независимым прогностическим фактором необходимости ежедневной антимедиаторной терапии [10, 14]. Другие авторы подтвердили наличие пигментной сети (коричневые ретикулярные линии) во всех случаях ППКМ без уточнения типа (на красном, желто-коричневом или светло-коричневом фоне) [14–18].

Мы проанализировали дерматоскопические паттерны у пациентов разных возрастных групп. Характерными особенностями моноППКМ у детей явились наличие слабовыраженных сосудистых признаков (точечные сосуды) и отсутствие пигментной псевдосети. У подростков и взрослых наличие пигментной сети было выявлено у 77,8%, чаще у мужчин. Сосудистый эритематозный компонент у взрослых был выражен интенсивнее, чем у детей, и выявлялся у 74,1% пациентов.

При системном процессе сосудистый паттерн (эритема, линейные и точечные сосуды) был интенсивно выражен у всех трех пациентов. Ретикулярный пигментный паттерн (псевдосеть) определялся у всех пациентов с ИСМ.

Можно предположить, что выраженность сосудистого паттерна при «взрослом» типе пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза является индикатором, требующим более пристального наблюдения за пациентом: наличие и частота развития системных медиаторных симптомов, контроль органомегалии и уровня триптазы.

Важно отметить, что перечисленные признаки не являются специфичными только для мастоцитоза и должны интерпретироваться только в сопоставлении с результатами клинического и патоморфологического исследований (табл. 4). Коричневые ретикулярные линии (псевдосеть) следует дифференцировать с меланоцитарными новообразованиями или дерматофибромой. В случаях выявления желто-оранжевых бесструктурных областей следует рассматривать диагностику ювенильной ксантогранулемы, ксантомы, солитарной ретикулогистиоцитомы, опухоли сальных желез, нарушений накопления кератина и других болезней [15].

ВЫВОДЫ

Целью данного исследования явился анализ данных дерматоскопического и патоморфологического исследований мономорфных высыпаний при «взрослом» типе пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и индолентном СМ.

К основным дерматоскопическим признакам моноППКМ относятся светло-коричневые и желто-коричневые бесструктурные области, коричневые ретикулярные линии (пигментная псевдосеть), периферическая эритема и линейные и точечные сосуды. Первые два признака были обусловлены гиперпигментацией базального слоя клеток, типичной гистологической особенностью кожного мастоцитоза, в то время как сосудистый рисунок был результатом расширения дермальных сосудов в сосочковом слое дермы.

При ИСМ наблюдались выраженный сосудистый паттерн (интенсивный эритематозный фон и ретикулярный сосудистый рисунок) и обязательное присутствие пигментной псевдосети. Патоморфологическая картина ИСМ отличалась от ППКМ присутствием периваскулярных лимфоцитозов и незначительного числа эозинофильных гранулоцитов.

В настоящем исследовании впервые были систематизированы возрастные дерматоскопические особенности мономорфных высыпаний при мастоцитозе, а также проведено сопоставление этих особенностей с патоморфологическими признаками ППКМ и ИСМ.



Поступила / Received 12.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2024
Принята в печать / Accepted 20.10.2024

Список литературы / References

1. Nicolosi M, Patriarca A, Andorno A, Mahmoud AM, Gennari A, Boldorini R et al. Precision medicine in systemic mastocytosis. *Medicina*. 2021;57(11):1135. <https://doi.org/10.3390/medicina57111135>.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):283–295. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.01.003>.
3. Касихина ЕИ, Потехаев НН, Иванова МА, Жукова ОВ, Новожилова ОЛ, Острцова МН, Окенаева А. Клинико-эпидемиологические характери-

стики кожного мастоцитоза среди детского населения города Москвы. *Российский аллергологический журнал*. 2024;21(1):74–81. <https://doi.org/10.36691/RJA16906>.
Kasikhina EI, Potekhaev NN, Ivanova MA, Zhukova OV, Novozhilova OL, Ostretsova MN, Okenaveva A. Clinical and epidemiological features of cutaneous mastocytosis among the pediatric population of Moscow. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):74–81 (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA16906>.

4. Schaffer JV. Pediatric mastocytosis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(2):205–220. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00581-5>.
5. Matito A, Azaña JM, Torreló A, Alvarez-Twose I. Cutaneous mastocytosis in adults and children: new classification and prognostic factors. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018;38:351–363. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.001>.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140(11):1200–1228. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>.
7. Khoury JD, Solary E, Abila O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
8. Brockow K, Bent RK, Schneider S, Spies S, Kranen K, Hindelang B, et al. Challenges in the diagnosis of cutaneous mastocytosis. *Diagnostics.* 2024;14(2):161. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020161>.
9. Hartmann K, Escibano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):35–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>.
10. Потеев НН, Касихина ЕИ, Кочетков МА, Жукова ОВ, Острецова МН, Медникова МА. Дерматоскопия в диагностике кожного мастоцитоза у детей. *Клиническая дерматология и венерология.* 2023;22(1):75–82. <https://doi.org/10.17116/klinderma20232201175>.
Potekaev NN, Kasikhina EI, Kochetkov MA, Zhukova OV, Ostretsova MN, Mednikova MA. Dermatoscopy for the cutaneous mastocytosis diagnosis in children. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2023;22(1):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20232201175>.
11. Elsaiey A, Mahmoud HS, Jensen CT, Klimkowski S, Taher A, Chaudhry H et al. Mastocytosis-a review of disease spectrum with imaging correlation. *Cancers.* 2021;13(20):5102. <https://doi.org/10.3390/cancers13205102>.
12. Errichetti E, Zalaudek I, Kittler H, Apalla Z, Argenziano G, Bakos R et al. Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): An expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol.* 2019;182:454–467. <https://doi.org/10.1111/bjd.18125>.
13. Касихина ЕИ, Потеев НН, Катунина ОР, Острецова МН, Жукова ОВ, Медникова МА. Патоморфология мастоцитоза кожи. *Медицинский совет.* 2023;6(2):201–208. <https://doi.org/10.21518/ms2023-109>.
Kasikhina EI, Potekaev NN, Katunina OR, Ostretsova MN, Zhukova OV, Mednikova MA. Pathomorphology of cutaneous mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;6(2):201–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-109>.
14. Sławińska M, Kaszuba A, Lange M, Nowicki RJ, Sobjanek M, Errichetti E. Dermoscopic features of different forms of cutaneous mastocytosis: a systematic review. *J Clin Med.* 2022;11(16):4649. <https://doi.org/10.3390/jcm11164649>.
15. Bañuls J, Arribas P, Berbegal L, DeLeón FJ, Francés L, Zaballos P. Yellow and orange in cutaneous lesions: clinical and dermoscopic data. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2317–2325. <https://doi.org/10.1111/jdv.13249>.
16. Vano-Galvan S, Alvarez-Twose I, De las Heras E, Morgado JM, Matito A, Sánchez-Muñoz L et al. Dermoscopic features of skin lesions in patients with mastocytosis. *Arch Dermatol.* 2011;147(8):932–940. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.190>.
17. Akay BN, Kittler H, Sanli H, Harmankaya K, Anadolu R. Dermatoscopic findings of cutaneous mastocytosis. *Dermatology.* 2009;218(3):226–230. <https://doi.org/10.1159/000182260>.
18. Chauhan P, Bhardway N, Shirazi N. Dermoscopy of urticaria pigmentosa. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(3):475–476. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_438_18.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Касихина, Н.Н. Потеев

Концепция и дизайн исследования – М.А. Кочетков, Е.И. Касихина, О.Р. Катунина

Написание текста – Е.И. Касихина, М.А. Медникова, О.Р. Катунина

Сбор и обработка материала – Е.И. Касихина, О.Р. Катунина, М.А. Кочетков

Обзор литературы – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова

Анализ материала – Е.И. Касихина, Н.Н. Потеев

Статистическая обработка – Е.И. Касихина, Э.В. Толстогузова

Редактирование – М.Н. Острецова, О.В. Жукова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Н. Потеев, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, М.А. Медникова, Э.В. Толстогузова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kasikhina, Nikolay N. Potekaev

Study concept and design – Mikhail A. Kochetkov, Elena I. Kasikhina, Oksana R. Katunina

Text development – Elena I. Kasikhina, Mariya A. Mednikova, Oksana R. Katunina

Collection and processing of material – Elena I. Kasikhina, Oksana R. Katunina, Mikhail A. Kochetkov

Literature review – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova

Material analysis – Elena I. Kasikhina, Nikolay N. Potekaev

Statistical processing – Elena I. Kasikhina, Elvira V. Tolstoguzova

Editing – 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, Mariya A. Mednikova, Elvira V. Tolstoguzova

Информация об авторах:

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; ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-0767-882>; kasprof@bk.ru

Потеев Николай Николаевич, д.м.н., директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Катунина Оксана Рахимовна, д.м.н., врач-патологоанатом, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>; katunina9@gmail.com

Кочетков Михаил Анатольевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-5788-4666>; doctor_kochetkov@mail.ru

Острцова 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

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

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

Медникова Мария Александровна, аспирант 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/0000-0002-4094-0430>; mashulyamed@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Oksana R. Katunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>; katunina9@gmail.com

Mikhail A. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5788-4666>; doctor_kochetkov@mail.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

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, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Elvira V. Tolstoguzova, Statistician Doctor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8853-3341>; elvira.tolstoguzova@yandex.ru

Mariya A. Mednikova, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4094-0430>; mashulyamed@mail.ru

Различие уровня депрессии у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и стентирование

Р.А. Раскалиев[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1110-5276>, rustamrask@mail.ru
Т.Ю. Калюта, <https://orcid.org/0000-0003-3172-0804>, tatianakaluta@yandex.ru
Е.А. Андриянова, <https://orcid.org/0000-0002-6250-8331>, elena-andryanova@yandex.ru
А.С. Федонников, <https://orcid.org/0000-0003-0344-4419>, fedonnikov@mail.ru

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Резюме

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания определяют патологический ландшафт 21 в. Личностные особенности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших операции стентирования и шунтирования, являются одними из главных факторов успешности их реабилитации или, наоборот, детерминации ухудшения состояния здоровья. В предупреждении послеоперационных осложнений учет личностных особенностей пациентов имеет ведущее значение. В исследовании проводилось сравнение групп пациентов (по показателю уровня депрессии) с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний: острый коронарный синдром (ОКС) и хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС); типами операционного вмешательства – стентирование или шунтирование.

Цель. Описать и объяснить различие уровня депрессии у пациентов с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших операции стентирования и шунтирования.

Материалы и методы. В исследование вошло 123 пациента обоих полов (34–85 лет). Пациенты были распределены на 3 группы: группа 1 – 26 (21,1%) пациентов с ХИБС, перенесших шунтирование; группа 2 – 45 (36,6%) пациентов с ХИБС, перенесших стентирование; группа 3 – 52 (42,3%) пациента с ОКС, перенесших стентирование. Средний возраст пациентов составил 61 ± 6 лет. Выраженность депрессии у пациентов оценивалась с помощью Шкалы самооценки депрессии Цунга. Для сравнения средних значений количественных данных использовался дисперсионный анализ ANOVA ($p < 0,05$).

Результаты. В группе 1, согласно результату Шкалы самооценки депрессии Цунга, среднее значение показателя депрессии составило 35,5 балла; в группе 2 среднее значение показателя депрессии составило 39,3 балла; в группе 3 среднее значение показателя депрессии составило 42,1 балла. Наблюдалось статистически достоверное различие в выраженности средних значений показателя депрессии между 1-й и 3-й группами по методу Шеффе ($p < 0,05$).

Выводы. Пациенты с ОКС, перенесшие стентирование, отличаются большей тенденцией к возникновению депрессивного расстройства, чем пациенты с ХИБС, перенесшие шунтирование. Полученный результат свидетельствует о большей тревожности пациентов с ОКС, вероятно, вследствие неожиданного проявления симптомов заболевания и экстренного решения о проведении операции.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, депрессия

Благодарности: Работа выполнена в рамках научного исследования ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России по тематике государственного задания Минздрава России «Разработка экспертной системы искусственного интеллекта для персонализированной диагностики, коррекции когнитивных нарушений и прогнозирования исходов при хронической ишемической болезни сердца в зависимости от наличия анемического синдрома» (ЕГИСУ НИОКРТ №124020600005-4, ПТНИ 1023022700025-8 от 06.02.2024).

Для цитирования: Раскалиев РА, Калюта ТЮ, Андриянова ЕА, Федонников АС. Различие уровня депрессии у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и стентирование. *Медицинский совет.* 2024;18(23):215–222. <https://doi.org/10.21518/ms2024-496>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differences in depression levels in patients who underwent coronary artery bypass grafting and stenting

Rustam A. Raskaliev[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1110-5276>, rustamrask@mail.ru
Tatyana Yu. Kalyuta, <https://orcid.org/0000-0003-3172-0804>, tatianakaluta@yandex.ru
Elena A. Andriyanova, <https://orcid.org/0000-0002-6250-8331>, elena-andryanova@yandex.ru
Alexander S. Fedonnikov, <https://orcid.org/0000-0003-0344-4419>, fedonnikov@mail.ru

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases define the pathological landscape of the 21st century. Personal characteristics of patients with cardiovascular diseases who have undergone stenting and bypass surgery are among the main factors in the success of their rehabilitation or, on the contrary, in determining the deterioration of their health. Regarding prevention of postoperative complications, taking into account the personal characteristics of patients is of primary importance. The study compared

groups of patients (based on the level of depression) with various forms of cardiovascular diseases: acute coronary syndrome and chronic ischemic heart disease; types of surgical intervention – stenting or bypass surgery.

Aim. To describe and explain the differences in depression levels in patients with different forms of cardiovascular disease who have undergone stenting and bypass surgery.

Materials and methods. The study included 123 patients of both sexes (34–85 years old). The patients were divided into 3 groups: group 1 – 26/123 (21.1%) patients with HIHD who underwent bypass grafting; group 2 – 45/123 (36.6%) patients with HIHD who underwent stenting; group 3 – 52/123 (42.3%) patients with ACS who underwent stenting. The average age of the patients was 61 years $\pm$ 6 years. The severity of depression in patients was assessed using the Zung Self-Rating Depression Scale. ANOVA analysis of variance ($p < 0,05$) was used to compare the mean values of quantitative data.

Results. In Group 1, according to the Zung Depression Self-Rating Scale, the average depression score was 35.5 points; in Group 2, the average depression score was 39.3 points; in Group 3, the average depression score was 42.1 points. There was a statistically significant difference in the severity of the average depression scores between Groups 1 and 3 according to the Scheffe method ($p < 0,05$).

Conclusion. Patients with ACS who underwent stenting are characterized by a greater tendency to develop depressive disorder than patients with HIHD who underwent bypass. The obtained result indicates greater anxiety in patients with ACS, most probably, due to the unexpected manifestation of symptoms of the disease and an emergency decision to perform surgery.

Keywords: cardiovascular diseases, acute coronary syndrome, coronary heart disease, depression

Acknowledgements: The work was performed within the framework of the scientific research by the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia under the government assignment of the Ministry of Health of Russia on the development of an expert AI system for personalized diagnosis, management of cognitive impairments and prediction of chronic coronary artery disease outcomes depending on the presence of anaemic syndrome (Id. number in the integrated national information system for recording the results of research and development works (EGISU NIOKRT) 124020600005-4, Research Theme Project (PTNI) No.1023022700025-8 of February 6, 2024).

For citation: Raskaliev RA, Kalyuta TYu, Andriyanova EA, Fedonnikov AS. Differences in depression levels in patients who underwent coronary artery bypass grafting and stenting. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):215–222. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-496>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстата), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одну из лидирующих позиций по распространенности среди других хронических заболеваний [1]. Смертность от ССЗ стоит на первом месте среди других заболеваний в России [2]. Заболеваемость ССЗ в 2023 г. составила 28063,2 на 100 тыс. человек [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), глобальная смертность от болезней сердечно-сосудистой системы составляет 17,9 млн человек ежегодно (около 31% от всех смертей в мире), в России от ССЗ погибает ежегодно около 1 млн человек [1]. Среди ССЗ лидирующую позицию по распространенности занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), на ее долю приходится около половины смертей от ССЗ. Около 7,4 млн человек умирают от ИБС ежегодно [1]. По некоторым данным, наличие артериальной гипертензии, сопровождающей ИБС, повышает риск смертности больных до 70% [4].

Наличие ССЗ увеличивает риск развития психопатологических симптомов, когнитивных и эмоциональных нарушений почти в 3 раза по сравнению с их встречаемостью у условно здорового населения [5]. Распространенность аффективных расстройств у больных ССЗ достигает, по данным литературы, 40% [6]. Психические нарушения у лиц с ССЗ могут приводить к суицидальному поведению, сопровождаясь вначале паническими атаками [4, 7]. Как правило, психические нарушения, которые встречаются у некоторых больных ССЗ, проявляются на первых порах в форме деструктивного поведения по отношению к собственному здоровью: ведения нездорового образа

жизни (курение, злоупотребление алкоголем, нездоровое питание, гиподинамия), необеспечения себя соответствующим качеством жизни, в том числе образованием и доходом [2, 4, 8, 9]. Негативное влияние гиподинамии на риск возникновения ССЗ доказано многочисленными психологическими исследованиями населения в период пандемии Covid 19. С целью профилактики и лечения неинфекционных заболеваний, в частности ССЗ, в 2018 г. ВОЗ разработала глобальный план действий по повышению уровня физической активности на 2018–2030 гг. [10].

Что касается личностных черт больных ССЗ, то, по данным литературы, у многих из них бывает выражен один из 4 типов отношения к болезни: ипохондрический, неврастенический, сенситивный или дисфорический. Эти типы отношения к болезни характеризуются вспышками гнева и раздражительности, меньшей вовлеченностью в жизнь, «раздражительной слабостью», жалостью к себе и враждебностью [11]. О том, что враждебность, возникающая при определенном типе отношения к болезни и окружающим, негативно влияет на ССЗ, писали K.W. Davidson et al. [12]. Они доказали, что деструктивное оправдание гнева усиливает риск появления ИБС при наблюдении за пациентами в течение 10 лет [12]. В то же время при наличии уже имеющегося заболевания враждебность усиливает нарушение ритма сердца и сказывается на частоте сердечных сокращений [13, 14].

До недавнего времени казалось, что склонность к враждебности у пациентов с ССЗ может определяться типом поведения А – «борьба или бегство», выделенным исследователями М. Фридманом и Р. Розенманом [15]. У мужчин с типом поведения А заболеваемость коронарной

болезнью сердца оказалась в 2 раза больше, чем у мужчин с типом поведения Б – «избегание». Аналогичные данные были получены и среди женщин [1, 14, 16]. На сегодняшний день не принято говорить о влиянии типа А на ССЗ, данная концепция уходит в прошлое. В современной зарубежной психологии публикуются работы о связи ССЗ с поведенческим типом Д (дистрессорным типом). Данный тип поведения у больных характеризуется тревогой, депрессией, истощением жизненной энергии, склонностью подавлять собственные эмоции и поведенческие реакции [1, 17, 18]. Возможно, с личностными чертами больных ССЗ связана часто встречающаяся коморбидность их заболевания с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [19].

На риск возникновения ССЗ влияют гендерно-возрастные особенности пациентов. Так, симптомы ПТСР у женщин более чем в 60% случаев приводят к ССЗ [8]. При этом женщины, как правило, склонны переоценивать свой риск развития рака молочной железы и сильно недооценивать риск возникновения ССЗ [20]. Также T. Rutledge et al. показали, что женщины с низким уровнем тревожности в сочетании с депрессией подвергаются большему риску ССЗ, чем женщины с высоким уровнем тревожности и наличием депрессии [21].

Психологическая реабилитация пациентов с ССЗ должна способствовать принятию больным своего состояния, необходимости длительного лечения и участия в реабилитационных кардиологических мероприятиях. В послеоперационный период не только клинический психолог, но и лечащий врач при осмотре обращает внимание на психическое состояние пациента, т. к. оно напрямую влияет на процесс выздоровления. Психическое состояние пациентов кардиологического отделения может быть как причиной, так и следствием их жизненного истощения (ЖИ), а также приводить к закреплению поведенческих факторов риска ухудшения кардиологического профиля – курения, гиподинамии и употребления алкоголя [22].

Для оценки психического состояния пациентов с ИБС, перенесших в зависимости от патогенеза заболевания хроническую или острую травматизацию, в клинической психологии применяются психодиагностические методики, которые классифицируют на личностные методики, имеющие четко ограниченные условия применения и четко определенную интерпретацию показателей личностного профиля; клинические интервью, представляющие собой структурированные или полуструктурированные беседы, позволяющие глубже понять историю болезни и текущее эмоциональное состояние пациента; нейропсихологические тесты, оценивающие когнитивные функции, такие как память, внимание и исполнительные функции, которые могут быть вызваны психическими расстройствами. Несмотря на глубокий анализ психического состояния пациента при проведении клинического интервью, применение тестов позволяет охватить большее количество диагностируемых пациентов.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) объединяет в себе 2 группы заболеваний: острые формы ИБС (острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда) и хронические формы ИБС (ХИБС). Симптомы ХИБС носят постоянный

характер, тем самым психологически подготавливая пациента к возможным негативным последствиям заболевания и необходимости проведения хирургического вмешательства на коронарных сосудах. ОКС возникает неожиданно и часто приводит к паническим атакам, сопровождающим в дальнейшем депрессивное расстройство. Мы предполагаем, что у пациентов с ОКС, переживших резкое ухудшение состояния здоровья и экстренно готовящихся к операции стентирования, склонность к депрессии будет более выражена, чем у пациентов с ХИБС, готовящихся к плановой операции стентирования или шунтирования. В литературе описаны данные о том, что ПТСР развивается в 12% случаев после ОКС, а, как описано рядом авторов, ПТСР сопровождается прежде всего депрессией [8, 19]. Пациенты с ОКС психологически не подготовлены к травматическим проявлениям болезни.

Цель исследования – описать и объяснить различие уровня депрессии у пациентов с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших операции стентирования и шунтирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретроспективное поперечное сравнительное исследование на базе ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» и санатория «Октябрьское ущелье» г. Саратова. Сбор и анализ полученных данных проводился с января по октябрь 2024 г.

В исследование включены 123 пациента. Средний возраст пациентов составил 61 ± 6 лет. Каждый респондент подписывал информированное согласие об участии в исследовании. Исследование было одобрено Комитетом по этике СГМУ имени В.И. Разумовского (протокол № 2 от 15.09.2023). Нами в качестве диагностического инструмента для сбора данных по показателю депрессии в группах пациентов с ОКС и ХИБС, перенесших стентирование или шунтирование, использовалась шкала самооценки депрессии Цунга (в российской адаптации Т.Н. Балашовой). Опросник валидирован на нескольких языках и ориентирован на регистрацию признаков депрессии. Участники исследования самостоятельно заполняли опросник. Пациенты, некорректно заполнившие опросник (ошибки, отказы, пропуски), были исключены из математического анализа.

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета Jasp 0.18.2.0. Проверка нормальности распределения данных по показателю депрессии в группах сравнения производилась по тесту Колмогорова – Смирнова и критерию Шапиро – Уилка. Для количественных переменных были рассчитаны следующие характеристики: среднее значение (M), среднее квадратичное отклонение (S), ошибка среднего значения (n), доверительный интервал, минимум и максимум. Количественные переменные были проверены на нормальное распределение с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью параметрического метода ANOVA с уровнем значимости 5% ($p < 0,05$). Для множественных апостериорных сравнений использовался метод Шеффе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от имеющегося заболевания и типа перенесенной операции: группа 1 – 26 (21,1%) пациентов с ХИБС, перенесших шунтирование; группа 2 – 45 (36,6%) пациентов с ХИБС, перенесших стентирование; группа 3 – 52 (42,3%) пациента с ОКС, перенесших стентирование. Нормальность распределения по показателю депрессии шкалы Цунга представлена в *табл. 1*, она была подтверждена во всех группах с помощью критериев Колмогорова – Смирнова ($p > 0,05$) и Шапиро – Уилка ($p > 0,05$).

Описательные статистики по показателю депрессии представлены в *табл. 2*. Средние значения выраженности показателя депрессии во всех группах не превышают 50 баллов, а это значит, что в сравниваемых группах у большинства пациентов депрессия отсутствует. В то же время среднее значение выраженности показателя депрессии в группе 3 ($M = 42,1$) больше, чем в группе 1 ($M = 35,5$) и группе 2 ($M = 39,3$).

Для проверки влияния типа перенесенной операции на показатель депрессии у пациентов с ХИБС и ОКС применялся дисперсионный анализ ANOVA. Критерий однородности дисперсий по показателю депрессии

в сравниваемых группах представлен в *табл. 3*. Тест Ливена показывает, что статистически достоверных различий между дисперсиями не обнаружено ($p > 0,05$). Следовательно, допустимо применение ANOVA.

Результаты анализа значимости межгрупповой дисперсии по показателю депрессии представлены в *табл. 4*. Как мы можем видеть, тип перенесенной операции статистически достоверно влияет на выраженность депрессии ($p < 0,05$).

Для анализа того, за счет различий между какими парами групп показатель значимости межгрупповой дисперсии составил 0,037, был применен метод Шеффе. Результаты парных сравнений по методу Шеффе представлены в *табл. 5*. Получено статистически значимое различие между группой 1 и группой 3 ($p = 0,038$).

Результаты проверки однородности дисперсии для сравниваемых выборок представлены в *табл. 6*. Результаты демонстрируют отсутствие статистически достоверных различий дисперсий 1 и 2 ($p = 0,305$), 2 и 3 ($p = 0,521$) выборок, что убеждает в корректности парных сравнений средних значений.

На *рисунке* представлен график средних значений, который визуально позволяет увидеть возрастание среднего значения выраженности депрессии при сравнении групп пациентов.

● **Таблица 1.** Критерии нормального распределения

● **Table 1.** Criteria for normal distribution

Группы сравнения по показателю депрессии	Критерий Колмогорова – Смирнова*			Критерий Шапиро – Уилка		
	Статистика	Ст. св.	Значимость	Статистика	Ст. св.	Значимость
Группа 1	0,107	26	0,200*	0,964	26	0,483
Группа 2	0,137	26	0,200*	0,950	26	0,234
Группа 3	0,133	26	0,200*	0,951	26	0,248

Примечание. * Нижняя граница истинной значимости; * – коррекция значимости Лиллиефорса.

● **Таблица 2.** Описательные статистики

● **Table 2.** Descriptive statistics

Показатель депрессии								
Группы сравнения	n	Среднее	Среднекв. отклонение	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал для среднего значения		Минимум	Максимум
					Нижняя граница	Верхняя граница		
Группа 1	26	35,4615	12,78822	2,50798	30,2963	40,6268	14,00	58,00
Группа 2	45	39,2667	9,74773	1,45311	36,3381	42,1952	22,00	59,00
Группа 3	52	42,0769	10,20927	1,41577	39,2346	44,9192	19,00	66,00
Всего	123	39,6504	10,84691	,97803	37,7143	41,5865	14,00	66,00

● **Таблица 3.** Критерий однородности дисперсий

● **Table 3.** Homogeneity of variances criterion

Показатель депрессии			
Статистика Ливена	Ст. св. 1	Ст. св. 2	Значимость
1,972	2	120	0,144

● **Таблица 4.** Дисперсионный анализ ANOVA

● **Table 4.** Analysis of Variance ANOVA

Показатель депрессии	Сумма квадратов	Ст. св.	Средний квадрат	F	Значимость
Между группами	769,014	2	384,507	3,396	0,037
Внутри групп	13584,954	120	113,208		
Всего	14353,967	122			

- **Таблица 5.** Множественные сравнения по методу Шеффе
 ● **Table 5.** Multiple comparisons using the Scheffe method

Зависимая переменная: показатель депрессии						
Шеффе						
(I) Группы пациентов с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний и типами перенесенных операций	(J) Группы пациентов с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний и типами перенесенных операций	Средняя разность (I-J)	Стандартная ошибка	Значимость	95% доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Группа 1	Группа 2	-3,80513	2,62105	0,352	-10,3017	2,6915
	Группа 3	-6,61538*	2,55563	0,038	-12,9498	-2,810
Группа 2	Группа 1	3,80513	2,62105	0,352	-2,6915	10,3017
	Группа 3	-2,81026	2,16629	0,434	-8,1797	2,5592
Группа 3	Группа 1	6,61538*	2,55563	0,038	0,2810	12,9498
	Группа 2	2,81026	2,16629	0,434	-2,5592	8,1797

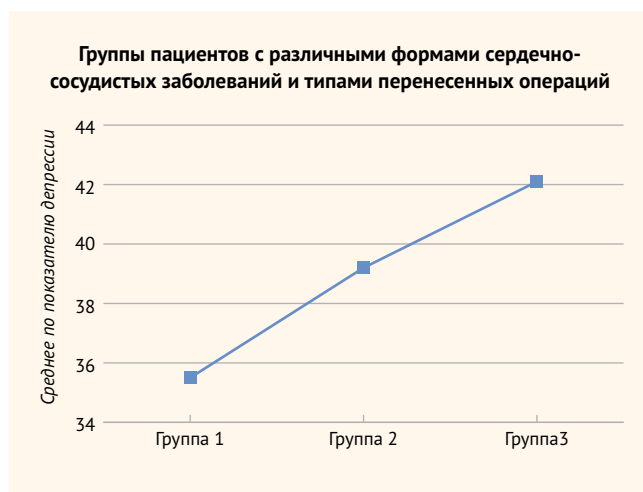
Примечание. * Средняя разность значима на уровне 0,05.

- **Таблица 6.** Проверка однородности дисперсий для сравниваемых выборок
 ● **Table 6.** Testing the homogeneity of variances for compared samples

Показатель депрессии			
Шеффе ^{a,b}			
Группы пациентов с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний и типами перенесенных операций	N	Подмножество для альфа = 0,05	
		1	2
Группа 1	26	35,4615	
Группа 2	45	39,2667	39,2667
Группа 3	52		42,0769
Значимость		0,305	0,521

Примечание. Выводятся средние для групп в однородных подвыборках; ^a – использует размер образца гармонического среднего = 37,540; ^b – неодинаковые размеры групп. Используется среднее гармоническое размеров групп. Уровни ошибки типа I не гарантированы.

- **Рисунок.** График средних значений
 ● **Figure.** Average Values Graph



ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о результатах оценки показателя депрессии в трех рассматриваемых группах характеризуются нормальным распределением и однородной дисперсией.

По данным европейских рекомендаций, депрессия и тревога наравне с психосоциальными стрессорами выделяются как факторы риска развития ССЗ и неблагоприятного их течения. Распространенность депрессий и тревожных расстройств у кардиологических больных достигает около 50% [4–6, 8, 23]. Депрессивные расстройства снижают приверженность лечению, а также ухудшают течение реабилитации у кардиологических больных [2]. По данным крупномасштабного исследования INTERHEART, стресс, сопровождающий депрессию, повышает риск развития ОКС [8]. Результаты того же межконтинентального исследования INTERHEART показали, что на 90% риск развития острой сердечно-сосудистой патологии обусловлен 9 связанными факторами риска, на третьем месте из которых находятся депрессия / стресс. Причиной депрессии и тревоги при ССЗ может служить ЖИ, являющееся хронической реакцией на стресс в те жизненные периоды, когда уже нет текущего негативного воздействия стрессоров [22]. ЖИ проявляется в быстрой утомляемости, хронической деморализации и раздражительности [24].

Если говорить о половых различиях, то частота встречаемости депрессивных расстройств у женщин превышает частоту их встречаемости у мужчин, что, по данным литературы, может быть связано с желанием женщин обеспечить как стабильность в семье, так и стабильность на рабочем месте [25]. При ИБС кроме депрессии и тревожных расстройств у больных часто встречаются случаи когнитивных нарушений [26].

Учитывая то, что в нашей выборке большинство пациентов относились к предпензионному возрастному периоду, отсутствие у них депрессии говорит о ведении здорового образа жизни, в противном случае вредные привычки вели бы к ухудшению состояния здоровья или

смертности при ИБС и ОКС, также отсутствие депрессии может быть связано с достаточной мобильностью пациентов исследуемой возрастной группы [27, 28]. Нормативные значения по показателю депрессии в сравниваемых группах могут свидетельствовать об учете врачами факторов риска возникновения депрессивного расстройства после прохождения пациентами с ОКС и ХИБС операций шунтирования и стентирования.

При анализе исследований последних лет можно выделить несколько основных психосоциальных факторов риска, имеющих то или иное отношение к депрессии, повышающей риск ССЗ: враждебность, цинизм, тревога, социальная изоляция, хронический и острый стресс [6, 16]. Сам стресс, по данным исследования INTERHEART, связан с трудностями на работе, финансами, домашним хозяйством и другими жизненными событиями [29]. Исходя из исследовательских данных F.H. Gabbay et al., стресс является «предиктором ишемии миокарда при недостаточности кровообращения» [30]. Если больные ССЗ заняты на работе, предполагающей интенсивный тяжелый труд, у них формируется определенный вегетативный статус, характеризующийся психовегетативной дисфункцией [31]. Кардиоваскулярная (психовегетативная) дисфункция формируется вследствие кардионевроза, обусловленного тяжелой жизненной ситуацией [32].

При изучении влияния стресса на ССЗ важно принимать во внимание интерпретацию самим больным произошедших с ним событий [33]. Стоит отметить, что оптимизм в отношении течения заболевания может благотворно сказываться на выздоровлении. По данным норвежских исследователей, чувство юмора и оптимизм положительно связаны с продолжительностью жизни и низким риском смертности от ССЗ [34]. Сам оптимизм не может возникать вне связи с социальной обстановкой, в которой находится больной. Именно поэтому многие исследователи связывают ситуацию жизненного пути (социализации человека, наличия семейных отношений) с развитием ССЗ [27].

Результаты анализа значимости межгрупповой дисперсии по показателю депрессии в группах пациентов с ХИБС, перенесших стентирование; пациентов с ОКС, перенесших стентирование; пациентов с ХИБС, перенесших шунтирование, показали, что тип перенесенной операции статистически достоверно влияет на выраженность показателя депрессии ($p = 0,037$). Стентирование при ОКС

вызывает большую тенденцию к возникновению депрессивного расстройства, чем шунтирование при ХИБС. Мы предполагаем, что выявленная тенденция связана с неожиданностью возникновения ОКС и неподготовленностью пациента к проведению экстренной операции. В то же время есть основания считать, что для лиц с ОКС характерна личностная тревожность, усиливающая тенденцию к депрессии.

Ограничениями нашего исследования можно считать малые выборки сравниваемых групп без учета социально-демографических характеристик и длительности заболеваний и отсутствие группы контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие широкого разнообразия диагностических методов для оценки выраженности депрессии у больных с ХИБС и ОКС, практический опыт их применения может быть ограничен условиями проведения исследования и сроками диагностики большого количества пациентов кардиологической клиники. Для сравнения выраженности депрессии в группах пациентов с различными формами ССЗ и перенесенными типами операций мы использовали Шкалу Цунга. Методика отличается простотой в использовании и интерпретации данных исследования. Сравнение 3 групп респондентов в выраженности депрессии показало, что пациенты с ОКС, перенесшие стентирование, отличаются большей тенденцией к возникновению депрессивного расстройства, чем пациенты с ХИБС, перенесшие шунтирование. Мы предполагаем, что полученный результат может быть связан с неожиданностью возникновения обострения течения ИБС при ОКС и, как следствие, неподготовленностью пациента к проведению экстренной операции. Стоит заметить, что выраженность средних значений по показателю депрессии у пациентов с ХИБС, перенесших стентирование, статистически достоверно не отличается от выраженности средних значений депрессии в 2 других рассматриваемых группах пациентов, а это может говорить о том, что не сама операция, а течение заболевания выступает главным стрессогенным фактором, определяющим риск возникновения депрессивного расстройства.



Поступила / Received 03.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 24.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Список литературы / References

- Чермнянин СВ, Кузина РХ, Рознова ИА. Поведенческие аномалии как этиопатогенетический фактор формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2019;38(3):117–120. Режим доступа: <https://elibrary.ru/cggrbn>. Chernyamin SV, Kuzina RK, Roznova IA. Behavioral anomalies as an etio-pathogenetic factor in the formation of diseases of the cardiovascular system. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(3):117–120. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/cggrbn>.
- Пушкарев ГС, Мацкеплишвили СТ. Психосоциальные факторы риска в кардиологической практике. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021;25(4):30–40. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-4-30-40>. Pushkarev GS, Matskeplishvili ST. Psychosocial risk factors in cardiac practice. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2021;25(4):30–40. (In Russ.) [http://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-4-30-40](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-4-30-40).
- Деев ИА, Кобякова ОС, Стародубов ВИ, Александрова ГА, Голубев НА, Оськов ЮИ и др. *Заболеваемость всего населения России в 2023 году*. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2024. Часть 2. 154 с. Режим доступа: https://niig.su/images/documents/sgm/regions/02_Общая_заболеваемость_всего_населения_России_в_2023_году.pdf.
- Галаяудинов ГС, Жидяевский АГ, Нестерина МК, Андрианов АА. Современные подходы к психотерапевтической реабилитации пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Практическая медицина*. 2024;22(2):26–33. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-2-26-33>. Galyautdinov GS, Zhidyayevskij AG, Nesterina MK, Andrianov AA. Modern approaches to psychotherapeutic rehabilitation of patients with chronic cardiovascular diseases. *Practical Medicine*. 2024;22(2):26–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-2-26-33>.
- Гафаров ВВ, Суханов АВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Депрессия, как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, и когнитивные нарушения у лиц 25–44 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3930. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3930>.

- Gafarov VV, Sukhanov AV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Depression as an independent risk factor for cardiovascular diseases and cognitive impairment in people aged 25–44 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2024;23(5):3930. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3930>.
6. Довженко ТВ, Семиглазова МВ, Краснов ВН, Васюк ЮА. Тревожно-депрессивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Доктор.Ру*. 2010;4(55):39–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mtzbl1>. Dvzhenko TV, Semiglazova MV, Krasnov VN, Vasyuk YuA. Anxiety-depressive disorders in patients with cardiovascular diseases. *Doctor.Ru*. 2010;4(55):39–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mtzbl1>.
 7. Шишкова ВН. Тревога у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современные стратегии выявления и возможности терапии. *Терапевтический архив*. 2023;95(8):710–715. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202207>. Shishkova VN. Anxiety in subjects with cardiovascular disease: Current diagnostic strategies and therapeutic options. A review. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2023;95(8):710–715. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202207>.
 8. Шишкова ВН. Эмоциональные нарушения, связанные со стрессом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет*. 2023;17(21):70–78. <https://doi.org/10.21518/ms2023-322>. Shishkova VN. Stress-related emotional disturbances in patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;21(70):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-322>.
 9. Драпкина ОМ, Федин АИ, Дорофеева ОА, Медведев ВЗ, Карева ЕН, Джиоева ОН и др. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3280. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3280>. Drapkina OM, Fedin AI, Dorofeeva OA, Medvedev VE, Kareva EN, Dzhiyeva ON et al. Influence of psychosocial risk factors on the course and prognosis of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(5):3280. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3280>.
 10. Шелехова ТЮ, Лазарева ИА, Щукина ЕП, Гаврилов ВБ, Попов МС. Риски сердечно-сосудистых заболеваний, связанные с дистанционным форматом обучения в условиях пандемии COVID-19 (обзорная статья). *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;22(51):34–40. Режим доступа: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1753>. Shelekhova TYu, Lazareva IA, Shchukina EP, Gavrilov VB, Popov MS. Cardiovascular risks associated with distance learning in the COVID-19 pandemic (review article). *Human. Sport. Medicine*. 2022;22(51):34–40. (In Russ.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1753>.
 11. Тулитбаева ГФ, Политика ОИ, Сальникова ЕП. Корреляционная структура отношения к болезни и жизнестойкости у лиц с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Живая психология*. 2024;11(2):62–70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/byngat>. Tulitbaeva GF, Politics OI, Salnikova EP. Correlation structure of the attitude to disease and resilience in people with oncological and cardiovascular diseases. *Living Psychology*. 2024;11(2):62–70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/byngat>.
 12. Davidson KW, Mostofsky E. Anger expression and risk of coronary heart disease: evidence from the Nova Scotia Health Survey. *Am Heart J*. 2010;159(2):199–206. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.007>.
 13. Андреева ГФ, Горбунов ВМ. Враждебность, гнев, психоэмоциональные факторы и сердечно-сосудистые заболевания. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(2):191–199. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-09>. Andreeva GF, Gorbunov VM. Hostility, Anger, Psycho-emotional Factors and Cardiovascular Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):191–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-09>.
 14. Березина ТН, Чумакова ЕА. Индивидуально-личностные предпосылки развития сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом возрасте. *Психология и психотехника*. 2019;3(3):45–58. <https://doi.org/10.7256/2454-0722.2019.3.30494>. Berezina TN, Chumakova EA. Individual and personal prerequisites for the development of cardiovascular diseases in old age. *Psychology and Psychotechnics*. 2019;3(3):45–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.7256/2454-0722.2019.3.30494>.
 15. Medawar PB. Type A Behavior and Your Heart. *Hospital Practice*. 1974;9(6):143–148. <https://doi.org/10.1080/21548331.1974.11708033>.
 16. Березина ТН. Психологические факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний на разных этапах жизненного пути. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(1):75–84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/uihbay>. Berezina TN. Psychological Factors in the Development of Cardiovascular Diseases at Different Stages of Life. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2020;11(1):75–84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/uihbay>.
 17. Сумин АН, Щеглова АВ. Концепция типа личности Д – это компонент в формировании персонифицированного подхода или прогностический фактор при лечении сердечно-сосудистых заболеваний? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(9):3996. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3996>. Sumin AN, Shcheglova AV. Is the concept of type D personality a component of personalized medicine or a prognostic factor in the treatment of cardiovascular diseases? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(9):3996. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3996>.
 18. Кинаш ВИ, Воробьев АС, Урванцева ИА, Коваленко ЛВ, Кашталап ВВ. Клиническая значимость психологических особенностей личности у пациентов с ишемической болезнью сердца: фокус на тип личности Д. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;4(45):24–32. <https://doi.org/10.34687/2219-8202JAD.2021.04.0003>. Kinash VI, Vorobiev AS, Urvantseva IA, Kovalenko LV, Kashtalap VV. Clinical significance of psychological features of the personality in patients with ischemic heart disease: Focus on personality type D. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;4(45):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202JAD.2021.04.0003>.
 19. Вельтишев ДЮ. Взаимосвязь посттравматического стрессового расстройства и сердечно-сосудистых заболеваний. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023;33(4):76–80. <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2023.33.4.009>. Veltishchev DYu. Interrelation of posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Sotsialnaya i Klinicheskaya Psikhiatriya*. 2023;33(4):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2023.33.4.009>.
 20. Лилотхия СХ. Гендерно-половое неравенство и сердечно-сосудистые заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5873. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5873>. Liloithia SH. Gender inequality and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5873. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5873>.
 21. Rutledge T, Linke SE, Krantz DS, Johnson BD, Bittner V, Eastwood JA et al. Comorbid depression and anxiety symptoms as predictors of cardiovascular events: results from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Psychosom Med*. 2009;71(9):958–964. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181bd6062>.
 22. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Денисова ДВ, Трипельгорн АН, Гафарова АВ. Ассоциации жизненного истощения и поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста. *Атеросклероз*. 2024;20(2):145–153. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-2-145-153>. Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Denisova DV, Tripelgorn AN, Gafarova AV. Associations of vital exhaustion and behavioral risk factors for cardiovascular diseases in young people. *Atherosclerosis*. 2024;20(2):145–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-2-145-153>.
 23. Лямина НП, Голубев МВ, Зайцев ВП. Интернет-технологии в психологической реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: обзор литературы. *CardioComanika*. 2023;14(3):197–209. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/6da/57zhqzfwOqhlrmB9906Qq7a98zqvIOa7.pdf>. Lyamina NP, Golubev MV, Zaitsev VP. Internet technologies in the psychological rehabilitation of patients with cardiovascular diseases: literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(3):197–209. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/6da/57zhqzfwOqhlrmB9906Qq7a98zqvIOa7.pdf>.
 24. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Каштанова ЕВ, Денисова ДВ, Гагулин ИВ, Полонская ЯВ и др. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: жизненное истощение и его ассоциации с биохимическими маркерами воспаления среди лиц 25–44 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5674. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5674>. Gafarov VV, Gromova EA, Kashtanova EV, Denisova DV, Gagulin IV, Polonskaya YV et al. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: vital exhaustion and its associations with biochemical markers of inflammation among persons 25–44 years old. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5674. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5674>.
 25. Гафаров ВВ, Гагулин ИВ, Гафарова АВ, Панов ДО, Крымов ЭА, Громова ЕА. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (Программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная», НАПН). *Терапевтический архив*. 2020;92(1):15–24. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000249>. Gafarov VV, Gagulin IV, Gafarova AV, Panov DO, Krymov EA, Gromova EA. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: gender differences and 22-year dynamics among the population of Siberia (WHO MONICA-Psychosocial Program, NAPIE). *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(1):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000249>.
 26. Шишкова ВН, Адашева ТВ. Современный взгляд на механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возможность их коррекции. *Нервные болезни*. 2021;2(4):41–47. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12317>. Shishkova VN, Adasheva TV. Current perspectives in the mechanisms of development of cognitive impairment in patients with cardiovascular diseases and opportunities for their improvement. *Nervous Diseases*. 2021;2(4):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12317>.
 27. Чумакова ЕА, Терехина АВ, Голубев ИД, Седых ЮП, Бузанов КЭ. Индивидуально-личностные особенности здоровых пенсионеров и имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания. *Человеческий капитал*. 2019;6(2):257–264. Режим доступа: <https://elibrary.ru/jzqeut>. Chumakova EA, Terekhina AV, Golubev ID, Sedych YuP, Buzanov K. Individual and personal characteristics of healthy pensioners and those with a history of cardiovascular diseases. *Human Capital*. 2019;6(2):257–264. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/jzqeut>.

28. Ильницкий АН, Королева МВ, Шарова АА, Кудашкина ЕВ, Резник АВ, Бородин АВ, Белоусова ОН. Гипомобильность – фактор снижения социализации и качества жизни у пациентов старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;(4):115–126. Режим доступа: <https://elibrary.ru/murfkt>.
Il'nitskiy AN, Koroleva MV, Sharova AA, Kudashkina EV, Reznik AV, Borodulin AV, Belousova ON. Hypomobility is a factor in reducing socialization and quality of life in older patients with cardiovascular diseases. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2019;(4):115–126. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/murfkt>.
29. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Влияние стресса на работе на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний среди населения 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). *Терапевтический архив*. 2019;91(1):13–18. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000022>.
Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, Gagulin IV, Gafarova AV. Effect of stress at work on the risk of cardiovascular diseases among the population of 25–64 years in Russia/Siberia (WHO program "MONICA-psychosocial"). *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(1):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000022>.
30. Gabbay FH, Krantz DS, Kop WJ, Hedges SM, Klein J, Gottdiener JS, Rozanski A. Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: physical and mental activities, anger and smoking. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):585–592. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00510-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00510-2).
31. Малютин НН, Парамонова СВ, Сединина НС. Формирование психо-вегетативного фенотипа работников интенсивного труда. *Вестник «Биомедицина и Социология»*. 2020;5(2):5–10. <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-5-10>.
Malyutina NN, Paramonova SV, Sedinina NS. The formation of the psycho-vegetative phenotype of intensive workers. *Bulletin "Biomedicine & Sociology"*. 2020;5(2):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-5-10>.
32. Бонь ЕИ. Особенности психогенных нарушений сердечно-сосудистой системы. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(3):172–177. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.3.25>.
Bon EI. Peculiarities of psychogenic disorders of the cardiovascular system. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.3.25>.
33. Шаповалова ЭБ, Максимов СА, Индукаева ЕВ, Артамонова ГВ. Ассоциация стресса с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска в популяции (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(9):7–13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-7-13>.
Shapovalova EB, Maksimov SA, Indukaeva EV, Artamonova GV. Association of stress with cardiovascular diseases and risk factors in a population (ESSE-RF in Kemerovo region). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-7-13>.
34. Romundstad S, Svebak S, Holen A, Holmen J. A 15-Year Follow-Up Study of Sense of Humor and Causes of Mortality: The Nord-Trøndelag Health Study. *Psychosom Med*. 2016;78(3):345–353. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000275>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.А. Раскалиев, Т.Ю. Калюта, А.С. Федонников, Е.А. Андриянова
 Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Калюта, А.С. Федонников
 Написание текста – Р.А. Раскалиев, Т.Ю. Калюта
 Сбор и обработка материала – Р.А. Раскалиев, Т.Ю. Калюта
 Обзор литературы – Р.А. Раскалиев, Т.Ю. Калюта
 Анализ материала – Р.А. Раскалиев, Т.Ю. Калюта
 Статистическая обработка – Р.А. Раскалиев
 Редактирование – Р.А. Раскалиев, Т.Ю. Калюта, А.С. Федонников, Е.А. Андриянова
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Федонников, Е.А. Андриянова

Contribution of authors:

Concept of the article – Rustam A. Raskaliev, Tatyana Yu. Kalyuta, Alexander S. Fedonnikov, Elena A. Andriyanova
 Study concept and design – Tatyana Yu. Kalyuta, Alexander S. Fedonnikov
 Text development – Rustam A. Raskaliev, Tatyana Yu. Kalyuta
 Collection and processing of material – Rustam A. Raskaliev, Tatyana Yu. Kalyuta
 Literature review – Rustam A. Raskaliev, Tatyana Yu. Kalyuta
 Material analysis – Rustam A. Raskaliev, Tatyana Yu. Kalyuta
 Statistical processing – Rustam A. Raskaliev
 Editing – Rustam A. Raskaliev, Tatyana Yu. Kalyuta, Alexander S. Fedonnikov, Elena A. Andriyanova
 Approval of the final version of the article – Alexander S. Fedonnikov, Elena A. Andriyanova

Информация об авторах:

Раскалиев Рустам Андреевич, заведующий лабораторией этики и психологии Института общественного здоровья, здравоохранения и гуманитарных проблем медицины, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; rustamrask@mail.ru
Калюта Татьяна Юрьевна, к.м.н., директор научно-образовательного центра клинических и биомедицинских исследований, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; tatianakaluta@yandex.ru
Андриянова Елена Андреевна, д.соц.н., заведующая кафедрой философии, гуманитарных наук и психологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; elena-andriyanova@yandex.ru
Федонников Александр Сергеевич, д.м.н., директор Института общественного здоровья, здравоохранения и гуманитарных проблем медицины, проректор по научной работе, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; fedonnikov@mail.ru

Information about the authors:

Rustam A. Raskaliev, Head of the Laboratory of Ethics and Psychology, Institute of Public Health, Healthcare and Humanitarian Problems of Medicine; Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; rustamrask@mail.ru
Tatyana Yu. Kalyuta, Cand. Sci. (Med.), Director of the Scientific and Educational Center for Clinical and Biomedical Research, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; tatianakaluta@yandex.ru
Elena A. Andriyanova, Dr. Sci. (Soc.), Head of the Department of Philosophy, Humanities and Psychology, Institute of Public Health, Healthcare and Humanitarian Problems of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; elena-andriyanova@yandex.ru
Alexander S. Fedonnikov, Dr. Sci. (Med.), Director of Institute of Public Health, Healthcare and Humanitarian Problems of Medicine, Vice-Rector for Research, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; fedonnikov@mail.ru

Коморбидная соматическая и неврологическая патология при COVID-19 с летальным исходом

О.И. Игнатьева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4058-291X>, ignat-oi@yandex.ru

А.В. Сергачев¹, <https://orcid.org/0000-0002-1629-1071>, nikklar196475@gmail.com

В.Ф. Павелкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9582-9986>, pavelkina@rambler.ru

В.Н. Игнатьев¹, <https://orcid.org/0000-0001-5522-0359>, ignat-vn@yandex.ru

А.А. Еровиченков², <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>, alexerov1@list.ru

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 117218, Россия, Москва, ул. Кржижановского, д. 29, корп. 5

Резюме

Введение. Несмотря на то что опасность новой коронавирусной инфекции, как может показаться на первый взгляд, исчезла, SARS-CoV-2 оказывает сложное и недостаточно изученное воздействие на многие системы органов, включая нервную. Прогрессирование заболевания и неблагоприятный исход COVID-19 обусловлены не только поражением легких, в значительной мере также влияют пожилой возраст, сопутствующая патология – гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др. **Цель.** Изучить структуру смертности при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной дельта-штаммом коронавируса SARS-CoV-2, с учетом характера сопутствующей соматической и неврологической патологии, степени коморбидности, фатальных осложнений, возраста и пола.

Материалы и методы. Проведен постмортальный анализ медицинских карт 209 пациентов с COVID-19 с коморбидной соматической и неврологической патологией, получавших стационарное лечение в ковидных госпиталях республики Мордовия в 2021 г. Анализировали степень тяжести основного заболевания, сопутствующей терапевтической и неврологической патологии, коморбидности. Оценивали совпадение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов, фатальные осложнения. Представленные данные позволили выявить основные факторы неблагоприятного исхода.

Результаты и обсуждение. При неблагоприятном исходе заболевания сопутствующая патология представлена гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, хронической ишемией мозга. У женщин чаще отмечались случаи сахарного диабета и атеросклероза, у мужчин – гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности.

Выводы. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, ассоциированная с дельта-штаммом вируса SARS-CoV-2, характеризуется тяжелым и крайне тяжелым течением у пожилых пациентов с коморбидной соматической и неврологической патологией.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, соматическая и неврологическая патология, коморбидность, структура смертности

Для цитирования: Игнатьева ОИ, Сергачев АВ, Павелкина ВФ, Игнатьев ВН, Еровиченков АА. Коморбидная соматическая и неврологическая патология при COVID-19 с летальным исходом. *Медицинский совет.* 2024;18(23):223–229. <https://doi.org/10.21518/ms2024-502>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Somatic and neurological comorbidities in COVID-19 with fatal outcome

Olga I. Ignatieva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4058-291X>, ignat-oi@yandex.ru

Andrey V. Sergachev¹, <https://orcid.org/0000-0002-1629-1071>, nikklar196475@gmail.com

Vera F. Pavelkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9582-9986>, pavelkina@rambler.ru

Vladimir N. Ignatiev¹, <https://orcid.org/0000-0001-5522-0359>, ignat-vn@yandex.ru

Alexander A. Erovichenkov², <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>, alexerov1@list.ru

¹ National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia

² Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 29, Bldg. 5, Krzhizhanovsky St., Moscow, 117218, Russia

Abstract

Introduction. Although the risk of emerging coronavirus infection may seem to have disappeared at first glance, SARS-CoV-2 has complex and poorly understood effects on many organ systems, including the nervous system. Disease progression and unfavorable outcome COVID-19 are not only due to lung damage, elderly age, concomitant pathology: hypertension, diabetes mellitus, etc. have a significant impact.

Aim. To study the structure of mortality in a new coronavirus infection COVID-19, caused by delta strain of coronavirus SARS-CoV-2, taking into account the nature of concomitant therapeutic and neurological pathology, the degree of comorbidity, fatal complications, and sex and age characteristics.

Materials and methods. A postmortem analysis of pathological and anatomical conclusions of 209 patients with COVID-19 with comorbid somatic and neurological pathology who received inpatient treatment in covid hospitals of the Republic of Mordovia in 2021 was performed. The severity of the underlying disease, concomitant therapeutic and neurological pathology, and comorbidity were analysed. The coincidence of the final clinical and pathological diagnoses, fatal complications were assessed. The presented data allowed to identify the main factors of unfavourable outcome.

Results and discussion. In unfavourable outcome of the disease, concomitant pathology is represented by hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, chronic cerebral ischemia. In women, cases of diabetes mellitus and atherosclerosis were more frequent, in men – hypertension and chronic heart failure.

Conclusions. New coronavirus COVID-19 infection associated with delta strain of SARS-COV-2 virus is characterised by severe and extremely severe course in elderly patients with comorbid somatic and neurological pathology.

Keywords: COVID-19 coronavirus infection, somatic and neurological pathology, comorbidity, mortality structure

For citation: Ignatieva OI, Sergachev AV, Pavelkina VF, Ignatiev VN, Eroichenkov AA. Somatic and neurological comorbidities in COVID-19 with fatal outcome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):223–229. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-502>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Генеральный директор ВОЗ Тедрос Гебрейесус объявил о завершении режима чрезвычайной ситуации по COVID-19 в мире 5 мая 2023 г. Число умерших от коронавирусной инфекции за время пандемии составило 6,9 млн человек, по неофициальным данным – около 20 млн¹. С появлением дельта-штамма коронавируса риск летального исхода у пациентов с COVID-19 увеличился свыше чем на 100%. Штамм дельта SARS-CoV-2 в России был впервые зафиксирован в апреле 2021 г., оставаясь доминирующим до конца 2022 г. Для этого возбудителя новой коронавирусной инфекции характерен повышенный уровень смертности². Тяжелое течение заболевания наблюдалось примерно у 15% пациентов, которое сопровождается поражением легких (пневмонией) с дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Приблизительно в 5% случаев прогрессирование заболевания достигало критической глубины из-за поражения не только легких, но и других органов с развитием их функциональной недостаточности (синдрома полиорганной недостаточности – СПОН) и крайне высоким риском смерти (около 50%) [1]. На неблагоприятный исход заболевания в значительной мере влияют пожилой возраст и коморбидные заболевания, такие как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек, цереброваскулярная болезнь и др., что подтверждено в многочисленных масштабных международных и российских исследованиях [2–5].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 повысила риск неблагоприятного исхода за счет потенцирования системного повреждающего действия вирусного агента, декомпенсации хронической терапевтической патологии

и развития острых осложнений [6, 7]. Усиливают неблагоприятные эффекты сочетание неврологической патологии и соматических заболеваний. Неврологические нарушения возникают примерно у 36,4% пациентов с COVID-19: у пациентов с COVID-19-ассоциированным инсультом выявлены факторы риска (артериальная гипертония, сахарный диабет, гиперлипидемия, стенозы сонных артерий, хроническая почечная недостаточность). Клинические проявления могут усугубляться наличием гипоксии, гипотермии, кардиомиопатии с нарушением ритма, что, в свою очередь, усиливает гипоперфузию мозга [8–11].

Механизмы патологических процессов при тяжелом течении инфекции до сих пор вызывают массу споров, но на данный момент доказано, что эндотелиальная дисфункция при COVID-19 лежит в основе системного воспаления и повреждения микроциркуляторного русла. Развитие тромботических событий является одним из наиболее грозных осложнений, которое, в свою очередь, приводит к нарастанию дыхательной недостаточности за счет усиления тканевой гипоксии, декомпенсации сопутствующей патологии, а в дальнейшем – и к летальному исходу [12, 13]. Необходимо помнить, что у пожилых людей, наиболее чувствительных к коронавирусной инфекции, во многих случаях эндотелиальная функция нарушена и без дополнительных вирусных влияний [9].

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы позволяет говорить о более частом проявлении неврологической симптоматики у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в сравнении с легкой и средней формой заболевания. При этом наиболее частым неврологическим проявлением тяжелой формы новой коронавирусной инфекции являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и спутанное сознание [9, 13, 14]. В остром периоде заболевания поражения нервной системы могут быть представлены инфекционно-токсической энцефалопатией, поражением периферической нервной системы, в последующем – развитием синдрома Гийена – Барре и острого

¹ Итоговое заявление о работе пятнадцатого совещания комитета международных медико-санитарных правил (2005 г.) по чрезвычайной ситуации в связи с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19). Режим доступа: <https://www.who.int/>.

² https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=18610&spphrase_id=5380258.

рассеянного энцефаломиелита, могут усилить нейродегенерацию, способствуя декомпенсации болезни Паркинсона или Альцгеймера [15].

Сопутствующая терапевтическая и неврологическая патология у пациентов с COVID-19 ухудшает прогноз заболевания. Исследование структуры смертности данной категории больных позволит выделить факторы риска тяжелого течения, что и побудило к проведению данного исследования. **Целью** настоящего исследования стало изучение структуры смертности при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной дельта-штаммом коронавируса SARS-CoV-2, с учетом характера сопутствующей терапевтической и неврологической патологии, степени коморбидности, фатальных осложнений, возраста и пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен постмортальный анализ медицинских карт 209 пациентов с COVID-19 (лабораторно подтвержденный методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при жизни или постмортально) с коморбидной соматической и неврологической патологией, получавших стационарное лечение в ковидных госпиталях республики Мордовия в 2021 г. В выборку вошли 96 мужчин (46%) в возрасте от 24 до 85 лет и 113 женщин (54%) от 48 до 98 лет. Средний возраст в группе составил $70,8 \pm 5,5$ года, у мужчин – $69,5 \pm 3,8$ года, у женщин – $72,4 \pm 4,3$ года. Анализировали степень тяжести заболевания (легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение) на основании клинических и лабораторных признаков дыхательной недостаточности, объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ): КТ-1 (поражение < 25%), КТ-2 (25–50%), КТ-3 (51–75%), КТ-4 (>75%) при COVID-19-ассоциированной пневмонии. Диагноз верифицировали методом ПЦР с определением РНК вируса в мазке из носо- или ротоглотки и аутопсийного материала. Учитывали частоту и степень тяжести сопутствующей терапевтической и неврологической патологии, коморбидности. Все пациенты получали этиотропную, патогенетическую, симптоматическую терапию согласно действующим Временным клиническим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции [14]. По данным результатов патоморфологического исследования умерших пациентов оценивали совпадение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по основному и сопутствующим заболеваниям, фатальным осложнениям.

Статистический анализ полученных в ходе исследования результатов проводился с использованием специализированного приложения Microsoft® Office Excel. Числовые показатели описывали, учитывая частоту того или иного признака, используя статистический метод среднего арифметического значения в выборке. Частотные признаки (число лиц с наличием или отсутствием признака) выражали в абсолютных цифрах и процентах. Достоверность различий оценивалась с помощью параметрических методов для нормально распределенных величин (t-критерий Стьюдента). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные эпидемиологического анамнеза показали, что пациенты имели контакт с больными дома или в лечебных учреждениях во время плановых или экстренных госпитализаций по поводу декомпенсации сопутствующих заболеваний (68% и 32% соответственно). Инкубационный период в среднем составил 7 дней. Ухудшение состояния в виде нарастания одышки и лихорадки наступало к 10–16-му дню заболевания, что служило поводом для госпитализации.

На момент поступления в стационар SARS-CoV-2 лабораторно верифицирован у 133 (64%) больных, из них при проведении патологоанатомического вскрытия РНК вируса была обнаружена в аутопсийном материале легких, трахеобронхиального дерева и/или селезенки в 35 (26%) случаях. Клинически обоснованный диагноз новой коронавирусной инфекции у остальных 76 (36%) пациентов подтвержден методом ПЦР аутопсийного материала.

При оценке степени тяжести заболевания выявлено: легкое течение на момент поступления наблюдалось у 13 пациентов (6%), из них 6 (3%) мужчин и 7 (3%) женщин. За время нахождения в стационаре состояние пациентов ухудшилось за счет прогрессирования поражения легких и сопутствующей патологии настолько, что они перешли в разряд тяжелых или крайне тяжелых. Подобная ситуация отмечена у 38 (18%) больных со среднетяжелым течением, из них мужчины и женщины составили по 19 человек (19% и 17% соответственно). Подавляющее большинство случаев заболевания изначально ассоциированы с неблагоприятным исходом: в 46% (96 больных) и в 30% (62 пациента) наблюдалось тяжелое и крайне тяжелое течение, что в совокупности составило 76% (158 больных) выборки. Среди них отмечено преобладание женщин: 87 (55%) и 71 (45%) соответственно (табл. 1).

Тяжесть течения зачастую была обусловлена развитием COVID-19-ассоциированной пневмонии, клинические проявления которой выявлены в разгаре заболевания у 200 пациентов (96%), при этом у 167 (84%) наблюдалось субтотальное вовлечение легких в патологический процесс. Среди больных преобладали лица пожилого и старческого возраста (старше 65 и 75 лет), число которых составило 162 человека (81%). Объем пораженной легочной ткани в 48% случаев (100 человек) соответствовал КТ-4, в 33% (68 человек) – КТ-3,

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика умерших больных с COVID-19

● **Table 1.** Clinical characteristics of the deceased patients with COVID-19

Показатель	В группе, (n = 209), абс/%	Мужчины, (n = 96), абс/%	Женщины, (n = 113), абс/%
Средний возраст (лет)	70,8 ± 5,5	69,5 ± 3,8	72,4 ± 4,3
Легкое течение	13/6	6/3	7/3
Среднетяжелое	38/18	19/19	19/17
Тяжелое, крайне тяжелое течение	158/76	71/45	87/55
КТ-4 – объем поражения легких	100/48	37/39	63/56*

*Достоверность результатов в группах, разделенных по половому признаку, $p < 0,05$.

у 15% (32 человека) – КТ-2, у 4% (9 человек) – КТ-0. Отмечена достоверная разница ($p < 0,05$) числа мужчин (37) и женщин (63) с КТ-4: 39% и 56% соответственно.

Коморбидность (сочетание двух и более сопутствующих заболеваний) присутствовала в 100% случаев (209 больных). Коморбидная соматическая патология у пациентов в выборке представлена преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой системы: ГБ (73%, 152 человека) и ИБС (55%, 114 человек), осложненными симптомной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) преимущественно 2–3-й стадии у 140 (67%) больных. Констатированы случаи декомпенсированного СД 2-го типа и ожирения 2–3-й степени у 98 (47%) и 69 (33%) пациентов соответственно. Мультифокальное атеросклеротическое поражение сосудов (кардиальное, церебральное) наблюдалось у 87 (42%) человек с преобладанием коронаросклероза у 71 (34%) (табл. 2).

Сопутствующая соматическая патология (рис. 1), в т. ч. коморбидность, в большей степени представлена у женщин, чем у мужчин: ГБ (88% и 55%), ИБС (67% и 40%), ХСН (77% и 55%), СД (55% и 38%), ожирение (47% и 17%), атеросклероз (50% и 32%). У мужчин преобладали ГБ и ХСН (табл. 2).

Неврологическая патология представлена хроническими и острыми формами (табл. 2, рис. 2). Наиболее частым сопутствующим заболеванием являлась хроническая ишемия мозга 2–3-й ст. (ХИМ, энцефалопатия)

● **Таблица 2.** Сопутствующая соматическая и неврологическая патология при COVID-19

● **Table 2.** Concomitant somatic and neurological pathology in COVID-19

Показатель	В группе, (n = 209), абс/%	Мужчины, (n = 96), абс/%	Женщины, (n = 113), абс/%
Сопутствующая соматическая патология			
ГБ	152/73	53/55	99/88*
ИБС	114/55	38/40	76/67*
ХСН	140/67	53/55	87/77*
СД	98/47	36/38	62/55*
Ожирение	69/33	16/17	53/47*
Атеросклероз	87/42	31/32	56/50*
Сопутствующая неврологическая патология			
Хроническая ишемия мозга (ХИМ)	167/80	58/61	109/97*
Диабетическая полинейропатия	62/30	18/19	44/39*
Последствия ОНМК	20/10	8/9	12/11
ОНМК	46/22	25/26	21/19
Смертельные осложнения			
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)	12/6	10/10*	2/2
ОРДС, ОРДС + СПОН, ОРДС + ТЭЛА	52/25	16/17	36/32*
Отек головного мозга	145/69	70/73	75/66

*Достоверность результатов в группах, разделенных по половому признаку, $p < 0,05$.

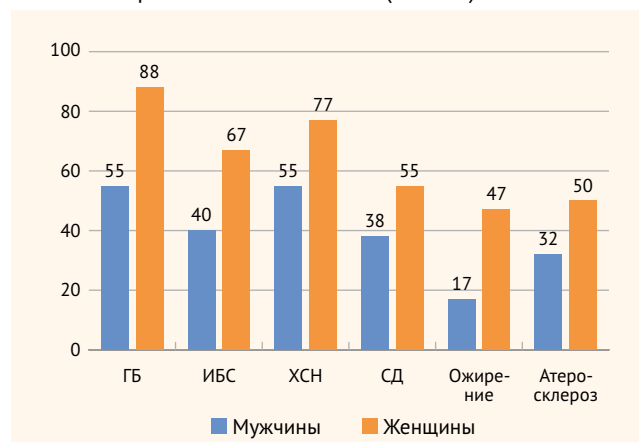
смешанного (гипертонического, атеросклеротического, диабетического) генеза, которая наблюдалась у 167 (80%) пациентов, редким – болезнь Паркинсона – 7 (3%) случаев. Усугубляли клинику ХИМ последствия перенесенного ОНМК в 10% случаев (20 пациентов). У больных с СД энцефалопатия в сочетании с полинейропатией отмечена у 62 (30%) больных. Коморбидная хроническая неврологическая и соматическая патология присутствовала преимущественно ($p < 0,05$) у женщин: ХИМ (97% и 61%), на втором месте – диабетическая полинейропатия (39% и 19%).

COVID-19-ассоциированный инсульт разных типов и подтипов встречался у 46 (22%) пациентов без достоверных гендерных различий: ишемический инсульт – 38 (80%) случаев, среди них преобладает атеротромботический подтип (20, 53%), кардиоэмболический (11, 29%), криптогенный (6, 16%), лакунарный (1, 2%). Недифференцированный тип представлен у 6 больных (12%), геморрагический – у 4 (8%).

Проведен анализ основных причин смерти больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной штаммом дельта вируса SARS-CoV-2, с коморбидной соматической и неврологической патологией (табл. 2).

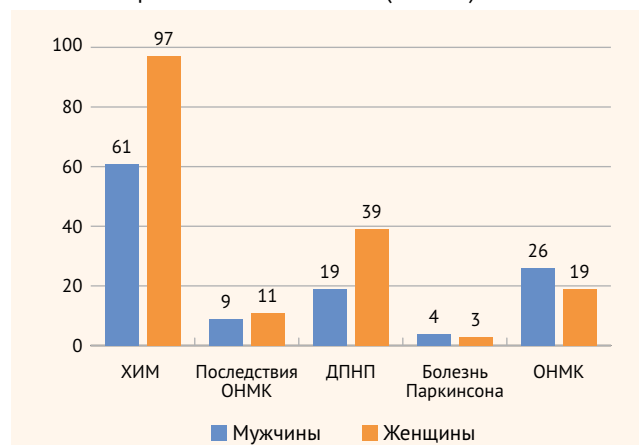
● **Рисунок 1.** Частота сопутствующей соматической патологии у умерших больных с COVID-19 (n = 209)

● **Figure 1.** Frequency of concomitant somatic pathology in deceased patients with COVID-19 (n = 209)



● **Рисунок 2.** Частота сопутствующей неврологической патологии у умерших больных с COVID-19 (n = 209)

● **Figure 2.** Frequency of concomitant neurologic pathology in deceased patients with COVID-19 (n = 209)



Острый респираторный дистресс-синдром изолированно или в сочетании со СПОН или ТЭЛА наблюдался в 25% – у 52 больных, причем в 2,2 раза чаще у женщин ($p < 0,05$), чем у мужчин, – 36 (32%) и 16 (17%) соответственно. ОРДС сочетался с синдромом полиорганной недостаточности у 38 пациентов (18%) и с ТЭЛА – у 14 (7%). В 6% случаев (12 больных) причиной смерти была ТЭЛА, в 5 раз чаще у мужчин ($p < 0,05$). Одинаково частым смертельным осложнением у мужчин и женщин стал отек мозга с мозговой декомпенсацией, в т. ч. на фоне ОНМК, – 145 случаев, что составило 69%, по 73% и 66% соответственно. Случаев расхождения заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов не выявлено.

В нашем исследовании в процессе лабораторной диагностики SARS-CoV-2 при поступлении выявлено большое количество (36%) отрицательных результатов в мазках со слизистой носо- и ротоглотки, которое возможно за счет персистирования вируса преимущественно в нижние дыхательные пути при длительном течении заболевания. При признаках поражения нижних дыхательных путей в случае получения отрицательного результата в мазках со слизистой носо- и ротоглотки дополнительно исследуются мокрота (при наличии) или промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии [14]. Отсутствие положительных результатов ПЦР при гистологическом исследовании у части пациентов может свидетельствовать об элиминации вируса. Неблагоприятный исход в этом случае спровоцирован нарастающей дыхательной недостаточностью на фоне обширного поражения легких и декомпенсацией сопутствующей патологии.

Сопутствующая соматическая и неврологическая патология представлена высоким уровнем коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний и ХИМ, в первую очередь у женщин. По данным российских исследований, высокая коморбидность у женщин пожилого возраста объясняется метаболическими факторами. Первостепенное значение в данном патологическом процессе играет гормональный статус, определяющий кратное увеличение распространенности метаболических нарушений, особенно в перименопаузальный период [15, 16]. Доказано, что обмен липидов и глюкозы модулируется такими половыми гормонами, как эстрогены и тестостерон. Стоит отметить, что недостаток первых и относительное повышение уровня вторых способствует развитию проатерогенного липидного профиля и повышает резистентность инсулина к глюкозе, что напрямую ведет к метаболическому синдрому и дальнейшему прогрессированию [17–19]. Поражение микроциркуляторного русла при ГБ, церебральном атеросклерозе и СД не является специфическим, следовательно, наличие ХИМ при новой коронавирусной инфекции выступает как сопутствующий повреждающий фактор [6, 20, 21]. Согласно проведенным исследованиям, энцефалопатия в сочетании с COVID-19 наиболее часто встречается у пожилых пациентов со значительной коморбидностью и потребностью в интенсивной терапии. Такое сочетание повышает риск внутрибольничной смертности в несколько раз [9, 10].

Говоря о причинах развития ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции, стоит отметить, что фактором,

предрасполагающим к развитию сосудистых катастроф, является COVID-19-ассоциированная коагулопатия, возникающая вследствие синдрома системной воспалительной реакции, которая усугубляет эндотелиальную дисфункцию и создает прокоагулянтный профиль плазменного звена гемостаза. К вышесказанному стоит добавить резистентность данных состояний, поскольку даже введение терапевтических и высоких доз гепарина не приводит к значимому эффекту и пациенты остаются в состоянии гиперкоагуляции [22, 23]. Не менее важную роль в повышении коморбидности пациентов с COVID-19 играет атеросклеротическое поражение сосудов, фибрилляция предсердий, применение антикоагулянтов при лечении тяжелых форм коронавирусной инфекции, что в совокупности стоит рассматривать как факторы риска ОНМК [24]. Инсульты сопоставимо часто встречаются как у мужчин, так и у женщин, но с преобладанием ишемического типа у мужчин, геморрагического – у женщин [25, 26]. В процессе нашего исследования ОНМК наблюдались в 23% случаев, значимых половозрастных особенностей острых сосудистых катастроф не выявлено.

Наиболее частым смертельным осложнением у пациентов стал отек головного мозга. По данным литературы, при различных проявлениях ишемии мозга, острой и хронической, возникающие нарушения функции гематоэнцефалического барьера способствуют прохождению значительных объемов жидкости через сосудистый эндотелий в интерстициальные отделы и, как следствие, приводят к выраженному отеку головного мозга [27, 28]. Сочетание новой коронавирусной инфекции COVID-19 и сопутствующих коморбидных заболеваний (ГБ, ИБС, СД, ХСН, ХИМ и др.) является фактором, не только потенциально осложняющим течение COVID-19, но и способствующим развитию неврологических осложнений [29].

ВЫВОДЫ

У больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной штаммом дельта вируса SARS-CoV-2, наблюдается высокая частота коморбидных состояний, которые приводят к тяжелому и крайне тяжелому течению заболевания: ГБ, ИБС, ХСН, ХИМ. Несмотря на легкость течения при поступлении, декомпенсация хронических заболеваний, спровоцированная инфекционным процессом, может приводить к фатальным последствиям. Основной причиной смерти больных с сочетанной неврологической патологией является отек головного мозга с мозговой декомпенсацией. У женщин ведущими факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются пожилой возраст (старше 65 лет), высокая коморбидность по ГБ, ИБС, ХСН, СД, атеросклероз, а также ХИМ. Неблагоприятный прогноз при новой коронавирусной инфекции у мужчин ассоциирован с ГБ, ХСН и ХИМ. Для определения предикторов тяжелого течения при COVID-19 требуется проведение дальнейших исследований.



Поступила / Received 02.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024
Принята в печать / Accepted 25.10.2024

Список литературы / References

- Хирманов ВН. COVID-19 как системное заболевание. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;(1):5–14. <https://doi.org/10.32756/0869-54902021-1-5-15>.
Hirmanov V.N. COVID-19 as a systemic disease. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;(1):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-5-15>.
- Ермохина ЛБ, Берикашвили ЛБ, Ядгаров МЯ, Чаус НИ, Баева АА, Мельникова НС и др. Оценка влияния сердечно-сосудистых заболеваний их медикаментозной терапии на летальность пациентов с COVID-19, получавших лечение в отделении реанимации. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(1):36–43. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202201136>.
Ermokhina LV, Berikashvili LB, Yadgarov MYa, Chaus NI, Baeva AA, Melnikova NS et al. Impact of cardiovascular diseases and their therapy on mortality of ICU patients with COVID-19. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(1):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202201136>.
- Верткин АЛ, Аскаров АР, Зайратьянц ОВ, Рудницкая МА. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией. *Лечащий врач*. 2022;(7-8):10–13. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.001>.
Vyortkin AL, Askarov AR, Zayrat'yanc OV, Rudnickaya MA. Comorbid diseases and the structure of mortality in patients with a new coronavirus infection. *Lechaschi Vrach*. 2022;(7-8):10–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.001>.
- Шелгунов ВА, Зубко АВ, Кунгурцев ОВ, Запорожченко ВГ. Влияние новой коронавирусной инфекции на развитие хронических неинфекционных заболеваний. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023;(69(3)):5. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-3-5>.
Shelgunov VA, Zubko AV, Kungurcev OV, Zaporozhchenko VG. Effects of a new coronavirus infection on the development of chronic non-communicable diseases. *Social Aspects of Population Health*. 2023;69(3):5. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-3-5>.
- Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control*. 2021;49(2):238–246. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.215>.
- Митковская Н, Григоренко Е, Рузанов Д, Статкевич Т. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность. *Наука и инновации*. 2020;(7):50–60. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2020-7-50-60>.
Mit'kovskaya N, Grigorenko E, Ruzanov D, Statkevich T. COVID-19 coronavirus infection and comorbidity. *Science and Innovations*. 2020;(7):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2020-7-50-60>.
- Ермилов ВВ, Смирнов АВ, Дорофеев НА, Григорьева НВ, Барканова ОН, Барканов ВБ и др. COVID-19 у молодых пациентов с коморбидной патологией на фоне иммуносупрессии (случай из практики). *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;77(1):84–88. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-84-88](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-84-88).
Ermilov VV, Smirnov AV, Dorofeev NA, Grigoreva NV, Barkanova ON, Barkanov VB et al. COVID-19 in young patients with comorbid pathology on the background of immunosuppression (cases report). *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;77(1):84–88. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-84-88](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-84-88).
- Рахматуллин АР, Кутлубаев МА, Хайруллин АТ. Предикторы больничной летальности среди пациентов с инсультом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(2):16–21. <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.2>.
Rahmatullin AR, Kutlubaev MA, Hajrullin AT. Predictors of In-Hospital Mortality Among Patients with COVID-19 Related Stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.2>.
- Аникина НЮ, Грибанов АВ, Тарасова АВ, Ярошенко ЮА. Неврологические нарушения у человека ассоциируемые с COVID-19. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(3). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30800>.
Anikina NYu, Gribanov AV, Tarasova AV, Yaroshenko YuA. Neurological and human neurological disorders associated with COVID-19. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(3). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30800>.
- Игнатьева ОИ, Алексеева ОА, Максимикина АА, Толибов ДБ, Игнатьев ВН. Инсулт как клиническая форма в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19 с летальным исходом. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32211>.
Ignateva OI, Alekseeva OA, Maksimkina AA, Tolibov DB, Ignat'ev VN. Stroke as a clinical form in the structure of central nervous system lesions in COVID-19 with fatal outcome. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32211>.
- Новикова ЛБ, Акопян АП, Шарапова КМ, Латыпова РФ. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):317–326. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326>.
Novikova LB, Akopian AP, Sharapova KM, Latypova RF. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2020;26(3):317–326. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326>.
- Лебедева АА, Куликов АН, Ковальчук ЮП, Кадинская МИ, Гинзбург АМ, Власов ТД. Эндотелиальная дисфункция и тромботические события у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2021;28(4):38–47. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47>.
Lebedeva AA, Kulikov AN, Kovalchuk IP, Kadinskaya MI, Ginzburg AM, Vlasov TD. Endothelial dysfunction and thrombotic events in patients with severe novel coronavirus infection COVID-19. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2021;28(4):38–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47>.
- Прохорова МВ, Яковлев АИ, Вознюк ИА, Морозова ЕМ, Гоголева ЕА, Пивоварова ЛП. Воспаление и эндотелиотоксичность: патогенетические грани поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(3):15–24. <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.2>.
Prokhorova MV, Yakovlev AI, Voznyuk IA, Morozova EM, Gogoleva EA, Pivovarov LP. Inflammation and endothelial toxicity: pathogenetic aspects of central nervous system damage due to novel coronavirus disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(3):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.2>.
- Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2112131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>.
- Теплеева АР. Неврологические проявления COVID-19. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2021;(3):69–73. <https://doi.org/10.17513/srms.1193>.
Tepreeva AR. Neurological manifestations of COVID-19. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2021;(3):69–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/srms.1193>.
- Авдеев СН, Адамян ЛБ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf.
- Барбараш ОЛ, Жидкова ИИ, Шибанова ИА, Иванов СВ, Сумин АН, Самородская ИВ. Гендерные и возрастные особенности коморбидной патологии у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(5):14–22. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-5-14-22>.
Barbarash OL, Zhidkova II, Shibanova IA, Ivanov SV, Sumin AN, Samorodskaya IV. Gender and age characteristics of comorbid pathology in patients undergone coronary bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2019;(5):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-5-14-22>.
- Курушина ОВ, Барулин АЕ, Черноволенко ЕП. Нейротрофическая терапия коморбидных больных с цереброваскулярной патологией и сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):112–119. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081112>.
Kurushina OV, Barulin AE, Chernovolenco EP. Neurotrophic therapy in the treatment of a comorbid patient with cerebrovascular pathology and diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(8):112–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081112>.
- Agrawal H, Das N, Nathani S, Saha S, Saini S, Kakar SS, Roy P. An Assessment on Impact of COVID-19 Infection in a Gender Specific Manner. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(1):94–112. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10048-z>.
- Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833–1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>.
- Yin T, Li Y, Ying Y, Luo Z. Prevalence of comorbidity in Chinese patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of risk factors. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05915-0>.
- Di Pietro M, Dono F, Sensi SL. Are corticosteroids useful in the treatment of brain edema associated with venous cerebral thrombosis (CVT) in patients with COVID-19 vaccine-related CVT? A controversial topic. *Neural Sci*. 2022;43(11):6187–6188. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06338-8>.
- Hingorani KS, Bhadola S, Cervantes-Arslanian AM. COVID-19 and the brain. *Curr Cardiol Med*. 2022;32(6):323–330. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.04.004>.

24. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>.
25. Vattoth S, Abdelhady M, Alsoub H, Own A, Elsotouhy A. Critical illness-associated cerebral microbleeds in COVID-19. *Neuroradiol J*. 2020;33(5):374–376. <https://doi.org/10.1177/1971400920939229>.
26. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov Y, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
27. Chen S, Shao L, Ma L. Cerebral Edema Formation After Stroke: Emphasis on Blood-Brain Barrier and the Lymphatic Drainage System of the Brain. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:716825. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.716825>.
28. Dai X, Cao X, Jiang Q, Wu B, Lou T, Shao Y et al. Neurological complications of COVID-19. *QJM*. 2023;116(3):161–180. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac272>.
29. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Бойко АН, Вознюк ИА, Лащ НЮ, Сиверцева СА и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>.
Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, Voznyuk IA, Latsh NYu, Sivertseva SA et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – О.И. Игнатьева, В.Н. Игнатьев
 Написание текста – О.И. Игнатьева, В.Ф. Павелкина
 Сбор и обработка материала – О.И. Игнатьева, А.В. Сергачев
 Обзор литературы – О.И. Игнатьева, А.В. Сергачев, А.А. Еровиченков
 Редактирование – В.Ф. Павелкина, В.Н. Игнатьев, А.А. Еровиченков

Contribution of authors:

Study concept and design – Olga I. Ignatieva, Vladimir N. Ignatiev
 Text development – Olga I. Ignatieva, Vera F. Pavelkina
 Collection and processing of material – Olga I. Ignatieva, Andrey V. Sergachev
 Literature review – Olga I. Ignatieva, Andrey V. Sergachev, Alexander A. Erovichenkov
 Editing – Vera F. Pavelkina, Vladimir N. Ignatiev, Alexander A. Erovichenkov

Информация об авторах:

Игнатьева Ольга Ивановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии, наркологии и неврологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ignat-oi@yandex.ru
Сергачев Андрей Валерьевич, ординатор кафедры психиатрии, наркологии и неврологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; nikklar196475@gmail.com

Павелкина Вера Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; pavelkina@rambler.ru

Игнатьев Владимир Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ignat-vn@yandex.ru

Еровиченков Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 117218, Россия, Москва, ул. Кржижановского, д. 29, корп. 5; alexerov1@list.ru

Information about the authors:

Olga I. Ignatieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Neurology, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; ignat-oi@yandex.ru

Andrey V. Sergachev, Resident of the Department of Psychiatry, Narcology and Neurology, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; nikklar196475@gmail.com

Vera F. Pavelkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with courses in Epidemiology, Phthisiology, Dermatovenereology, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; pavelkina@rambler.ru

Vladimir N. Ignatiev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases with courses in Epidemiology, Phthisiology, Dermatovenereology, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; ignat-vn@yandex.ru

Alexander A. Erovichenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 29, Bldg. 5, Krzhizhanovskiy St., Moscow, 117218, Russia; alexerov1@list.ru

Оценка экологических рисков здоровью студентов методом анкетирования

В.В. Оноприев¹, <https://orcid.org/0000-0002-6676-5247>, onoprievvv@ksma.ru

Е.В. Болотова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

А.В. Дудникова², <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Л.В. Батракова², <https://orcid.org/0000-0002-3688-6064>, batrakovav@ksma.ru

А.Г. Абраменко², <https://orcid.org/0009-0003-6856-3061>, 326142@gmail.com

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Клиника Кубанского государственного медицинского университета; 350072, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1

Резюме

Введение. Изучение частоты встречаемости множественной химической чувствительности среди молодежи является значимой медико-социальной проблемой. Чувствительность к факторам внешней среды является не только индикатором функциональных расстройств, но и одним из механизмов, отрицательно влияющих на уровень здоровья, формирование заболеваний, качество жизни, снижение работоспособности. Множественная химическая чувствительность (МХЧ) представляет один из широко распространенных вариантов дезадаптации организма к химическим компонентам окружающей среды.

Цель. Оценить экологические риски здоровью студентов методом анкетирования.

Материалы и методы. Анкетирование при помощи опросника QEESI 287 студентов-добровольцев: 95 мужчин (средний возраст $20,2 \pm 1,3$ года) и 192 женщин (средний возраст $20,5 \pm 1,4$ года). Сбор данных осуществлялся при помощи разработанной цифровой платформы «ЭкоМедик». Статистическая обработка проведена с использованием статистической программы MedCalc.

Результаты. Среди 287 человек, прошедших тестирование, у 94 (33,1%) выявлены критерии МХЧ. В группе 135 первокурсников, прошедших обследование, 39 человек (28,8%) соответствовали критериям диагноза МХЧ. Обследование 152 студентов 4-го курса показало, что 55 человек (36,1%) удовлетворяли условиям определения МХЧ. В сравнении с группой студентов 1-го курса с МХЧ у студентов 4-го курса, страдающих МХЧ, выше интенсивность симптомов со стороны дыхательных путей/слизистых оболочек ($p = 0,0016$), со стороны сердца и грудной клетки ($p = 0,001$), желудочно-кишечного тракта ($p = 0,0001$) и когнитивных расстройств ($p = 0,0001$).

Выводы. Распространенность множественной химической непереносимости среди студентов составила 33,1%. Усугубление симптомов МХЧ включает усиление симптомов со стороны дыхательных путей/слизистых оболочек, со стороны сердца/грудной клетки, желудочно-кишечного тракта и когнитивных расстройств.

Ключевые слова: множественная химическая чувствительность, частота встречаемости, окружающая среда, функциональные расстройства, студенты

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научно-инновационного проекта №НИП-20.1/67.

Для цитирования: Оноприев ВВ, Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Батракова ЛВ, Абраменко АГ. Оценка экологических рисков здоровью студентов методом анкетирования. *Медицинский совет.* 2024;18(23):230–236. <https://doi.org/10.21518/ms2024-516>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of ecological risks to the health of students using a questionnaire method

Vladimir V. Onopriev¹, <https://orcid.org/0000-0002-6676-5247>, onoprievvv@ksma.ru

Elena V. Bolotova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova², <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Lubov V. Batrakovav², <https://orcid.org/0000-0002-3688-6064>, batrakovav@ksma.ru

Arina G. Abramenko², <https://orcid.org/0009-0003-6856-3061>, 326142@gmail.com

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Clinic of the Kuban State Medical University; 4/1, Zipovskaya St., Krasnodar, 350072, Russia

Abstract

Introduction. The study of the prevalence of multiple chemical sensitivity (MCS) among young people is a significant medical and social issue. Sensitivity to environmental factors is not only an indicator of functional disorders but also one of the mechanisms negatively affecting health levels, disease development, quality of life, and reduced productivity. Multiple chemical sensitivity (MCS) represents one of the widespread variants of the body's maladaptation to chemical components in the environment.

Aim. To assess environmental risks to students' health through a questionnaire.

Materials and methods. Questionnaire survey using QEESI questionnaire of 287 student volunteers 95 males with a mean age of 20.2 ± 1.3 years and 192 females with a mean age of 20.5 ± 1.4 years. Data collection using the developed digital platform "EcoMedic". Statistical processing was performed using MedCalc statistical programme.

Results. Among all 287 tested individuals, a total of 94 individuals (33.1%) were found to have MHF criteria. In the group of 135 first-year students tested, 39 individuals (28.8%) met the criteria for the diagnosis of MHF. A survey of 152 fourth-year students revealed that 55 (36.1%) met the criteria for the MHF diagnosis. Compared to the group of 1st year students with MHF, 4th year students suffering from MHF had higher intensity of respiratory/mucous membrane symptoms $p = 0.0016$, cardiac and chest symptoms, $p = 0.001$, gastrointestinal symptoms $p = 0.0001$ and cognitive disorders $p = 0.0001$.

Conclusions. The prevalence of multiple chemical intolerance among students was 33.1%. Worsening MCH symptoms include increased respiratory/mucosal, cardiac/thoracic, gastrointestinal, and cognitive symptoms.

Keywords: multiple chemical sensitivity, prevalence, environment, functional disorders, students

Acknowledgement. The research is carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation within the framework of the scientific-innovation project No. NIP-20.1/67.

For citation: Onopriev VV, Bolotova EV, Dudnikova AV, Batrakova LV, Abramenko AG. Assessment of ecological risks to the health of students using a questionnaire method. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(23):230–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-516>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Во время обучения в вузе студенты сталкиваются с влиянием многих патогенных факторов и их состояние здоровья претерпевает негативные изменения. Существенное значение принадлежит таким факторам риска, как артериальная гипертензия, ожирение, несбалансированное питание и низкая физическая активность [1]. Среди студентов также широко распространены функциональные расстройства, в частности, доля функциональных желудочно-кишечных расстройств среди лиц молодого возраста, по данным S. Gallas, составила 54,2%, включая неуточненные функциональные расстройства кишечника, функциональные запоры, синдром раздраженного кишечника и функциональную диспепсию [2]. Исследователи выражают обеспокоенность функциональными неврологическими и эмоциональными расстройствами, особенно развитием тревожности, социальных дисфункций и депрессии, которые наблюдаются у 20% лиц молодого возраста [3].

Чувствительность к факторам внешней среды является не только индикатором функциональных расстройств, но и одним из механизмов, отрицательно влияющим на уровень здоровья, формирование заболеваний, качество жизни, снижение работоспособности. Множественная химическая чувствительность (МХЧ) представляет один из широко распространенных вариантов дезадаптации организма к химическим компонентам окружающей среды [4]. Согласно данным международного многоцентрового исследования, проведенного в США, Австралии, Швеции и Великобритании, средняя распространенность МХЧ составила 19,9% (16,35–25,9%) и выявлена более чем у 61 млн человек [5].

МХЧ у лиц молодого возраста характеризуется неспецифическими симптомами, вызванными воздействием низких доз химических веществ, поражающих различные органы и приводящих к нестабильности сердечно-сосудистой системы, раздражению органов чувств, нарушению биомеханики дыхания, гиперчувствительности

кожи, тревоге и когнитивным нарушениям. Молодые люди с МХЧ часто испытывают ограничения в физической активности, что приводит к нарушениям метаболизма и состава тела, повышенному риску ожирения, нарушению дыхательно-сердечной регуляции и снижению физической работоспособности [6]. Часто у лиц с МХЧ наблюдаются нарушения обонятельных и когнитивных способностей, повышенная гиперчувствительность к запахам и низкое качество жизни [7]. Спектр клинических симптомов МХЧ широкий и включает мигрень, аллергические реакции, проблемы с дыханием, желудочно-кишечные расстройства, мышечные боли, хроническую усталость и бессонницу, вызванные воздействием небольших доз токсикантов, в некоторых случаях сопровождающиеся аффективными реакциями и реакциями, подобными посттравматическому стрессу; часто встречаются такие симптомы, как зуд и ринорея. Недостаточная информированность врачей о МХЧ способствует общественной стигматизации таких больных [8, 9].

Особенности проявления МХЧ у молодежи до настоящего времени не были в фокусе внимания, поскольку исследования в основном были ориентированы на людей средних лет. С учетом повсеместного увеличения загрязнителей в окружающей среде представляется актуальным изучить проблему экологических влияний на здоровье студентов. **Целью** настоящего исследования явилась оценка экологических рисков здоровью студентов методом анкетирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 287 студентов-добровольцев из Кубанского государственного медицинского университета, в т. ч. 95 юношей (средний возраст $20,2 \pm 1,3$ года) и 192 девушки (средний возраст $20,5 \pm 1,4$ года), являющихся студентами 1-го (135 человек, в т. ч. 46 юношей, средний возраст $18,7 \pm 1,1$ года, и 89 девушек, средний возраст $18,6 \pm 1,2$ года)

и 4-го курса (152 человека, в т. ч. 49 юношей, средний возраст $21,8 \pm 1,2$ года, и 103 девушки, средний возраст $21,7 \pm 1,1$ года). Анкетирование участников исследования проведено с помощью опросника QEESI [10] в апреле 2023 г. Опрос проводился с использованием разработанного сайта «ЭкоМедик», доступного через смартфоны, благодаря чему ответы автоматически записывались в базу данных и затем экспортировались в электронную таблицу Excel¹.

Опросник QEESI имеет 5 шкал, охватывающих различные категории явлений: химическую непереносимость, бытовую непереносимость, тяжесть симптомов, индекс маскировки и влияние на повседневную жизнь. Для диагностики МХЧ оценивают и сопоставляют значения трех шкал, в т. ч. и шкалы симптомов. Шкала химической непереносимости состоит из десяти отдельных категорий химических веществ, обычно ассоциируемых с симптомами МХЧ: 1) выхлопные газы дизельных или газовых двигателей; 2) табачный дым; 3) пестициды (инсектициды); 4) пары бензина, например на заправочной станции; 5) краска или растворитель для краски; 6) бытовая химия (чистящие и дезинфицирующие средства, отбеливатели, средства для чистки ванных комнат, полов и т. д.; 7) духи, освежители воздуха или другие ароматизаторы; 8) свежая смола или асфальт; 9) лак для ногтей, жидкость для снятия лака или лак для волос; 10) новые элементы интерьера, такие как новое ковровое покрытие, новая мягкая пластиковая занавеска для душа или интерьер нового автомобиля и т. д. По шкале симптомов возможно оценить суммарно интенсивность кластеров жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата, дыхательных путей/слизистых оболочек, сердца/грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, когнитивные, аффективные, нервно-мышечные, кожные, мочеполовые и другие симптомы (табл. 1).

¹ <https://ecokubmed.ru>.

● **Таблица 1.** Пункты в шкале симптомов анкеты QEESI

● **Table 1.** QEESI symptom scale items

№ п/п	Симптомы	Содержание вопроса
1	Опорно-двигательный аппарат	Проблемы с мышцами или суставами, такие как боль, ноющие боли, спазмы, скованность или слабость
2	Дыхательные пути/слизистые оболочки	Проблемы со жжением или раздражением глаз, с дыхательными путями или дыханием, такие как одышка, кашель или выделение большого количества слизи, постназальные выделения или респираторные инфекции
3	Сердце/грудная клетка	Проблемы с сердцем или грудной клеткой, такие как учащенное или нерегулярное сердцебиение, пропуск ударов, сильное сердцебиение или дискомфорт в груди
4	Желудочно-кишечный тракт	Проблемы с желудком или пищеварительным трактом, такие как боль или спазмы в животе, отек или вздутие живота, тошнота, диарея или запор
5	Когнитивные расстройства	Проблемы с вашей способностью мыслить, например трудности с концентрацией внимания или запоминанием вещей, ощущение пространства или проблемы с принятием решений
6	Аффективные расстройства	Проблемы с настроением, такие как чувство напряжения или нервозности, раздражительность, депрессия, приступы плача или ярости или потеря мотивации делать то, что раньше вас интересовало
7	Нервно-мышечная система	Проблемы с балансом или координацией, онемение или покалывание в конечностях или фокусировка взгляда
8	Неврологические расстройства	Проблемы с головой, такие как головные боли или ощущение давления или распирающего в лице или голове
9	Кожа	Проблемы с кожей, такие как сыпь, крапивница или сухость кожи
10	Мочеполовая система	Проблемы с мочевыводящими путями или половыми органами, такие как боль в области таза или частое или срочное мочеиспускание (для женщин: дискомфорт или другие проблемы с менструальным циклом)

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Прежде чем принять участие в исследовании, все участники предоставили письменное информированное добровольное согласие на сбор и использование персональных данных, участие в исследовании и проведение медицинских процедур. Протокол исследования утвержден независимым этическим комитетом КубГМУ.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc. Статистическая значимость различий в двух или более относительных параметрах (частотах, долях) оценивалась с использованием критерия Пирсона χ^2 (Хи-квадрат). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Данные представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение параметрического распределения, а также медиана (Me) 25 и 75 перцентилей для непараметрического распределения. Статистическая значимость зависимостей и дисперсий между сравниваемыми параметрами была установлена на уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 287 человек, прошедших тестирование, у 94 студентов (33,1%) выявлены критерии МХЧ. В группе 135 первокурсников, прошедших обследование, 39 человек (28,8%) соответствовали критериям диагноза МХЧ. Обследование 152 студентов 4-го курса показало, что 55 человек (36,1%) удовлетворяли условиям определения МХЧ. Статистически значимых различий по частоте МХЧ между группами не выявлено ($p = 0,19$). Для проведения

дальнейшего сравнительного анализа студенты 1-го и 4-го курсов дополнительно были разделены на две группы (с наличием МХЧ и без МХЧ).

Результаты анкетирования выявления синдрома МХЧ у студентов, по данным опросника QESSI, представлены в табл. 2.

Установлено, что студенты с МХЧ ($n = 94$) показали значительно более высокую частоту ответов, отличных от 0, по различным шкалам, в частности по шкале химической чувствительности (68,7% против 34,8%, $p < 0,0001$), тяжести симптомов (71,5% против 29,1%, $p < 0,0001$) и общего влияния на повседневную жизнь (65,8% против 28,56%, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без МХЧ ($n = 193$).

Сравнительный анализ групп с МХЧ студентов 1-го и 4-го курсов по интенсивности жалоб, зарегистрированных по шкале «химическая чувствительность», показал

у студентов 4-го курса статистически значимо большую непереносимость выхлопных газов дизельных или газовых двигателей (5,7 (0,7) против 6,5 (1,1) балла, $p = 0,0001$), табачного дыма (4,7 (0,7) против 5,2 (0,8) балла, $p = 0,0023$), бытовой химии (чистящие и дезинфицирующие средства, отбеливатели, средства для чистки ванных комнат, полов и т. д.) (3,9 (1,3) против 4,8 (1,5) балла, $p = 0,0013$) (табл. 3). Статистически значимых различий чувствительности по отношению к другим анализируемым классам химических веществ не выявлено.

При анализе изменений текущей жизни под влиянием химической чувствительности установлено, что в сравнении с группой студентов 1-го курса, имеющих МХЧ, у студентов 4-го курса с МХЧ статистически значимо выше модификация диеты (4,7 (1,9) против 6,1 (1,2) балла, $p = 0,0001$), больше негативных отклонений

● **Таблица 2.** Результаты анкетирования по данным опросника QESSI
● **Table 2.** Scores on the survey conducted using the QESSI questionnaire

Показатели	Студенты 1-го курса ($n = 135$)		Студенты 4-го курса ($n = 152$)		p
	Группа 1 с МХЧ ($n = 39$)	Группа 2 без МХЧ ($n = 96$)	Группа 3 с МХЧ ($n = 55$)	Группа 4 без МХЧ ($n = 97$)	
Юноши, абс. (%) Девушки, абс. (%)	13 (33,3) 26 (66,6)	33 (33,3) 63 (66,6)	16 (29,5) 39 (70,5)	33 (32,1) 70 (67,9)	$>0,05$
Возраст, лет, M(SD)	18,7 (1,1)	18,7 (1,2)	21,8 (1,2)	21,7 (1,1)	$>0,05$
Средние баллы по всем шкалам QESSI, M(SD)	48,6 (6,7)	18,3 (5,9)	53,4 (9,9)	20,3 (6,9)	0,01* 0,14**
Средние баллы по шкале химической непереносимости опросника QESSI, M(SD)	47,4 (10,1)	21,4 (6,7)	53,3 (12,7)	23,3 (8,1)	0,01* 0,16**
Баллы по шкале тяжести симптомов опросника QESSI, M(SD)	51,3 (10,1)	20,3 (9,8)	55,3 (11,2)	21,3 (8,1)	0,07* 0,38**
Баллы воздействия на повседневную жизнь опросника QESSI, M(SD)	44,9 (7,2)	17,1 (8,5)	47,2 (6,2)	18,3 (5,9)	0,11* 0,19**

* Статистическая достоверность при сравнении 1-й и 3-й групп. ** Статистическая достоверность при сравнении 2-й и 4-й групп. МХЧ – множественная химическая чувствительность.

● **Таблица 3.** Интенсивность химической чувствительности к классам химических веществ по данным опросника QESSI (в баллах)
● **Table 3.** Intensity of chemical sensitivity to classes of chemicals based on the results of QESSI questionnaire (scores)

Выраженность реакции на:	1-я группа (студенты 1-го курса). Лица с МХЧ ($n = 39$)	3-я группа (студенты 4-го курса). Лица с МХЧ ($n = 55$)	p
Выхлопные газы, баллы, M (SD)	5,7 (0,7)	6,5 (1,1)	0,0001
Табачный дым, баллы, M (SD)	4,7 (0,7)	5,2 (0,8)	0,0023
Бензин, баллы, M (SD)	4,7 (0,6)	4,9 (0,8)	0,1903
Пестициды, баллы, M (SD)	4,6 (1,2)	5,0 (1,1)	0,0978
Растворители, баллы, M (SD)	4,4 (1,1)	4,8 (1,3)	0,1211
Бытовая химия, баллы, M (SD)	3,9 (1,3)	4,8 (1,5)	0,0013
Ароматизаторы, баллы, M (SD)	5,4 (1,3)	5,5 (1,5)	0,7375
Асфальт, баллы, M (SD)	5,7 (1,1)	6,1 (1,3)	0,1211
Лаки, баллы, M (SD)	4,6 (1,2)	5,1 (1,1)	0,0978
Интерьер, баллы, M (SD)	5,3 (1,3)	5,7 (1,4)	0,1633

МХЧ – множественная химическая чувствительность.

в учебном процессе (5,2 (1,4) против 6,3 (1,8) балла, $p = 0,0019$), а также больше стремления пересмотреть используемые средства бытовой химии (4,2 (0,9) против 4,9 (0,9) балла, $p = 0,0003$) (табл. 4). По другим аспектам текущей жизни статистически значимых различий не установлено.

Анализ выраженности функциональных симптомов показал, что в сравнении с группой студентов 1-го курса с МХЧ у студентов 4-го курса с МХЧ стали интенсивнее симптомы со стороны дыхательных путей/слизистых оболочек (4,3 (1,2) против 5,2 (1,4) балла, $p = 0,0016$), со стороны сердца и грудной клетки (4,2 (0,8) против 4,8 (0,9) балла, $p = 0,0012$), желудочно-кишечного тракта (4,7 (1,1) против 5,8 (1,1) балла, $p = 0,0001$)

и когнитивных расстройств (4,6 (0,9) против 5,7 (1,3) балла, $p = 0,0001$) (табл. 5). По другим исследуемым пунктам функциональных симптомов статистически значимых различий не определено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые продемонстрирован высокий уровень множественной химической чувствительности у студентов. В современных работах показывается, что химическая чувствительность у молодых людей зависит от комплекса факторов. Важная роль принадлежит эмоциональным и химическим стрессорам [11, pp. 493–514]. Особое внимание уделяется

● **Таблица 4.** Интенсивность влияния множественной химической чувствительности на аспекты текущей жизни по данным опросника QESSI (в баллах)

● **Table 4.** Intensity of impact of multiple chemical sensitivity on modern life aspects based on the results of QESSI questionnaire (scores)

Влияние на:	1-я группа (студенты 1-го курса). Лица с МХЧ (n = 39)	3-я группа (студенты 4-го курса). Лица с МХЧ (n = 55)	p
Диету, баллы, M (SD)	4,7 (1,9)	6,1 (1,2)	0,0001
Учебу, баллы, M (SD)	5,2 (1,4)	6,3 (1,8)	0,0019
Интерьер в доме, баллы, M (SD)	2,3 (0,7)	2,6 (0,8)	0,0626
Выбор одежды, баллы, M (SD)	2,7 (0,6)	2,9 (0,5)	0,0821
Мобильность, баллы, M(SD)	3,9 (0,9)	4,2 (1,3)	0,2166
Выбор средств гигиены, баллы, M (SD)	4,2 (0,9)	4,9 (0,9)	0,0003
Социальную активность, баллы, M (SD)	2,3 (1,3)	2,9 (1,6)	0,0842
Увлечения, баллы, M (SD)	5,7 (1,1)	6,1 (1,3)	0,1211
Отношения с семьей, баллы, M (SD)	2,3 (1,2)	2,7 (1,1)	0,0978
Бытовые дела, баллы, M (SD)	4,7 (1,4)	5,2 (1,4)	0,0914

МХЧ – множественная химическая чувствительность.

● **Таблица 5.** Интенсивность функциональных симптомов по данным опросника QESSI (в баллах)

● **Table 5.** Intensity of functional symptoms based on the results of QESSI questionnaire (scores)

Симптомы	1-я группа (студенты 1-го курса). Лица с МХЧ (n = 39)	3-я группа (студенты 4-го курса). Лица с МХЧ (n = 55)	p
Опорно-двигательный аппарат, баллы, M (SD)	3,6 (0,9)	3,9 (0,8)	0,0924
Дыхательные пути/слизистые оболочки, баллы, M (SD)	4,3 (1,2)	5,2 (1,4)	0,0016
Сердце/грудная клетка, баллы, M (SD)	4,2 (0,8)	4,8 (0,9)	0,0012
Желудочно-кишечный тракт, баллы, M (SD)	4,7 (1,1)	5,8 (1,1)	0,0001
Когнитивные расстройства, баллы, M (SD)	3,7 (0,9)	4,8 (1,1)	0,0001
Аффективные расстройства, баллы, M (SD)	4,2 (1,3)	4,7 (1,4)	0,0823
Нервно-мышечная система, баллы, M (SD)	3,6 (1,1)	4,1 (1,5)	0,0800
Неврологические расстройства, баллы, M (SD)	4,6 (0,9)	5,7 (1,3)	0,0001
Кожа, баллы, M (SD)	3,7 (1,2)	4,1 (1,1)	0,0978
Мочеполовая система, баллы, M (SD)	4,3 (1,4)	4,9 (1,2)	0,0665

МХЧ – множественная химическая чувствительность.

хроническому психологическому стрессу, связанному с учебными перегрузками, и психологическим травмам детства [12]. Загрязнение окружающей среды, в частности мелкодисперсными частицами (PM_{2,5}), твердыми частицами (PM₁₀), диоксидом серы (SO₂), диоксидом азота (NO₂) и озоном (O₃), повышает риск патологических состояний верхних дыхательных путей у человека, при этом газообразные загрязнители, такие как SO₂ и NO₂, оказывают более значительное влияние, чем твердые загрязнители [13]. В свою очередь, МХЧ рассматривается рядом авторов как этап в развитии астмы, нервных и сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Распространенными триггерами МХЧ являются такие вещества, как растворители, краски, клей, смола, масла, пестициды, парфюмерия, косметика и спреи, которые обычно имеют резкий запах [15]. Известно, что триггеры, связанные с хозяйственной деятельностью, такие как сгорание угля, городской газ, запахи гари и выхлопные газы, вызывают симптомы у людей с МХЧ. Пациенты с МХЧ часто испытывают триаду гиперосмии, астении и одышки, а также другие респираторные и нейрокогнитивные симптомы, что приводит к тяжелым проявлениям симптомов и необходимости исследования психосоматических аспектов этого синдрома [16, 17]. Понимание этих групп триггеров имеет важное значение для медицинских работников для эффективной диагностики и лечения пациентов с МХЧ.

Зарегистрированная в нашем исследовании тенденция к росту интенсивности ряда показателей МХЧ с возрастом соответствует существующим представлениям о МХЧ. На начальном этапе пациенты с МХЧ испытывают ряд симптомов, включая мигрень, парестезии, аллергические реакции, респираторные заболевания, расстройство желудочно-кишечного тракта, мышечные боли, хроническую усталость и бессонницу [18, pp. 1379–1394].

Особенностью МХЧ является то, что воздействие низких доз химических веществ окружающей среды вызывает в большем количестве окислительный стресс, системное воспаление и неврологические дисфункции, чем у здоровых людей. Следующая стадия проявляется снижением когнитивных функций, хронической болью и центральной сенсбилизацией [19]. Состояние усугубляется под воздействием летучих органических химических веществ (ЛОС), выделяемых бытовыми и строительными материалами, что со временем приводит к увеличению числа и интенсивности симптомов [20]. Эти данные дают возможность предположительно объяснить выявленный в нашем исследовании рост показателей МХЧ у студентов 4-го курса.

Полученные в нашем исследовании данные подчеркивают важность разработки стратегий ранней диагностики МХЧ и раннего вмешательства для смягчения отсроченных последствий МХЧ.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность множественной химической непереносимости среди студентов составила 33,1%, в т.ч. у студентов 1-го курса – 28,8%, у студентов 4-го курса – 36,1%.

2. Усугубление симптомов МХЧ включает усиление симптомов со стороны дыхательных путей/слизистых оболочек, со стороны сердца/грудной клетки, желудочно-кишечного тракта и когнитивных расстройств.

3. Динамику МХЧ можно оценивать по изменениям в питании, учебной активности, предпочтениях в бытовой химии.

Поступила / Received 30.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2024

Принята в печать / Accepted 11.11.2024

Список литературы / References

1. Евсеева МЕ, Еремин МВ, Сергеева ОС, Симхес ЕВ, Барабаш ИВ, Кудрявцева ВД, Крючков МС. Проспективный анализ основных факторов риска и сосудистого статуса у студентов за время обучения в медицинском ВУЗе. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5143. Evseyeva ME, Eremin MV, Sergeeva OV, Simhes EV, Barabash IV, Kudryavtseva VD, Kruchkov MC. Prospective analysis of the major risk factors and vascular status in students during the period of education at a medical university. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5143. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5143>.
2. Gallas S, Knaz H, Methnani J, Maatallah Kanzali M, Koukane A, Bedoui MH, Latiri I. Prevalence and risk factors of functional gastrointestinal disorders in early period medical students: a pilot study in Tunisia. *Libyan J Med*. 2022;17(1):2082029. <https://doi.org/10.1080/19932820.2022.2082029>.
3. Tabibzadeh SA, Bordbar G, Ghasemi S, Namazi S. Functional Dyspepsia (FD): Prevalence and Relationship with Psychological Disorders among Medical Sciences Students. *J Res Med Dent Sci*. 2018;6(1):161–168. <https://doi.org/10.24896/jrmds.20186126>.
4. Palmieri B, Corazzari V, Vadala M, Valletlunga A, Morales-Medina J, Iannitti T. The role of sensory and olfactory pathways in multiple chemical sensitivity. *Rev Environ Health*. 2021;36(3):319–326. <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0058>.
5. Steinemann A. International prevalence of chemical sensitivity, co-prevalences with asthma and autism, and effects from fragranced consumer products. *Air Qual Atmos Health*. 2019;12:519–527. <https://doi.org/10.1007/s11869-019-00672-1>.
6. Bjerregaard AA, Petersen MW, Skovbjerg S, Gormsen LK, Cedeño-Laurent JG, Jørgensen T et al. Physiological Health and Physical Performance in Multiple Chemical Sensitivity – Described in the General Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9039. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159039>.
7. Alobid I, Nogué S, Izquierdo-Dominguez A, Centellas S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Multiple chemical sensitivity worsens quality of life and cognitive and sensorial features of sense of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(12):3203–3208. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3015-5>.
8. Trabacchi V, Riccò M, Pasquarella C, Signorelli C. Multiple chemical sensitivity: a study in a young adult population in Italy. *Ig Sanita Pubbl*. 2009;65(4):363–376. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20010983>.
9. Bellman V, Zolnikov T. Multiple Chemical Sensitivity: The Underrecognized Diagnosis but True Disease. *European Psychiatry*. 2022;65(Suppl. 1):S239. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.617>.
10. 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;15:370–385. <https://doi.org/10.1177/074823379901500311>.
11. Clougherty JE, Levy JI. Psychosocial and Chemical Stressors. In: Rider C, Simmons J (eds.). *Chemical Mixtures and Combined Chemical and Nonchemical Stressors*. Cham: Springer; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56234-6_17.
12. Rauschenberg C, van Os J, Cremers D, Goedhart M, Schievelde JNM, Reininghaus U. Stress sensitivity as a putative mechanism linking childhood trauma and psychopathology in youth's daily life. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(4):373–388. <https://doi.org/10.1111/acps.12775>.
13. Zhang F, Zhang H, Wu C, Zhang M, Feng H, Li D, Zhu W. Acute effects of ambient air pollution on clinic visits of college students for upper respiratory tract infection in Wuhan, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(23):29820–29830. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12828-7>.

14. Cooney CM. Stress-pollution interactions: an emerging issue in children's health research. *Environ Health Perspect.* 2011;119(10):a431–a435. <https://doi.org/10.1289/ehp.119-a430>.
15. Cooper C. Multiple chemical sensitivity in the clinical setting. *Am J Nurs.* 2007;107(3):40–48. <https://doi.org/10.1097/00000446-200703000-00020>.
16. Yun MJ, Kang DM, Lee KH, Kim YK, Kim JE. Multiple chemical sensitivity caused by exposure to ignition coal fumes: a case report. *Ann Occup Environ Med.* 2013;25(1):32. <https://doi.org/10.1186/2052-4374-25-3225>.
17. Del Casale A, Ferracuti S, Mosca A, Pomes LM, Fiaschè F, Bonanni L et al. Multiple Chemical Sensitivity Syndrome: A Principal Component Analysis of Symptoms. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6551. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186551>.
18. Bell IR, Baldwin CM. Chapter 94 – Multiple Chemical Sensitivity. In: *Women and Health.* Elsevier Inc.; 2013. pp. 1379–1394. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384978-6.00094-7>.
19. Molot J, Sears M, Marshall L, Bray R. Neurological susceptibility to environmental exposures: pathophysiological mechanisms in neurodegeneration and multiple chemical sensitivity. *Rev Environ Health.* 2022;37(4):509–530. <https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0043>.
20. Eaton KK, Anthony HM, Birtwistle S, Downing D, Freed DLJ, Howard JM, Radcliffe MJ. Multiple Chemical Sensitivity: Recognition and Management. A document on the health effects of everyday chemical exposures and their implications. *J Nutr Env Med.* 2000;10(1):39–84. <https://doi.org/10.1080/13590840050000889>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Болотова**

Концепция и дизайн исследования – **В.В. Оноприев**

Написание текста – **В.В. Оноприев**

Сбор и обработка материала – **В.В. Оноприев, А.В. Дудникова, Л.В. Батракова, А.Г. Абраменко**

Обзор литературы – **В.В. Оноприев**

Анализ материала – **В.В. Оноприев, Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, Л.В. Батракова, А.Г. Абраменко**

Статистическая обработка – **В.В. Оноприев**

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 – **Vladimir V. Onopriev**

Collection and processing of material – **Vladimir V. Onopriev, Anna V. Dudnikova, Lyubov V. Batrakova, Arina G. Abramenko**

Literature review – **Vladimir V. Onopriev**

Material analysis – **Vladimir V. Onopriev, Elena V. Bolotova, Anna V. Dudnikova, Lyubov V. Batrakova, Arina G. Abramenko**

Statistical processing – **Vladimir V. Onopriev**

Editing – **Elena V. Bolotova**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Bolotova**

Информация об авторах:

Оноприев Владимир Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики, профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; SPIN-код: 5631-6667; onoprievvv@ksma.ru

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, Клиника Кубанского государственного медицинского университета; 350072, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1; SPIN-код: 7480-1992; avdudnikova@yandex.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, Клиника Кубанского государственного медицинского университета; 350072, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1; SPIN-код: 4412-3236; batrakovalv@ksma.ru

Абраменко Арина Геннадьевна, врач-терапевт консультативно-диагностического отделения, Клиника Кубанского государственного медицинского университета; 350072, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1; 326142@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Onopriev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Functional Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; onoprievvv@ksma.ru

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova, Cand. Sci. (Med.), Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Clinic of the Kuban State Medical University; 4/1, Zipovskaya St., Krasnodar, 350072, Russia; avdudnikova@yandex.ru

Lyubov V. Batrakova, Senior Lecturer at the Department of Specialized Hygiene Disciplines, Epidemiology and General Hygiene, Engineer for Planning Research Works of the I Category of the Scientific and Organizational Department, Clinic of the Kuban State Medical University; 4/1, Zipovskaya St., Krasnodar, 350072, Russia; batrakovalv@ksma.ru

Arina G. Abramenko, Therapist of the Consultative and Diagnostic Department, Clinic of the Kuban State Medical University; 4/1, Zipovskaya St., Krasnodar, 350072, Russia; 326142@gmail.com

Эффективность контроля за отеками у пациентов с ожирением и лимфедемой после мастэктомии с помощью биоимпедансометрии

Т.В. Кончугова, Т.В. Апханова, В.А. Васильева, Л.А. Марченкова[✉], marchenkovala@nmicrk.ru, Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Марфина, А.А. Мухина

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

Резюме

Введение. Ожирение является фактором риска развития лимфедемы, которая характеризуется нарушением лимфатического дренажа и отеками тканей. Контроль за отеками у пациентов с ожирением и лимфедемой после мастэктомии является важным аспектом ухода за пациентами, перенесшими радикальное лечение по поводу рака молочной железы. Одним из эффективных и высокочувствительных методов контроля за отеками является биоимпедансометрия.

Цель. Изучить возможности применения биоимпедансометрии в качестве метода, позволяющего оценить выраженность противоотечного действия физиотерапевтических методов лечения пациентов с вторичной лимфедемой после мастэктомии.

Материалы и методы. В данном обзоре поиск источников, описывающих эффективность применения метода биоимпедансометрии для контроля за отеками у пациентов с вторичной лимфедемой после мастэктомии по поводу рака молочной железы, проводился в нескольких англоязычных текстовых базах: PubMed, Scopus, Web of Science, Springer Link и в научной электронной библиотеке eLibrary.ru.

Результаты. После мастэктомии примерно у 18% пациентов, перенесших радикальное лечение по поводу рака молочной железы, возникают вторичные лимфатические отеки из-за нарушения лимфатического дренажа верхней конечности на стороне поражения в результате удаления лимфатических узлов. Развитие лимфедемы верхней конечности сопровождается существенным снижением показателей качества жизни пациентов и требует постоянного медицинского контроля. Биоимпедансометрия позволяет оценить объемы жидкости в организме и определить наличие отеков на основе изменений в электрическом сопротивлении тканей. У пациентов с ожирением и лимфедемой после мастэктомии этот метод может быть особенно полезным для раннего выявления субклинической лимфедемы конечности и оценки эффективности лечения.

Выводы. Таким образом, использование биоимпедансометрии в практике онкологов и реабилитологов может значительно облегчить контроль за отеками у пациентов с ожирением и лимфедемой после мастэктомии. Этот метод предоставляет объективные данные о состоянии жидкостного баланса и позволяет выявлять отеки на ранних стадиях, что способствует более раннему началу интенсивных немедикаментозных вмешательств для повышения эффективности послеоперационной реабилитации и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: биоимпедансометрия, качество жизни, медицинская реабилитация, лимфедема, мастэктомия, рак груди, состав тела, ожирение

Для цитирования: Кончугова ТВ, Апханова ТВ, Васильева ВА, Марченкова ЛА, Кульчицкая ДБ, Марфина ТВ, Мухина АА. Эффективность контроля за отеками у пациентов с ожирением и лимфедемой после мастэктомии с помощью биоимпедансометрии. *Медицинский совет.* 2024;18(23):237–243. <https://doi.org/10.21518/ms2024-526>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of control of edema in patients with obesity and lymphedema after mastectomy using bioimpedancemetry

Tatiana V. Konchugova, Tatiana V. Apkhanova, Valeriia A. Vasileva, Larisa A. Marchenkova[✉], marchenkovala@nmicrk.ru, Detelina B. Kulchitskaya, Tatiana V. Marfina, Anastasiya A. Mukhina

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

Abstract

Introduction. Control of edema in obese patients with postmastectomy lymphedema is an important aspect of care for patients undergoing curative treatment for breast cancer. One effective and highly sensitive method for monitoring edema is bioimpedance measurement, which can be a useful tool for assessing tissue and fluid balance in such patients.

Aim. To study the feasibility of using bioimpedance analysis as a method to assess the efficacy of the anti-edema effects of physiotherapeutic treatment methods in patients with secondary lymphedema after mastectomy.

Materials and methods. In this review, a search for sources describing the effectiveness of the bioimpedanceometry method for controlling edema in patients with secondary lymphedema after mastectomy for breast cancer was carried out in several English text databases: PubMed, Scopus, Web of Science, Springer Link, and in the scientific electronic library eLibrary.ru.

Results. After mastectomy, approximately 18% of patients undergoing radical treatment for breast cancer experience secondary lymphedema due to impaired lymphatic drainage of the upper extremity on the affected side as a result of lymph node removal. The development of lymphedema of the upper limb is accompanied by a significant decrease in the quality of life of patients and requires constant medical monitoring. Bioimpedansometry allows you to estimate the volume of fluid in the body and determine the presence of edema based on changes in the electrical resistance of tissues. In obese patients with lymphedema following mastectomy, this method may be particularly useful for early detection of subclinical limb lymphedema and evaluation of treatment effectiveness.

Conclusions. Thus, the use of bioimpedance measurements in the practice of oncologists and rehabilitation specialists can significantly facilitate the control of edema in patients with obesity and lymphedema after mastectomy. This method provides objective data on the state of fluid balance and allows the detection of edema in the early stages, which facilitates the earlier start of intensive non-pharmacological interventions to increase the effectiveness of postoperative rehabilitation and improve the quality of life of patients.

Keywords: bioimpedance measurement, quality of life, medical rehabilitation, lymphedema, mastectomy, breast cancer, body composition, obesity

For citation: Konchugova TV, Apkhanova TV, Vasileva VA, Marchenkova LA, Kulchitskaya DB, Marfina TV, Mukhina AA. Effectiveness of control of edema in patients with obesity and lymphedema after mastectomy using bioimpedancemetry. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(23):237–243. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-526>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей причиной смертности от рака среди женщин во всем мире. В 2020 г. было диагностировано 2,3 млн новых случаев РМЖ [1]. Этот уровень заболеваемости предполагает, что у 1 из 5 выживших пациентов в течение 2–3 лет после радикальной операции может развиться лимфедема верхней конечности [2].

Развитие вторичной лимфедемы после радикального лечения РМЖ представляет собой пожизненный риск почти для всех пациенток, переживших РМЖ. Особенностью течения лимфедемы после радикального лечения РМЖ является резистентность к проводимому лечению и трудности в контроле за отеками [3], также это сопровождается существенными финансовыми затратами для системы здравоохранения [4]. Современное онкологическое лечение, включая мастэктомию как одну из основных хирургических процедур, при раке молочной железы часто сопровождается развитием осложнений, таких как отеки, особенно у пациентов с ожирением¹. Ожирение, являющееся одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний в мире, представляет собой серьезную проблему для контроля за отеками после мастэктомии [5]. Более того, у многих пациентов после мастэктомии может развиться лимфедема, характеризующаяся нарушением лимфатического дренажа и скоплением жидкости в тканях.

Традиционные методы оценки отеков, такие как визуальная оценка или измерение окружности конечностей, могут быть недостаточно точными и объективными, особенно у пациентов с ожирением, где наличие дополнительных слоев жировой ткани может затруднить визуализацию отеков [6, 7]. В этом контексте биоимпедансометрия может использоваться в качестве перспективного метода для контроля за отеками у пациентов с ожирением и лимфедемой после мастэктомии.

Данный обзор направлен на рассмотрение эффективности использования биоимпедансометрии в практике реабилитологов и онкологов как метода контроля за отеками у пациентов с ожирением и лимфедемой после мастэктомии. **Целью** обзора является изучение возможности применения биоимпедансометрии в качестве современного диагностического метода, позволяющего оценить выраженность противоотечного действия физиотерапевтических методов лечения пациентов с вторичной лимфедемой после мастэктомии по поводу рака молочной железы, страдающих ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном обзоре поиск источников, описывающих эффективность применения метода биоимпедансометрии для контроля за отеками в процессе физиотерапевтического лечения пациентов с вторичной лимфедемой после мастэктомии по поводу рака молочной железы, проводился на июнь 2024 г. в нескольких англоязычных текстовых базах: PubMed, Scopus, Web of Science, Springer Link и в научной электронной библиотеке eLibrary.ru по ключевым словам: «лимфедема верхних конечностей», «рак груди», «ожирение», «биоимпедансометрия».

Были проанализированы проблемы, с которыми сталкиваются пациенты и врачи в контексте контроля за отеками при ожирении после мастэктомии, а также рассмотрены возможности применения биоимпедансометрии для повышения эффективности диагностики и лечения данных состояний по опубликованным ранее результатам исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность оценки состава тела при ожирении

Ожирение представляет собой масштабную и многогранную проблему здравоохранения, охватывающую миллионы людей по всему миру [8]. Это хроническое

¹ American Cancer Society. What are the Key Statistics About Breast Cancer. 2015. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-key-statistics>.

заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в организме, приводящее к ряду серьезных осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, артрит и проблемы с дыханием [9]. В проведенном в 2023 г. T. Dehesh et al. метаанализе установлено, что вероятность развития РМЖ увеличивается у женщин, страдающих ожирением, в постменопаузе [10]. Связь между ожирением и развитием РМЖ характерна среди женщин Азии, Северной Америки, Африки и Европы, поэтому женщинам в постменопаузе рекомендуется предотвращать избыточный вес и ожирение путем достаточной физической активности и правильного питания.

Однако одним из малоизученных аспектов ожирения является его влияние на развитие отеков и лимфедемы [11]. Результаты трех метаанализов (2013, 2014, 2019 гг.) показывают, что ИМТ является фактором риска развития ЛЭ, наряду с подмышечной лимфаденэктомией, артериальной гипертензией, индексом массы тела, послеоперационной химиотерапией, лучевой терапией, что аналогично сообщениям двух предыдущих метаанализов [12–14]. Ожирение, по всей видимости, представляет большую нагрузку на систему кровообращения и лимфатическую систему, т. к. требует дополнительного усиления оттока интерстициальной жидкости. Это может привести к дисбалансу пропускной способности лимфы и кровообращения [15]. В некоторых исследованиях предполагается, что радикальные операции при РМЖ при наличии ожирения связаны с большим травматизмом за счет большого объема удаляемой кожи, подкожной и жировой тканей, рассматриваемых как «цистерны» для лимфатической жидкости, и в результате более разрушительными для лимфатических сосудов [16, 17]. Было также отмечено, что пациенты с ожирением подвержены жировому некрозу, плохому заживлению ран и инфекциям, ожирение снижает эффективность мышечных насосов в рыхлых тканях, разделение глубоких лимфатических каналов дополнительным подкожным жиром, а избыточная масса тела может ограничить эффективность компрессионной терапии и усугублять лимфатические отеки конечностей [18]. Также в исследовании B. Duyur Sakit 2019 г. установлено, что ожирение ухудшает эффективность комплексной противоотечной терапии, являющейся золотым стандартом лечения лимфатических отеков [19].

Отеки, или накопление жидкости в тканях организма, являются распространенным явлением у пациентов с ожирением [20]. Это происходит по нескольким причинам. Во-первых, избыточное количество жира может увеличивать давление на кровеносные сосуды, что затрудняет нормальное кровообращение и увеличивает вероятность отеков. Во-вторых, ожирение часто сопровождается нарушениями лимфатического дренажа, что приводит к задержке жидкости в тканях и возникновению лимфедемы [7–9].

Проблема контроля за отеками при ожирении осложняется тем, что традиционные методы оценки состава тела, такие как визуальная оценка или измерение объема конечностей, могут быть менее эффективными у пациентов с избыточным весом из-за наличия дополнительных слоев жировой ткани, которые могут затруднять визуализацию и оценку отеков [21].

Эффективность оценки состава тела после мастэктомии

Мастэктомия является одной из основных хирургических процедур при лечении рака молочной железы [22]. Данная операция часто спасает жизнь пациентов, но при этом она может привести к серьезным осложнениям, включая развитие отеков и лимфедемы [23].

Лимфедема после мастэктомии возникает в результате нарушения лимфатического дренажа вследствие удаления лимфатических узлов вместе с молочной железой. Это приводит к задержке лимфы в тканях молочной железы, плеча и окружающих областях, что, в свою очередь, вызывает отеки, болезненность и дискомфорт у пациентов [24, 25].

Отеки после мастэктомии могут значительно ухудшить качество жизни пациентов, ограничивать движение, вызывая физический и эмоциональный дискомфорт, а также увеличивать риск инфекций и других осложнений. Более того, в отличие от других форм лимфедемы, которые могут развиваться постепенно, лимфедема после мастэктомии может возникнуть сразу после операции или через короткое время, что требует особого внимания и контроля [26].

Традиционные методы контроля за отеками после мастэктомии включают в себя визуальную оценку отеков, измерение окружности конечности и использование компрессионных бандажей или гарнитур [22, 25]. Однако эти методы могут быть не очень точными и объективными, а также могут вызывать дискомфорт у пациентов.

Использование биоимпедансометрии в онкологической практике

Биоимпедансометрия – это метод, основанный на измерении сопротивления электрического тока, проходящего через ткани организма [27]. Этот метод используется для определения состава тела, включая объемы жидкости, жировой и мышечной массы [28]. В практике онкологов биоимпедансометрия получила широкое применение благодаря своей ненавязчивости, относительной простоте выполнения и возможности получения быстрых и объективных данных о состоянии пациента.

1. Оценка состояния пациентов до и после операций

Биоимпедансометрия позволяет оценить состав тела пациентов до и после хирургических вмешательств, включая мастэктомию. Это позволяет врачам отслеживать изменения в содержании жидкости в организме, выявлять отеки и мониторить эффективность лечения [29]. После мастэктомии биоимпедансометрия может использоваться для раннего выявления лимфедемы и предотвращения ее прогрессирования.

2. Оптимизация лечения и медицинской реабилитации

Полученные данные о составе тела с помощью биоимпедансометрии позволяют врачам индивидуализировать лечение и реабилитационные программы для каждого пациента. Например, на основе результатов биоимпедансометрии можно корректировать режим жидкости, назначать физическую активность и подбирать компрессионное белье для контроля за отеками [30].

3. Мониторинг состояния пациентов на дому

Современные биоимпедансные анализаторы позволяют проводить измерения не только в клинике, но и на дому. Это дает возможность пациентам с лимфедемой

после мастэктомии регулярно контролировать свое состояние и своевременно реагировать на изменения. Такой мониторинг способствует более эффективному управлению отеками и улучшает результаты лечения [29].

4. Исследование механизмов развития лимфедемы

Биоимпедансометрия может быть также использована для исследования механизмов развития лимфедемы после мастэктомии [22, 30]. Проведение серийных измерений у пациентов до и после операции позволяет выявить факторы, способствующие развитию отеков, и разработать более эффективные методы их профилактики и лечения.

Применение анализа состава тела как метода контроля за отеками

Биоимпедансометрия представляет собой метод, основанный на принципе измерения электрического сопротивления тканей организма для оценки состава тела и содержания жидкости в нем [31]. Этот метод имеет широкий спектр применения в медицине, включая контроль за отеками у пациентов с различными патологиями, в т. ч. после мастэктомии.

Принцип действия

Биоимпедансометрия основана на том, что электрический ток легко пропускается через жидкости и мышцы, но встречает сопротивление при прохождении через жировую ткань и кости. Путем измерения сопротивления току можно определить соотношение различных компонентов тела, включая жидкость [32].

Оценка состава тела

Биоимпедансометрия используется для оценки объемов жидкости в организме, включая внутриклеточную и внеклеточную жидкость. Измерения проводятся с помощью электродов, которые размещаются на коже пациента. После передачи небольшого электрического тока через ткани организма, биоимпедансометр регистрирует сопротивление и вычисляет содержание жидкости [33–36].

Контроль за отеками

Одним из ключевых применений биоимпедансометрии является контроль за отеками у пациентов. Изменения в содержании жидкости в организме могут свидетельствовать о развитии отеков [37]. Биоимпедансометрия позволяет выявлять даже незначительные изменения в объеме жидкости, что делает этот метод чрезвычайно чувствительным для диагностики и мониторинга отеков.

Использование в онкологии

В онкологической практике биоимпедансометрия используется для мониторинга состояния пациентов до и после хирургических вмешательств, включая мастэктомию. После операции этот метод помогает выявить начальные признаки лимфедемы и отслеживать ее динамику в процессе реабилитации [38].

Предупреждение осложнений

Раннее выявление отеков с помощью биоимпедансометрии позволяет своевременно начать лечение и предотвратить прогрессирование лимфедемы. Это позволяет предотвратить развитие серьезных осложнений, таких как инфекции, обострения хронических заболеваний и снижение качества жизни пациентов [26, 39].

Ранее американскими онкологами предложена Проспективная Модель Наблюдения/ The Prospective Surveillance Model (ПМН/PSM), применение которой с целью раннего выявления субклинической лимфедемы руки в группах высокого риска улучшает результаты лечения и способно остановить прогрессирование отеков конечности после радикального лечения РМЖ [40].

Применение ПМН предполагает активное наблюдение за пациентами в течение длительного времени, начиная с предоперационного, раннего послеоперационного периода с целью максимально раннего выявления субклинической лимфедемы и незамедлительного вмешательства, включающего компрессионный трикотаж, самомассаж, а также курсы кратковременной КПТ. В большинстве исследований сообщалось о проведении предоперационных измерений объема конечностей, тестов с использованием биоимпедансной спектроскопии с последующими послеоперационными измерениями каждые 3 мес. в срок до 1 года, а затем 1 раз в два года в течение 5 лет [41–43].

В исследовании эффективности ПМН вмешательства начинались, когда с помощью биоимпедансной спектроскопии устанавливался диагноз субклинической лимфедемы (у 34% пациентов, оперированных по поводу РМЖ) и назначалась компрессионная терапия и самомассаж конечности [44]. Если лимфедема сохранялась более 4 нед. или прогрессировала, рекомендовалось дальнейшее вмешательство – 1 фаза КПТ. Авторы сообщают об эффективности применения ПМН у 82% пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка более точных и объективных методов контроля за отеками при ожирении становится актуальной задачей в современной медицине [5–8]. Учитывая растущую распространенность ожирения во всем мире и его связь с различными заболеваниями, включая серьезные осложнения, связанные с отеками, необходимо стремиться к разработке инновационных методов диагностики и лечения, которые будут эффективными и доступными для этой категории пациентов.

Изучение более эффективных и ненавязчивых методов контроля за отеками после мастэктомии становится крайне важной задачей в онкологии и медицинской реабилитации. Это позволит улучшить качество жизни пациентов, свести к минимуму риск развития осложнений и обеспечить более эффективное послеоперационное восстановление [22–27].

Биоимпедансометрия представляет собой ценный инструмент для контроля за отеками у пациентов с различными заболеваниями, включая лимфедему после мастэктомии [22, 28–30]. Ее высокая чувствительность, ненавязчивость и возможность проведения измерений как в клинике, так и на дому делают этот метод необходимым компонентом комплексного ухода за пациентами и повышения качества их жизни.

Использование биоимпедансометрии в практике онкологов и реабилитологов открывает новые возможности для более точного и индивидуализированного подхода

к контролю за отеками у пациентов с лимфедемой после мастэктомии [33, 37–39]. Этот метод является ценным инструментом для оценки эффективности лечения и повышения качества жизни пациентов в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

Биоимпедансометрия представляет собой важный инструмент в практике онкологов для контроля за отеками у пациентов с ожирением и лимфедемой после мастэктомии. Этот метод обладает рядом преимуществ, которые делают его эффективным и ценным инструментом для диагностики, мониторинга и лечения отеков:

1. Объективность и чувствительность: биоимпедансометрия позволяет получать объективные данные о содержании жидкости в организме и выявлять даже незначительные изменения, что делает его чувствительным методом для ранней диагностики лимфатических отеков и установления субклинической лимфедемы конечности.

2. Неинвазивность и воспроизводимость: измерения с помощью анализатора состава тела на основе регистрации биоимпеданса тела не требуют специальной подготовки и могут проводиться как в клинике, так и на дому.

Это делает этот метод доступным и удобным для пациентов и врачей-исследователей.

3. Индивидуализация подходов к лечению: результаты анализа состава тела с помощью биоимпедансометрии позволяют врачам индивидуализировать лечение и реабилитационные программы для каждого пациента, что способствует достижению более эффективных результатов.

4. Раннее выявление и предупреждение осложнений: благодаря своей чувствительности биоимпедансометрия позволяет при раннем выявлении лимфедемы конечности у пациентов после мастэктомии своевременно назначить раннее адекватное лечение для предотвращения развития осложнений.

Таким образом, исследование состава тела с помощью биоимпедансометрии в практике онкологов и реабилитологов представляет собой важный шаг в улучшении ухода за пациентами с ожирением и лимфедемой после мастэктомии. Этот метод дает возможность более точного и индивидуализированного подхода к контролю за отеками, что способствует повышению качества жизни и улучшению результатов лечения у данной категории пациентов.

Статья поступила / Received 17.09.2024

Статья поступила после рецензирования / Revised 10.10.2024

Статья принята в печать / Accepted 13.10.2024

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Rupp J, Hadamitzky C, Henkenberens C, Christiansen H, Steinmann D, Bruns F. Frequency and risk factors for arm lymphedema after multimodal breast-conserving treatment of nodal positive breast Cancer – a long-term observation. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1243-y>.
- Ridner SH, Bonner CM, Deng J, Sinclair VG. Voices from the shadows: living with lymphedema. *Cancer Nurs*. 2012;35(1):E18–E26. <https://doi.org/10.1097/ncc.0b013e31821404c0>.
- Fu MR, Kang Y. Psychosocial impact of living with cancer-related lymphedema. *Semin Oncol Nurs*. 2013;29(1):50–60. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.11.007>.
- Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncology*. 2009;10(6):598–605. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70031-2).
- Pillon NJ, Loos RJF, Marshall SM, Zierath JR. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell*. 2021;184(6):1530–1544. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.012>.
- Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer*. 2016;7(15):2346–2359. <https://doi.org/10.7150/jca.16884>.
- Герасимчик ОА, Гирш ЯВ. Композиционный состав тела у детей и подростков с ожирением. *Трансляционная медицина*. 2019;6(1):51–57. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xfaaos>.
- Герасимчик ОА, Гирш ЯВ. Compositional composition of the body in obese children and adolescents. *Translational Medicine*. 2019;6(1):51–57. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xfaaos>.
- Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. *Clin Nucl Med*. 1993;18(8):646–654. <https://doi.org/10.1097/00003072-199308000-00003>.
- Dehesh T, Fadaghi S, Seyedi M, Abolhadi E, Ilaghi M, Shams P et al. The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):392. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02543-5>.
- Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Имаева АЭ, Концевая АВ, Муромцева ГА и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(1):123–130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imayeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(1):123–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
- Wu R, Huang X, Dong X, Zhang H, Zhuang L. Obese patients have higher risk of breast cancer-related lymphedema than overweight patients after breast cancer: a meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2019;7(8):172. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.44>.
- Zhu YQ, Xie YH, Liu FH, Guo Q, Shen PP, Tian Y. Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(16):6535–6541. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.16.6535>.
- DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):500–515. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7).
- Mak SS, Yeo W, Lee YM, Mo KF, Tse KY, Tse SM et al. Predictors of lymphedema in patients with breast cancer undergoing axillary lymph node dissection in Hong Kong. *Nurs Res*. 2008;57(6):416–425. <https://doi.org/10.1097/nnr.0b013e31818c3de2>.
- Gillespie TC, Sayegh HE, Brunelle CL, Daniell KM, Taghian AG. Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. *Gland Surg*. 2018;7(4):379–403. <https://doi.org/10.21037/ggs.2017.11.04>.
- Greene AK, Maclellan RA. Obesity-induced Upper Extremity Lymphedema. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013;1(7):e59. <https://doi.org/10.1097/gox.0b013e3182a96359>.
- Arngrim N, Simonsen L, Holst JJ, Bülow J. Reduced adipose tissue lymphatic drainage of macromolecules in obese subjects: a possible link between obesity and local tissue inflammation? *Int J Obes*. 2013;37(5):748–750. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.98>.
- Duyur Cakit B, Pervane Vural S, Ayhan FF. Complex Decongestive Therapy in Breast Cancer-Related Lymphedema: Does Obesity Affect the Outcome Negatively? *Lymphat Res Biol*. 2019;17(1):45–50. <https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0086>.
- Калашникова ВА, Новикова ВП, Смирнова НН, Волкова ИС. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2018;66(1):38–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yuzikd>.
- Kalashnikova VA, Novikova VP, Smirnova NN, Volkova IS. Life quality in adolescents with obesity and concomitant diseases. *Preventive and Clinical Medicine*. 2018;66(1):38–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yuzikd>.

21. Weissleder H, Weissleder R. Lymphedema: evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology*. 1988;167(3):729–735. <https://doi.org/10.1148/radiology.167.3.3363131>.
22. Мартынова ИН, Винярская ИВ, Терлецкая ПН. Изменения качества жизни при ожирении у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2018;21(5):285–289. Режим доступа: <https://elibrary.ru/yubudj>.
23. Martynova IN, Vinyarskaya IV, Terleckaya RN. Alteration in quality of life in obese children (review of the literature). *Russian Pediatric Journal*. 2018;21(5):285–289. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/yubudj>.
24. Tsiros MD, Olds T, Buckley JD, Grimshaw P, Brennan L, Walkley J et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. *Int J Obes*. 2009;33(4):387–400. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.42>.
25. Garusi C, Lohsiriwat V, Brenelli F, Galimberti VE, De Lorenzi F, Rietjens M et al. The value of latissimus dorsi flap with implant reconstruction for total mastectomy after conservative breast cancer surgery recurrence. *Breast*. 2011;20(2):141–144. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.10.007>.
26. Chang DW, Barnea Y, Robb GL. Effects of an autologous flap combined with an implant for breast reconstruction: an evaluation of 1000 consecutive reconstructions of previously irradiated breasts. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(2):356–362. <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e31817d6303>.
27. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(4):950–960. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000133200.99826.7f>.
28. Spear SL, Boehmle JH, Taylor NS, Prada C. The role of the latissimus dorsi flap in reconstruction of the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(1):1–9. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000244756.45925.7f>.
29. Munhoz AM, Aldrighi C, Montag E, Arruda EG, Aldrighi JM, Filassi JR et al. Periareolar skin-sparing mastectomy and latissimus dorsi flap with bi-dimensional expander implant reconstruction: surgical planning, outcome, and complications. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(6):1637–1649. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000246406.68739.e4>.
30. Томаева КГ, Гайдуков СН. Изучение модели прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с разными соматотипами. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;68(6):65–72. <https://doi.org/10.17816/JOWD68665-72>.
31. Tomayeva KG, Gaydukov SN. A model for predicting the risk of preeclampsia in women with different somatotypes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68665-72>.
32. Jeong SM, Lee DH, Giovannucci EL. Predicted lean body mass, fat mass and risk of lung cancer: prospective US cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(12):1151–1160. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00587-2>.
33. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569–578. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60269-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60269-x).
34. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):921–925. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.027>.
35. Jansen AK, Gattermann T, da Silva Fink J, Saldanha MF, Dias Nascimento Rocha C, de Souza Moreira TH, Silva FM. Low standardized phase angle predicts prolonged hospitalization in critically ill patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;34:68–72. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.08.011>.
36. Li HB, Cheng H, Hou DQ, Gao AY, Zhu ZX, Yu ZC et al. Value of body fat mass measured by bioelectrical impedance analysis in predicting abnormal blood pressure and abnormal glucose metabolism in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020;22(1):17–23. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.005>.
37. Matusik E, Augustak A, Durmala J. Functional Mobility and Basic Motor Skills in Patients with Multiple Sclerosis and Its Relation to the Anthropometrical Status and Body Composition Parameters. *Medicina*. 2019;55(12):773. <https://doi.org/10.3390/medicina55120773>.
38. Wang WL, Liang S, Zhu FL, Liu JQ, Chen XM, Cai GY. Association of the malnutrition-inflammation score with anthropometry and body composition measurements in patients with chronic kidney disease. *Ann Palliat Med*. 2019;8(5):596–603. <https://doi.org/10.21037/apm.2019.10.12>.
39. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
40. Kaulesar Sukul DM, den Hoed PT, Johannes EJ, van Dolder R, Benda E. Direct and indirect methods for the quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the disk model method and the frustum sign model method, using the correlation coefficient and the limits of agreement. *J Biomed Eng*. 1993;15(6):477–480. [https://doi.org/10.1016/0141-5425\(93\)90062-4](https://doi.org/10.1016/0141-5425(93)90062-4).
41. Ward LC, Bunce IH, Cornish BH, Mirolo BR, Thomas BJ, Jones LC. Multi-frequency bioelectrical impedance augments the diagnosis and management of lymphoedema in post-mastectomy patients. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(11):751–754. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1992.tb01440.x>.
42. Stout NL, Binkley JM, Schmitz KH. A prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer*. 2012;118(5):2191–2200. <https://doi.org/10.1002/cncr.27476>.
43. Soran A, Ozmen T, McGuire KP, Diego EJ, McAuliffe PF, Bonaventura M et al. The importance of detection of subclinical lymphedema for the prevention of breast cancer-related clinical lymphedema after axillary lymph node dissection; a prospective observational study. *Lymphat Res Biol*. 2014;12(4):289–294. <https://doi.org/10.1089/lrb.2014.0035>.
44. Yang EJ, Ahn S, Kim EK, Kang E, Park Y, Lim JY, Kim SW. Use of a prospective surveillance model to prevent breast cancer treatment-related lymphedema: a single-center experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(2):269–276. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3993-7>.
45. Whitworth PW, Cooper A. Reducing chronic breast cancer-related lymphedema utilizing a program of prospective surveillance with bioimpedance spectroscopy. *Breast J*. 2018;24(1):62–65. <https://doi.org/10.1111/tbj.12939>.
46. Kilgore LJ, Korentager SS, Hangge AN, Amin AL, Balanoff CR, Larson KE et al. Reducing Breast Cancer-Related Lymphedema (BCRL) Through Prospective Surveillance Monitoring Using Bioimpedance Spectroscopy (BIS) and Patient Directed Self-Interventions. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):2948–2952. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6601-8>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.В. Кончугова, Л.А. Марченкова

Написание текста – Т.В. Апханова, В.А. Васильева

Сбор и обработка материала – Т.В. Апханова, В.А. Васильева

Анализ материала – Т.В. Апханова, В.А. Васильева

Редактирование – Т.В. Кончугова, Л.А. Марченкова, Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Марфина, А.А. Мухина

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.В. Кончугова, Т.В. Апханова, В.А. Васильева, Л.А. Марченкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana V. Konchugova, Larisa A. Marchenkova

Text development – Tatiana V. Apkhanova, Valeriia A. Vasileva

Collection and processing of material – Tatiana V. Apkhanova, Valeriia A. Vasileva

Material analysis – Tatiana V. Apkhanova, Valeriia A. Vasileva

Editing – Tatiana V. Konchugova, Larisa A. Marchenkova, Detelina B. Kulchitskaya, Tatiana V. Marfina, Anastasiya A. Mukhina

Approval of the final version of the article – Tatiana V. Konchugova, Tatiana V. Apkhanova, Valeriia A. Vasileva, Larisa A. Marchenkova

Информация об авторах:

Кончугова Татьяна Венедиктовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, заведующая кафедрой восстановительной медицины, физической терапии и медицинской реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>; konchugovatv@nmicrk.ru

Апханова Татьяна Валерьевна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0003-3852-2050>; apkhanovatv@nmicrk.ru

Васильева Валерия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>; valeri08.00@bk.ru

Марченкова Лариса Александровна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского управления, заведующая отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>; marchenkovala@nmicrk.ru

Кульчицкая Детелина Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-7785-9767>; kulchitskayadb@nmicrk.ru

Марфина Татьяна Владимировна, научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-2553-1946>; marfinatv@nmicrk.ru

Мухина Анастасия Александровна, ведущий научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-8960-4318>; aska7777@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana V. Konchugova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexology, Head of the Department of Rehabilitation Medicine, Physical Therapy and Medical Rehabilitation, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>; konchugovatv@nmicrk.ru

Tatiana V. Apkhanova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexotherapy, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3852-2050>; apkhanovatv@nmicrk.ru

Valeriia A. Vasileva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health Department, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>; valeri08.00@bk.ru

Larisa A. Marchenkova, Dr. Sci. (Med.), Head of Research Department, Head of Somatic Leading Researcher Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health Department, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>; marchenkovala@nmicrk.ru

Detelina B. Kulchitskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Physiotherapy and Reflexology, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7785-9767>; kulchitskayadb@nmicrk.ru

Tatiana V. Marfina, Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexotherapy, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2553-1946>; marfinatv@nmicrk.ru

Anastasiya A. Mukhina, Leading Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexotherapy, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8960-4318>; aska7777@yandex.ru

Оценка влияния полиморфизмов CYP2D6 на фармакокинетику, эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Ш.П. Абдуллаев¹, Ш.П. Абдуллаев^{1✉}, abdullaevsp@gmail.com, М.Н. Шатохин^{1,2}, А.В. Краснов², П.О. Бочков¹, С.Н. Тучкова¹, О.Б. Лоран¹, Д.А. Сычев¹

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

² Центральная клиническая больница «РЖД-медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

Резюме

Введение. CYP2D6 участвует в метаболизме тамсулозина, который используется для лечения симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Однако влияние носительства полиморфных вариантов гена CYP2D6 на клиническую эффективность и безопасность терапии тамсулозином до сих пор остается недостаточно изученным.

Цель. Оценить влияние носительства аллельных вариантов гена CYP2D6 на остаточную равновесную концентрацию тамсулозина и корреляцию с эффективностью и безопасностью терапии у пациентов с симптомами нижних мочевых путей/доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном исследовании приняли участие 75 пациентов, завершившие все этапы исследования. Медианный возраст пациентов составил 69 лет, индекс массы тела – $27,17 \pm 4,86$ кг/м². У 56 пациентов (74,67%) были сопутствующие заболевания, что означает наличие по крайней мере одного хронического заболевания в дополнение к диагнозу ДГПЖ. 26 человек (34,67%) были отнесены к полиморбидным пациентам, т. е. имеющим сразу несколько сопутствующих заболеваний, в то время как у 19 пациентов (25,33%) не было сопутствующих нозологий помимо ДГПЖ. Генотипирование было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. C_{ss}_{min} тамсулозина определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Эффективность терапии оценивали по изменению баллов по шкале IPSS и Q_{max}. Безопасность оценивалась на основе частоты побочных реакций.

Результаты. Было установлено, что носительство CYP2D6*4 и CYP2D6*10 ассоциировалось со статистически значимым повышением уровня C_{ss}_{min}. Однако выявленные фармакокинетические различия, носительство маркеров CYP2D6 не отражались на клинической эффективности и безопасности тамсулозина.

Выводы. Носительство CYP2D6*4 и CYP2D6*10 может влиять на уровень C_{ss}_{min} препарата, но не влияет на клинические результаты лечения.

Ключевые слова: тамсулозин, фармакогенетика, CYP2D6, концентрация тамсулозина, ДГПЖ

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда по гранту №23-15-00310 «Персонализированная фармакотерапия пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на основе использования молекулярных биомаркеров ADME-процессов».

Для цитирования: Абдуллаев ШП, Абдуллаев ШП, Шатохин МН, Краснов АВ, Бочков ПО, Тучкова СН, Лоран ОБ, Сычев ДА. Оценка влияния полиморфизмов CYP2D6 на фармакокинетику, эффективность и безопасность терапии тамсулозином у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Медицинский совет.* 2024;18(23):244–254. <https://doi.org/10.21518/ms2024-478>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of tamsulosin therapy in patients with benign prostatic hyperplasia

Shokhrukh P. Abdullaev¹, Sherzod P. Abdullaev^{1✉}, abdullaevsp@gmail.com, Maxim N. Shatokhin^{1,2}, Alexander V. Krasnov², Pavel O. Bochkov¹, Svetlana N. Tuchkova¹, Oleg B. Loran¹, Dmitriy A. Sychev¹

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

² Central Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Volokolamskoe Highway St., Moscow, 125367, Russia

Abstract

Introduction. *CYP2D6* is involved in the metabolism of tamsulosin, which is used to treat lower urinary tract symptoms (LUTS) in benign prostatic hyperplasia (BPH). However, the impact of carrying polymorphic variants of the *CYP2D6* gene on the clinical efficacy and safety of tamsulosin therapy is still not well understood.

Aim. To evaluate the impact of *CYP2D6* polymorphic variants on steady state concentration of tamsulosin (C_{ss_min}), as well as their correlation with the efficacy and safety of therapy in patients with BPH.

Materials and methods. A single-center prospective study included 75 patients who completed all stages of the study. The median age of the patients was 69 years, body mass index was 27.17 ± 4.86 kg/m². 56 patients (74.67%) had comorbidities, which means the presence of at least one chronic disease in addition to the diagnosis of benign prostatic hyperplasia. 26 people (34.67%) were classified as polymorbid patients, i.e. having several comorbidities at once, while 19 patients (25.33%) had no comorbidities except for benign prostatic hyperplasia. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction. C_{ss_min} of tamsulosin was determined by HPLC-MS/MS. Efficacy of therapy was assessed using IPSS score and Qmax. Safety was assessed based on the incidence of adverse reactions.

Results. Carriage of *CYP2D6**4 and *CYP2D6**10 was found to be associated with statistically significant increases in C_{ss_min} levels. However, the identified pharmacokinetic differences, carriage of *CYP2D6* markers was not reflected in the clinical efficacy and safety of tamsulosin.

Conclusion. *CYP2D6**4 and *CYP2D6**10 may affect the C_{ss_min} levels of the tamsulosin, but does not affect the clinical results of treatment.

Keywords: tamsulosin, pharmacogenetics, *CYP2D6*, tamsulosin concentration, BHP

Acknowledgments. The work was supported by Russian Science Foundation grant No. 23-15-00310 personalized pharmacotherapy of patients with benign prostatic hyperplasia based on molecular biomarkers of ADME processes.

For citation: Abdullaev ShP, Abdullaev ShP, Shatokhin MN, Krasnov AV, Bochkov PO, Tuchkova SN, Loran OB, Sychev DA. Impact of *CYP2D6* polymorphisms on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of tamsulosin therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(23):244–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-478>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – полиэтиологическое заболевание, проявляющееся доброкачественным увеличением предстательной железы и приводящее к инфравезикальной обструкции и нарушению мочеиспускания [1]. Клинически ДГПЖ проявляется поллакиурией, ноктурией, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря, малообъемным мочеиспусканием и др. Все перечисленные симптомы объединяются под общим названием «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП) [2].

В консервативной терапии СНМП при ДГПЖ, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, препараты группы α1-адреноблокаторов являются «золотым» стандартом стартового лечения. Они могут применяться у пациентов с разной степенью выраженности СНМП, ассоциированных с ДГПЖ [1]. Среди α1-адреноблокаторов наиболее часто назначается тамсулозин. Однако его эффективность может варьироваться среди разных групп пациентов, и до 30% пациентов могут сообщать о неэффективности препарата [3, 4]. Причинами неэффективности могут быть как физиологические (длина простатической части уретры более 4,5 см, степень внутрипузырного выпячивания более 10 мм, толщина детрузора более 5 мм, вес детрузора более 35 мм), так и биологические факторы, обусловленные различиями активности ферментов цитохрома P450 [5]. Помимо этого, у некоторых пациентов может наблюдаться развитие нежелательных явлений, включая ретроградную эякуляцию, ринит, головокружение, ортостатическую гипотензию и др. [6, 7].

Особую обеспокоенность вызывают сосудистые побочные эффекты, которые зачастую приводят к прекращению приема препарата, ухудшая тем самым комплаентность терапии. В связи с этим повышение эффективности и безопасности терапии тамсулозином при СНМП остается актуальной задачей.

Тамсулозин метаболизируется в основном ферментами суперсемейства цитохромов P450, в частности *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP3A5* [8], активность которых может в значительной степени варьироваться ввиду полиморфной природы генов этих ферментов.

На основе различной детерминируемой аллелями активности *CYP2D6* было выделено пять фенотипов фермента: ультрабыстрые метаболизаторы, быстрые метаболизаторы, нормальные метаболизаторы, промежуточные метаболизаторы и медленные метаболизаторы [9]. В инструкции по применению тамсулозина, утвержденной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), отмечается, что эффект тамсулозина у медленных метаболизаторов *CYP2D6* эквивалентен терапии с одновременным приемом пароксетина – мощным ингибитором *CYP2D6*¹. Так, в исследовании [10] показано, что совместное применение тамсулозина вместе с пароксетином значительно повышает уровни максимальной концентрации (C_{max}) и площадь под кривой (AUC) на 34 и 64% соответственно. Аналогично Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендует соблюдать осторожность при назначении

¹ US Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenetic Biomarkers in Drug Labeling. Published August 2020. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>.

тамсулозина пациентам, фенотипически классифицируемым как медленные метаболизаторы по CYP2D6 или принимающим ингибиторы CYP3A4 [11]. У медленных метаболизаторов ожидается значительно более высокий уровень концентрации тамсулозина, что делает их более уязвимыми к проявлению нежелательных побочных реакций на фоне терапии. В отличие от этого ультрабыстрые метаболизаторы по CYP2D6 обычно демонстрируют субтерапевтические концентрации препарата, что может привести к снижению эффективности лечения тамсулозином.

На сегодняшний день проведено несколько исследований, посвященных влиянию аллелей генов CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5 на фармакокинетический профиль тамсулозина [11–13]. Авторы заключают, что носительство генетических вариантов CYP2D6 влияет на уровень концентрации тамсулозина в плазме, в то время как полиморфизмы CYP3A4/5 играют менее значимую роль. Однако до сих пор не было опубликовано ни одного клинического исследования, оценивающего влияние фармакогенетических маркеров тамсулозина на клинические показатели у пациентов с СНМП/ДГПЖ.

В связи с этим **целью** данного исследования было оценить влияние носительства аллельных вариантов гена CYP2D6 на остаточную равновесную концентрацию тамсулозина (Омник) и корреляцию с эффективностью и безопасностью терапии у пациентов с СНМП/ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедры эндоскопической урологии и НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Этические аспекты

Исследование было одобрено этическим комитетом научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №13 от 27.12.2021 г.) и проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами (Хельсинкская

декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2013 г.; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005). Письменное информированное добровольное согласие было получено от всех участников.

Дизайн исследования

Было проведено одноцентровое проспективное обсервационное открытое нерандомизированное исследование. Всего в исследование было включено 88 пациентов мужского пола с жалобами на СНМП и установленным диагнозом ДГПЖ (N40 МКБ-10), которые в период с 12.2021 г. по 06.2023 г. наблюдались в поликлинике. Все пациенты с ДГПЖ находились под наблюдением на протяжении как минимум 8 нед. и были обследованы 4 раза (0 день, 2, 4 и 8-я нед.) в динамике согласно дизайну исследования (рис. 1). У всех пациентов был осуществлен забор плазмы крови для определения равновесной остаточной концентрации ($C_{ss\min}$) препарата. Из 88 проб, отобранных для анализа, 13 были исключены ввиду завышенных абсолютных значений $C_{ss\min}$, что могло быть связано с тем, что пациенты принимали очередную дозу препарата перед приемом у врача и до сдачи образца плазмы крови. В конечном итоге все этапы исследования прошли 75 человек, которые вошли в анализ.

Критерии включения/невключения/исключения

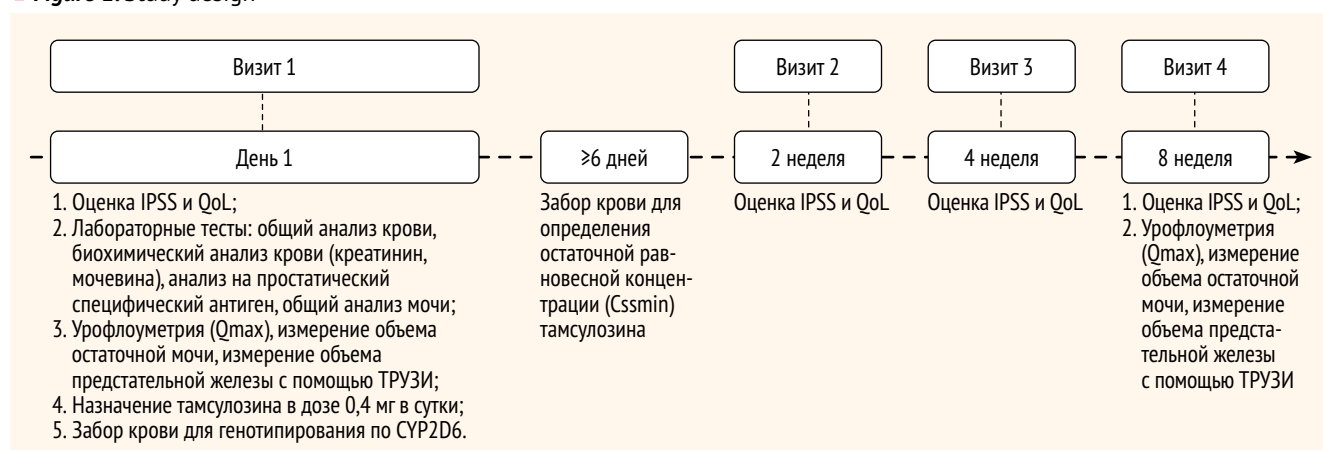
Критериями включения были: мужской пол, возраст ≥ 40 лет; согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом; установленный и подтвержденный диагноз ДГПЖ по МКБ-10 (N40); жалобы на симптомы умеренной или сильной степени выраженности по шкале IPSS ≥ 7 баллов; определенный по УЗИ мочевого пузыря объем остаточной мочи < 100 мл; определенный по трансректальному УЗИ объем предстательной железы в пределах от 30 до 100 см³; исключенный рак предстательной железы.

К критериям не включения относились: осложненное течение ДГПЖ; любые сопутствующие онкологические, осложненные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания;

Критериями исключения служили: лекарственная непереносимость; отзыв со стороны пациента согласия на участие в исследовании.

Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design



Отбор фармакогенетических маркеров для исследования

На основе обзора научной литературы и базы данных ведущего ресурса по фармакогенетике PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org>) нами были отобраны генетические маркеры, которые могут быть потенциально ассоциированы с вариабельностью фармакокинетических параметров препарата. При выборе генов-кандидатов для фармакогенетического тестирования учитывались следующие параметры: сила доказательной базы, распространенность аллельных вариантов в популяции и включение их в профессиональные международные рекомендации по фармакогенетике.

Согласно консенсусной рекомендации Ассоциации молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology, AMP) к ключевым аллелям первого уровня, рекомендованным для клинического тестирования по *CYP2D6*, относят варианты *2 (rs16947), *3 (rs4986774), *4 (rs3892097), *6 (rs5030655), *9 (rs5030656), *10 (rs1065852), *17 (rs28371706), *29 (rs59421388), *41 (rs28371725) и дубликации, кодирующие повышение ферментативной активности [14]. Однако аллельные варианты *17 (rs28371706) и *29 (rs59421388) имеют низкую распространенность в европейской популяции, <0,5% [15], поэтому не были включены в анализ. Данные полиморфные маркеры были широко изучены в отношении других лекарственных средств. Для них наработана высокая доказательная база по возможности практического применения: для атомоксетина, ондансетрона, трициклических антидепрессантов и других препаратов [16–18].

Генотипирование

Материалом для определения аллельных вариантов генов служили 4 мл венозной крови из вен локтевого сгиба, собранные с помощью вакуумной системы в пробирки с K2-ЭДТА. Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-Экстрен-1» для выделения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва).

Определение носительства отобранных генетических маркеров *CYP2D6*: *CYP2D6**2 (rs16947), *CYP2D6**3 (rs35742686), *CYP2D6**4 (rs3892097), *CYP2D6**6 (rs5030655), *CYP2D6**9 (rs5030656), *CYP2D6**10 (rs1065852), *CYP2D6**41 (rs28371725) – проводили на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Для этого использовался метод ПЦР в режиме реального времени с помощью коммерческих наборов в соответствии с инструкцией производителя.

На основе результатов генотипирования пациенты были разделены на группы в соответствии с их предполагаемыми фенотипами *CYP2D6* [19]. Итоговой фенотип пациента по *CYP2D6* определялся суммой значений активности аллелей: при сумме значений активности аллелей, равной 0, пациент классифицировался по *CYP2D6* как «медленный» метаболизатор, 0,25–1,0 – «промежуточный» метаболизатор, 1,25–2,25 – «нормальный» метаболизатор и более 2,25 – «сверхбыстрый» метаболизатор [9].

Определение плазменной концентрации тамсулозина

Концентрацию тамсулозина (Омник) в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектиро-

ванием (ВЭЖХ-МС/МС) на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies Inc., США, 2008 г.). В работе использовалась колонка Agilent Polaris 3 C18-A (длина 50 мм; внутренний диаметр 3,0 мм; зернение 3,0 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40 °С. Подвижная фаза состояла из двух компонентов: раствор «А» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли водой, деионизированной до общего объема 1 л) и раствор «Б» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1 л). Хроматографическое разделение проводили в режиме градиентного элюирования.

Пробоподготовку проводили методом осаждения белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Далее 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1%-ной соляной кислотой HCl (в соотношении компонентов 9:1), перемешивали на встряхивателе Vortex и оставляли на 10 мин. Затем образцы перемешивали еще раз. Далее полученные образцы центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в хроматографические вials и помещали на автосемплер хроматографа для проведения анализа.

Для детектирования спектров тамсулозина использовали масс-спектрометр Agilent Triple Quad LC/MS 6410 с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Регистрацию спектров препарата проводили в режиме множественных молекулярных реакций. Давление газа распылителя 35 psi. Объемная скорость осушающего газа 10 л/мин, температура ионного источника 350 °С. Значение напряжения фрагментации составляло 135 В, напряжения на ячейке соударений – 30 В. В этих условиях предел количественного определения тамсулозина составил 1 нг/мл.

Обработку результатов осуществляли с использованием ПО Agilent MassHunter Workstation Software LC/MS Data Acquisition for 6400 Series Triple Quadrupole (version B.08.02).

Статистическая обработка

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ STATISTICA v10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2010.

Для анализа характера распределения данных в выборке использовали тесты Шапиро – Уилка и критерий Колмогорова – Смирнова. Результаты описательной статистики приведены в виде значений медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей (Q1 и Q3) для переменных с ненормальным характером распределения; с использованием средних значений (M) со стандартным отклонением (SD – для нормально распределенных переменных). Для описания и сравнения категориальных переменных использовался χ^2 Пирсона.

Для сравнения нормально распределенных количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента; для сравнения переменных с непараметрическим характером распределения в двух независимых группах использовался U-тест Манна – Уитни.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки влияния клинических параметров и Css_{min} на развитие нежелательных побочных реакций была использована логистическая регрессия. Для оценки влияния клинических факторов и Css_{min} на эффективность лечения (относительно оценки по шкале IPSS) была использована множественная линейная регрессия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика выборки

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных и прошедших все этапы исследования, представлена в *табл. 1*.

В исследование были включены 75 пациентов, завершивших все этапы исследования. Медианный возраст пациентов составил 69 лет, индекс массы тела (ИМТ) – $27,17 \pm 4,86$ кг/м². Важно отметить, что у 56 пациентов (74,67%) были сопутствующие заболевания, что означает наличие по крайней мере одного хронического заболевания в дополнение к ДГПЖ. 26 человек (34,67%) были отнесены к полиморбидным пациентам, т. е. имеющим сразу несколько сопутствующих заболеваний, в то время как у 19 пациентов (25,33%) не было сопутствующих нозологий помимо ДГПЖ. Список препаратов, принимаемых пациентами для лечения сопутствующих заболеваний, представлен в *табл. 2*. Ни один из пациентов в исследуемой группе не принимал препараты, которые могли бы ингибировать, индуцировать или иметь субстратную специфичность к *CYP2D6*, что могло бы потенциально влиять на метаболизм тамсулозина.

В выборке исследования из 75 пациентов распределение генотипов по изучаемым аллельным вариантам соответствовало ожиданиям и находилось в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга ($p > 0,05$) (*табл. 3*).

Частота полиморфных вариантов значительно варьируется среди разных этнических групп. Например, *CYP2D6**3, *4, *5, *6 и *41 более распространены в европейских популяциях, *CYP2D6**17 чаще встречается у африканцев, а *CYP2D6**10 преимущественно встречается у азиатов [19]. В нашем исследовании распределение генотипов соответствовало данным российских популяционных исследований, где полиморфизмы *CYP2D6**4 и *CYP2D6**10 были наиболее распространенными. В российской популяции неактивный аллель *CYP2D6**4 встречается с частотой от 17,4 до 27,1%, в то время как *CYP2D6**10 обнаруживается у 16% населения. Нормальные метаболизаторы являются преобладающим фенотипом *CYP2D6*, а промежуточные метаболизаторы встречаются с частотой от 21,5 до 33% [19, 20].

На основе результатов генотипирования и распределения предполагаемой по данным определения генотипов фенотипической активности *CYP2D6* [14, 19] пациенты были разделены на три группы: медленные метаболизаторы (PM) (*3/*4, $n = 1$), промежуточные метаболизаторы (IM) (*4/*10, *1/*4, *1/*3, *1/*6, *9/*41, $n = 24$) и нормальные метаболизаторы (NM) (*1/*1, *1/*41, *1/*10, $n = 50$).

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов

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

Показатель	Значение (n = 75)
Средний возраст (Ме [мин.; макс.]), лет	69 [44; 83]
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	27,17 ± 4,86
Курение, n	12
Алкоголь, n	38
Креатинин, ммоль/л (M ± SD)	84,94 ± 16,41
Мочевина, ммоль/л (M ± SD)	5,72 ± 1,53
Относительная плотность, г/л (M ± SD)	1022,9 ± 5,12
pH мочи	5,8 ± 0,51
Гемоглобин, г/л (M ± SD)	149,53 ± 14,38
Эритроциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	5,03 ± 0,42
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	7,9 ± 2,66
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (M ± SD)	265,89 ± 65,86
СОЭ, мм/ч (M ± SD)	11,92 ± 10,58
ПСА, нг/мл (M ± SD)	2,59 ± 1,5
Сопутствующие заболевания, n (%):	
1. Сердечно-сосудистые:	35 (46,67)
• Гипертоническая болезнь	35 (46,67)
• Ишемическая болезнь сердца	13 (17,3)
• Другие	3 (4,0)
2. Эндокринологические (сахарный диабет 2-го типа – инсулинонезависимый)	3 (4,0)
3. Пульмонологические (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма)	5 (6,67)
4. Гастроэнтерологические	5 (6,67)
5. Урологические (мочекаменная болезнь, киста почки, эректильная дисфункция)	2 (2,67)
6. Неврологические (дегенеративно дистрофические заболевания позвоночника, межпозвоночные грыжи)	3 (4,0)
Итого, %	56 (74,67)
Коморбидные пациенты	26 (34,67)
Без сопутствующей патологии	19 (25,33)

Примечание. pH – кислотно-основное состояние мочи, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ПСА – простатический специфический антиген.

Влияние полиморфизмов *CYP2D6* на Css_{min} тамсулозина
Данные по Css_{min} обобщены в *табл. 4*.

Сравнение значений Css_{min} тамсулозина в группах с фенотипами PM + IM ($n = 25$) и NM ($n = 50$) выявило значительные различия ($p = 0,004$) (*рис. 2*).

Сравнение уровней Css_{min} тамсулозина в группах пациентов в зависимости от носительства отдельных аллелей *CYP2D6* выявило статистически значимые различия в отношении маркеров *CYP2D6**4 и *CYP2D6**10. У пациентов,

● **Таблица 2.** Препараты сопутствующей терапии и потенциальные взаимодействия CYP2D6 у пациентов, проходящих терапию тамсулозином (Омник)

● **Table 2.** Concomitant drugs and potential CYP2D6 interactions in patients undergoing tamsulosin (Omnic) therapy

Лекарственная группа	n	Препараты	Ингибиторы CYP2D6	Индукторы CYP2D6	Субстраты CYP2D6
Диуретики	4	Индапамид, спиронолактон	нет	нет	нет
Блокаторы кальциевых каналов	3	Амлодипин, лерканидипин, нифедипин	нет	нет	нет
Антагонист ангиотензиновых рецепторов	2	Кандесартан, валсартан	нет	нет	нет
Гипогликемические	3	Метформин, манинил, гликлазид	нет	нет	нет
иАПФ	7	Периндоприл, лизиноприл, эналаприл	нет	нет	нет
β-адреноблокаторы	8	Бисопролол, небиволол, метопролол	нет	нет	нет
Статины	7	Аторвастатин, розувастатин, симвастатин	нет	нет	нет
НПВП	1	Парацетамол	нет	нет	нет
Антиагреганты	10	Ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор	нет	нет	нет
Другие	10	Месалазин, изосорбитол, динитрит, тербинафин, формотерол, метотрексат, тофизолам, аминоксалициловая кислота, будесонид + формотерол	нет	нет	нет
Без сопутствующей медикаментозной терапии, n (%)	34 (45,33)				

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

● **Таблица 3.** Распределение генотипов по изучаемым полиморфизмам по частоте, соответствие распределения закону Харди – Вайнберга

● **Table 3.** Frequency distribution of genotypes by polymorphisms studied, distribution compliance with the Hardy-Weinberg principle

Аллельный вариант	Генотипы	n (%)	χ^2	Значение p
CYP2D6*2 rs16947	AA	8 (10,7)	1,9238	0,3821
	AG	41 (54,7)		
	GG	26 (34,7)		
CYP2D6*3 rs4986774	AA	72 (96,0)	0,0312	0,9845
	A/(-)	3 (4,0)		
	(-)/(-)	0 (0)		
CYP2D6*4 rs3892097	GG	55 (73,3)	1,7751	0,4116
	GA	20 (26,7)		
	AA	0 (0)		
CYP2D6*6 rs5030655	AA	72 (96,0)	0,0312	0,9845
	A/(-)	3 (4,0)		
	(-)/(-)	0 (0)		
CYP2D6*9 rs5030656	CTT/CTT	74 (98,7)	0,0033	0,9983
	CTT/(-)	1 (1,3)		
	(-)/(-)	0 (0)		
CYP2D6*10 rs1065852	CC	52 (69,3)	2,4598	0,2923
	CT	23 (30,7)		
	TT	0 (0)		
CYP2D6*41 rs28371725	GG	64 (85,3)	0,315	0,8542
	GA	9 (12,0)		
	AA	0 (0,0)		

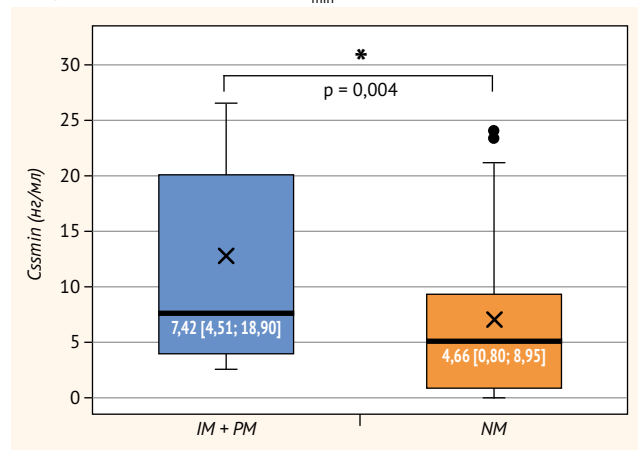
● **Таблица 4.** Данные описательной статистики Css_{min} тамсулозина (Омник)

● **Table 4.** Css_{min} descriptive statistics data for tamsulosin (Omnic)

Параметр	Значение (n = 75)
Среднее (M), нг/мл	8,2
SD	7,78
Медиана (Me), нг/мл	5,9
Q1	2,13
Q3	11,6
Максимум, нг/мл	26,5
Минимум, нг/мл	0,0

● **Рисунок 2.** Сравнение значений Css_{min} в зависимости от фенотипа CYP2D6

● **Figure 2.** Comparison of Css_{min} values by CYP2D6 Phenotype



несущих аллель *CYP2D6*4* (генотип GA, $n = 20$), уровни Css_{min} были статистически значимо выше по сравнению с носителями (генотип GG, $n = 55$) при $p = 0,006$ (рис. 3).

У пациентов-носителей аллеля *CYP2D6*10* (генотип CT) значения Css_{min} были статистически значимо выше по сравнению с пациентами с диким типом генотипа (CC) при $p = 0,029$ (рис. 4).

Для полиморфных вариантов *CYP2D6*2* (с. 886C > T, rs16947), *CYP2D6*3* (с.775del, rs35742686), *CYP2D6*6* (с.Т1707del, rs5030655), *CYP2D6*9* (с.841_843del, rs5030656) и *CYP2D6*41* (с.985 + 39G > A, rs28371725) результаты анализа не выявили никаких значимых взаимосвязей между значениями Css_{min} тамсулозина и носительством проанализированных аллельных вариантов гена *CYP2D6* в исследованной выборке пациентов.

Влияние на эффективность терапии тамсулозином

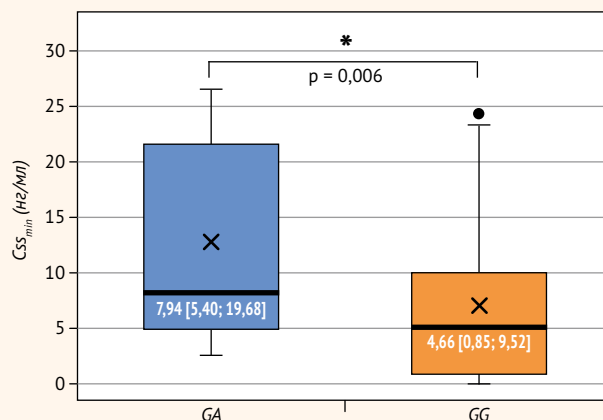
Согласно ранее упомянутым руководствам [1] клинически значимым снижением общего балла по шкале IPSS считается уменьшение на 25% и более, а также увеличение Q_{max} более 30%. Сравнение значений Css_{min} между группами, достигшими снижения IPSS на $\geq 25\%$ и увеличения Q_{max} на $\geq 30\%$ и не достигшими пороговых значений, не выявило статистически значимых различий (рис. 5).

Корреляционный анализ Спирмена также показал отсутствие статистически значимой связи между Css_{min} тамсулозина и изменением по шкале IPSS, по шкале оценки качества жизни (QoL), по объему остаточной мочи и Q_{max} между первым и последним визитом за 8-недельный период наблюдения (табл. 5).

Согласно результатам множественного линейного регрессионного анализа носительство вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* не оказывало значимого влияния на значения Css_{min} или общего балла по шкале IPSS ($p > 0,05$). Таким образом, в исследуемой выборке не было выявлено значимых взаимосвязей между уровнями Css_{min} тамсулозина, наличием вариантов *CYP2D6* и эффективностью терапии СНМП при ДГПЖ.

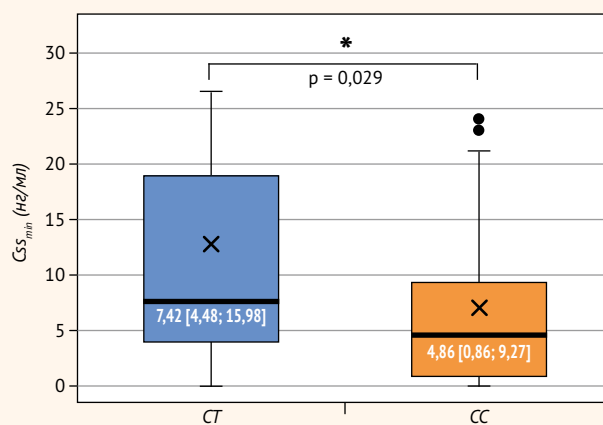
● **Рисунок 3.** Сравнение Css_{min} между генотипами GA и GG маркера *CYP2D6*4*

● **Figure 3.** Css_{min} Comparison Between GA and GG Genotypes of *CYP2D6*4*



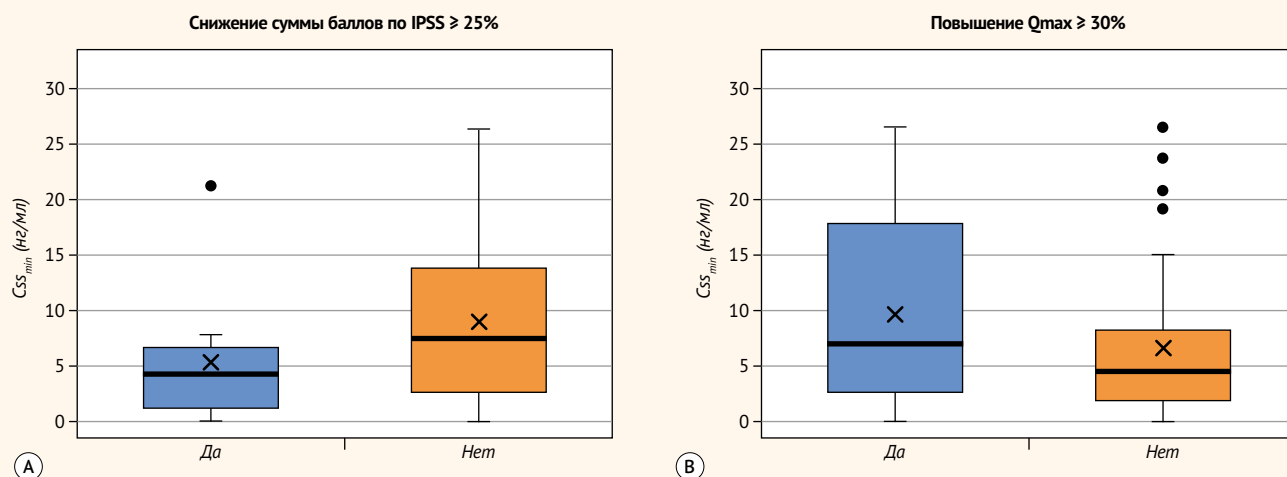
● **Рисунок 4.** Сравнение Css_{min} между генотипами CT и CC маркера *CYP2D6*10*

● **Figure 4.** Css_{min} (ng/mL) Comparison Between CT and CC Genotypes of *CYP2D6*10*



● **Рисунок 5.** Диаграммы Css_{min} в отношении критериев эффективности

● **Figure 5.** Boxplots of Css_{min} regarding to efficacy criteria



А – парное сравнение групп относительно снижения IPSS на $\geq 25\%$ и Css_{min} ($p = 0,15$); Б – относительно увеличения Q_{max} на $\geq 30\%$ и Css_{min} ($p = 0,25$)

● **Таблица 5.** Результаты анализа корреляции между C_{ss_min} и параметрами оценки эффективности тамсулозина (Омник) между первым и последним визитом

● **Table 5.** Results of the analysis of the correlation between C_{ss_min} and tamsulosin (Omnic) efficacy evaluation parameters between the first and last visit

Параметры	r_s	
	C_{ss_min}	p
IPSS	0,006193	>0,05
QoL	0,083928	>0,05
Объем остаточной мочи	0,016711	>0,05
Q_{max}	0,157032	>0,05

Влияние на безопасность терапии тамсулозином

В течение 8 нед. наблюдения у 11 пациентов было выявлено развитие 13 нежелательных реакций на фоне терапии тамсулозином. Распределение нежелательных реакций в выборке пациентов представлено в *табл. 6*.

При этом 9 пациентов заявляли о развитии у них одной нежелательной реакции, а 2 пациента – больше одной. Ни одна из нежелательных реакций не явилась причиной отмены назначенной терапии.

Распределение маркеров *CYP2D6**4, *CYP2D6**10 и фенотипов *CYP2D6* никак не ассоциировалось с частотой развития нежелательных реакций (*табл. 7*).

Результаты логистического регрессионного анализа показали, что ни один из клинических факторов или генетических вариантов *CYP2D6* не предсказал развития побочных реакций ($p > 0,05$). Помимо этого, C_{ss_min} также не имел статистического влияния на частоту развития нежелательных реакций (z -значение интерсепта = 0,04, $p = 0,54$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования было оценить влияние носительства полиморфных вариантов гена *CYP2D6* на значения C_{ss_min} тамсулозина и их корреляцию с эффективностью и безопасностью терапии у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Результаты нашей работы показывают, что носительство генотипа GA для *CYP2D6**4 (с.506-1G > A, rs3892097) и генотипов CT варианта *CYP2D6**10 (с.100C > T, rs1065852), кодирующих ферменты с пониженной функциональной активностью, статистически значимо ассоциировалось с повышением значений C_{ss_min} тамсулозина. В частности, у носителей *CYP2D6**4 C_{ss_min} был на 68% выше по сравнению с неносителями: 7,94 нг/мл против 4,66 нг/мл соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась для *CYP2D6**10, где у носителей аллели значение C_{ss_min} было на 51% выше, чем у неносителей: 7,42 нг/мл против 4,86 нг/мл. Эти результаты согласуются с результатами сравнения C_{ss_min} в группах фенотипических вариантов. У пациентов, классифицированных как нормальные метаболизаторы ($n = 50$), значения C_{ss_min} были статистически значимо ниже в сравнении с объединенной группой промежуточных и медленных

метаболизаторов ($n = 25$): 4,66 нг/мл против 7,42 нг/мл, т. е. снижение на 58% ($p = 0,004$).

Результаты нашего исследования вносят вклад в растущий массив данных о влиянии генетического профиля пациентов на вариабельность фармакодинамических и фармакокинетических параметров тамсулозина. Схожие результаты были получены в более ранних исследованиях С. Choi и К. Kim, в которых было показано увеличение общей экспозиции препарата у носителей аллеля *CYP2D6**10 [12, 13]. В работе К. Kim оценивались вариации значений пиковой концентрации (C_{max}) и общей экспозиции тамсулозина в плазме крови субъектов в зависимости от носительства аллельных вариантов генов *CYP2D6* (*2, *4, *5, *10, *14, *21, *41 и *xN) и *CYP3A5* (*3) до и после шестидневного курса тамсулозина в дозе 0,2 мг один раз в сутки. В группе субъектов исследования с генотипами *CYP2D6**10/*10 ($n = 4$) или *5/*10 ($n = 2$) значения C_{max} и AUC тамсулозина были статистически значимо выше на 66 и 103% соответственно. Исследование показало, что снижение метаболической активности *CYP2D6* (вследствие носительства вариантов *4 и *10) увеличивало уровень тамсулозина в крови, что могло влиять на безопасность терапии тамсулозином [13]. Результаты исследования С. Choi также подтверждали влияние

● **Таблица 6.** Распределение нежелательных реакций в исследуемой выборке

● **Table 6.** Distribution of adverse reactions in the study sample

Нежелательные реакции	n (%)
Ретроградная эякуляция	6 (46,15)
Ортостатическая гипотензия	2 (15,38)
Изжога	2 (15,35)
Головокружение	1 (7,69)
Диспепсия	1 (7,69)
Головные боли	1 (7,69)
Всего	13

● **Таблица 7.** Сравнение частоты развития нежелательных реакций в зависимости от наличия *CYP2D6**4, *CYP2D6**10, а также фенотипа *CYP2D6*

● **Table 7.** Comparison of the adverse reaction incidence rates according to the presence of *CYP2D6**4, *CYP2D6**10, and *CYP2D6* phenotype

CYP2D6	Генотип/фенотип	Развитие нежелательных реакций		ОШ
		да	нет	
*4	GG	8	47	0,960
	GA	3	17	
*10	CC	7	45	0,739
	CT	4	19	
Фенотип	IM + PM	4	21	1,170
	NM	7	43	

носительства генетических вариантов *CYP2D6* на параметры фармакокинетики тамсулозина. У субъектов с генотипом *CYP2D6**10/*10 значения C_{max} и AUC были на 40 и 64% соответственно выше в сравнении с носителями *CYP2D6**1/*1 [12]. В исследовании G. Villalpos-García в группе 79 здоровых добровольцев было показано, что у медленных (генотипы *4/*4, *4/*5) и промежуточных (генотипы *1/*4, *1/*5, *4/*15) метаболизаторов значения AUC были выше ($p = 0,004$), время полувыведения ($T_{1/2}$) было больше ($p = 0,008$), а клиренс (Cl/F) был ниже ($p = 0,006$) по сравнению с нормальными метаболизаторами (генотип *1/*1) и ультрабыстрыми метаболизаторами (генотип *1/*1 × 2) [11]. Стоит заметить, что все приведенные выше исследования были проведены с участием здоровых молодых мужчин, что является одним из ограничений в контексте оценки вклада вариантов *CYP2D6* на фармакокинетические параметры препарата, его эффективности и безопасности у пациентов с показаниями к приему тамсулозина, поскольку AUC тамсулозина на 40% выше у пожилых людей в возрасте от 55 до 75 лет по сравнению с молодыми мужчинами в возрасте от 20 до 32 лет². Помимо того, исследования K. Kim и C. Choi проводились среди корейцев, а, как известно, частота распределения маркеров *CYP2D6* может различаться между популяциями. Тем не менее все авторы подчеркивают, что исследования в этом направлении могут быть перспективными, а полученные результаты могут стать основой для разработки подходов к персонализированной терапии пациентов с СНМП/ДГПЖ с целью снижения частоты побочных реакций и повышения эффективности фармакотерапии.

С одной стороны, результаты нашего исследования еще раз подтверждают роль полиморфных вариантов *CYP2D6* в изменении метаболизма тамсулозина (Омник). С другой стороны, оно расширяет объем знаний о вкладе фармакогенетики тамсулозина на клинические эффекты у пациентов с целевой нозологией, что добавляет важные практические аспекты. В отличие от предыдущих фармакогенетических исследований, проведенных на молодых, здоровых мужчинах, наше исследование проводилось в условиях реальной клинической практики в выборке пациентов с ДГПЖ с различными клиническими проявлениями СНМП, предоставляя более практическое понимание о вкладе генетических особенностей пациентов на результаты лечения.

Было показано, что более высокие уровни Css_{min} у пациентов-носителей медленных аллельных вариантов *CYP2D6* не отражались в виде улучшения эффективности, измеряемой снижением баллов по шкале IPSS, или улучшением по Q_{max} . Это противоречит гипотезе о том, что более высокая экспозиция препарата может улучшить клинические результаты и предполагает более сложную роль фармакокинетических факторов в эффективности терапии тамсулозином.

В нашем исследовании не было выявлено связей между Css_{min} и безопасностью тамсулозина, что может

объясняться тем, что остаточная равновесная концентрация (Css_{min}) больше связана с параметрами эффективности препарата, тогда как безопасность препарата связана со значениями максимальной концентрации (C_{max}) или общей экспозицией (AUC)³. Ранее было показано, что тяжесть наиболее значимых нежелательных побочных реакций тамсулозина – вазодилатационных осложнений – связана именно с C_{max} и AUC [21].

Несмотря на то что не существует алгоритмов персонализации фармакотерапии у пациентов с СНМП при ДГПЖ, использующих данные о генетическом профиле пациентов, растущая доказательная база вклада фармакогенетики тамсулозина указывает на то, что она может стать ценным инструментом для оптимизации терапии в будущем. Исследования, проведенные в различных этнических группах, показали, что частота распределения полиморфных вариантов *CYP2D6* значительно варьируется [15], что ставит под вопрос универсальность стандартных рекомендаций по дозированию препаратов для лечения ДГПЖ среди представителей разных этносов и популяций. На мировом фармацевтическом рынке зарегистрированы препараты тамсулозина с дозировками 0,2 и 0,4 мг. В российских и европейских клинических руководствах рекомендуется использование дозировки 0,4 мг для лечения пациентов с ДГПЖ, тогда как дозировка 0,2 мг чаще назначается в странах азиатского региона. Это различие в практике дозирования, вероятно, связано с пониженной активностью ферментов, ответственных за метаболизм тамсулозина, в определенных популяциях, что может быть обусловлено в т. ч. разной частотой распределения фармакогенетических маркеров генов ферментов метаболизаторов тамсулозина с высоким процентом носителей «медленных» аллелей *CYP2D6*. Для таких популяций рационально использовать меньшую дозировку, учитывая низкую активность ферментов, отвечающих за выведение тамсулозина.

Разработка доказательной базы персонализации фармакотерапии тамсулозином с учетом фармакогенетического профиля пациента видится актуальной для оптимизации схем дозирования. Так, пациенты с «медленным» фенотипом метаболизма по *CYP2D6* могут нуждаться в снижении дозы препарата с 0,4 до 0,2 мг/сут, не теряя в эффективности, тогда как пациентам с «быстрым» фенотипом может рекомендоваться увеличение дозы из-за ускоренной элиминации. Схожие выводы относительно потенциала разработки персонализированных режимов дозирования тамсулозина были сделаны G. Villalpos-García et al. в работе 2021 г., где авторы предполагают, что фармакокинетические различия, обусловленные различными фенотипами по *CYP2D6*, могут требовать пересмотра схем дозирования для обеспечения безопасности и эффективности терапии [11]. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Результаты нашего исследования следует рассматривать в контексте его ограничений. Во-первых, относительно небольшой размер выборки может ограничивать статистическую мощность для выявления более тонких ассоциаций между генетическими вариантами и зафиксированными клиническими результатами.

² FDA U.S. Flomax® (tamsulosin hydrochloride) Capsules, 0.4 mg. Highlights of prescribing information. Published online 1997. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020579s026lbl.pdf.

³ Ibid.

Помимо этого, низкая частота некоторых аллельных вариантов *CYP2D6* в российской популяции, таких как *CYP2D6*3*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*9* и *CYP2D6*41*, дополнительно ограничивала возможность оценить их потенциальное влияние. Еще одним ограничением является наблюдательный характер исследования, проведенного в условиях амбулаторного приема, что не позволяет минимизировать влияние режима дня, образа жизни, диеты, возможной сопутствующей фармакотерапии и других факторов на вариабельность значений Css_{min} и клинических параметров эффективности и безопасности. Будущие исследования с более строгим контролем этих переменных могут дать более ясное представление о том, как генетические маркеры влияют на метаболизм, эффективность и безопасность тамсулозина. Еще одним потенциальным ограничением является то, что мы не оценивали вклад полиморфных вариантов других ферментов, таких как *CYP3A4*, которые также участвуют в метаболизме тамсулозина.

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании было показано, что полиморфные маркеры *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* существенно влияют на Css_{min} тамсулозина (Омник) у пациентов с СНМП при ДГПЖ. Впервые такие связи были показаны в выборке пациентов из реальной клинической практики, получающих рекомендованную терапию α1-адреноблокатором. Вместе с тем не было выявлено связей между Css_{min} и клинической эффективностью или частотой побочных реакций. Вопрос изучения роли фармакогенетических маркеров в фармакокинетическом профиле, параметров эффективности и безопасности терапии тамсулозином у пациентов урологического профиля остается открытым.

Поступила / Received 01.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2024

Принята в печать / Accepted 17.10.2024

Список литературы / References

- Cornu JN (Chair), Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). In: *Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS)*. European Association of Urology; 2024. Available at: <https://d56bochluxqzqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2024.pdf>.
- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185(5):1793–1803. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.01.074>.
- Roehrborn CG. Efficacy of alpha-Adrenergic Receptor Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Rev Urol*. 2009;11(Suppl. 1):S1–S8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20126606>.
- Lyseng-Williamson KA, Jarvis B, Wagstaff AJ. Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs*. 2002;62(1):135–167. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262010-00006>.
- Мартов АГ, Ергакоев ДВ. Терапия симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: что нового в 2016 году. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология*. 2016;(3):6–12. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/9c1/uro_03_2016.pdf.
- Мартов АГ, Ергакоев ДВ. Therapy of the Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia: Update 2016. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology*. 2016;(3):6–12. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/9c1/uro_03_2016.pdf.
- Oelke M, Gericke A, Michel MC. Cardiovascular and ocular safety of α1-adrenoceptor antagonists in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1187–1197. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.936376>.
- Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, Etmann M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40–85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ*. 2013;347:f6320. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6320>.
- Knox C, Wilson M, Klinger CM, Franklin M, Oler E, Wilson A et al. DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D1265–D1275. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad976>.
- Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):116–124. <https://doi.org/10.1111/cts.12692>.
- Troost J, Tatami S, Tsuda Y, Mattheus M, Mehlburger L, Wein M et al. Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole, on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):247–256. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03988.x>.
- Villalpalos-García G, Zubiaur P, Navares-Gómez M, Mattheus M, Mehlburger L, Wein M, Michel MC. Effects of Cytochrome P450 and Transporter Polymorphisms on the Bioavailability and Safety of Dutasteride and Tamsulosin. *Front Pharmacol*. 2021;12:718281. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.718281>.
- Choi CI, Bae JW, Jang CG, Lee SY. Tamsulosin exposure is significantly increased by the CYP2D6*10/*10 genotype. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(12):1934–1938. <https://doi.org/10.1177/0091270011432168>.
- Kim KA, Park IB, Park JY. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genetic polymorphisms on steady-state pharmacokinetics and hemodynamic effects of tamsulosin in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(10):1281–1289. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2501-x>.
- Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y et al. Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy. *J Mol Diagn*. 2021;23(9):1047–1064. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.05.013>.
- Harrison PW, Amode MR, Austine-Orimoloye O, Azov AG, Barba I, Barnes I et al. Ensembl 2024. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D891–D899. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1049>.
- Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Cytochrome P450 (CYP)2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):94–102. <https://doi.org/10.1002/cpt.1409>.
- Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino K, Prows CA et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(2):213–218. <https://doi.org/10.1002/cpt.598>.
- Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(1):51–68. <https://doi.org/10.1002/cpt.2903>.
- Kane M. CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies. 2021 Oct 15. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M (eds.). *Medical Genetics Summaries [Internet]*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601>.
- Fedorinov DS, Mirzaev KB, Mustafina VR, Sychev DA, Maksimova NR, Chertovskikh JV et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers G1846A (CYP2D6*4) and C100T (CYP2D6*10) of the CYP2D6 gene in coronary heart disease patients taking β-blockers in the Republic of Sakha (YAKUTIA). *Drug Metab Pers Ther*. 2018;33(4):195–200. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0015>.
- Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int*. 2005;95(Suppl. 4):19–28. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05487.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ш.П. Абдуллаев

Концепция и дизайн исследования – М.Н. Шатохин, Ш.П. Абдуллаев, О.Б. Лоран, Д.А. Сычев

Написание текста – Ш.П. Абдуллаев

Сбор и обработка материала – Ш.П. Абдуллаев

Обзор литературы – А.В. Краснов, Ш.П. Абдуллаев

Анализ материала – П.О. Бочков, С.Н. Тучкова

Статистическая обработка – Ш.П. Абдуллаев, Ш.П. Абдуллаев

Редактирование – О.Б. Лоран, Д.А. Сычев

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Б. Лоран, Д.А. Сычев

Contribution of authors:

Concept of the article – Sherzod P. Abdullaev

Study concept and design – Maxim N. Shatokhin, Sherzod P. Abdullaev, Oleg B. Loran, Dmitry A. Sychev

Text development – Sherzod P. Abdullaev

Collection and processing of material – Shokhrukh P. Abdullaev

Literature review – Alexander V. Krasnov, Shokhrukh P. Abdullaev

Material analysis – Pavel O. Bochkov, Svetlana N. Tuchkova

Statistical processing – Shokhrukh P. Abdullaev, Sherzod P. Abdullaev

Editing – Oleg B. Loran, Dmitry A. Sychev

Approval of the final version of the article – Oleg B. Loran, Dmitry A. Sychev

Информация об авторах:

Абдуллаев Шохрух Пардабойевич, аспирант кафедры эндоскопической урологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7737-1534>; luon@mail.ru

Абдуллаев Шерзод Пардабойевич, к.б.н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; abdullaevsp@gmail.com

Шатохин Максим Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач уролог-андролог, Центральная клиническая больница «РЖД-медицина»; 125367, Россия, Москва, ул. Волоколамское шоссе, д. 84; <https://orcid.org/0000-0002-1285-7357>; sh.77@mail.ru

Краснов Александр Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Центральная клиническая больница «РЖД-медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84; <https://orcid.org/0009-0006-3903-471X>; urologcentr@gmail.com

Бочков Павел Олегович, к.б.н., старший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8555-5969>; bok-of@yandex.ru

Тучкова Светлана Николаевна, младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125284, Москва, Россия, 2-й Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>; svetlanatuch1998@gmail.com

Лоран Олег Борисович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>; oleglozan@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru

Information about the authors:

Shokhrukh P. Abdullaev, Postgraduate Student of the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7737-1534>; luon@mail.ru

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7, Bldg. 2, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; abdullaevsp@gmail.com

Maxim N. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endoscopic Urology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7, Bldg. 2, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; Urologist-Andrologist, Central Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Volokolamskoe Highway St., Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1285-7357>; sh.77@mail.ru

Alexander V. Krasnov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Central Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Volokolamskoe Highway St., Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-3903-471X>; urologcentr@gmail.com

Pavel O. Bochkov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7, Bldg. 2, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8555-5969>; bok-of@yandex.ru

Svetlana N. Tuchkova, Junior Researcher of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7, Bldg. 2, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>; svetlanatuch1998@gmail.com

Oleg B. Loran, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>; oleglozan@gmail.com

Dmitriy A. Sychev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru

Течение гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) с поздними глазными и орбитальными проявлениями (клиническое наблюдение)

Г.Г. Тарадин¹, taradin@inbox.ru, Н.Ф. Яровая¹, И.В. Ракитская¹, И.Н. Цыба¹, Л.В. Кононенко¹, К.Э. Могилевская¹, Е.В. Середенко², А.А. Калуга¹

¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16

² Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака; 283045, Россия, Донецк, Ленинский проспект, д. 47

Резюме

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) представляет собой гранулематозно-некротизирующий васкулит, ассоциирующийся с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Клиническая картина ГПА характеризуется широким спектром проявлений, включая неспецифические симптомы, поражения верхних, нижних дыхательных путей и гломерулонефрит. В статье представлено наблюдение за пациентом в течение 12,5 лет, у которого в начале заболевания, наряду с жалобами на недомогание, слабость, снижение аппетита и потерю массы тела, отмечались сыпь геморрагического характера, протеинурия, эритроцитурия, снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение уровней креатинина и мочевины. После положительного результата на определение антинейтрофильных цитоплазматических антител и результатов нефробиопсии с картиной гломерулонефрита с развитием гломерулосклероза и фиброза полулунный (олигоиммунный вариант) пациенту выставлен диагноз «ГПА» и начата иммуносупрессивная терапия. Спустя почти 8 лет после манифестации ГПА на фоне постоянной патогенетической терапии у больного появились жалобы на припухлость левого глаза, увеличение его в объеме и двоение в глазах. При компьютерной томографии головы диагностировано объемное образование левой орбиты. При морфологическом исследовании иссеченного образования установлено, что оно имеет воспалительную природу на фоне васкулита. Особенность представленного случая состоит в том, что глазные проявления развились у пациента спустя 8 лет от момента манифестации заболевания на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии в условиях лабораторной ремиссии ГПА.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит, диагностика, новообразование орбиты, компьютерная томография, течение

Для цитирования: Тарадин ГГ, Яровая НФ, Ракитская ИВ, Цыба ИН, Кононенко ЛВ, Могилевская КЭ, Середенко ЕВ, Калуга АА. Течение гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) с поздними глазными и орбитальными проявлениями (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2024;18(23):256–265. <https://doi.org/10.21518/ms2024-522>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The course of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) with late ocular and orbital manifestations (clinical observation)

Gennadiy G. Taradin¹, taradin@inbox.ru, Natalya F. Yarovaya¹, Irina V. Rakitskaya¹, Irina N. Tsyba¹, Lyudmila V. Kononenko¹, Kristina E. Mogilevskaya¹, Elena V. Seredenko², Alexander A. Kaluga¹

¹ Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia

² Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery; 47, Leninsky Ave., Donetsk, 283045, Russia

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a granulomatous necrotizing vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. The clinical picture of GPA is characterized by a wide range of manifestations, including nonspecific symptoms, signs of damage to the upper and lower respiratory tract and glomerulonephritis. The article presents the observation of a patient for 12.5 years, who at the beginning of the disease, along with complaints of malaise, weakness, decreased appetite and weight loss, had a hemorrhagic rash, proteinuria, erythrocyturia, decreased glomerular filtration rate and increased creatinine and urea levels. After a positive result for antineutrophil cytoplasmic antibodies and the results of nephrobiopsy with evidences of glomerulonephritis with the development of glomerulosclerosis and fibrosis of the crescents (pauci-immune variant) with a moderately pronounced tubulointerstitial component, the patient was diagnosed with GPA and immunosuppressive therapy was initiated. Almost 8 years after the manifestation of GPA during continuous pathogenetic therapy, the patient complained of swelling of the left eye and its increase in volume, diplopia. Computed tomography of the head revealed a mass of the left orbit. Morphological examination of the excised mass revealed its inflammatory origin as consequence of vasculitis. The special aspect of the presented case is that ocular and orbital pathologies of GPA developed in the patient 8 years after the initial manifestation of the disease against the background of ongoing immunosuppressive therapy in conditions of laboratory remission of GPA.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, diagnosis, ocular manifestations, computer tomography, course

For citation: Taradin GG, Yarovaya NF, Rakitskaya IV, Tsyba IN, Kononenko LV, Mogilevskaya KE, Seredenko EV, Kaluga AA. The course of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) with late ocular and orbital manifestations (clinical observation). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):256–265. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-522>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее обозначаемый термином «гранулематоз Вегенера», – редкое хроническое воспалительное заболевание, которое характеризуется сосудистым воспалением аутоиммунной природы [1–5]. ГПА ассоциируется с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) против специфических цитоплазматических компонентов нейтрофилов – сериновой протеиназы 3 и реже миелопероксидазы [2, 6–9]. Патоморфологически васкулит характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра [6].

При ГПА может наблюдаться поражение практически любого органа или системы в виде васкулитического или гранулематозного процесса [10]. Наиболее часто заболевание проявляется поражением верхних дыхательных путей (ринорея, синуситы, заложенность носа) и нижних дыхательных путей (кашель, одышка, кровохарканье) [10, 11]. У большинства пациентов с ГПА развивается поражение почек, нередко проявляющееся в виде нефритического синдрома с протеинурией не нефротического уровня, минимальной эритроцитурией и цилиндрурией [6, 8, 10]. Реже развивается поражение центральной нервной системы, органа слуха, кожи, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта [10–12]. Частота глазной патологии при ГПА составляет 40–50%, при этом в 8–16% случаев офтальмопатия выступает в качестве первичного проявления заболевания [13–15].

Мы представляем длительное наблюдение за пациентом с ГПА, у которого поражения глаза и орбиты проявились спустя 8 лет после начала заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Х. 48 лет поступил в нефрологическое отделение Центральной городской клинической больницы №1 г. Донецка 25.03.2024 г. с жалобами на общую слабость, снижение зрения на левый глаз, головную боль, головокружение.

Считает себя больным с февраля 2009 г., когда впервые повысилось артериальное давление (АД) до 150/100 мм рт. ст., отмечалось небольшое носовое кровотечение. Обследовался и лечился амбулаторно, в общих анализах крови и мочи – без патологических изменений. В январе 2011 г. (в возрасте 35 лет) лечился у оториноларинголога по поводу гайморита. В августе 2011 г. через 2 нед. после инсоляции отметил недомогание, общую слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита и массы тела (похудел на 17 кг за 4 мес.), бледность

кожных покровов. 07.09.11 г. появилась геморрагическая сыпь на коже голеней, по поводу чего пациент обратился к участковому терапевту. Назначен преднизолон (30 мг/сут), и в течение 3 дней сыпь частично регрессировала. Через несколько дней отметил появление головокружения, мелькания «мушек» перед глазами, одышки при незначительной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, боль и отечность правого голеностопного, локтевого, левого лучезапястного, межфаланговых суставов кисти, рецидивировала сыпь геморрагического характера на коже голеней, которая распространялась также на бедра. Для обследования и уточнения диагноза 13.09.2011 г. больной госпитализирован в нефрологическое отделение Центральной городской клинической больницы №1 г. Донецка. При поступлении в общем анализе крови: нормохромная анемия (гемоглобин 55 г/л, эритроциты $2,41 \times 10^{12}$), тромбоцитоз (585×10^9), ускоренная СОЭ (61 мм/ч), в общем анализе мочи: протеинурия (0,35 г/л), измененные эритроциты (до 15 в п/зр) и цилиндрурия. Результаты исследований, выполненных в момент поступления и в течение всего периода наблюдения, представлены в *таблице* и на *рис. 1*.

Во время пребывания в стационаре больному выполнены иммунологические исследования (16.09.2011 г.): обнаружены АНЦА, тип свечения – цитоплазматический, антитела к нативной ДНК – в пределах референсных значений. На основании клинической картины, анамнеза, результатов лабораторных исследований выставлен диагноз «АНЦА-ассоциированный системный васкулит с поражением почек, анемия средней степени тяжести, артериальная гипертензия».

Учитывая высокую клинико-лабораторную активность заболевания (с 14.09.2011 г.) назначена сочетанная пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) 1000 мг №3 и циклофосфамидом (ЦФ) 400 мг №1. Также пациент получал дексаметазон 24 мг/сут, препараты железа, антигипертензивные препараты (эналаприл, амлодипин), ингибиторы протонной помпы (омепразол). С 17.09.2011 г. дополнительно к лечению назначен МП 32 мг/сут per os. С 19.09.2011 г. ЦФ – 400 мг в/м 1 раз в неделю №2, через 2 нед. (с 04.10.2011 г.) ЦФ – 200 мг в/м 1 раз в неделю. В отделении пациент осматривался оториноларингологом: видимой патологии со стороны лор-органов выявлено не было. Выписан 14.10.2011 г.

С ноября 2011 г. по апрель 2012 г. было проведено еще 4 сеанса пульс-терапии МП и ЦФ. Между сеансами пациент получал ЦФ 200 мг в/м 1 раз в 7 дней. Доза МП в течение 6 мес. снижена с 32 до 8 мг.

На фоне проводимой терапии через 9 мес. наблюдалась существенная положительная динамика: уменьшилась общая слабость, стабилизировалась масса тела,

● **Таблица.** Динамика лабораторных показателей и результатов спиральной компьютерной томографии головы на фоне лечения у пациента в период наблюдения с 2011 по 2024 г.

● **Table.** Changes in laboratory test results and head spiral computed tomography findings during treatment in a patient during the follow-up period from 2011 to 2024

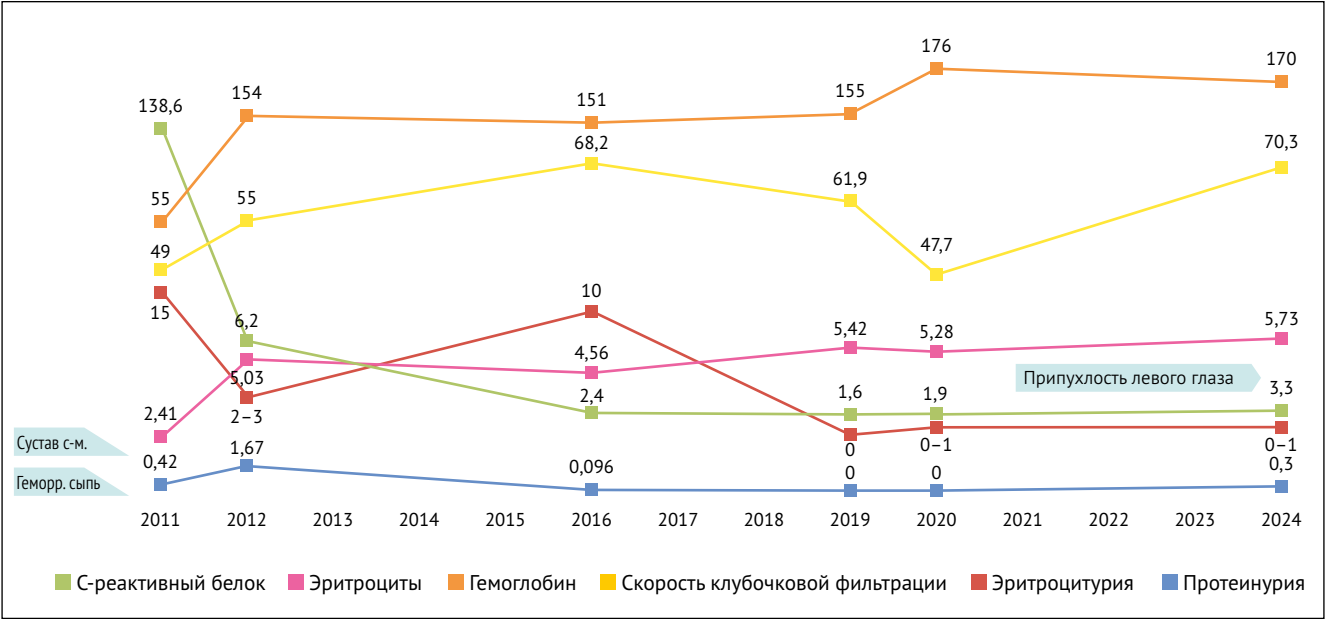
Показатели, единица измерения	14.09.2011	03.07.2012	22.03.2016	23.12.2019	16.03.2020	25.03.2024
Общий анализ крови:						
• эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,41	5,03	4,56	5,42	5,28	5,73
• цветовой показатель	1,0	1,0	0,9	0,9	1,0	1,0
• гемоглобин, г/л	55	154	151	155	176	170
• тромбоциты, $\times 10^9/л$	585	255	290	226	153	260
• гематокрит, %	22,4	45,6	н/д	н/д	н/д	47
• СОЭ, мм/ч	61	2	7	3	7	2
• лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,0	9,3	7,9	7,47	7,8	9,4
• эозинофилы, %	2	1	1	1	1	1
• палочкоядерные, %	6	5	1	2	1	1
• сегментоядерные, %	63	62	59	60	56	60
• лимфоциты, %	21	25	26	27	31	30
• моноциты, %	8	7	13	10	11	8
Общий анализ мочи:						
• относительная плотность	1007	1016	1018	1015	1018	1025
• белок, г/л	0,35	0,83	0,08	0,00	0,00	0,22
• глюкоза, г/л	нет	нет	нет	нет	нет	нет
• лейкоциты, п/зр	до 5	2–3	0–3	0–3	до 5	0–1
• эритроциты, п/зр	изм. до 15	изм. 2–3	изм. до 10	нет	0–1	0–1
• цилиндры, п/зр	гиалиновые 10–12	гиалиновые, зернистые до 10	0–1	нет	0–1	нет
Суточный анализ мочи:						
• суточный диурез, л	1,4	0,740	1,365	1,2	1,1	1,5
• глюкоза, г/л	нет	нет	нет	нет	нет	нет
• белок, г/л	0,3	0,9	0,07	нет	нет	0,2
• суточные потери белка, г/сут	0,42	1,67	0,096	0,00	0,00	0,3
Проба Зимницкого:						
• суточный диурез, мл	1,4	0,740	1,365	1,2	1,1	1,5
• колебания относительной плотности	1005–1012	1010–1016	1002–1018	1010–1016	1011–1018	1012–1025
Биохимический анализ крови:						
• С-реактивный белок, мг/л	138,6	6,2	2,4	1,6	1,9	3,3
• глюкоза, ммоль/л	6,1	5,3	5,8	4,7	4,4	4,2
• общий белок, г/л	66	63	78	74	66	69
• мочевины, ммоль/л	18,31	4,79	3,74	5,58	5,68	7,28
• креатинин, мкмоль/л	207	140	115	122,39	151	107
• СКФ, мл/мин (CKD-EPI)	49	55	68,2	61,9	47,7	70,3
• общий билирубин, мкмоль/л	11,8	5,6	14,9	13,6	17,1	12,1
• АЛТ, Ед/л	1,75	0,7	0,38	0,42	0,50	0,36
• АСТ, Ед/л	0,48	0,32	0,18	0,22	0,15	0,54
КТ головы, заключение				Объемное образование левой орбиты с распространением в мягкие ткани по ходу латеральной стенки левой гайморовой пазухи. Экзофталм слева. Изменения клеток пирамидки и сосцевидного отростка левой височной кости, вероятнее всего, имеют воспалительный характер	Состояние после оперативного лечения – удаления образования левой орбиты. Индурированные изменения ретробульбарной клетчатки левой орбиты с учетом наличия участков накопления контрастного вещества, нельзя исключить prolongatio morbi. Снижение пневматизации ячеек височных костей слева. Полиповидное утолщение слизистой левой верхнечелюстной пазухи	КТ-признаков ишемического нарушения мозгового кровообращения, геморрагического содержимого и объемных образований вещества мозга не выявлено. Левосторонний экссудативный синусит, средний отит. Структурные изменения левой орбиты с наличием утолщения нерва, утолщения мышечных структур, повышением плотности ретробульбарной жировой клетчатки. В левой верхнечелюстной пазухе небольшой уровень жидкости на фоне утолщения слизистой, тотальное снижение пневматизации левого сосцевидного отростка и барабанной полости

● **Таблица (окончание).** Динамика лабораторных показателей и результатов спиральной компьютерной томографии головы на фоне лечения у пациента в период наблюдения с 2011 по 2024 г.
 ● **Table (ending).** Changes in laboratory test results and head spiral computed tomography findings during treatment in a patient during the follow-up period from 2011 to 2024

Показатели, единица измерения	14.09.2011	03.07.2012	22.03.2016	23.12.2019	16.03.2020	25.03.2024
Лечение	с 14.09.2011 г. пульс-терапия (МП 1000 мг №3, ЦФ 400 мг №1); с 17.09.2011 г. МП 32 мг/сут, ЦФ 400 мг 1 р/нед	с 16.07.2012 г. МП 4–8 мг/сут; ЦФ 200 мг 1 раз в 2–3 нед.	МП 8–4 мг/сут; ЦФ 200 мг 1 раз в 2–3 нед.	25.12.2019 г. транстимпанальное шунтирование; МП 4–8 мг/сут; ЦФ 200 мг 1 раз в 2–3 нед.	с 16.03.2020 г. МП 8 мг/сут; ЦФ 25 мг через день	с 25.03.2024 г. МП 8 мг/сут; ЦФ 50 мг через день

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; CKD-EPI – оценка СКФ по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; КТ – компьютерная томография, МП – метилпреднизолон; ЦФ – циклофосфамид; п/зр – поле зрения; н/д – нет данных.

● **Рисунок 1.** Динамика основных клинико-лабораторных показателей за период наблюдения
 ● **Figure 1.** Changes in major clinical and laboratory test results during the follow-up period



купирован суставной синдром, сыпь полностью регрессировала. Улучшились гематологические показатели (повысились уровни эритроцитов, гемоглобина, снизилась СОЭ). Однако сохранялись изменения в анализах мочи (микрогематурия, цилиндрурия, снижение относительной плотности мочи в пробе Зимницкого 1010–1016). При этом выросла протеинурия с минимальной до умеренной (с 0,42 до 1,67 г/сут). Сохранялось повышение показателей азотистого обмена (табл.) и сниженная скорость клубочковой фильтрации (55 мл/мин).

В июле 2012 г. больному была выполнена мини-инвазивная чрескожная нефробиопсия левой почки под контролем сонографии. Заключение: АНЦА-ассоциированный васкулит с развитием быстро прогрессирующего гломерулонефрита с развитием гломерулосклероза и фиброза полулуний (олигоиммунный вариант, pauci-immune) с умеренно выраженным тубулоинтерстициальным компонентом (с преобладанием атрофии канальцев и началом интерстициального фиброза).

Таким образом, на основании клинической картины, анамнеза заболевания, результатов инструментальных, лабораторных и гистологических исследований выставлен диагноз «ГПА, АНЦА-ассоциированный, хроническое течение, минимальная степень активности с поражением почек: вторичный гломерулонефрит, изолированный мочевого синдром (олигоиммунный вариант), с умеренно выраженным тубулоинтерстициальным компонентом, с преобладанием атрофии канальцев и началом интерстициального фиброза (нефробиопсия от 09.07.12 г.), хроническая болезнь почек, стадия С3а; с артериальной гипертензией, поражением суставов, анемией и астеновегетативным синдромом».

Пациент продолжал получать иммуносупрессивную терапию: МП 4–8 мг/сут, ЦФ 200 мг в/м 1 раз в 2–3 недели, антигипертензивные препараты, выполнял амбулаторно анализы мочи, крови, измерял АД. Самочувствие оставалось удовлетворительным, цифры АД в пределах 140/95–130/80 мм рт. ст. На фоне проводимой терапии состояние оставалось стабильным с клинико-лабораторной

● **Рисунок 2.** Проптоз, отек и гиперемия век левого глаза 21.03.2019 г.

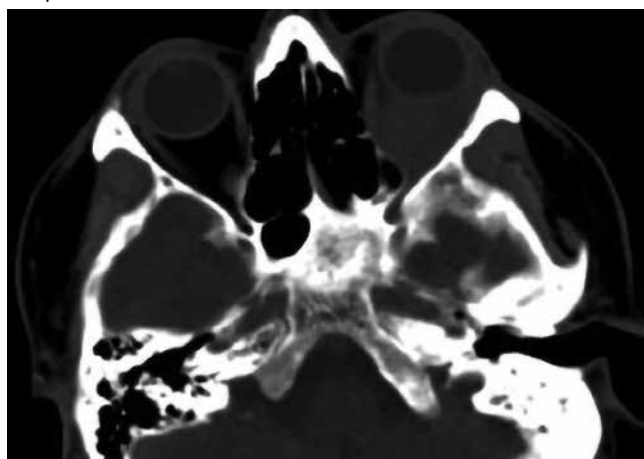
● **Figure 2.** Proptosis, oedema and hyperaemia of the left eyelids, 21 March 2019



Фотографирование, сохранение и передача снимка для публикации в научном журнале произведены с письменного согласия пациента (имеется в редакции)

● **Рисунок 3.** СКТ головы, аксиальная проекция. Мягкотканое образование левой орбиты, распространяющееся на латеральную прямую мышцу глазного яблока. Экзофтальм

● **Figure 3.** Axial head SCT scan. Soft tissue mass in the left orbit, extending along the lateral rectus muscle of the eyeball. Exophthalmos



● **Рисунок 5.** СКТ, аксиальная проекция. Мягкотканое образование левой орбиты, распространяющееся на глазничную часть левого зрительного нерва

● **Figure 5.** Axial SCT scan. Soft tissue mass in the left orbit extending along the orbital part of the left optic nerve



ремиссией. Переносимость проводимой терапии была удовлетворительная, пациент вернулся к трудовой деятельности.

С января 2019 г. пациент отметил припухлость левого глаза, увеличение его в объеме, появилось двоение в глазах (рис. 2). Периодически отмечал головокружение, снижение слуха на левое ухо. В марте 2019 г. выполнена компьютерная томография (КТ) головы (рис. 3–6). Заключение: объемное образование левой орбиты с распространением в мягкие ткани по ходу латеральной стенки левой гайморовой пазухи. Экзофтальм слева. Изменения клеток пирамидки и сосцевидного отростка левой височной кости, вероятнее всего, имеют воспалительный характер.

На рис. 3–6 представлены снимки спиральной компьютерной томографии (СКТ) головы, выполненной в марте 2019 г.

● **Рисунок 4.** СКТ головы, аксиальная проекция. Мягкотканое образование левой орбиты, распространяющееся на верхнюю прямую мышцу глазного яблока

● **Figure 4.** Axial head SCT scan. Soft tissue mass in the left orbit, extending along the superior rectus muscle of the eyeball



● **Рисунок 6.** СКТ головы с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. В левой орбите визуализируется мягкотканое образование, неравномерно накапливающее контрастное вещество

● **Figure 6.** Axial I.V. contrast-enhanced head CT scan. A soft tissue mass is seen in the left orbit, it unevenly accumulates the contrast media



31.07.2019 г. проведена операция – микрохирургическое удаление новообразования левой орбиты субконъюнктивальным доступом с последующим морфологическим исследованием удаленного образования. Гистологический ответ: воспалительная псевдоопухоль орбиты на фоне экссудативно-продуктивного васкулита.

КТ головы в динамике (12.08.2019 г., 14.10.2019 г.): изменений в орбите слева не выявлено. Изменения во внутреннем слуховом проходе, среднем ухе, а также в сосцевидном отростке височной кости слева неясного генеза, возможно, воспалительного. Данных за объемную и очаговую патологию головного мозга не выявлено. Пациент продолжал принимать поддерживающую патогенетическую терапию ЦФ и МП. В декабре 2019 г. находился на стационарном лечении в оториноларингологическом отделении. Диагноз «Левосторонний экссудативный средний отит, предположительно в результате распространения новообразования в мягкие ткани по ходу латеральной стенки левой гайморовой пазухи». 25.12.19 г. выполнена операция: транстимпанальное шунтирование с дренированием экссудата из барабанной полости в наружный слуховой проход. После лечения в оториноларингологическом отделении перестало беспокоить головокружение, однако сохранялось снижение слуха на левое ухо.

В марте 2020 г. выполнен контроль КТ орбит, придаточных пазух носа. На серии компьютерных томограмм, выполненных в аксиальной плоскости, очаговых изменений, дополнительных образований, скопления крови в видимой паренхиме головного мозга не выявлено. Дифференцировка белого и серого вещества сохранена. Скопления крови в видимых ликворных пространствах не выявлено. Отмечаются кальцинаты в сосудистых сплетениях желудочков и шишковидном теле. Сохраняется полиповидное утолщение слизистой левой верхнечелюстной пазухи по задненижней стенке до 4 мм, по сравнению с исследованием от 23.01.2020 г. имеет место уменьшение толщины измененных стенок. Отмечается снижение пневматизации ячеек височных костей слева. Пневматизация других придаточных пазух носа, ячеек височных костей справа не нарушена. Воронки верхнечелюстных пазух, полунунные каналы свободны. Носовые раковины не изменены. Слизистая оболочка носовых раковин с обеих сторон не утолщена, носовые ходы с обеих сторон не сужены, проходимы. Определяется левосторонний экзофтальм. Ретробульбарное пространство тотально выполнено уплотненной клетчаткой, в которой определяются участки накопления контрастного вещества без четких контуров, в нижнебоковых отделах левой орбиты сохраняется участок уплотнения солидной плотности, тесно прилежащий к нижней прямой мышце глаза и к зрительному нерву, с условными размерами 22 × 19 × 23 мм. Мягкие ткани задней стенки носоглотки не утолщены. Носовая перегородка не искривлена. Слуховые косточки сохранены с обеих сторон. Канал слухового нерва с обеих сторон не расширен. Травматических и деструктивных изменений в костях черепа не выявлено. Заключение КТ головы представлено в *таблице*.

С марта 2020 г. наблюдался нефрологом по месту жительства, продолжал принимать ЦФ 25 мг через день, МП 4 мг/сут, антигипертензивные препараты (рамиприл, амлодипин).

Объективно (25.03.2024 г.): общее состояние удовлетворительное, кожные покровы телесного цвета, обычной влажности, без патологических высыпаний, отеков нет, видимые слизистые розовые, без патологических высыпаний, периферические лимфатические узлы не пальпируются, суставы внешне не изменены, движение в полном объеме. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не определяется. Пальпация живота безболезненна, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Температура 36,6 °С, ЧСС 80 мин⁻¹, АД 140/85 мм рт. ст., частота дыхательных движений 17 мин⁻¹, насыщение крови кислородом 98%.

Данные лабораторного обследования, КТ головы представлены в *таблице*.

Электрокардиограмма (25.03.2024 г.) – ритм синусовый регулярный, частота 66 мин⁻¹. Нормальное положение электрической оси (угол α: +45°), электрокардиографическая картина без особенностей.

Мультиспиральная КТ органов грудной клетки (25.03.2024 г.): дополнительных образований, инфильтратов в легких с обеих сторон не выявлено. Легочный рисунок с обеих сторон неизменен. Бронхи проходимы на всем протяжении. Корни легких структурны, не расширены. Плевральные полости с обеих сторон свободны. В средостении дополнительные образования и увеличенные лимфатические узлы не определяются. Деструктивных изменений в костных структурах на уровне исследования не выявлено. Заключение: данных за объемную и очаговую патологию в легких не выявлено.

Осмотр окулиста (08.04.2024 г.): частичная атрофия зрительных нервов, выраженная ангиопатия сосудов сетчатки. Начальная заднекапсулярная катаракта.

За время пребывания в стационаре самочувствие пациента улучшилось: головокружение и головные боли не беспокоят, уменьшилась слабость, сохраняется снижение зрения на левый глаз. Рекомендовано наблюдение у нефролога, окулиста, оториноларинголога, нейрохирурга. Контроль анализов крови и мочи, АД. Продолжить прием МП 8 мг/сут, ЦФ 50 мг через день, рамиприл 5 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГПА является тяжелым аутоиммунным заболеванием неизвестной природы, поражающим сосуды среднего и малого калибра. Несмотря на встречающиеся лимитированные формы, ГПА, как правило, характеризуется мультисистемным поражением и неблагоприятным прогнозом. При отсутствии своевременной иммуносупрессивной терапии отмечается высокий уровень летальности в течение первого года заболевания, достигая 80% [9, 16].

Уровни заболеваемости ГПА несколько разнятся в разных странах, составляя от 2,1 до 14,4 случая на

1 млн населения в год, а распространенность – 100–137 случаев на 1 млн [4, 17–19]. Не отмечено половой предрасположенности к заболеванию, хотя у женщин чаще наблюдаются лимитированные формы [20]. Диагноз «ГПА» устанавливается обычно в среднем и пожилом возрасте (40–70 лет) [19–25]. Гораздо реже ГПА встречается у молодых людей и детей с частотой 8–15% случаев среди больных 19 лет и младше [26]. Нашему пациенту на момент первых клинических проявлений ГПА было 35 лет, что в целом характерно для срока дебюта этого заболевания.

В патогенезе ГПА ведущая роль отводится нейтрофилам, продуцирующим аутоантиген протеиназы-3 (ПРЗ), с нарушением их регуляции [1]. У больных с ГПА выявляются аутоантитела, направленные против ПРЗ нейтрофилов. Аутоантиген ПРЗ, экспрессируемый на мембране апоптотических нейтрофилов, нарушает их узнавание и элиминацию макрофагами. Экспрессия ПРЗ на мембране активированных нейтрофилов предотвращает разрешение воспаления и является основным фактором в патогенезе ГПА. В то время как фагоцитоз апоптотической клетки в физиологических условиях оказывает противовоспалительное действие, ПРЗ воспринимается макрофагами как сигнал опасности, который активирует иммунную систему и запускает воспалительный каскад [22, 27].

Генерализованная форма ГПА, впервые описанная Friedrich Wegener в 1934 г., гистопатологически характеризуется следующей триадой [28]:

- некротизирующий васкулит мелких сосудов (артериол, венул, капилляров),
- олигоиммунный фокальный некротизирующий гломерулонефрит,
- некротизирующее гранулематозное воспаление верхних и нижних дыхательных путей.

Клинические проявления при ГПА довольно разнообразны. В активную фазу заболевания у большинства больных отмечаются неспецифические симптомы, такие как недомогание, слабость, артралгии, анорексия, потеря веса, лихорадка, потливость по ночам. Конституциональные симптомы могут сохраняться недели и месяцы без признаков специфической органной патологии [29]. В представленном случае пациент в начале заболевания жаловался на недомогание, слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита и массы тела.

Одними из наиболее частых проявлений ГПА являются поражения уха, носа и глотки (до 95% случаев). Кстати, хронический синусит выступает в роли наиболее частого изначального проявления заболевания (67% случаев) [29]. Наш больной за 8 мес. до развернутой клинической картины наблюдался у оториноларинголога по поводу гайморита. Вполне вероятно, что воспаление верхнечелюстной пазухи было манифестацией ГПА.

Поражение легких, наблюдаемое примерно в 50–85% случаев, протекает в виде асимптомных диффузных легочных инфильтратов, узелков, ателектаза, уплотнения плевры или наличия плеврального выпота, что клинически проявляется кашлем, кровохарканьем, одышкой [10, 16, 30].

Одно из наиболее частых проявлений ГПА – поражение почек в виде гломерулонефрита (70–85% случаев). Почечная патология является одним из важнейших клинических и прогностических признаков ГПА [31]. Поражение почек характеризуется развитием диффузного олигоиммунного некротизирующего гломерулонефрита. У нашего больного поражение почек отмечалось на раннем этапе заболевания и клинически проявлялось минимально умеренной протеинурией (0,42–1,67 г/л), эритроцитурией (до 15 в п/зр), цилиндрурией, высокими уровнями мочевины (18,31 ммоль/л), креатинина (207 мкмоль/л), снижением скорости клубочковой фильтрации (49 мл/мин). При выполнении пункционной биопсии на фоне морфологических признаков васкулита обнаружена картина гломерулонефрита с развитием гломерулосклероза и фиброза полулуний (олигоиммунный вариант) с умеренно выраженным тубулоинтерстициальным компонентом.

При ГПА патология органа зрения представлена в чрезвычайно широком спектре. Возможно поражение всех структур глаза – от век и до зрительного нерва различной степени тяжести [32, 33]. Частота поражений органа зрения составляет, по разным данным, 28,6–60% [12, 34–36]. Офтальмологические проявления системного васкулита многообразны и могут быть представлены симптомами воспаления: болью в глазнице, слезотечением, отеком век, проптозом (экзофтальмом), диплопией и другими жалобами [4, 37, 38].

Одним из наиболее частых проявлений ГПА является поражение орбиты, наблюдающееся у 45–50% пациентов [32, 36, 39]. Поражение орбиты может быть результатом патологического процесса в расположенных рядом придаточных пазухах или возникать как локальная патология с образованием орбитальной гранулемы. Клинически патология орбиты может проявляться в виде трех вариантов: дакриoadенита, миозита экстраокулярных мышц (орбитальный миозит) или поражения мягких тканей (орбитальная псевдоопухоль) [39, 40].

В представленном клиническом случае особый интерес вызывает то, что патология левого глаза и орбиты развилась не в начале заболевания при генерализованном поражении, а спустя 8 лет после диагностики ГПА на фоне патогенетической терапии. Необходимо отметить, что в 2019 г. отмечалась низкая активность заболевания по клиническим и лабораторным данным (табл., рис. 1) и больной продолжал получать иммуносупрессивную терапию.

Общие признаки орбитопатии при ГПА включают проптоз, слезотечение, диплопию, внезапное появление боли, эритему, отек век и снижение зрения. Проптоз и разрушение века могут спровоцировать экспозиционную кератопатию, которая может привести к изъязвлению роговицы, перфорации глаза и слепоте [32]. Иногда после экзофтальма наступает энофтальм как следствие хронического воспаления глазницы из-за фиброзных изменений в орбите [32]. Диплопия возникает в результате воспаления экстраокулярных мышц, самого васкулита местной сосудистой сети и сдавления зрительного нерва

образованием орбиты, что может привести к ишемии зрительного нерва и даже слепоте.

Сочетанное поражение различных систем при ГПА усложняет его своевременную диагностику и требует знаний о самом заболевании и его проявлениях у врачей самых разных специальностей. Следует отметить, что постановка диагноза в нашем случае вызвала определенные сложности, учитывая синусит в анамнезе, наличие кожных проявлений в виде геморрагической сыпи, суставного синдрома, анемии и поражения почек.

Описанный случай интересен также с позиции оценки динамики клинико-лабораторных данных на фоне патогенетической терапии в течение довольно длительного периода наблюдения – 12,5 лет.

Среди особенностей данного случая можно отметить отсутствие легочной патологии и поражения сердца. Решающее значение в постановке диагноза имело морфологическое исследование почек и выявление АНЦА. Высокая активность заболевания, полиорганность патологии и быстро прогрессирующий гломерулонефрит потребовали проведения пульс-терапии глюкокортикоидами и цитостатиками, что позволило достигнуть клинико-лабораторной ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика ГПА часто вызывает сложности в связи с неспецифичностью ранних проявлений васкулита и обсуждением вероятности других заболеваний, которые могли бы объяснить те или иные клинические признаки и изменения лабораторных показателей. Для точной диагностики и своевременного лечения ГПА необходим мультидисциплинарный подход с участием ревматолога, нефролога, оториноларинголога, морфолога и в нашем случае окулиста. В представленном случае ГПА протекал с поражением не только верхних дыхательных путей, но и кожи, почек, глаз.

Представленный клинический случай демонстрирует длительное наблюдение пациента с ГПА. Несмотря на длительную клинико-лабораторную ремиссию и постоянный прием патогенетической терапии, у пациента спустя почти 8 лет от начала заболевания развилось поражение левой орбиты в виде псевдоопухоли.



Поступила / Received 27.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2024

Принята в печать / Accepted 10.10.2024

Список литературы / References

- Csernok E, Gross WL. Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(7):641–648. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.811052>.
- Singer O, McCune WJ. Update on maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):248–253. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000382>.
- Robson JC, Grayson JC, Ponte C, Suppliah R, Craven A, Judge A et al. DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):315–320. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221795>.
- Moin KA, Yeakle MM, Parrill AM, Garofalo VA, Tsiyer AR, Bishev D et al. Ocular and orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis: a systematic review of published cases. *Rom J Ophthalmol*. 2023;67(3):214–221. <https://doi.org/10.22336/rjo.2023.38>.
- Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1366–1383. <https://doi.org/10.1002/art.41773>.
- Lynch JP 3rd, Derhovanessian A, Tazelaar H, Belperio JA. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's Granulomatosis): evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(4):434–458. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660874>.
- Spanuchart I, Zungsontiporn N, O-charoen P, Changcharoen B, Bolger DT Jr. Granulomatosis with polyangiitis: a case of nasal mass, necrotic lung, and normal kidneys. *Hawaii J Med Public Health*. 2015;74(9 Suppl. 2):27–29. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26793412>.
- Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Nephrol*. 2018;31(2):197–208. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0412-z>.
- Banerjee P, Jain A, Kumar U, Senapati S. Epidemiology and genetics of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int*. 2021;41(12):2069–2089. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-05011-1>.
- Tee QX, Wong A, Nambiar M, Lau KK. Granulomatosis with polyangiitis: common and uncommon presentations. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2022;66(8):1089–1096. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13471>.
- 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>.
- Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med*. 2018;130(7):581–596. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1503920>.
- Byszewska A, Skrzypiec I, Rymarz A, Niemczyk S, Rękas M. Ocular involvement of granulomatosis with polyangiitis. *J Clin Med*. 2023;12(13):4448. <https://doi.org/10.3390/jcm12134448>.
- Ismailova DS, Abramova JV, Novikov PI, Grusha YO. Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(9):1751–1756. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4014-9>.
- Sattui SE, Lally L. Localized granulomatosis with polyangiitis (GPA): varied clinical presentations and update on treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(10):56. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00953-1>.
- Monteiro M, Domingos R, Rocha S, Miranda I. Granulomatosis with polyangiitis: the complexity of clinical manifestations, therapeutic challenges, and complications of a severe multisystemic case. *Cureus*. 2023;15(10):e47031. <https://doi.org/10.7759/cureus.47031>.
- Redondo-Rodríguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, Manrique-Arija S, Mucientes A, Fernández-Nebro A. Systematic review and metaanalysis of worldwide incidence and prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2573. <https://doi.org/10.3390/jcm11092573>.
- Bataille PM, Durel CA, Chauveau D, Panes A, Thervet ES, Terrier B. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in adults in France. *J Autoimmun*. 2022;133:102910. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102910>.
- Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun*. 2014;48–49:94–98. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.028>.
- Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1121–1125. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.017>.
- Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Joint Bone Spine*. 2020;87(6):572–578. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.06.005>.
- Новикова АВ, Правдюк НГ, Шмидт ЕИ, Ракша АП, Мазра МР, Юняев АР, Жулина ЮС. Гранулематоз с полиангиитом: оптимальные возможности быстрой диагностики в многопрофильном стационаре. *Клиницист*. 2022;16(4):45–55. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-K673>.
- Novikova AV, Pravdyuk NG, Shmidt EI, Raksha AP, Mazra MR, Yunyayev AR, Zhulina YuS. Case of granulomatosis with polyangiitis: optimal possibilities for rapid diagnosis in a multidisciplinary hospital. *The Clinician*. 2022;16(4):45–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-K673>.

23. Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, Manenti L, Tumiatì B, Cavazza A, et al. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):202–207. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.005>.
24. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodríguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum*. 2003;49(3):388–393. <https://doi.org/10.1002/art.11115>.
25. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):93–99. <https://doi.org/10.1002/art.20928>.
26. Gajic-Veljić M, Nikolic M, Peco-Antic A, Bogdanovic R, Andrejevic S, Bonaci-Nikolic B. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children: report of three cases with cutaneous manifestations and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):e37–e42. <https://doi.org/10.1111/pde.12034>.
27. Fouka E, Drakopanagiotakis F, Steiropoulos P. Pathogenesis of pulmonary manifestations in ANCA-associated vasculitis and Goodpasture syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5278. <https://doi.org/10.3390/ijms25105278>.
28. Wegener F. Wegener's granulomatosis. Thoughts and observations of a pathologist. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1990;247(3):133–142. <https://doi.org/10.1007/BF00175962>.
29. Peixoto L, Aguiar P, Veloso F, Espirito J, Marques N, Jesus I et al. Wegener's granulomatosis. Advances in the etiology, pathogenesis and pathology of vasculitis. *InTech*. 2011;11:225–234. <http://doi.org/10.5772/20014>.
30. Баранова ЮР, Романова ИА, Стешенко РН, Мелехина ИФ, Никитина НМ, Кароли НА. Гранулематоз Вегенера: трудности диагностики и лечения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):95–100. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100>.
31. Baranova YR, Romanova IA, Steshenko RN, Melehina IF, Nikitina NM, Karoli NA. Wegener's granulomatosis: difficulties in diagnosis and treatment. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2023;4(4):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100>.
32. Iorio L, Pizzi M, Cecchin D, Davanzo F, Ghirardello A, Dei Tos AP et al. Cutting-edge strategies for renal tumour-like lesions in granulomatosis with polyangiitis: a systematic review. *Diagnostics*. 2024;14(5):566. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050566>.
33. Sfiriadaki E, Tsiara I, Theodossiadis P, Chatziralli I. Ocular manifestations of granulomatosis with polyangiitis: a review of the literature. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(2):227–234. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-0176-8>.
34. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(5):429–444. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.12.003>.
35. Лазарчук АВ, Исмаилова ДС. Современные подходы к лечению поражения органа зрения при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2022;1(3):23–30. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sakdqa>.
36. Lazarchuk AV, Ismailova DS. Ocular manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Modern approaches for therapeutics. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2022;1(3):23–30. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sakdqa>.
37. Andrada-Elena M, Ioana TT, Mihaela FM, Irina-Elena C, Andrei TI, Florian B. Wegener's granulomatosis with orbital involvement: case report and literature review. *Rom J Ophthalmol*. 2021;65(1):93–97. <https://doi.org/10.22336/rjo.2021.19>.
38. Толстов ПВ, Жукова СИ, Калягин АН, Александрова ЮВ, Максикова ТМ, Рыжкова ОВ, Синьков АВ. Гранулематоз с полиангиитом, осложненный поражением придаточного аппарата глаза и сосудистыми изменениями сетчатки и хориоидеи (обзор литературы с клиническим случаем). *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(2):172–182. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.2.17>.
39. Tolstov PV, Zhukova SI, Kalyagin AN, Aleksandrova JuV, Maksikova TM, Ryzhkova OV, Sinkov AV. Granulomatosis with polyangiitis, complicated by ocular adnexa lesion and vascular changes in retina and choroid (literature review with a clinical case). *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(2):172–182. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.2.17>.
40. Tugal-Tutkun I. Systemic vasculitis and the eye. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):24–32. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000345>.
41. Hibino M, Kondo T. Dacryoadenitis with ptosis and diplopia as the initial presentation of granulomatosis with polyangiitis. *Intern Med*. 2017;56(19):2649–2653. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine>.
42. Исмаилова ДС, Абрамова ЮВ, Новиков ПИ, Груша ЯО, Лазарчук АВ. Методика ранней диагностики рецидивов у пациентов с поражением орбиты при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). *Офтальмология. Восточная Европа*. 2023;13(2):141–150. <https://doi.org/10.34883/Pl.2023.13.2.016>.
43. Ismailova DS, Abramova YuV, Novikov PI, Grusha YaO, Lazarchuk AV. Method of early diagnosis in patients with orbital granulomatosis with polyangiitis (Wegener). *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa*. 2023;13(2):141–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/Pl.2023.13.2.016>.
44. Егорова ОН, Харламова ЕН, Тарасова ГМ. Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение органа зрения и органа слуха (часть 2). *Современная ревматология*. 2023;17(2):7–15. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-2-7-15>.
45. Egorova ON, Kharlamova EN, Tarasova GM. Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: ocular and ear involvement (part 2). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2023;17(2):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-2-7-15>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Г. Тарадин, Н.Ф. Яровая
 Концепция и дизайн исследования – Г.Г. Тарадин, Н.Ф. Яровая
 Написание текста – Н.Ф. Яровая, И.В. Ракитская, Л.В. Кононенко
 Сбор и обработка материала – К.Э. Могилевская, Л.В. Кононенко, А.А. Калуга
 Обзор литературы – Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, И.Н. Цыба
 Анализ материала – Г.Г. Тарадин, И.Н. Цыба, Е.В. Середенко
 Редактирование – Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Г. Тарадин

Contribution of authors:

Concept of the article – Gennadiy G. Taradin, Natalya F. Yarovaya
 Study concept and design – Gennadiy G. Taradin, Natalya F. Yarovaya
 Text development – Natalya F. Yarovaya, Irina V. Rakitskaya, Lyudmila V. Kononenko
 Collection and processing of material – Kristina E. Mogilevskaya, Lyudmila V. Kononenko, Alexander A. Kaluga
 Literature review – Gennadiy G. Taradin, Irina V. Rakitskaya, Irina N. Tsyba
 Material analysis – Gennadiy G. Taradin, Irina N. Tsyba, Elena V. Seredenko
 Editing – Gennadiy G. Taradin, Irina V. Rakitskaya
 Approval of the final version of the article – Gennadiy G. Taradin

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

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

Информация об авторах:

Тарадин Геннадий Геннадьевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии имени проф. А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>; taradin@inbox.ru

Яровая Наталья Федоровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии имени проф. А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0009-0009-3901-3611>; nyarovaja@gmail.com

Ракитская Ирина Валериевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии имени проф. А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>; rakyskaya@yandex.ru

Цыба Ирина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии имени проф. А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0002-4533-0180>; nick-tsyba@yandex.ru

Кононенко Людмила Викторовна, ассистент кафедры терапии имени проф. А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0009-0005-4560-2632>; liudmilavikkononenko@yandex.ru

Могилевская Кристина Элмурадовна, ассистент кафедры терапии имени проф. А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>; dzkristi@yandex.com

Середенко Елена Валериевна, к.м.н., доцент, заведующая рентгенологическим отделением, Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака; 283045, Россия, Донецк, Ленинский проспект, д. 47; <https://orcid.org/0009-0002-8708-005X>; evsbox7@gmail.com

Калуга Александр Александрович, ассистент кафедры терапии имени проф. А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0002-1489-9382>; torezaka@rambler.ru

Information about the authors:

Gennadiy G. Taradin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>; taradin@inbox.ru

Natalya F. Yarovaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-3901-3611>; nyarovaja@gmail.com

Irina V. Rakitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>; rakyskaya@yandex.ru

Irina N. Tsyba, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4533-0180>; nick-tsyba@yandex.ru

Lyudmila V. Kononenko, Assistant of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-4560-2632>; liudmilavikkononenko@yandex.ru

Kristina E. Mogilevskaya, Assistant of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1912-5052>; dzkristi@yandex.com

Elena V. Seredenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the X-ray Department, Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery; 47, Leninsky Ave., Donetsk, 283045, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-8708-005X>; evsbox7@gmail.com

Alexander A. Kaluga, Assistant of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1489-9382>; torezaka@rambler.ru

Психология адаптации пациентов к использованию искусственного интеллекта при проведении скрининга хронических неинфекционных заболеваний

П.В. Селиверстов, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Сегодня традиционная модель оказания медицинской помощи дополняется и частично замещается новыми формами ее реализации. Так, технологии на основе искусственного интеллекта берут на себя функции диагностики, лечения, скрининга и мониторинга хронических заболеваний.

Цель. Разработать медицинскую методологию дистанционного анкетного скрининга факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ФР ХНИЗ) у лиц молодого возраста для оптимизации их диагностики.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 3 155 студентов в возрасте $19,6 \pm 1,5$ года, из них мужчины составили 46,9%, женщины – 53,1%. При прохождении медицинского осмотра все участники воспользовались дистанционным анкетным скринингом.

Результаты. Низкая степень риска была выявлена у 57,4%, средняя – у 30,9%, а высокая – у 11,7% обследуемых. С наибольшей частотой обследуемых беспокоят жалобы со стороны эндокринной (28,9%), пищеварительной (21,8%), дыхательной (21,1%), сердечно-сосудистой систем (20,1%) и онкологическая настороженность (8,1%). Наличие ФР по двум и более профилям патологии определялось у 75,7% обследованных. Среди часто встречающихся ФР девять относятся к самооценке эмоционально-личностной сферы. Удовлетворены телемедицинской системой 96,6% обследуемых и 91,7% медработников.

Выводы. 1. Использование дистанционного анкетного скрининга ХНИЗ обеспечило широкий охват и высокую удовлетворенность медицинской услугой. 2. Система выделяет контингент обследуемых с высокой, средней и низкой степенью риска, а также лиц с критическими ФР, нуждающихся в первоочередной помощи. 3. Сочетание данных анамнестического дистанционного обследования и клинического осмотра повышает качество принятия врачебного решения и снижает его субъективную составляющую. 4. Применение статистических методов показало хорошую эффективность интегральной оценки здоровья и удовлетворительную для выявления ФР ХНИЗ. 5. Использование дистанционного анкетного скрининга ФР ХНИЗ у лиц молодого возраста сокращает затраты на лечение и повышает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: цифровая медицина, телемедицина, опрос, факторы риска, лица молодого возраста, комплексная оценка здоровья

Для цитирования: Селиверстов П.В. Психология адаптации пациентов к использованию искусственного интеллекта при проведении скрининга хронических неинфекционных заболеваний. *Медицинский совет.* 2024;18(23):266–272. <https://doi.org/10.21518/ms2024-551>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Psychology of patient adaptation to the use of artificial intelligence in screening for chronic noncommunicable diseases

Pavel V. Seliverstov, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Today, the traditional model of medical care is being supplemented and partially replaced by new forms of its implementation. Thus, technologies based on artificial intelligence take over the functions of diagnosis, treatment, screening and monitoring of chronic diseases.

Aim. To develop a medical methodology for remote questionnaire screening of chronic kidney disease in young people to optimize their diagnosis.

Materials and methods. The study involved 3,155 students aged 19.6 ± 1.5 years, of whom 46.9% were men and 53.1% were women. During the medical examination, all participants used a remote questionnaire screening.

Results. A low degree of risk was detected in 57.4%, an average in 30.9%, and a high in 11.7% of the subjects. The patients with the highest frequency are concerned about complaints from the endocrine (28.9%), digestive (21.8%), respiratory (21.1%), cardiovascular (20.1%) and oncological alertness (8.1%). The presence of FR in two or more pathology profiles was determined in 75.7% of the examined patients. Among the most common FR are nine related to the self-assessment of the emotional and personal sphere. 96.6% of the surveyed and 91.7% of the medical staff are satisfied with the telemedicine system.

Conclusions. 1. The use of remote questionnaire screening of HCNH provided wide coverage and high satisfaction with medical services. 2. The system allocates a contingent of subjects with high, medium and low risk, as well as people with critical disabilities

in need of priority assistance. 3. The combination of data from anamnestic remote examination and clinical examination improves the quality of medical decision-making and reduces its subjective component. 4. The use of statistical methods has shown good effectiveness of the integrated assessment of health and satisfactory for the detection of chronic kidney disease. 5. The use of remote questionnaire screening of HRH in young people reduces treatment costs and improves the quality of life of patients.

Keywords: digital medicine, telemedicine, survey, risk factors, young people, comprehensive health assessment

For citation: Seliverstov PV. Psychology of patient adaptation to the use of artificial intelligence in screening for chronic noncommunicable diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):266–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-551>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение искусственного интеллекта (ИИ) в медицинскую среду знаменует собой начало новой эпохи развития здравоохранения, одновременно порождая ряд сложных вопросов, в том числе психологической адаптации пациентов к новой цифровой трансформации. Этот технологический прорыв, обещающий революционные изменения в диагностике, скрининге, лечении, профилактике и мониторинге хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), существенно меняет характер взаимодействия между пациентами и системой здравоохранения в целом¹ [1].

Согласно Указу Президента РФ от 10.10.2019 г. №490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации», его внедрение признано одним из приоритетных направлений технологического развития страны. В свою очередь, Федеральный закон от 29.11.2022 г. №452, регулирующий применение ИИ, создает правовую основу для широкого использования интеллектуальных систем в медицине. В связи с этим особую актуальность приобретает вопрос об отношении пациентов к интеграции ИИ в повседневную медицинскую практику [2].

Восприятие пациентами взаимодействия с системами на основе ИИ в процессе оказания медицинской помощи представляет собой сложный и многогранный процесс, отражающий не только технологические аспекты внедрения ИИ в медицину, но и глубокие психологические механизмы адаптации человека к новым формам медицинского обслуживания. Психологическое взаимодействие посредством систем на основе ИИ является уникальным явлением, не имеющим аналогов в традиционной медицинской среде. Оно характеризуется как сочетанием современных технологических решений, так и стремлением к персонализированному подходу, что открывает новый формат отношений между пациентом и медицинским персоналом [3–5].

Сегодня используемые системы на основе ИИ в медицинской практике имеют различные формы: от чат-ботов и систем для дистанционного анкетного скрининга факторов риска (ФР) или основных симптомов заболевания до сложных алгоритмов анализа медицинских изображений и персонализированных систем поддержки принятия решений (СППР). Безусловно, каждая из этих форм так или иначе влияет на психологическое состояние пациента, что создает новую парадигму в понимании эмоциональной

поддержки в контексте оказания медицинской помощи на современном этапе [6–8].

Восприятие пациентами взаимодействия с системами на основе ИИ может изменяться от восхищения их технологическими возможностями до скептицизма, неприятия и недоверия к ним. Такая вариативность обусловлена рядом факторов, включающих индивидуальные психологические особенности пациентов, их предыдущий опыт взаимодействия с новыми технологиями, культурным контекстом и спецификой медицинской ситуации [9].

В связи с этим вопрос доверия пациентов к технологиям на основе ИИ при оказании им медицинской помощи является важным психологическим аспектом. Опросы россиян, в том числе при участии Всероссийского центра изучения общественного мнения, об использовании ИИ в здравоохранении показали, что 43% уверены в улучшении состояния здоровья граждан; 27% полагают, что они никак не повлияют на здоровье; 12% ожидают ухудшения здоровья пациентов. Мужчины (47%) оптимистичнее оценивают использование ИИ в медицине, чем женщины (40%). При этом большая часть пациентов (49%) будет испытывать дискомфорт, если врач будет полагаться на ИИ при диагностике заболеваний и при составлении рекомендаций по лечению. Однако 40% опрошенных спокойно относятся к использованию ИИ врачом. Большую лояльность в этом вопросе опять же проявляют мужчины (46%), нежели женщины (54%), которые говорят о возможном возникновении дискомфорта в случае обращения врача к помощи ИИ².

В общей сложности с эффективным применением технологий на основе ИИ в здравоохранении уже столкнулось 25% россиян, среди них 33% лиц молодого возраста и 18% людей старшего поколения. Чем моложе россияне (48%), тем чаще их не смущает применение ИИ, в отличие от старшего поколения (27%)³.

В целом пациенты сохраняют позитивные ожидания относительно применения ИИ в медицине. Так, 41% опрошенных убеждены, что ИИ сократит количество врачебных ошибок, 33% ожидают улучшений относительно безопасности личных медицинских данных, 24% считают, что ситуация не изменится, а 17% – что ухудшится. Такой результат может быть связан с восприятием ИИ как инструмента для улучшения технических аспектов оказания медицинской помощи, к сожалению, не способного повлиять на улучшение человеческих качеств. Полученные данные свидетельствуют о продолжающемся

¹ Technology Elola. Transforming healthcare with AI: The impact on the workforce and organisations. McKinsey & Company; 2020. Available at: https://eithealth.eu/wp-content/uploads/2020/03/EIT-Health-and-McKinsey_Transforming-Healthcare-with-AI.pdf; Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence. Official Journal of the European Union. 2024. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32024R1689>.

² Нейросеть в белом халате, или новая эра медицины? ВЦИОМ. Режим доступа: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/neiroset-v-belom-khalate-ili-novaja-ehra-mediciny>.

³ Там же.

формировании общественного мнения о внедрении технологий ИИ в здравоохранение⁴ [10, 11].

Так, формирование доверия к медицинским рекомендациям, полученным от систем на основе ИИ, зачастую является сложным процессом, особенно для людей, привыкших к традиционному формату взаимодействия с врачом. Такие пациенты склонны больше доверять человеческому опыту и интуиции, чем алгоритмам, даже если последние демонстрируют более высокую точность. Однако некоторые пациенты чувствуют себя комфортнее при общении с неодушевленной системой, особенно при обсуждении деликатных медицинских вопросов. Другие, напротив, испытывают дискомфорт в отсутствие прямого контакта с медицинским персоналом. Подобная настороженность связана с опасениями по поводу возможных ошибок или неспособности ИИ учесть все нюансы конкретной ситуации. Такое недоверие может быть особенно выраженным в случаях, когда пациенты не понимают принципов работы ИИ или когда они сталкивались с техническими сбоями в повседневной жизни. В то же время некоторые исследования демонстрируют, что при правильной подаче информации о возможностях и ограничениях ИИ уровень доверия пациентов может существенно возрасти. Так, чрезмерное доверие к технологиям на основе ИИ наблюдается у некоторой части пациентов. Они склонны воспринимать предлагаемые им рекомендации как более объективные и надежные по сравнению с мнением врача, приписывая ИИ свойства всезнания. Такое восприятие, хотя и способствует принятию современных технологий, несет в себе риски переоценки возможностей ИИ и пренебрежения человеческим фактором. Подобная ситуация актуализирует вопросы о необходимости разработки новых аспектов по формированию доверительных отношений к цифровой трансформации здравоохранения [12–14].

Интеграция ИИ в процесс оказания медицинской помощи также влияет на самовосприятие и ощущение автономии пациентов. Последняя понимается как право на самоопределение в вопросах, касающихся собственного здоровья, и является одним из важных аспектов современной медицинской этики, а внедрение ИИ в процесс СППР создает новый прецедент для реализации этого права [13].

В контексте использования систем на основе ИИ вопрос контроля над лечебно-диагностическим процессом приобретает новое значение, поскольку традиционно он распределялся между пациентом и врачом. Так, врач являлся экспертом, а пациент имел право принимать или не принимать предложенные ему варианты рекомендаций. Появление в этих отношениях технологий ИИ создает третьего участника, чья роль и степень влияния на принятие решений не всегда очевидны для пациента, вследствие чего возникает риск почувствовать себя отстраненным от этого процесса, если ключевые рекомендации будут исходить от систем на основе ИИ, а не от врача. С одной стороны, зависимость от современных технологических решений может вызывать чувство утраты личной компетентности

в вопросах, касающихся здоровья. С другой стороны, доступ к персонализированной информации и рекомендациям может усилить чувство ответственности за собственную жизнь и повысить комплаентность пациентов⁵ [15].

В этой связи проблема информированного согласия в контексте использования ИИ также приобретает новые очертания. Традиционная модель информированного согласия предполагает, что пациент получает понятное объяснение предлагаемых медицинских вмешательств, их рисков и преимуществ. Однако, когда решения принимаются или поддерживаются системами на основе ИИ, возникает вопрос о том, насколько полно пациенты могут быть проинформированы о принципах работы этих систем и степени их влияния на лечебно-диагностический процесс. Другим важным аспектом является право пациента на отказ от использования ИИ в этом процессе. В ситуации, когда системы на основе ИИ демонстрируют более высокую точность диагностики или эффективность в выборе методов лечения по сравнению с врачом, возникает этическая дилемма: имеет ли пациент право настаивать на «менее эффективном», но человеческом подходе [16, 17].

Цифровая трансформация здравоохранения при использовании систем на основе ИИ также затрагивает вопросы конфиденциальности и этических аспектов использования личных данных. Осознание того, что ИИ способен анализировать, помимо медицинской, и персональную информацию, может вызывать у пациентов смешанные чувства – от повышенной уверенности в точности диагностики до беспокойства о сохранности личных данных. Этот страх может усиливаться в свете публичных дискуссий о проблемах кибербезопасности и утечке персональных данных [18, 19].

Эмоциональный аспект взаимодействия с системами на основе ИИ вызывает особый интерес исследователей. Многие пациенты отмечают отсутствие эмоциональной связи при общении с ИИ, что может восприниматься как преимущество в ситуациях, требующих обсуждения деликатных медицинских вопросов. Отсутствие страха осуждения или смущения перед системой позволяет некоторым пациентам быть более открытыми и честными в описании своих симптомов и проблем. С другой стороны, отсутствие человеческого тепла и эмпатии в общении с ИИ может восприниматься негативно, особенно пациентами, нуждающимися в эмоциональной поддержке. Многие пациенты воспринимают внедрение ИИ как угрозу человеческому аспекту медицинской деятельности. Они опасаются потери эмоциональной связи и личностного подхода, которые традиционно ассоциируются с взаимодействием с живым медицинским персоналом [20, 21].

Вопрос о способности ИИ заменить человеческую эмпатию в процессе оказания медицинской помощи является одним из наиболее сложных и дискуссионных в современной медицинской этике и психологии. В контексте медицинской помощи эмпатия играет критически важную роль, способствуя установлению доверительных отношений между медицинским персоналом и пациентами, что

⁴ Нейросеть в белом халате, или новая эра медицины? ВЦИОМ. Режим доступа: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskie-obzory/neiroset-v-belom-khalate-ili-novaja-ehra-mediciny>.

⁵ U.S. Food and Drug Administration. Transparency for Machine Learning-Enabled Medical Devices: Guiding Principles. June 2024. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/transparency-machine-learning-enabled-medical-devices-guiding-principles>.

повышает комплаентность последних. Несмотря на это, ИИ может играть важную роль в дополнении и усилении человеческой эмпатии при оказании медицинской помощи [22].

Интересно отметить, что эмпатия и восприятие технологий ИИ в медицине зависят от возраста пациентов. Так, молодое поколение, выросшее в эпоху цифровой трансформации, как правило, более открыто к взаимодействию с системами на основе ИИ. Пожилые пациенты, напротив, зачастую проявляют большую настороженность. Однако в ряде исследований показано, что при правильном обучении и поддержке они также успешно могут быть адаптированы к новым требованиям времени [23].

Нет сомнения, что восприятие ИИ пациентами в медицинской практике является динамичным процессом, который подвержен изменениям по мере развития технологий и накопления опыта их использования. Первоначальный скептицизм или страх часто сменяются принятием по мере того, как пациенты на практике убеждаются в их эффективности и безопасности [24].

Для преодоления различных психологических проблем при внедрении новых технологий в медицинскую практику необходим комплексный подход, включающий [25, 26]:

- разработку образовательных программ для пациентов, направленных на повышение их технологической и медицинской грамотности для понимания принципов работы ИИ в здравоохранении;
- развитие интуитивно понятных интерфейсов для взаимодействия с системами на основе ИИ;
- постепенное и поэтапное внедрение современных технологий, позволяющее пациентам адаптироваться к новым изменениям;
- сохранение элемента человеческого взаимодействия в лечебно-диагностическом процессе, где технологии выступают как вспомогательный инструмент;
- обеспечение прозрачности в использовании данных при работе систем на основе ИИ для повышения доверия пациентов;
- персонализированный подход к внедрению технологий с учетом возрастных, культурных и личностных особенностей пациентов;
- разработку четких правовых и этических рамок использования ИИ в здравоохранении, обеспечивающих защиту автономии пациентов;
- создание механизмов «объяснимого ИИ», позволяющих пациентам и врачам понимать логику принятия решений системами с ИИ;
- тестирование систем на основе ИИ;
- развитие междисциплинарного взаимодействия между специалистами в области медицины, инженерии, этики и права для проработки сбалансированных решений.

Учитывая опыт отечественных и иностранных коллег, нами была разработана и апробирована методология дистанционного анкетного скрининга ХНИЗ у лиц молодого возраста с последующим анализом удовлетворенности пользователей.

Цель исследования – разработать медицинскую методологию дистанционного анкетного скрининга ФР ХНИЗ у лиц молодого возраста для оптимизации их диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

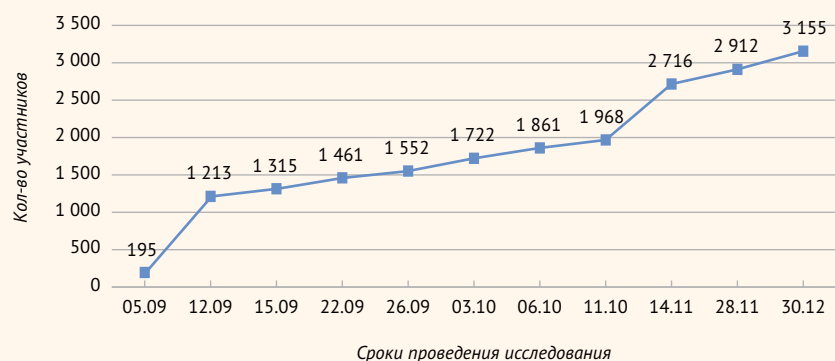
В проведенном исследовании в условиях СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №76» при проведении медицинского осмотра студентов вузов, территориально расположенных в разных районах Санкт-Петербурга (соглашение о научном сотрудничестве №47/2023/13 от 25.01.2023), приняли участие 3 155 студентов из 83 регионов РФ в возрасте $19,6 \pm 1,5$ года, из них мужчины составили 46,9% и женщины 53,1%. Критерием включения являлось добровольное участие в медицинском осмотре. Критерием исключения из исследования был возраст пациентов младше 18 и старше 44 лет. Всеми обследуемыми было подписано согласие на участие в исследовании и информированное согласие на использование данных.

В основу работы системы положен холистический подход к оценке состояния здоровья обследуемого, включающий, помимо физических симптомов заболеваний, психологические, социальные причины их возникновения. Для оценки ФР использовалась не нозологическая единица, а профиль патологии. Под этим термином подразумевается набор аналитических признаков, характеристик объективного обследования, жалоб, сортированных по группам нозологических форм. Так, для обследования с помощью дистанционного анкетного скрининга были определены 5 основных профилей патологии: кардиология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология и онкология. Выбор конкретных профилей очевиден, он связан с наибольшей смертностью от болезней, ассоциированных с ними. Для проведения многопрофильного дистанционного анкетного скрининга ХНИЗ была разработана анкета, в которой сформулированы 198 информационных запросов, в том числе 6 вопросов для оценки физических данных обследуемого, 4 – по приверженности к здоровому образу жизни и 9 вопросов по самооценке эмоционально-личностной сферы. Построение вопросов основывается на логике врачебного мышления и соответствует методике врачебного осмотра, а также требованиям ВОЗ, актуальным российским нормативным и правовым приказам и рекомендациям. Опросник успешно прошел оценку на предмет определения чувствительности, специфичности и валидности. Также, в зависимости от выявленных ФР и степени их выраженности, система формирует итоговые заключения и персонализированные рекомендации по дальнейшему обследованию, мерам профилактики ХНИЗ и здоровому образу жизни.

Поскольку сбор и интерпретацию большого количества собранных медицинских данных в подобного рода экспертных системах невозможно осуществить без автоматизации обработки полученного материала, то нами была применена технология ИИ – система «решающих правил» в количестве 1 098 [11, 27, 28].

Возможность принять участие в самостоятельной оценке своего здоровья вызвала неподдельный интерес среди лиц молодого возраста (*рисунк*). Воспользоваться дистанционным анкетным скринингом можно было в удобное время и из любой локации, используя доступный гаджет и сеть Интернет.

- **Рисунок.** Вовлеченность студенческой молодежи в онлайн-анкетирование при проведении пилотного проекта (сентябрь–декабрь 2022 г.)
- **Figure.** Involvement of college population in online surveys within the framework of the pilot project (September–December 2022)



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что низкая степень риска была выявлена у 57,4%, средняя степень риска – у 30,9%, а высокая степень риска – у 11,7% обследуемых. Подобное деление на уровни рисков согласуется с действующим приказом об определении групп здоровья при проведении профилактического медицинского осмотра (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 №404н) «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Подобное ранжирование по степени выраженности ФР, в зависимости от профиля патологии, распределяет потоки пациентов по мере необходимости врачебной консультации. Это позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, тем самым снизить единовременную нагрузку на медицинское учреждение в целом и на конкретного специалиста. При этом ни один пациент не остается без внимания. Каждый самостоятельно может начать снижать интенсивность ФР, следуя тем подробным рекомендациям, которые сгенерировала система по результатам прохождения скрининга. Это способствует повышению медицинской грамотности пациентов, развитию интереса к ведению ЗОЖ, формированию потребности в осознанном и активном участии в укреплении собственного здоровья и улучшении качества своей жизни. Наличие подобной опции послужило мотивацией для принятия решения участвовать в скрининге.

В зависимости от выявленных ФР было установлено, что с наибольшей частотой обследуемых беспокоят жалобы со стороны эндокринной (28,9%), пищеварительной (21,8%), дыхательной (21,1%), сердечно-сосудистой систем (20,1%) и онкологическая настороженность (8,1%). Наличие ФР только по одному профилю патологии было определено у 24,3% обследованных, по двум – у 16,3%, по трем – у 16,8%, по четырем – у 21,7% и по пяти – у 20,9% соответственно. Более 75% респондентов имеют ФР по двум и более профилям патологии, что указывает на наличие у одного обследуемого двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств,

связанных между собой единым патогенетическим механизмом, что определяется как полиморбидность. Для россиян проблема множественности ФР крайне актуальна, поскольку среди лиц молодого возраста она достигает 69%, у лиц средних лет – 93% и у пациентов старшей возрастной группы – 98%. Как правило, в практической деятельности чаще встречается комбинация двух-трех нозологий, однако в единичных случаях возможно сочетание до 6–8 болезней одновременно. Важно учитывать их суммарное влияние на состояние здоровья, поскольку сочетание двух и более ФР в прогностическом плане является особенно

неблагоприятным. В связи с этим в основу работы нашей системы заложен холистический (комплексный) подход к оценке состояния здоровья [28, 29].

Нами были проанализированы наиболее часто встречающиеся ФР: изменение психики, раздражительность, эмоциональная лабильность, плаксивость, потеря интереса к окружающему, эгоистичность, конфликтность, снижение самокритичности, нарушение режима сна и бодрствования, малоподвижный образ жизни, сонливость, снижение памяти, снижение остроты зрения, снижение либидо, колебания веса, хронический запор, вредные привычки, появление гнойничковых высыпаний, грибковых поражений на коже и ногтях, отеки различной локализации, аллергические реакции и непереносимость пищевых продуктов и др. Среди них имеются девять признаков, отнесенных к самооценке эмоционально-личностной сферы. Четверть опрошенных, оценивая свое состояние, отметили наличие хронического стресса. Доказано, что лица, имеющие психоэмоциональный стресс, значительно чаще страдают полиморбидностью, что также было продемонстрировано в нашем исследовании. Однако наличие подобного состояния не помешало принять участие в скрининге, а, напротив, определяло мотивацию. Известно, что упомянутые факторы не только приводят к развитию психосоматических расстройств, но и делают человека уязвимым к психоэмоциональным стрессам, тем самым способствуя возникновению соматических заболеваний.

Показателен и тот факт, что, согласно перечню заболеваний, по которым были оформлены академические отпуска по состоянию здоровья, за период проведения исследования лидируют психические расстройства – 31,01%, затем следуют заболевания дыхательной системы – 17,42% (сказалась пандемия коронавирусной инфекции), пищеварительной – 5,30%, сердечно-сосудистой – 3,79% и новообразования – 1,52%. С учетом полученных нами данных подобная тенденция может сохраниться.

Также в отдельную группу система способна выделить так называемые критические ФР. Среди них: уровень АД, частота пульса, уровень гликемии в крови, употребление лекарств; кровь в стуле; боли в области сердца; кровохарканье; кашель постоянный; боли в животе;

одышка в покое; нарушение менструального цикла; появление гнойничковых высыпаний, грибковых поражений на коже и ногтях; изменение поведения; головные боли; боли в грудной клетке; хронические заболевания и наличие инвалидности. Наличие одного или нескольких указанных критических ФР значительно повышает степень риска, а следовательно, служит поводом для незамедлительного обращения к врачу.

По итогам прохождения дистанционного анкетного скрининга степень удовлетворенности пользователей телемедицинской системой среди обследуемых составила 96,6%, а среди медицинских работников – 91,7%.

От реализации нашего проекта, помимо социального эффекта, очевидна и экономическая эффективность как для конкретного медицинского учреждения, так и для города, и для здравоохранения нашей страны в целом. Использование дистанционного анкетного скрининга сокращает время приема врача, выделенное на сбор анамнеза, что позволяет сосредоточиться на осмотре, разборе более сложного случая, самообразовании и пр. В свою очередь, оптимизация маршрутизации экономит личное время пациента, делая возможным посещение узкого специалиста по рекомендации системы в зависимости от выявленной степени риска по профилю, минуя терапевта. Также снижаются затраты на транспортные расходы, поскольку дистанционный скрининг предполагает прохождение обследования на расстоянии. Выявление ФР ХНИЗ на раннем донологическом этапе способствует сокращению периода временной нетрудоспособности и, следовательно, снижению затрат на лечение в целом [27, 28].

В проведенном нами опросе об отношении к дистанционному анкетному скринингу и использованию ИИ в лечебно-диагностическом процессе среди обследуемых лиц молодого возраста большинство (51,5%) предпочитают формат онлайн-общения, в том числе при записи на прием к врачу, заказе продуктов питания или одежды. 33,9% опрошенных нуждаются в прямой коммуникации и непосредственном участии медицинского персонала, а 14,6% допускают любой вариант общения в зависимости от ситуации. Тем не менее 44,6% опрошенных доверили бы оценку состояния своего здоровья непосредственно врачу, 23,1% – ИИ, а 32,3% не возражали бы против использования врачом технологий на основе ИИ на всех этапах наблюдения. При этом только 82,3% респондентов были бы максимально честны с ИИ [11].

Таким образом, успешная интеграция систем на основе ИИ в медицинскую практику нуждается не только в технологических инновациях, но и в тщательной оценке психологических аспектов их восприятия пациентами.

Этические нормы использования ИИ в здравоохранении, особенно в отношении автономии пациента, требуют постоянного внимания и адаптации по мере развития технологий. Ключевым принципом должно оставаться сохранение центральной роли пациента в процессе принятия решений о своем здоровье, где ИИ выступает как инструмент поддержки, а не замены человеческого фактора при оказании медицинской помощи. Разработка стратегий, направленных на повышение доверия, обеспечение прозрачности в работе систем на основе ИИ и сохранение баланса между технологической эффективностью и человеческим фактором в медицине, становится ключевой задачей для дальнейшего развития этого направления в здравоохранении. Только при таком комплексном подходе возможно создание системы здравоохранения, где технологии гармонично интегрируются в процесс лечения, улучшая его качество и эффективность, не утрачивая при этом человеческого измерения.

ВЫВОДЫ

1. Использование дистанционного анкетного скрининга ХНИЗ обеспечило широкий охват и высокую удовлетворенность студентов медицинской услугой.

2. Система способна выделить контингент обследуемых с высокой, средней и низкой степенью риска, а также лиц с критическими ФР, нуждающихся в первоочередном медицинском осмотре.

3. Сочетание данных анамнестического дистанционного обследования и клинического осмотра врачом способствует повышению качества принятия врачебного решения и снижает его субъективную составляющую в ходе очного приема.

4. Применение статистических методов показало хорошую эффективность интегральной оценки здоровья и вполне удовлетворительную эффективность для выявления ФР ХНИЗ.

5. Использование дистанционного анкетного скрининга ФР ХНИЗ у лиц молодого возраста способствует сокращению затрат на лечение, повышению уровня здоровья и качества жизни пациентов.

Дальнейшие исследования в этой области необходимы для разработки эффективных стратегий интеграции ИИ в медицинскую практику с учетом психологических аспектов восприятия и взаимодействия пациентов с инновационными технологиями.



Поступила / Received 20.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.12.2024

Принята в печать / Accepted 11.12.2024

Список литературы / References

1. Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in health-care. *Future Healthc J.* 2019;6(2):94–98. <https://doi.org/10.7861/futurehosp.6-2-94>.
2. Селиверстов ПВ. Искусственный интеллект в сестринской практике. Правовые аспекты и трансформация профессиональной роли медицинской сестры. *Медицинская сестра.* 2024;26(8):11–19. <https://doi.org/10.29296/25879979-2024-08-02>.
3. Селиверстов ПВ. Искусственный интеллект в сестринской практике: правовые аспекты и трансформация профессиональной роли медицинской сестры. *Медицинская сестра.* 2024;26(8):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25879979-2024-08-02>.
4. Третьякова ЕП. Использование искусственного интеллекта в здравоохранении: распределение ответственности и рисков. *Цифровое право.* 2021;2(4):51–60. <https://doi.org/10.38044/2686-9136-2021-2-4-51-60>.

- Tretyakova EP. Using artificial intelligence in healthcare: Allocating liability and risks. *Digital Law Journal*. 2021;2(4):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.38044/2686-9136-2021-2-4-51-60>.
4. Jarrahi MH. Artificial intelligence and the future of work: human-AI symbiosis in organizational decision making. *Bus Horiz*. 2018;61(4):577–586. <https://doi.org/10.1016/j.bushor.2018.03.007>.
 5. Селиверстов ДП. Нанореволюция в медицине: синергия нанотехнологий, искусственного интеллекта и цифровых инноваций. *Медицинская сестра*. 2024;26(7):44–48. <https://doi.org/10.29296/25879979-2024-07-06>.
 6. Seliverstov DP. Nanorevolution in medicine: synergy of nanotechnology, artificial intelligence and digital innovation. *Meditsinskaya Sestra*. 2024;26(7):44–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25879979-2024-07-06>.
 7. McGenity C, Clarke EL, Jennings C, Matthews G, Cartlidge C, Freduah-Agyemang H et al. Artificial intelligence in digital pathology: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *arXiv*. 2023;arXiv:2306.07999. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2306.07999>.
 8. Dreyer K, Allen B. Artificial Intelligence in Health Care: Brave New World or Golden Opportunity? *J Am Coll Radiol*. 2018;15(4):655–657. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.01.010>.
 9. Селиверстов ПВ, Бакаева СР, Шаповалов ВВ, Алешко ОВ. Телемедицинские технологии: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2022;16(23):366–372. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-366-372>.
 10. Seliverstov PV, Bakaeva SR, Shapovalov VV, Aleshko OV. Telemedical technologies: from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):366–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-366-372>.
 11. Esmaeilzadeh P, Mirzaei T, Dharanikota S. Patients' Perceptions Toward Human – Artificial Intelligence Interaction in Health Care: Experimental Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(11):e25856. <https://doi.org/10.2196/25856>.
 12. Tyson A, Pasquini G, Spencer A, Funk C. 60% of Americans Would Be Uncomfortable With Provider Relying on AI in Their Own Health Care. *Pew Research Center*. 2023. Available at: <https://www.pewresearch.org/science/2023/02/22/60-of-americans-would-be-uncomfortable-with-provider-relying-on-ai-in-their-own-health-care/>.
 13. Селиверстов ПВ. Перспективы использования телемедицинских технологий на основе искусственного интеллекта при проведении медицинского осмотра. *Медицинский совет*. 2024;18(5):312–319. <https://doi.org/10.21518/ms2024-072>.
 14. Seliverstov PV. Prospects for the use of telemedicine technologies based on artificial intelligence during medical examination. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):312–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-072>.
 15. Choudhury A, Elkefi S. Acceptance, initial trust formation, and human biases in artificial intelligence: Focus on clinicians. *Front Digit Health*. 2022;4:966174. <https://doi.org/10.3389/fgdh.2022.966174>.
 16. Кошечкин КА, Хохлов АЛ. Этические проблемы внедрения искусственного интеллекта в здравоохранении. *Медицинская этика*. 2024;1(1):11–17. <https://doi.org/10.24075/medet.2024.006>.
 17. Koshechkin KA, Khokholov AL. Ethical issues in implementing artificial intelligence in healthcare. *Medical Ethics*. 2024;1(1):11–17. <https://doi.org/10.24075/medet.2024.006>.
 18. Mudey AB, Dhonde AS, Chandrachud MV. Artificial Intelligence in Healthcare With an Emphasis on Public Health. *Cureus*. 2024;16(8):e67503. <https://doi.org/10.7759/cureus.67503>.
 19. Donnelly DL. First Do No Harm: Legal Principles Regulating the Future of Artificial Intelligence in Health Care in South Africa. *Potchefstroom Electron Law J*. 2022;25:10.17159/1727-3781/2022/v25ia11118. <https://doi.org/10.17159/1727-3781/2022/v25ia11118>.
 20. Ковалев ЕА, Мартынова МД, Жаданова НВ. Информированное согласие в эпоху больших данных: необходимость нормативного обновления. *Этическая мысль*. 2020;20(2):115–131. <https://doi.org/10.21146/2074-4870-2020-2-115-131>.
 21. Koval EA, Martynova MD, Zhadanova NV. Informed consent in the big data age: the need for normative updates. *Ethical Thought*. 2020;20(2):115–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21146/2074-4870-2020-2-115-131>.
 22. Brunton F, Nissenbaum H. Obfuscation: A User's Guide for Privacy and Protest. Cambridge: MIT Press; 2016. 136 p. Available at: https://books.google.com/books?id=eGrEAAQBAJ&hl=ru&source=gbs_book_other_versions.
 23. Murdoch B. Privacy and artificial intelligence: challenges for protecting health information in a new era. *BMC Med Ethics*. 2021;22(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12910-021-00687-3>.
 24. Mehta N, Pandit A, Shukla S. Transforming healthcare with big data analytics and artificial intelligence: A systematic mapping study. *J Biomed Inform*. 2019;100:103311. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103311>.
 25. Мамина РИ, Пирайнен ЕВ. Эмоциональный искусственный интеллект как инструмент взаимодействия человека и машины. *Дискурс*. 2023;9(2):35–51. <https://doi.org/10.32603/2412-8562-2023-9-2-35-51>.
 26. Mamina RI, Piraynen EV. Emotional Artificial Intelligence as a Tool for Human-Machine Interaction. *Discourse*. 2023;9(2):35–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.32603/2412-8562-2023-9-2-35-51>.
 27. Petersson L, Larsson I, Nygren JM, Nilsen P, Neher M, Reed JE et al. Challenges to implementing artificial intelligence in healthcare: a qualitative interview study with healthcare leaders in Sweden. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):850. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08215-8>.
 28. Morrow E, Zidaru T, Ross F, Mason C, Patel KD, Ream M, Stockley R. Artificial intelligence technologies and compassion in healthcare: A systematic scoping review. *Front Psychol*. 2023;13:971044. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.971044>.
 29. Толстикова ИИ, Игнатова ОА, Кондратенко КС, Плетнев АВ. Цифровое поведение и характеристики личности поколения Z в условиях глобальной цифровизации. *Информационное общество: образование, наука, культура и технологии будущего*. 2020;4(4):103–115. <https://doi.org/10.17586/2587-8557-2020-4-103-115>.
 30. Tolstikova II, Ignatyeva OA, Kondratenko KS, Pletnev AV. Digital behavior and personality traits of Generation Z in a global digitalization environment. *Information Society: Education, Science, Culture and Technologies of the Future*. 2020;4(4):103–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.17586/2587-8557-2020-4-103-115>.
 31. Alowais SA, Alghamdi SS, Alsuehaby N, Alqahtani T, Alshaya AI, Almohareb SN et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Med Educ*. 2023;23(1):689. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04698-z>.
 32. Кобякова ОС, Кадыров ФН. Проблемы развития телемедицинских технологий в России сквозь призму зарубежного опыта. *Национальное здравоохранение*. 2021;2(2):13–20. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.2.13-20>.
 33. Kobayakova OS, Kadyrov FN. Problems of development of telemedicine technologies in Russia through the prism of foreign experience. *National Health Care (Russia)*. 2021;2(2):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.2.13-20>.
 34. Васюта ЕА, Подольская ТВ. Проблемы и перспективы внедрения искусственного интеллекта в медицине. *Государственное и муниципальное управление. Ученые записки*. 2022;1(1):25–32. <https://doi.org/10.22394/2079-1690-2022-1-1-25-32>.
 35. Vasyuta EA, Podolskaya TV. Challenges and Prospects for the Introduction of Artificial Intelligence in Medicine. *State and Municipal Management. Scholar Notes*. 2022;1(1):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.22394/2079-1690-2022-1-1-25-32>.
 36. Селиверстов ПВ, Безручко ДС, Васин АВ, Гриневич ВБ, Семенов КП, Алешко ОВ, Шаповалов ВВ. Телемедицинский дистанционный много-профильный анкетный скрининг как инструмент раннего выявления хронических неинфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(6):142–152. <https://doi.org/10.21518/ms2023-070>.
 37. Seliverstov PV, Bezruchko DS, Vasin AV, Grinevich VB, Semenov KP, Aleshko OV, Shapovalov VV. Telemedicine remote multidisciplinary questionnaire screening as a tool for early detection of chronic non-communicable diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):142–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-070>.
 38. Селиверстов ПВ, Гриневич ВБ, Шаповалов ВВ, Крюков ЕВ. Повышение эффективности скрининга хронических неинфекционных заболеваний с использованием технологий на основе искусственного интеллекта. *Лечащий врач*. 2024;4(27):97–104. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.014>.
 39. Seliverstov PV, Grinevich VB, Shapovalov VV, Kryukov EV. Improving the effectiveness of screening for chronic noncommunicable diseases using artificial intelligence-based technologies. *Lechaschi Vrach*. 2024;4(27):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.014>.
 40. Севостьянова ЕВ, Николаев ЮА, Поляков ВЯ. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):162–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.
 41. Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Polyakov VYa. The problem of multimorbidity in a modern therapeutic clinic. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):162–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.

Информация об авторе:

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; seliverstov-pv@yandex.ru

Information about the author:

Pavel V. Seliverstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department (Therapy for Advanced Training of Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; seliverstov-pv@yandex.ru

Особенности восприятия и разборчивости речи студентов медицинских образовательных учреждений, обучающихся на русском языке

В.И. Попадюк¹, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, loririna@yandex.ru

И.М. Кириченко^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, lorval04@mail.ru

Г.Г. Гусенбеков¹, <https://orcid.org/0009-0001-3953-6908>, gusenbekovg@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Международный медицинский центр «Он клиник»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1

Резюме

Речевая функция обеспечивает коммуникацию и служит основным источником получения новой информации в социальной среде как при общении, так и при обучении вне зависимости от пола, возрастных групп и уровня подготовки обучающихся. Проблема восприятия речи сохраняет свою актуальность в любой коммуникации при международном сотрудничестве. Отдельно стоит обратить внимание на восприятие иностранной речи. При восприятии иностранной речи важна «перцептивная база», которая представляет собой иерархическую, вероятно, организованную структуру многомерных матриц языковых единиц разных уровней, помогающую обучающемуся с сенсорно-смысловой переработкой информации, получаемой на иностранном языке, которая определяет полноту восприятия и осмысления звучащей речи, а следовательно, и полноту получаемой информации. Речевая аудиометрия в шуме с использованием предложений у студентов, обучающихся на иностранном языке, может раскрыть недостаточно полное понимание иностранного языка, а также диагностировать скрытые слуховые нарушения, возникшие на фоне заболеваний органа слуха. В России М. Бобошко с соавт. был разработан и широко используется русский матрикс-тест (RuMatrix) и есть перспективы использования матрикс-теста в речевой аудиометрии у студентов-медиков, обучающихся на иностранном языке, для выявления правильности восприятия обращенной речи. Однако меняются представления о теориях восприятия и распознавания иностранной речи, считается, что в процесс включается эпизодическая память и лексическая организация коры головного мозга. Для понимания уровня использования не только сенсорных, но и когнитивных ресурсов необходима оценка возможности адаптации к источнику речи в естественной среде (в шуме), что возможно только при речевой аудиометрии сенсibilизированной речью с использованием предложений.

Ключевые слова: речевая функция, аудиометрия, разборчивость речи, иностранные студенты, медицина, речевые тесты

Для цитирования: Попадюк В.И., Кириченко И.М., Гусенбеков Г.Г. Особенности восприятия и разборчивости речи студентов медицинских образовательных учреждений, обучающихся на русском языке. *Медицинский совет*. 2024;18(23):273–280. <https://doi.org/10.21518/ms2024-500>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peculiarities of speech perception and intelligibility of students of medical educational institutions studying in Russian

Valentin I. Popadyuk¹, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, loririna@yandex.ru

Irina M. Kirichenko^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, lorval04@mail.ru

Gamid G. Gusenbekov¹, <https://orcid.org/0009-0001-3953-6908>, gusenbekovg@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² International Medical Center On Clinics; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia

Abstracts

The speech function is a human-only feature. It provides communication and serves as the main source of new information in the social environment, both in communication and in training, regardless of gender, age groups and the level of training of medical students. When perceiving speech for students studying in a non-native language, good intelligibility is important, which ensures a correct understanding of words, and therefore the completeness of the information received. Speech audiometry in noise using polysyllabic phrases in students studying in a foreign language can reveal an insufficiently complete understanding of a foreign language, as well as diagnose latent auditory disorders that have arisen against the background of diseases of the hearing organ. In Russia, M. Boboshko et al. developed and widely uses the Russian matrix test (RuMatrix) and there are prospects for using the matrix test in speech audiometry of medical students studying in a foreign language to identify the correct perception of addressed speech. However, ideas about the theories of perception and recognition of foreign speech are changing, it is believed that episodic memory and lexical organization of the cerebral cortex are involved in the process. To understand the level

of use of not only sensory but also cognitive resources, it is necessary to assess the possibility of adaptation to the speech source in a natural environment (in noise), which is possible only with speech audiometry of sensitized speech using sentences.

Keywords: speech function, audiometry, speech intelligibility, international students, medicine, speech tests

For citation: Popadyuk VI, Kirichenko IM, Gusenbekov GG. Peculiarities of speech perception and intelligibility of students of medical educational institutions studying in Russian. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):273–280. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-500>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема восприятия речи сохраняет свою актуальность в любой коммуникации при международном сотрудничестве. Вербальная функция является особенностью, характерной только для человека. Она обеспечивает коммуникацию и служит основным источником получения новой информации в социальной среде как при общении, так и при обучении вне зависимости от пола, возрастных групп и уровня подготовки обучающихся. Кроме того, эмоциональная окраска речи, ее интонация, ритм, тональность и тембр дополняют вербальное содержимое и могут менять смысловую составляющую речи.

ОСОБЕННОСТИ И ЭТАПЫ ВОСПРИЯТИЯ РЕЧИ

Данные исследований подчеркивают, что восприятие речи происходит в несколько этапов. Вначале услышанное слово раскладывается на отдельные фонемы, т. е. происходит разложение услышанного акустического образа. Это сенсорный, первичный этап распознавания речи. Затем следует перцептивный, промежуточный этап различения и узнавания слов. На этом уровне восприятия человек различает и узнает слова. На следующем, смысловом, высшем уровне происходит понимание, обработка и объяснение услышанной информации [1, 2]. Однако при более глубоком изучении данного вопроса можно добавить еще один уровень – «перцептивно-смысловой». Суть его в том, что осмысление слова происходит уже на этапе различения. Как только человек услышал речевой сигнал, он уже пытается разяснить его себе. По мнению некоторых авторов, в восприятие речи вовлечен целый ряд когнитивных механизмов: осмысление, память, язык, на котором произносятся слова (родной или иностранный), лексический запас в контексте возраста и образования [3]. Считается, что в процесс восприятия включается филогенетический механизм «презумпции осмысленности» – анализ услышанного речевого сигнала происходит в контексте не просто набора отдельных слов, но осмысленного выражения, для которого необходимо подыскать семантическую интерпретацию, это касается и слов на незнакомом языке, несмотря на то, что мы можем не понять их, рефлекторно осуществляется попытка интерпретировать услышанные слова, найти в них смысловую составляющую [4, 5]. Далее человеком определяется связь между услышанными словами, происходит осмысление, понимание или же, напротив, непонимание смысла в услышанном сообщении.

Этот процесс выполняется на уровне высшей нервной деятельности и также включает в себя несколько стадий.

Прежде всего необходимо понимание главной темы высказанного, затем – интерпретация ремы высказывания, т. е. раскрытие новой важной информации, содержащейся в высказывании, определение цели, с которой данная информация была представлена, и оценка используемых реципиентом языковых средств [6]. Несомненно, изучение когнитивных процессов, обеспечивающих преобразование акустических сигналов к осмыслению высказывания, связано с изучением процесса восприятия речи. На основании проведенных исследований физиологи предложили следующую модель восприятия речи, в которой выделяют фонологическое структурирование (преобразование акустических сигналов в цепочку фонем), затем переход последовательности фонетических элементов в смысловое донесение фразы при помощи словарей и правил грамматики – собственно, лингвистические процедуры и потом уже разяснение и оценка полученной информации.

Многие исследователи считают, что на данной стадии возникает наибольшее количество трудностей. Связано это с тем, что для полного понимания слушатель должен иметь четкое представление о предмете дискуссии и сути высказывания [6]. Воспринятым сигнал считается в том случае, если между его звучанием и языковым смыслом устанавливается взаимосвязь и соответствие. В то же время стоит помнить, что даже в случае правильного восприятия не всегда происходит понимание услышанной информации. Например, установление цепочки фонем без смыслового понимания полученной информационной единицы и без ее отождествления с единицей словаря. Это возникает при изучении новых слов, наименований чего-либо или псевдослов. Также стоит отметить, что восприятие речевого сигнала реципиентом включает в себя вовлечение в процесс более высоких уровней, а не просто анализ акустических свойств сигналов [7].

ВОСПРИЯТИЕ ИНОСТРАННОЙ РЕЧИ

Отдельно стоит обратить внимание на восприятие иностранной речи. При восприятии иностранной речи важна «перцептивная база», которая представляет собой иерархическую, вероятно организованную структуру многомерных матриц языковых единиц разных уровней, помогающую обучающемуся с сенсорно-смысловой переработкой информации, получаемой на иностранном языке, которая определяет полноту восприятия и осмысления звучащей речи [8, 9].

Таким образом, важен речевой слух, представляющий функциональную систему фонологических средств восприятия и распознавания, позволяющую осмысливать особенности звучащей речи и осуществлять контроль за собственной речью. Речевой слух делится на фонематический

и фонетический слух, обеспечивает восприятие и воспроизведение речи [9, 10]. Только при совместной гармоничной реализации этих перцептивных механизмов в речевом потоке происходит распознавание знакомых образов и вычленение звучащих единиц речи как на родном, так и на иностранном языке.

Для восприятия звука в речи наиболее значимыми являются такие характеристики «фонематического слуха» носителя, как способность различать и систематизировать слова, обеспечивая анализ фонем и распознавание языка.

По результатам исследований на 2022 г. на Земле насчитывается более 7 тыс. языков, 40 из них являются наиболее востребованными, на них разговаривает примерно 2/3 населения Земли, таким образом, количество перцептивных баз должно быть огромным¹. Однако в действительности разные языки могут иметь схожие перцептивные базы. Языки могут быть схожи или различны фонетически, соответственно, число перцептивных баз равно числу фонетически разных языков. Отсюда можно предположить, что у каждого человека может быть различное количество баз, в зависимости от того, каким количеством языков он владеет [11].

Для носителей языка характерна устойчивая перцептивная база, у неносителей она может пребывать в стадии становления и зависит от глубины изучения иностранного языка, словарного запаса и особенностей высшей нервной деятельности конкретного индивидуума. Устойчивость баз дает носителю языка возможность быстро различать услышанные слова и сверять их с имеющимися «эталоном лексикона». Немаловажным критерием, влияющим на восприятие, является фонетическая система родного языка, когда у двух разных звуков могут встречаться одинаковые характеристики.

У иностранного человека, изучающего язык, при недостаточно развитом фонетическом слухе могут возникнуть трудности с распознаванием разных звуков со схожими характеристиками и вычленением устойчивых последовательностей звуков (звукокомплексов), обеспечивающих быстрое понимание слов, а следовательно, и правильную реакцию на них.

Этого не отмечается у носителей языка, т. к. у них фонетически слух более развит, что обеспечивает лучший слуховой контроль [11].

Особенную сложность для изучения иностранного языка представляют те случаи, когда согласно принципам контрастированного анализа языковые структуры изучаемого иностранного языка значительно отличаются от таковых структур родного языка. Так, К. Брестом была предложена модель ассимиляции восприятия, по которой слушатель при восприятии иностранной речи приравнивает близкие по характеристикам фонемы данного языка к фонемам родного языка [6, 12].

Гипотеза, лежащая в основе данной модели, говорит о том, что перцептивная база формируется тем быстрее и проще, чем более родной язык отличается по своим характеристикам от изучаемого языка. Это происходит в связи с положительным или отрицательным влиянием языков

друг на друга при взаимодействии схожих или различных языковых систем и обозначается термином «интерференция» [13, 14, pp. 13–34]. Для изучения данного явления используются два основных способа: это сопоставление языковых структур и анализ отрицательного языкового материала (ошибки, оговорки, появляющиеся при изучении иностранного языка)² [13, 15].

Приверженцы сопоставления структур языка считают, что явление интерференции происходит тогда, когда между языками есть значительные различия. То есть существует большой ряд отличий в том, каким образом речевой сигнал воспринимается на фонетическом уровне носителем языка и человеком, изучающим иностранный. Межязыковая отрицательная интерференция, в ходе которой система родного языка накладывается на систему языка изучаемого, является основной причиной появления ошибок восприятия иностранной речи. При этом фонетическая сторона звучащей речи на неродном языке воспринимается ошибочно под влиянием первичной звуковой системы на перцептивном уровне [16].

Существует гипотеза, которая раскрывает факторы неправильного формирования перцептивной базы иностранного языка. Согласно этой гипотезе, восприятие речи на иностранном языке осуществляется автоматически через устойчивую фонологическую систему родного языка. Одна из самых первых классификаций ошибок при изучении иностранного языка была предложена С.П. Кордером в 1967 г., по которой ошибки делятся на: ошибки восприятия и порождения; досистемные ошибки (возникшие еще до момента изучения тех или иных языковых явлений); постсистемные ошибки (соответственно, после изучения языковых явлений); ошибки, возникающие по причине скудных знаний иностранного языка (неправильное расположение элементов, выбор некорректного варианта, добавление и т. д.) [17, 18].

В основе еще одной классификации ошибок лежат психолингвистические факторы, связанные с процессами мышления, а также лингвистические, обусловленные влиянием родного и иностранного языков, методические, зависящие от системы обучения, и психологические, связанные с психологическим состоянием обучающегося. Ошибки также могут возникать в процессе восприятия речи и обычно связаны с ложным прогнозированием в результате возникающих неверных ассоциаций, имеющимся ранее опытом и апперцепцией [19].

Под термином «апперцепция» понимается влияние прошлого опыта того или иного лица на восприятие новых предметов и явлений, а также направленность его настоящей деятельности и индивидуальных особенностей [20].

Принято считать, что основным препятствием для изучения языка является сложность в создании фонетических категорий для некоторых звуков второго языка. То есть слова иностранного языка, отличающиеся лишь одной фонемой, могут быть восприняты неносителями языка как омофоны (слова, звучащие одинаково). Согласно исследованиям, проведенным в Санкт-Петербургском

¹ Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AF%D0%B7%D1%8B%D0%BA%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%80%D0%B0>.

² Балтайс МД. Усвоение русских предложно-падежных конструкций руссколатышскими детьми-билингвами (экспериментальное исследование). СПб., 2016. 40 с. Режим доступа: <https://nauchkor.ru/pubs/usvoenie-russkih-predlozhno-padezhnyh-konstruktsiy-russko-latyshskimi-bilingvami-eksperimentalnoe-issledovanie-587d363d5f1be77c40d58a41>.

государственном университете в 2008 г., неродной язык повышает чувствительность фонематического слуха. Обеспечение различных механизмов обработки родного и иностранного языка является одним из существенных свойств фонематического слуха [21].

По результатам эксперимента Г.Н. Шастиной, в котором участвовали представители стран Великобритании, Монголии, Китая, изучавшие русский язык, был сделан вывод, что носители разных языков при восприятии незнакомых словоформ русского языка сначала определяют количество слогов в словоформе, затем – на какой гласный звук падает ударение, а потом уже величину фонемной цепочки. Гипотеза о том, что низкий уровень владения языком будет способствовать допущению большего количества ошибок в акцентно-ритмической структуре словоформы, была опровергнута. Такая зависимость прослеживалась лишь при опознании испытуемыми четырехсложных словоформ [22]. Была выделена универсальная тенденция восприятия иностранной речи: учащиеся делают меньше ошибок в передаче акцентно-ритмической структуры слова, чем в длине фонемной цепочки. Это может свидетельствовать о том, что при восприятии иностранной речи носители другого языка не прибегают к процедуре пофонемного распознавания даже незнакомых слов.

С целью проверки гипотезы о возможном влиянии родного языка на изучение иностранного языка В.А. Лобановым в 2016 г. также была проведена серия экспериментов на протяжении ряда лет с немецкими, монгольскими, кубинскими, непальскими и лаосскими испытуемыми, изучающими русский язык. В ходе эксперимента студенты проходили 4 уровня испытаний, начиная от прослушивания и попытки передать звучание незнакомых слов и заканчивая попытками записать слова русскими и латинскими буквами, повторить русские односложные слова за диктором и оценкой правильности произношения русскоговорящими аудиторами. По результатам работы были сделаны выводы о развитии сложности звуковой интерпретации именно на сенсорном, а не на моторном уровне. В сознании носителей языка перцептивная система функционирует более активно по сравнению с фонетической. Однако вероятные причины ошибок, возникающих в процессе восприятия последовательности слов, могут быть объяснены влиянием фонетической системы родного языка: упрощением сложных консонантных кластеров (идуших подряд нескольких согласных), вставкой звука внутрь слова или согласного звука перед [22].

В процессе восприятия речи у носителей и неносителей языка перцептивная база носителей гораздо устойчивее в отличие от той же у лиц, изучающих язык. Следовательно, у носителей языка распознавание языковых единиц происходит гораздо быстрее, т. к. слуховой контроль у них лучше развит.

Фонетическая система родного языка у неносителей значительно влияет на восприятие речи и снижает возможность различать ложные фонетические соответствия, что является одной из главных трудностей при обучении. При наличии контекста неноситель языка выбирает из ментального лексикона более подходящую по контексту словоформу, которая при ошибках восприятия (ослышках) может искажаться.

При проведении исследований по восприятию иностранной речи зафиксировано уменьшение количества ошибок при передаче акцентно-ритмической структуры слова, чего нельзя отметить при определении длины фонемной словоформы, где отмечается наибольшее количество ошибок [19].

ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ РЕЧИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Студенты медицинских институтов, обучающиеся на иностранном языке, выделяются в отдельную группу из-за некоторых особенностей. Во-первых, студентам-медикам приходится не только изучать иностранный язык, но и испытывать явления отрицательной или положительной интерференции родного языка на процесс обучения иностранному языку в контексте особенностей медицинской лексики.

Во-вторых, наряду с иностранным языком, студентам-медикам приходится параллельно осваивать латинский язык и учить множество специфических терминов, которые проецируются как на родной, так и на иностранный язык, что требует дополнительных когнитивных ресурсов, значительного расширения перцептивной базы и ментального лексикона.

В-третьих, необходимо учитывать, что студент-медик должен не только понимать обращенную речь и владеть общелитературным лексиконом, но и иметь возможность общаться с коллегами и преподавателями на уровне общенаучной речи, а в случае продолжения обучения в магистратуре, аспирантуре или докторантуре понимать и использовать профильную и узкоспециализированную лексику.

К сожалению, иностранным студентам-медикам, обучающимся на русском языке, в большинстве случаев общелитературная и общенаучная лексика мало знакома, что делает общение с педагогами и получение необходимого объема знаний затруднительным. Следовательно, важным моментом на подготовительном этапе является акцентуация на усвоении нового лексикона, понимании содержания, сочетаемости и употребления тех или иных общенаучных выражений на этапе обучения русскому языку и овладения нейтральным стилем. По мере обучения и углубленного изучения отдельных направлений медицины следует расширять ментальный лексикон с использованием профильной или узконаправленной лексики³.

Важно, чтобы иностранный студент-медик, обучающийся на русском языке, в полном объеме понимал обращенную к нему общелитературную и общенаучную речь, что значительно облегчит формирование у него иноязычной профессионально-коммуникативной компетенции, т. е. сделает русский язык средством профессионального общения.

Таким образом, исследование разборчивости русской речи у иностранных студентов-медиков, обучающихся на русском языке, является важным этапом, который помогает оценить глубину знания и понимания языка и позволяет принять решение о необходимости дополнительного обучения языку в случае неудовлетворительных результатов.

³ Янушевская ИБ. Учет особенностей научного стиля речи при профессионально ориентированном обучении иностранных студентов-медиков на довузовском этапе. 2019. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/336717497_Ucet_osobennostej_nauchnogo_stila_reci_pri_professionalno_orientirovannom_obucenii_inostrannykh_students-medikov_na_dovuzovskom_etape.

РАЗБОРЧИВОСТЬ РЕЧИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС ОБУЧЕНИЯ, РЕЧЕВЫЕ ТЕСТЫ

При восприятии речи для студентов, обучающихся не на родном языке крайне важна хорошая разборчивость, что обеспечивает правильное понимание слов, а следовательно, и полноту получаемой информации. При нормальном тональном слухе, к сожалению, восприятие иностранной речи может быть затруднено по вышеперечисленным ранее причинам. Поэтому исследование разборчивости русской речи у иностранных студентов, обучающихся на русском языке, представляется весьма актуальным.

В контексте обучения студентов-медиков нужно отметить, что важна не просто хорошая разборчивость и понимание отдельных словосочетаний и фраз, но также лексическая и ассоциативная взаимосвязь сказанного на ментальном уровне, что дает возможность быстрого сопоставления полученной информации при обращении к перцептивной базе и ассоциации полученной информации с имеющимися знаниями. Это важно для правильной интерпретации, например симптомов той или иной болезни, и назначения лечения и т. д.

Регистрация порогов распознавания речи является неотъемлемой и важной частью в аудиологической диагностике. Выбор тестовых аудиодорожек имеет решающее значение для обеспечения достоверности результатов. Теоретически для тестирования можно использовать практически любой аудиоматериал, однако предпочтительнее двусложные слова с одинаковым ударением на каждом слоге, поскольку они обладают наибольшей однородностью при восприятии на слух [23].

Один из первых разработанных тестов для регистрации порогов распознавания речи включал в себя парные числа. Этот тест широко использовался в пятидесятых годах как часть аудиологического скрининга у школьников [24]. После введения стандартов для тестовых аудиодорожек, таких как использование знакомых для исследуемого слов, их фонетическое несходство, репрезентативная выборка звуков речи и однородность слышимости, употребление нестандартизированных речевых тестов с использованием парных чисел сократилось.

Тесты на основе критериев стандартизации применяются по сей день, например в Центральном институте глухих (США). Состоят они из 36 спондеев (два силовых ударения подряд), хотя некоторые речевые тесты содержат слова, специфичные именно для американского диалекта английского языка [23].

По данным переписи населения США на 2001 г., 28,4 млн жителей, родившихся за границей, имеют неанглоязычное происхождение и редко говорят на стандартном американском английском [25, pp. 20–534]. Помимо прочего, многие прибывшие по-разному владеют языком. Восприятие и овладение английским языком усложняется еще больше, если человек говорит на нескольких языках, поэтому важным является подбор подходящего набора тестов в соответствии с диалектом испытуемого. Это касается не только англоговорящего контингента, а всех языковых групп, проходящих исследование по разборчивости иностранной речи.

Исследование разборчивости речи широко используется в клинической практике. Обычно регистрируется либо порог распознавания речи, определяемый как уровень речи, либо соотношение «сигнал – шум», которое позволяет обследуемому понять 50% целевых слов или целевых предложений. В других случаях записывают кривую дискриминации, описывающую распознавание речи как функцию уровня презентации. Для интерпретации этих результатов важно иметь в виду, что на восприятие речи влияют многие взаимодействующие сенсорные, перцептивные и когнитивные процессы. При проведении тестов на разборчивость речи людям, для которых тот или иной язык не является родным, зачастую приходится прибегать к различным модификациям. Например, аудиологи используют однородные и фонетически ненасыщенные стимулы, а также уменьшают количество слов в дорожке, чтобы обеспечить большую узнаваемость слов. Но все же делать это не рекомендуется, т. к. в клинической практике исследование меньшим количеством слов может показать более лучшую разборчивость речи, чем она есть на самом деле. При необходимости сокращать количество слов в дорожке можно, используя распространенные в речи многосложные слова, это позволяет избежать ложных выводов о разборчивости речи [23].

Учитывая все ограничения, сохранялась необходимость в разработке тестов, максимально подходящих для исследования разборчивости речи у неносителей языка. Задача обеспечить достоверное тестирование разборчивости речи для людей с ограниченным знанием языка побудила к разработке межлингвистического теста, состоящего из цифровых стимулов. Числа и цифры часто хорошо запоминаются на начальных этапах изучения языка, т. к. часто используются в повседневной жизни [26]. Это является важным критерием для тестов на разборчивость речи. Наконец, числовые стимулы могут подойти для измерения разборчивости речи, поскольку они сильно коррелируют со средним порогом чистого тона. Однако для выявления более глубоких нарушений разборчивости речи необходимы усложненные речевые тесты, что доказывает приведенное ниже исследование.

Ученые университета Иллинойса в Урбане-Шампейне провели исследование, целью которого была проверка достоверности речевых тестов из цифровых стимулов путем проведения речевой аудиометрии парными числовыми стимулами на двух группах участников: носителей и неносителей английского языка [26]. В исследовании приняли участие 12 представителей носителей языка (native speakers of English – NE) и 12 неносителей (non-native speakers of English – NNE). Группы были равномерны по половому признаку и возрастному распределению. В каждой группе было по 10 женщин и 2 мужчин возрастом от 22 до 69 лет. Средний возраст в группе неносителей языка составлял 35 лет и 36 лет в группе носителей. Предварительно всем исследуемым провели тональную пороговую аудиометрию – все испытуемые показали соответствующие возрастной норме показатели. Также участники прошли анкетирование, предоставив информацию об уровне своего образования и владения языком. В группе «NNE» было 4 испаноговорящих, 4 носителя китайского языка, 2 франкоговорящих, 1 русскоговорящий и 1 носитель фарси. Английским

языком испытуемые владели слабо, т. к. провели в США менее 1 года и в среднем говорили на английском около 1 ч в день. Касательно образования все участники исследования окончили старшую школу в своих странах. Также испытуемые прошли тестирование, исключающее когнитивные и рецептивные нарушения – патологических изменений ни у кого из участников исследования не выявилось. Стимулы для теста цифровой речевой аудиометрии (digital speech recognition threshold) были составлены путем объединения двух чисел от 1 до 9, исключая 7. В результате получилось 56 пар цифр, например 2–4, 9–3 и 6–8. Повторяющихся цифр, например 3–3, в тестировании использовано не было. Все числовые стимулы проговаривались англоговорящей американкой-аудиологом с одинаковым акцентом на каждый слог в микрофон AKGC410. Все аудиодорожки были записаны на аудиомэгнитофон Tascam DA-P1 в специальной звукоизолированной камере университета Иллинойса. Перед проведением исследования испытуемые ознакомились с аудиодорожками на комфортной громкости. Начальным уровнем громкости было 20 дБ на частоте около 1000 Гц, однако уровень повышался, если испытуемый не давал ответа на несколько первых стимулов. На каждом уровне был представлен только один стимул, поскольку большой набор снижал вероятность правильных ответов, основанных на угадывании. Участникам требовалось повторить каждый услышанный звуковой стимул. Ответ засчитывался как правильный при точном повторении пары чисел. С каждым правильным ответом громкость убавлялась на 2 дБ, а с каждым неправильным, напротив, повышалась на 2 дБ. Анализ полученных результатов показал, что использование цифр в качестве звуковых стимулов является приемлемой альтернативой для проведения речевой аудиометрии как для носителей, так и для неносителей языка. При использовании цифр представители обеих групп показали примерно одинаковые хорошие результаты тестирования на восприимчивость речи. Однако стоит отметить значительную разницу в результатах теста при использовании в качестве стимулов стандартных многосложных слов. В данном случае носители языка показали гораздо лучшие результаты, нежели те, для кого английский язык не является родным. Таким образом, использование цифр в качестве речевых стимулов у неносителей языка не выявило истинного состояния разборчивости речи по сравнению с многосложными речевыми стимулами.

С момента проведения первой аппаратной речевой аудиометрии в начале XX в. и до наших дней российскими и зарубежными исследователями было разработано множество речевых тестов с предъявлением слогов, одно- и многосложных слов, в т. ч. и в условиях шума. По полученным данным, наиболее информативными являются тесты, проводимые именно в условиях шума, что дает возможность оценивать процесс коммуникации человека фактически в естественной среде [27–30].

По данным М. Бобошко, использование речевой аудиометрии в шуме дает возможность оценить процесс повседневной коммуникации наилучшим образом.

Проведение речевой аудиометрии с использованием фраз значительно снижает порог разборчивости речи и способствует повышению точности определения

порогов на меньшей интенсивности стимула [30, 31]. При проведении исследования используются два типа фраз: смысловые фразы из различных жизненных ситуаций и фразы с нефиксированной грамматической структурой [32, 33]. Большой интерес также представляют фразы с матричной структурой. Они формируются при комбинации синтаксически фиксируемых слов в случайном порядке, однако семантически они непредсказуемы [34, 35].

В связи с отсутствием в этих фразах смысловой нагрузки они плохо запоминаются и могут при необходимости быть многократно использованы у одного и того же пациента.

Матричный тест (Matrix Test), или Ольденбургский фразовый тест (Oldenburger Satztest, OLSA), был разработан в Германии в 18 вариантах на различных языках, однако для клинического применения используется только 9 из них [36, 37].

В России М. Бобошко и соавт. также был разработан и широко используется русский матрикс-тест (RuMatrix). Полученные данные RuMatrix были сопоставимы с результатами матрикс-тестов на других языках, что позволяет использовать его в качестве универсального инструмента в международных исследованиях. RuMatrix рекомендовано применять после проведения двух тренировочных треков. Выявлено, что ухудшение разборчивости начинает проявляться при шумовой нагрузке интенсивностью 75 и 80 дБ УЗД [38].

Отметим важность перспективы использования матрикс-теста в речевой аудиометрии у студентов-медиков, обучающихся на иностранном языке, для выявления правильности восприятия обращенной речи.

Однако на современном этапе меняются представления о теориях восприятия и распознавания иностранной речи: считается, что в процесс включается эпизодическая память и лексическая организация коры головного мозга. Для понимания уровня использования не только сенсорных, но и когнитивных ресурсов необходима оценка возможности адаптации к источнику речи в естественной среде (в шуме), что возможно только при речевой аудиометрии сенсibilизированной речью с использованием предложений. Существуют несколько вариантов перцептивно надежных тестов для распознавания предложений. Наиболее известный речевой тест с использованием в качестве стимула предложений в шуме HINT (Hearing In Noise Test) был предложен М. Nilsson в 1994 г. и первоначально применялся для выявления уровня порога, при котором достигалась наилучшая разборчивость речи у пациентов со слуховыми нарушениями. Со временем этот тест стали проводить пациентам, готовящимся к кохлеарной имплантации, для определения показаний к операции [39].

Один из новых тестов, разработанных для отражения современных теорий обучения, внимания и восприятия, – PRESTO (Perceptually Robust English Sentence Test Open-set). В нем также используются предложения на фоне шума (говорящих людей) с громкостью фона разной степени интенсивности. Кроме того, в тесте применяется высоковариативная презентация предложений различными дикторами с использованием диалектов языка [40]. Ценность этого теста заключается в комплексной оценке адаптивных механизмов восприятия и понимания

с включением когнитивных функций головного мозга, что крайне важно для студентов-медиков, обучающихся на русском языке, но, к сожалению, тест адаптирован только для англоговорящей языковой группы. В перспективе весьма актуально создание и стандартизация подобного теста на русском языке с возможностью применения как у носителей, так и у неносителей языка, т. к. этот тест может индивидуализированно подойти к проблеме восприятия речи у неносителей языка и помочь ее коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что восприятие речи – это многоэтапный процесс, в ходе которого речевому сигналу приписывается языковая структура. Когнитивная обработка услышанной информации совершенствуется ментальный лексикон, который является динамической системой, непрерывно пополняемой человеком, и базисом для изучения языка.

Выбор материала для проведения тестирования восприятия иностранной речи может напрямую повлиять на результаты речевой аудиометрии. Приведенные выше исследования продемонстрировали, что пары чисел эффективно показывают порог слышимости речи независимо от уровня владения языком, в то время как стандартные стимулы при шумовой нагрузке в виде многосложных слов, которые могут быть незнакомы испытуемым, показали повышение порогов и снижение разборчивости речи, которые не коррелируют с результатами тональной пороговой аудиометрии, что указывает на отсутствие достаточного ментального лексикона у обследуемых.

Особое значение адекватное понимание речи имеет для студентов-медиков, проходящих обучение на неродном

языке. Несмотря на то что многие студенты-медики изучают иностранный язык до поступления в вуз, оказавшись в непривычной лингвистической и этнической среде, они испытывают стрессорные факторы, отрицательно влияющие на их языковую адаптацию и правильное понимание речи. Неправильное восприятие иностранных слов может напрямую сказаться на процессе обучения. В таких случаях речевая аудиометрия помогает выявить проблемы в восприятии речи и открывает возможности для их решения.

Также не стоит забывать, что существует большое количество заболеваний со стороны лор-органов, которые в той или иной степени могут влиять на слух, а впоследствии и на разборчивость речи. Все эти факторы в совокупности приводят к худшему усвоению информации.

Следовательно, правильный аудиологический скрининг, включающий речевую аудиометрию в шуме с использованием предложений у студентов-медиков, обучающихся на русском языке, может раскрыть недостаточно полное понимание иностранного языка, выявить особенности когнитивной функции каждого обследуемого и определить стратегии обучения русскому языку для увеличения показателей восприятия русской речи и ее использования для профессионального общения, а также диагностировать скрытые слуховые нарушения, возникшие на фоне заболеваний органа слуха, не выявленные ранее. Это предоставляет возможности для проведения коррекции уровня владения языком и лечения заболеваний, приводящих к слуховым нарушениям, что обеспечит лучшее восприятие русской речи у студентов-медиков и повысит уровень успеваемости.

Поступила / Received 01.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2024
Принята в печать / Accepted 31.10.2024

Список литературы / References

1. Глухов ВП. *Основы психолингвистики*. М.: Астрель; 2005. 351 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002725052>.
2. Первезенцева ОА. Задачи исследования восприятия речи на современном этапе. *Фундаментальная наука*. 2011;(2):310–317. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zadachi-issledovaniya-vospriyatiya-rechi-na-sovremennom-etape>.
Pervezentseva OA. Tasks of research of speech perception at the present stage. *Fundamental Science*. 2011;(2):310–317. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zadachi-issledovaniya-vospriyatiya-rechi-na-sovremennom-etape>.
3. Dubas C, Porter H, McCreery RW, Buss E, Leibold LJ. Speech-in-speech recognition in preschoolers. *Int J Audiol*. 2023;62(3):261–268. <https://doi.org/10.1080/14992027.2022.2035833>.
4. Касевич ВБ. *Семантика. Синтаксис. Морфология. Труды по языкознанию*. В 2 т. СПб.: Филологический факультет СПбГУ; 2006. Т. 1. 664 с. Режим доступа: <https://lib.tsu.ru/mminfo/2013/000232173/000232173.pdf>.
5. Клецкая СИ. Почему ищут смысл в бессмыслице? (Крученых и Хомский как невольные творцы смысла). *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Гуманитарные науки»*. 2021;(7):145–149. <https://doi.org/10.37882/2223-2982.2021.07.15>.
Kletskaia SI. Why do people look for meaning in nonsense? (Kruchenykh and Chomsky as involuntary creators of meaning). *Modern Science: Current Problems of Theory and Practice. Series: Humanities*. 2021;(7):145–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.37882/2223-2982.2021.07.15>.
6. Риехакайнен ЕН. *Восприятие русской речи: контекст + частотность*. СПб.; 2016. 270 с. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/2017-04-029-riehakaynen-e-n-vospriyatie-russkoy-rechi-kontekst-chastotnost-spb-izd-vo-c-peterb-gos-un-ta-2016-270-s-lingvisticheskoe>.
7. Бондарко ЛВ. *Фонетика современного русского языка*. СПб.: СПбГУ; 1998. 275 с.
8. Видулина МА. Аудирование и чтение при формировании иноязычной межкультурной компетенции. *Язык и культура*. 2017;(40):154–172. <https://doi.org/10.17223/19996195/40/12>.
9. Чугаева ТН, Шпак НЕ. Существует ли слово в тексте: психолингвистические и лингвистические аспекты соотношения перцептивной и артикуляционной баз языка. *Теоретическая и прикладная лингвистика*. 2020;(4):159–169. https://doi.org/10.22250/24107190_2020_6_4_159_169.
10. Чугаева ТН, Шпак НЕ. Does the word really exist within the text: The issue of perceptual and articulatory language bases correlation. *Theoretical and Applied Linguistics*. 2020;(4):159–169. (In Russ.) https://doi.org/10.22250/2410-7190_2020_6_4_159_169.
11. Ильнер АО. *Развитие иноязычного речевого слуха в условиях учебного многоязычия*. Екатеринбург: УрФУ; 2016. 136 с. Режим доступа: https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/45625/1/978-5-321-02515-4_2016.pdf.
12. Шатилов АС. *Психолингвистические проблемы устной коммуникации на родном и иностранном языках*. СПб.: СПбГУ; Университет китайской культуры; 2004. 73 с. Режим доступа: https://revolution.allbest.ru/languages/01082746_0.html.
13. Эндрюшко АА. Теоретические подходы к изучению адаптации мигрантов в принимающем обществе: зарубежный опыт. *Вестник Института социологии*. 2017;(8):45–70. <https://doi.org/10.19181/vis.2017.23.4.480>.
Endryushko AA. Theoretical approaches towards examining the adaptation of migrants to the host society: foreign practices. *Vestnik Instituta Sociologii*. 2017;(8):45–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.19181/vis.2017.23.4.480>.
14. Eckman FR. From phonemic differences to constraint rankings. *Stud Second Lang Acquis*. 2004;26(4):513–549. <https://doi.org/10.1017/S027226310404001X>.
15. Best C, Tyler M. Nonnative and second-language speech perception: Commonalities and complementarities. In: Munro M, Bohn O (eds.). *Language Experience in Second Language Speech Learning: In honor of James*

- Emil Flege. Amsterdam: John Benjamins Publishing Company; 2007. <https://doi.org/10.1017/S027226310404001X>.
15. Чиршева ГН. *Детский билингвизм: одновременное усвоение двух языков*. СПб.: Златоуст; 2012. 70 с. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/294087521_Detskij_bilingvizm_odnovremennoe_usvoenie_dvuh_azykov.
 16. Знаков ВВ. *Психология понимания: проблемы и перспективы*. М.: Изд-во «Институт психологии РАН»; 2005. 448 с. Режим доступа: https://istina.msu.ru/media/publications/book/0aa/9f8/8700000/Znakov_Psihologiya_ponimaniya.pdf.
 17. Corder P. The significance of learner's errors. *Int Rev Appl Ling*. 1967;(5):161–170. Available at: <https://typeset.io/papers/the-significance-of-learner-s-errors-4b2pxnhtyk>.
 18. Усачева ВМ. Понятие «речевая ошибка» в отечественной и зарубежной методике преподавания иностранных языков. *Вестник Московского государственного лингвистического университета. Образование и педагогические науки*. 2023;(3):93–98. Режим доступа: http://www.vestnik-mslu.ru/Vest/3_848_E.pdf.
Usacheva VM. The notion of speech error in Russian and foreign language pedagogy. *Vestnik of Moscow State Linguistic University. Education and Teaching*. 2023;(3):93–98. (In Russ.) Available at: http://www.vestnik-mslu.ru/Vest/3_848_E.pdf.
 19. Ермакова ЛМ. О корпусном подходе к изучению ошибок при Билингвизме. *Вестник Пермского университета*. 2012;(8):18–28. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-korpusnom-podhode-k-izucheniyu-oshibok-pri-bilingvisme>.
Ermakova LM. On the corpus approach to studying errors in bilingualism. *Bulletin of Perm University*. 2012;(8):18–28. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-korpusnom-podhode-k-izucheniyu-oshibok-pri-bilingvisme>.
 20. Зинченко ВП, Мещеряков БГ. *Большой психологический словарь*. М.; СПб.; 2008. Режим доступа: <https://spbbuga.ru/files/03-5-01-005.pdf?ysclid=m1se4s7iyw380280557>.
 21. Шастина ГН. Восприятие речи в свете экспериментально-фонетических данных. *Вестник гуманитарного факультета Ивановского государственного химико-технологического университета*. 2008;(3):302–306. Режим доступа: <https://www.isuct.ru/e-publ/vgf/2008/03/302>.
Shastina GN. Speech perception in light of experimental-phonetic. *Bulletin of the Humanities Faculty of Ivanovo State University of Chemical Technology*. 2008;(3):302–306. (In Russ.) Available at: <https://www.isuct.ru/e-publ/vgf/2008/03/302>.
 22. Лобанов ВА. Фонологический слух и особенности восприятия слов неродного языка. *Вестник гуманитарного факультета Ивановского государственного химико-технологического университета*. 2016;(3):23–26. Режим доступа: <https://www.isuct.ru/e-publ/vgf/2008/03/285>.
Lobanov VA. Phonological hearing and features of perception of words of a non-native language. *Bulletin of the Humanities Faculty of Ivanovo State University of Chemical Technology*. 2016;(3):23–26. (In Russ.) Available at: <https://www.isuct.ru/e-publ/vgf/2008/03/285>.
 23. Ramkissoo I, Proctor A, Lansing CR, Bilger RC. Digit speech recognition thresholds (SRT) for non-native speakers of English. *Am J Audiol*. 2002;11(1):23–28. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2002/005\)](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2002/005)).
 24. Phillips I, Bieber RE, Dirks C, Grant KW, Brungart DS. Age Impacts Speech-in-Noise Recognition Differently for Nonnative and Native Listeners. *J Speech Lang Hear Res*. 2024;67(5):1602–1623. https://doi.org/10.1044/2024_JSLHR-23-00470.
 25. Lollock L. *The Foreign-Born Population in the United States: March 2000*. Washington D.C.: U.S. Census Bureau; 2001. Available at: <https://cps.ipums.org/cps/resources/cpr/p20-534.pdf>.
 26. Ramkissoo I, Proctor A, Lansing C, Bilger R. Digit Speech Recognition Thresholds (SRT) for Non-Native Speakers of English. *Am J Audiol*. 2000;11(1):23–28. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2002/005\)](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2002/005)).
 27. Суатбаева РП, Джанваху ОА, Таукелева СА, Тогузбаева ДЕ. Современные аспекты речевой аудиометрии (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2020;(3):492–495. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-rechevoy-audiometrii-obzor-literatury>.
Suatbayeva R, Janvakh O, Taukeleva S, Toguzbayeva D. Modern aspects of speech audiometry (literature review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta*. 2020;(3):492–495. (In Russ.) Available at <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-rechevoy-audiometrii-obzor-literatury>.
 28. Soli SD, Wong LLN. Assessment of speech intelligibility in noise with the hearing in noise test. *Int J Audiol*. 2008;47(6):356–361. <https://doi.org/10.1080/14992020801895136>.
 29. Kuk F, Lau CC, Korhonen P, Crose B, Peeters H, Keenan D. Development of the ORCA nonsense syllable test. *Ear Hear*. 2010;31(6):779–795. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181e97bfb>.
 30. Zokoll M, Wagener KC, Brand T, Buschermöhle M, Kollmeier B. Internationally comparable screening tests for listening in noise in several European languages: the German digit triplet test as an optimization prototype. *Int J Audiol*. 2012;51(9):697–707. <https://doi.org/10.3109/14992027.2012.690078>.
 31. Versfeld NJ, Daalder L, Festen JM, Houtgast T. Method for the selection of sentence materials for efficient measurement of the speech reception threshold. *J Acoust Soc Am*. 2000;107(3):1671–1684. <https://doi.org/10.1121/1.428451>.
 32. Ozimek E, Kutzner D, Sek A, Wicher A. Polish sentence tests for measuring the intelligibility of speech in interfering noise. *Int J Audiol*. 2009;48(7):433–443. <https://doi.org/10.1080/1499202090272552110>.
 33. Nielsen JB, Dau T. The Danish hearing in noise test. *Int J Audiol*. 2011;50(3):202–208. <https://doi.org/10.3109/14992027.2010.524254>.
 34. Brand T, Wagener KC. Characteristics, advantages, and limits of matrix tests. *HNO*. 2017;65(3):182–188. <https://doi.org/10.1007/s00106-016-0224-9>.
 35. Kollmeier B, Warzybok A, Hochmuth S, Zokoll MA, Uslar V, Brand T, Wagener KC. The multilingual matrix test: Principles, applications, and comparison across languages: A review. *Int J Audiol*. 2015;54(Suppl. 2):3–16. <https://doi.org/10.3109/14992027.2015.1020971>.
 36. Wardenga N, Batsoulis C, Wagener KC, Brand T, Lenarz T, Maier H. Do you hear the noise? The German matrix sentence test with a fixed noise level in subjects with normal hearing and hearing impairment. *Int J Audiol*. 2015;54(Suppl. 2):71–79. <https://doi.org/10.3109/14992027.2015.1079929>.
 37. Harianawala J, Galster J, Hornsby B. Psychometric Comparison of the Hearing in Noise Test and the American English Matrix Test. *J Am Acad Audiol*. 2019;30(4):315–326. <https://doi.org/10.3766/jaaa.17112>.
 38. Бобошко МЮ, Жилинская ЕВ, Важибюк А, Мальцева НВ, Цоколь М, Кольмейер Б. Речевая аудиометрия с использованием матричного фразового теста. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):40–44. <https://doi.org/10.17116/otorino201681540-44>.
Boboshko M, Zhilinskaya EV, Warzybok A, Mal'tseva NV, Zokoll M, Kollmeier B. The speech audiometry using the matrix sentence test. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(5):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681540-44>.
 39. Nilsson M, Soli SD, Sullivan JA. Development of the Hearing in Noise Test for the measurement of speech reception thresholds in quiet and in noise. *J Acoust Soc Am*. 1994;95(2):1085–1099. <https://doi.org/10.1121/1.408469>.
 40. Gilbert JL, Tamati TN, Pisoni DB. Development, reliability, and validity of PRESTO: a new high-variability sentence recognition test. *J Am Acad Audiol*. 2013;24(1):26–36. <https://doi.org/10.3766/jaaa.24.1.4>.

Информация об авторах:

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, декан факультета непрерывного медицинского образования и заведующий кафедрой оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; lorval04@mail.ru

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный оториноларинголог, Международный медицинский центр «Он клиник»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1; loririna@yandex.ru

Гусенбеков Гамид Гусенбекович, аспирант кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; gusenbekovg@mail.ru

Information about the authors:

Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Postgraduate Education and Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lorval04@mail.ru

Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology of the International Medical Center On Clinics; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia; loririna@yandex.ru

Gamid G. Gusenbekov, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; gusenbekovg@mail.ru

Отсроченные и долгосрочные последствия применения эпидуральной анестезии в родах: литературный обзор

Р.Р. Кодзоев✉, <https://orcid.org/0009-0008-0974-0730>, koazoyrashid@gmail.com

Е.Н. Ляшенко, <https://orcid.org/0000-0002-4350-5020>, helen.lyashen@mail.ru

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

Резюме

Введение. В настоящее время наблюдается тенденция к учащению применения эпидуральной анестезии при родах, в связи с чем важно исследовать отсроченные и долгосрочные эффекты ее применения.

Цель. Исследовать наличие связи между такими состояниями, как дорсопатия, головная боль, недержание мочи и кала, послеродовая депрессия, дисфункция тазового дна в периоде после родов, и использованием эпидуральной анестезии, а также отсроченность развития и долгосрочность этих эффектов.

Материалы и методы. Посимптомный анализ клинических данных, включающих в себя рандомизированные и нерандомизированные исследования, когортные исследования, про- и ретроспективные анализы, а также метаанализы, построенные на изучении взаимосвязи применяемых при родах методов анестезии и проявлением указанных симптомов. Поиск производился на таких платформах, как PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.ru, по статьям, включавшим в себя информацию о долгосрочных (отсроченных) состояниях, развивающихся после эпидуральной анестезии при родах. В работу не были включены описания единичных клинических случаев, а также исследования, сообщавшие об эффектах после проведения эпидуральной анестезии не при родах.

Результаты. Был проанализирован целый ряд исследований, в результате чего, несмотря на ряд противоречивых данных, при объективном рассмотрении полученной информации можно отметить, что такие проявления, как спинная, головная боль, недержание мочи и кала, дисфункция тазового дна и послеродовая депрессия, зачастую не коррелируют с использованием эпидуральной анестезии и не относятся ни к ее долгосрочным, ни к отсроченным эффектам. Часть эффектов, действительно, может проявляться, однако в таком случае их можно отнести скорее к категории краткосрочных: к таковым отчасти можно отнести спинную боль и задержку мочеиспускания. Не было обнаружено и статистически значимых данных о преимуществе эпидуральной анестезии в снижении риска послеродовой депрессии.

Выводы. Необходимы дополнительные клинические исследования, отвечающие критериям достоверности, для более подробного рассмотрения вопроса.

Ключевые слова: эпидуральная анестезия, долгосрочные эффекты анестезии, спинная боль, послеродовая головная боль, энурез, дисфункция тазового дна, послеродовая депрессия

Для цитирования: Кодзоев РР, Ляшенко ЕН. Отсроченные и долгосрочные последствия применения эпидуральной анестезии в родах: литературный обзор. *Медицинский совет*. 2024;18(23):281–286. <https://doi.org/10.21518/ms2024-537>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Delayed and long-term effects of epidural anesthesia in childbirth: A literature review

Rashid R. Kodzoev✉, <https://orcid.org/0009-0008-0974-0730>, koazoyrashid@gmail.com

Elena N. Lyashenko, <https://orcid.org/0000-0002-4350-5020>, helen.lyashen@mail.ru

Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named by S.I. Georgievsky; 5/7, Lenin Ave., Simferopol, 295051, Russia

Abstract

Introduction. There is a growing trend towards increasing the use of epidural analgesia during childbirth. Therefore, it is important to explore the delayed and long-term consequences of its application.

Aim. To investigate the association between conditions such as back pain, headache, incontinence (urinary and fecal), postpartum depression, and the use of epidural anaesthesia, as well as any delays in the development of these conditions and their long-term impact.

Materials and methods. Symptomatic analysis of clinical data, including randomized and non-randomized studies, cohort studies, prospective and retrospective analyses, as well as meta-analyses based on the study of the relationship between anesthesia methods used during childbirth and the development of these symptoms. The search was conducted on platforms such as PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY.ru for articles that contained information about long-term conditions developing after epidural anesthesia during childbirth. The study did not include descriptions of individual clinical cases, nor did it include studies that reported effects after epidural anesthesia that were not during childbirth.

Results. A number of studies have been analyzed. Despite some contradictory data, an objective review of the information received suggests that manifestations such as back pain, headaches, urinary and fecal incontinence, pelvic floor dysfunction and

postpartum depression do not always correlate with the use of epidural anesthesia. These symptoms do not seem to be related to its long-term or delayed effects. While some effects may occur, these can be better classified as short-term. For example, back pain and urinary retention may be experienced. Additionally, there was no statistically significant evidence to suggest that epidural anesthesia reduces the risk of postpartum depression.

Conclusion. Further clinical studies that adhere to rigorous standards of reliability are needed to provide a more comprehensive understanding of this issue.

Keywords: epidural anesthesia, long-term effects of anesthesia, spinal pain, postpartum headache, pelvic floor dysfunction, urinary incontinence, postpartum depression

For citation: Kodzoev RR, Lyashenko EN. Delayed and long-term effects of epidural anesthesia in childbirth: A literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(23):281–286. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-537>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпидуральная анестезия – один из методов нейроаксиальной анестезии [1], в акушерстве применяется уже на протяжении более 30 лет как самая эффективная форма обезболивания [1, 2], является золотым стандартом обезболивания в данной области медицинской науки. Роженицы, которым проводится эпидуральная анальгезия, как правило, удовлетворены обезболиванием чаще, чем, например, получающие парентеральные опиоидные методы анальгезии [3].

Тенденция к использованию эпидуральной анальгезии во время родов набирает стремительные обороты. Ситуация сложилась таким образом, что на данный момент основным показанием к ее проведению, о котором сообщает все большее количество врачей из всех уголков мира, является в первую очередь желание матери (при отсутствии противопоказаний) [4, 5]. Так, в США использование эпидуральной анестезии при родах в крупных клиниках превышает 60% [6, 7], в Канаде – 57% [8].

Безусловно, относительно эффективности эпидуральной анестезии при обезболивании не возникает каких-либо сомнений в связи с многолетним эмпирическим подтверждением данного факта, однако не совсем ясными остаются другие эффекты такого вида обезболивания, как кратковременные, так и долгосрочные.

В связи с нарастающей частотой использования считается очень важным иметь в виду долгосрочные и отсроченные эффекты этой манипуляции, изучение которых и является целью данной работы. Проблема влияния эпидуральной анестезии на исходы матери и ребенка не нова и обсуждается уже десятки лет. Так, среди наиболее давних обсуждаемых тем – гипотеза о развитии ассоциированной с эпидуральной анестезией долгосрочной отсроченной спинной боли; также выдвигались предположения и о связи между методом анестезии и развитием головной боли и боли в шее. Среди наиболее популярных тем сейчас следует выделить связь с нарушением мочеиспускания и дефекации, а также с послеродовой депрессией. И хоть исследования в этой области многочисленны, результаты их, к сожалению, зачастую противоречивы [3].

Что касается кратковременных последствий, то разные авторы публикуют сведения о том, что в случае если ко второму периоду родов эпидуральная анальгезия не

остановлена, роды характеризуются более медленным течением [9, 10], более частым оперативным разрешением, что обуславливает негативное влияние на неонатальные исходы [11, 12]. Отрицательные неонатальные исходы связываются с повышением уровня лактатов в крови плода прямо пропорционально пролонгации второго периода родов, что приводит к гипоксемии, гиперкапнии и ацидозу, чреватым осложнениями [13, 14]. В связи с большей частотой необходимости оперативного родоразрешения при использовании эпидуральной анестезии рутинную практику данного метода анестезии следует рассматривать в том числе в контексте возможных отдаленных его последствий.

Цель – исследовать наличие связи между такими состояниями, как дорсопатия, головная боль, недержание мочи и кала, послеродовая депрессия, дисфункция тазового дна в периоде после родов, и использованием эпидуральной анестезии, а также отсроченность развития и долгосрочность этих эффектов, на основании целого ряда анализов и исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа составлена на основе клинических данных в виде анализа конкретных симптомов, которые могут быть ассоциированы с проведением эпидуральной анестезии. Эффекты эпидуральной анестезии сравнивались как с другими методами обезболивания, так и с родами без применения анальгезии. Поиск производился на таких платформах, как PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.ru, по статьям, включавшим в себя информацию о долгосрочных (отсроченных) состояниях, развивающихся после эпидуральной анестезии при родах. В работу не были включены описания единичных клинических случаев, а также исследования, сообщавшие об эффектах после проведения эпидуральной анестезии не при родах. Поиск производился по таким запросам, как “back pain epidural in labour”, “long-term effects of epidural”, “long-term backache epidural”, “long-term headache epidural”, “epidural and postpartum depression”, “epidural headache”, “urinary incontinence epidural”, “pelvic floor dysfunction epidural”, а также им подобным. В обзоре были использованы рандомизированные и нерандомизированные исследования, когортные исследования, про- и ретроспективные

анализы, а также систематические обзоры и метаанализы. В случае наличия по эффекту свежих (давностью не более 5 лет) метаанализов предпочтение отдавалось таким работам. Изложение и интерпретация (обсуждение) данных каждого состояния производились в соответствующем же разделе.

ДОРСОПАТИЯ

Вопрос боли в спине после использования эпидуральной анестезии рассматривается чуть ли не со времен изобретения данного метода. Внимание к данному возможному эффекту в наше время достаточно ослабилось, судя по тому, что за последние годы количество исследований на эту тему немногочисленно, в отличие от тех, что изучают другие симптомы.

M.J.A. Wilson et al. в своем рандомизированном контролируемом исследовании, в котором участвовало 1 054 женщины, сообщают об отсутствии корреляции между появлением спинной боли и методом анестезии (комбинированной или только эпидуральной), а также вводимой дозой [15].

В результате ретроспективного анализа малайзийских коллег, включавшего в себя опрос 200 повторнорожавших женщин, у которых были вагинальные роды с нормальным течением, было заключено, что из 100 женщин, получивших анальгезию эпидурально, 28% отмечало наличие поясничной боли через 6 мес. после родов, тогда как женщины, у которых обезболивание проходило не посредством эпидуральной анестезии, на поясничную боль жаловались в среднем в 3,1 раза реже (9% из 100 опрошенных) [16].

Авторы австралийского когортного рандомизированного исследования, включавшего 690 женщин с эпидуральным обезболиванием и 302 – с другими видами, заключили, что существенной связи с методом обезболивания, способом разрешения, спонтанностью или индуцированностью родов обнаружено не было [17].

В пакистанском нерандомизированном проспективном прямом и телефонном опросе участвовало 482 человека, в анализ вовлечено 460 человек – 230 получили эпидуральную анестезию, 230 – нет. Боли в спине в первый день и через неделю проявлялись практически одинаково часто в обеих группах, боли через месяц были относительно реже в группе эпидуральной анальгезии – ОШ: 0,59; 95% ДИ: 0,36–0,99, на 3-й мес. данное значение было выражено более сильно – 0,25 (ОР: 0,25; 95% CI: 0,11–0,58). Исследователями был высказан вывод об отсутствии связи между методом анестезии и спинной болью [18].

A. Malevic et al., проводившие опрос 212 пациенток в первые дни после родов и на 6-й мес., сравнивали послеродовой период после эпидуральной анестезии с родами с внутривенной анальгезией и родами без анестезии. Статистической значимости в корреляции между болями в спине через 6 мес. после родов и типом применяемой анестезии обнаружено не было [14].

В рандомизированном клиническом исследовании C.J. Howell et al., в котором участвовало 369 человек,

сравнивали появление спинной боли у получивших эпидуральную анестезию и группу без эпидуральной анестезии. Ни на 3-й, ни на 12-й мес. статистически значимой разницы обнаружено не было, при том что в исследовании дифференцировались боли в средней части спины и в пояснице [19].

Таким образом, можно сделать вывод, что большинство имеющихся исследований говорит об отсутствии корреляции между эпидуральной анестезией и отсроченной и долгосрочной спинной болью. При этом часть исследований, которые сообщают о значимой связи, выделяют краткосрочность данного эффекта. Те же исследования, которые указывают на преобладание частоты встречаемости спинной боли после использования эпидуральной анестезии, зачастую считают это результатом неподвижности и принятия напряженной материнской позы в период эффективного обезболивания, а не из-за введения эпидуральной анестезии в поясничную область [15]. Также такие результаты связываются и с другими возможными особенностями проведения данной процедуры – роженицы с осложненными родами чаще прибегают к ней, поскольку нуждаются в эффективном обезболивании [20].

Появление спинной боли можно ассоциировать также не только с самой эпидуральной анестезией, но и с видом позиции плода, при которой могут проводить эпидуральную анестезию. Так, при заднем виде позиции головного предлежания оказывается давление на крестцовые нервы, что вызывает сильную спинную боль [21] и часто является особенностью таких позиций [22]. Действительно, при интерпретации данных важно осознавать особенности применения и техники проведения эпидуральной анестезии.

Отдельно стоит отметить спинную боль как возможное осложнение эпидуральной анестезии, которое развивается при непреднамеренной пункции твердой оболочки. Так, о данной связи сообщил целый ряд исследователей: G. Niraj и et al. озвучили, что из 256 человек на 18-й мес. спинная боль присутствовала у 48,3% (43/89) женщин, у которых была непреднамеренная дуральная пункция, тогда как в контрольной группе данный показатель составлял 17,4% (29/167) [23]; A. Lacombe et al. на основании 63 случаев сообщили о более высоких рисках развития хронической боли в спине у женщин, у которых была пункция твердой мозговой оболочки (39,7% против 19,1%, $p = 0,057$) [24]; подобный исход наблюдался и у других авторов [25, 26].

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

M.J.A. Wilson et al. сообщают о более частом возникновении головных болей при проведении эпидуральной анестезии в стандартных высоких дозах по сравнению с «мобильной техникой» – низкими дозами или комбинированной анестезией (ОШ: 0,57, ДИ: 95%, 0,36–0,92) [15]. При этом под высокой дозой имелась в виду смесь 10 мл 0,25% бупивакаина (25 мг), под мобильной техникой – низкие дозы – смесь 15 мл с составом 15 мг бупивакаина и 30 мкг фентанила, а при комбинированной анестезии использовалось субарахноидальное введение 1 мл

бупивакаина, 0,25% (2,5 мг) и 25 мкг фентанила, а далее эпидуральная анальгезия указанной ранее смесью с низкой дозой анальгетика [15].

Однако в различных клинических исследованиях не было выявлено значительной связи между эпидуральной анестезией и развитием хронических головных болей в сравнении с группой пациентов, получивших анестезию с опиоидами [2] и продолжительным сопровождением доулой [17].

Хронические головные боли как отсроченное состояние после эпидуральной анестезии могут возникать в случае осложнений – при ненамеренной пункции твердой оболочки спинного мозга, что ассоциируется с развитием постдуральной головной боли [26, 27], однако, учитывая факт использования при эпидуральной анестезии инъекционных игл большего диаметра, нужно учитывать не просто развитие острой постдуральной головной боли, но и долгосрочной хронической головной боли [28].

Нужно заметить, что при развитии головных болей у пациентов, получивших эпидуральную анестезию, подозрения на первопричину изначально падают на ненамеренную пункцию твердой мозговой оболочки и развитие соответствующей головной боли [29]. Обязательно необходимо учитывать и другие диагнозы при рассмотрении послеродовой головной боли, т. к. они не всегда упираются в постдуральную головную боль [30].

НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ И КАЛА

Имеются данные об ассоциации эпидуральной анальгезии с недержанием мочи, однако не в виде долгосрочного эффекта, который можно было обнаружить на 3-й или 12-й мес. после родов, а только в ранний послеродовой период [3]. M.J.A. Wilson et al. также сообщают об ассоциации эпидуральной анестезии со стрессовым недержанием мочи и кала и о значительно меньших случаях как энкапреза, так и энуреза при использовании низких доз анальгетика при выполнении эпидуральной анестезии – ОШ: 0,51, ДИ: 95%, 0,30–0,87 (энкапрез) и ОШ: 0,65, ДИ: 95%, 0,42–1,00 (энурез) соответственно [15]. Однако, анализируя данные M.S. Cardoso et al., которые провели более широкий анализ в этой области с включением 23 других работ, связи задержки мочеиспускания и дефекации с эпидуральной анестезией достоверно обнаружено не было [31].

ДИСФУНКЦИЯ ТАЗОВОГО ДНА

Помимо исследования недержания мочи, проводились и исследования дисфункции тазового дна в целом. Так, J. Du et al. исследовали влияние эпидуральной анальгезии на дисфункцию тазового дна (ДТД) через 6 мес. после родов путем проведения проспективного когортного анализа с участием 256 первородящих женщин, из которых в окончательное исследование были включены 150. В ДТД входило стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевого пузыря, нарушение дефекации, пролапс тазовых органов и 4 вида сексуальной дисфункции (расстройство возбуждения, низкое сексуальное влечение, диспареуния

и нарушение оргазма). В результате исследователи обнаружили, что в группе родильниц, которые рожали с эпидуральной анестезией (74 женщины), через 6 мес. после родов частота диспареунии была выше (43,2% против 26,3%, $P < 0,05$). Между двумя группами не было обнаружено существенных различий в других симптомах ДТД и функции мышц тазового дна ($P > 0,05$) [9].

Ретроспективное когортное исследование Q. Wang et al., в котором исследовалась функция мышц тазового дна у 333 женщин на 6-й нед. после родов, показало отсутствие статистической связи между методом анестезии и изменениями данной группы мышц, а именно выносливости и силы [32]. Сходные результаты получили и их коллеги, которые также исследовали функции мышц тазового дна на 6–8-й нед. у 506 женщин [33], к такому же выводу пришли и другие исследователи [10, 34].

По результатам данных исследований можно сделать вывод, что изменение силы и выносливости мышц тазового дна не выявляется ни на 6-й нед., ни на 6-й мес., однако выявлены отличия в появлении диспареунии. Можно только предположить, что, возможно, изменение в сексуальной функции было связано не с изменением силы и выносливости мышц тазового дна, а с другими факторами, которые могут быть очень разнообразны и связаны как с течением беременности, так и с различными обстоятельствами течения послеродового периода [35, 36], поэтому данный возможный эффект эпидуральной анальгезии требует более глубокого изучения.

ПОСЛЕРОДОВАЯ ДЕПРЕССИЯ

Послеродовая депрессия – состояние, развивающееся в течении 12 мес. после родов [37]. На протяжении долгого времени выдвигались предположения о возможно более низком риске развития депрессивных состояний в случае использования эпидуральной анестезии. На данный момент вопрос связи между послеродовой депрессией и исследуемым методом анальгезии имеет повышенное внимание, в связи с чем научное сообщество располагает большим количеством исследований на данную тему. Имеются некоторые данные о преимуществе эпидуральной анестезии в краткосрочной перспективе [38], однако несколько метаанализов последних лет, например M. Almeida et al. 2020 г. [39], J. Wang et al. 2022 г. [40], J. Kountanis et al. 2020 г. [41], произведенные после выборки огромного количества исследований и включившие в общей сложности 4 442, 8 758 и 85 928 пациентов соответственно, показывают, что между эпидуральной анестезией и послеродовой депрессией не было выявлено связи, в т. ч. в долгосрочной перспективе, – ОШ: 1,02, ДИ: 95% (0,62–1,66); ОШ: 0,84, ДИ: 95% (0,58–1,23) и ОШ: 1,03, ДИ: 95% (0,77–1,37) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что при анализе исследований просматривается определенная закономерность: так, исследования, соответствующие более высоким критериям

достоверности, сообщают о меньших связях проявляющихся симптомов с методом анальгезии. Несмотря на ряд противоречивых данных, при объективном рассмотрении полученной информации можно отметить, что такие проявления, как спинная, головная боль, недержание мочи, дисфункция мышц тазового дна и послеродовая депрессия, зачастую не коррелируют с использованием эпидуральной анестезии и не относятся ни к ее долгосрочным, ни к отсроченным эффектам. Часть эффектов действительно может проявляться, однако в таком случае их можно отнести скорее к категории краткосрочных, например, спинная боль и задержка мочеиспускания. Не было обнаружено и статистически значимых данных о преимуществе эпидуральной анестезии в снижении риска послеродовой депрессии.

Появление головной боли ассоциируется в первую очередь с таким осложнением, как непреднамеренная пункция твердой оболочки спинного мозга, что, по крайней мере, сопровождается постдуральной головной болью. Также при данной пункции была отмечена ассоциация и со спинной болью, что делает данное осложнение одним из главных факторов, связываемых с возможными

долгосрочными и отсроченными отрицательными эффектами данной процедуры, следовательно, этому состоянию стоит уделить отдельное внимание и посвятить отдельные исследования.

Выводы

Несомненно, имеющиеся данные разнообразны и в некоторой степени противоречивы. Несмотря на не обнаруженную во многом ассоциацию между ранее упомянутыми долгосрочными симптомами и эпидуральной анестезией, важно понимать, что это не столько означает совершенство данного метода обезболивания, сколько подчеркивает необходимость в его глубоком анализе и выявлении возможных недостатков. Именно поэтому важно проводить дальнейшие исследования, отвечающие высоким критериям достоверности и включающие большие группы пациентов, для более тщательного рассмотрения вопроса.

Поступила / Received 20.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2024

Принята в печать / Accepted 04.12.2024

Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Артымук НВ, Белокриницкая ТЕ, Куликов АВ, Овезов АМ, Петрухин ВА и др. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;63(5):99–110. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805199>.
- Adamyan LV, Artyumuk NV, Belokrinskaya TE, Kulikov AV, Ovezov AM, Petrukhin VA et al. Neuroaxial methods of labor analgesia. Clinical guidelines. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;63(5):99–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805199>.
- Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD000331. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000331.pub4>.
- Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):69–77. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(02\)70182-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(02)70182-8).
- Baczek G, Rychlewicz S, Sys D, Teliga-Czajkowska J. Epidural anesthesia during childbirth—retrospective analysis of maternal and neonatal results. *Ginekol Pol*. 2022;93(10):847–855. <https://doi.org/10.5603/GPa2022.0109>.
- Shammah AA, Tharwat HA, MK N. Most Effective Route of Analgesia during Labor: A Retrospective Study in Makkah Region 2019. *Merit Res J*. 2019;7(11):461–469. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3558992>.
- Grant EN, Tao W, Craig M, McIntire D, Leveno K. Neuraxial analgesia effects on labour progression: facts, fallacies, uncertainties and the future. *BIOG*. 2015;122(3):288–293. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12966>.
- Silva M, Halpern SH. Epidural analgesia for labor: Current techniques. *Local Reg Anesth*. 2010;3:143–153. <https://doi.org/10.2147/LRA.S10237>.
- Koteles J, de Vrijer B, Penava D, Xie B. Maternal characteristics and satisfaction associated with intrapartum epidural analgesia use in Canadian women. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(4):317–323. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.06.006>.
- Du J, Ye J, Fei H, Li M, He J, Liu L et al. Effect of epidural analgesia on pelvic floor dysfunction at 6 months postpartum in primiparous women: a prospective cohort study. *Sex Med*. 2021;9(5):100417. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100417>.
- Jiang Q, Jin Z, Wang W, Ji Q, Qi C. Retrospective study to assess the effect of epidural analgesia on labor progress and women's pelvic floor muscle from the perspective of electromyography. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):221198. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2211198>.
- Anwar S, Anwar MW, Ayaz A, Danish N, Ahmad S. Effect of epidural analgesia on labor and its outcomes. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(1):146–150. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182762>.
- Hasegawa J, Farina A, Turchi G, Hasegawa Y, Zanello M, Baroncini S. Effects of epidural analgesia on labor length, instrumental delivery, and neonatal short-term outcome. *J Anesth*. 2013;27(1):43–47. <https://doi.org/10.1007/s00540-012-1480-9>.
- Wiberg N, Källén K. Fetal scalp blood lactate during second stage of labor: determination of reference values and impact of obstetrical interventions. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(5):612–617. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1181167>.
- Malevic A, Jatuzis D, Paliulyte V. Epidural analgesia and back pain after labor. *Medicina*. 2019;55(7):354. <https://doi.org/10.3390/medicina55070354>.
- Wilson MJA, Moore PAS, Shennan A, Lancashire RJ, MacArthur C. Long-term Effects of Epidural Analgesia in Labor: A Randomized Controlled Trial Comparing High Dose with Two Mobile Techniques. *Birth*. 2011;38(2):105–110. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2010.00466.x>.
- Hehsan MR, Shukeri WFW, Hassan SK, Sung HP. Does Epidural During Labour Lead To Chronic Low Backpain? A Malaysian Retrospective Study. *Malays J Med Health Sci*. 2022;18(1):151–155.
- Orlikowski CEP, Orlikowski CE, Dickinson JE, Paech MJ, McDonald SJ, Nathan E. Intrapartum analgesia and its association with post-partum back pain and headache in nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46(5):395–401. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2006.00624.x>.
- Abbasi S, Hamid M, Ahmed Z, Nawaz FH. Prevalence of low back pain experienced after delivery with and without epidural analgesia: A non-randomised prospective direct and telephonic survey. *Indian J Anaesth*. 2014;58(2):143–148. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.130814>.
- Howell CJ, Kidd C, Roberts W, Upton P, Lucking L, Jones PW, Johanson RB. A randomised controlled trial of epidural compared with non-epidural analgesia in labour. *BIOG*. 2001;108(1):27–33. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00012.x>.
- Rosseland LA, Reme SE, Simonsen TB, Thoresen M, Nielsen CS, Gran ME. Are labor pain and birth experience associated with persistent pain and postpartum depression? A prospective cohort study. *Scand J Pain*. 2020;20(3):591–602. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0025>.
- Russell R, Groves P, Taub N, O'Dowd J, Reynolds F. Assessing long term backache after childbirth. *BMJ*. 1993;306(6888):1299–1303. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6888.1299>.
- Simkin P. The fetal occiput posterior position: state of the science and a new perspective. *Birth*. 2010;37(1):61–71. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2009.00380.x>.
- Niraj G, Mushambi M, Gauthama P, Patil A, Kelkar A, Hart E et al. Persistent headache and low back pain after accidental dural puncture in the obstetric population: a prospective, observational, multicentre cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(8):1068–1076. <https://doi.org/10.1111/anae.15491>.
- Lacombe A, Downey K, Xiang YY, Carvalho JC. Long-term complications of unintentional dural puncture during labor epidural analgesia: a case-control study. *Reg Anesth Pain Med*. 2022;47(6):364–369. <https://doi.org/10.1136/rapm-2021-103266>.
- Binyamin Y, Heesen P, Orbach-Zinger Sh, Gozal Y, Halimi D, Frenkel A, Ioscovic A. Chronic pain in parturients with an accidental dural puncture: A case-controlled prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(7):959–966. <https://doi.org/10.1111/aas.13816>.
- Ranganathan P, Golfeiz C, Phelps AL, Singh S, Shnoi H, Paul N et al. Chronic headache and backache are long-term sequelae of unintentional dural puncture in the obstetric population. *J Clin Anesth*. 2015;27(3):201–206. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2014.07.008>.

27. Ansari JR, Barad M, Shafer S, Flood P. Chronic disabling postpartum headache after unintentional dural puncture during epidural anaesthesia: a prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2021;127(4):600–607. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.05.020>.
28. Barad M, Carroll I, Reina MA, Ansari J, Flood P. Did she have an epidural? The long-term consequences of postdural puncture headache and the role of unintended dural puncture. *Headache*. 2021;61(9):1314–1323. <https://doi.org/10.1111/head.14221>.
29. Gaiser RR. Postdural puncture headache: an evidence-based approach. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(1):157–167. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.09.013>.
30. Dias R, Ferreira C, Mendes AB, Marvão J, Lages N, Machado H. Postpartum headache after epidural anaesthesia: Who to blame? *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2021;68(9):531–536. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2020.08.006>.
31. Cardoso MS, Valente MF, Rodrigues T. The effect of epidural analgesia on postpartum urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2022;33(6):1421–1434. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04988-4>.
32. Wang Q, Yu X, Sun X, Wang J. Does epidural anesthesia influence pelvic floor muscle endurance and strength and the prevalence of urinary incontinence 6 weeks postpartum? *Int Urogynecol J*. 2020;31(3):577–582. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04176-5>.
33. Ruan L, Xu X, Wu H, Xiao Y, Li W, Lin H et al. Painless labor with patient-controlled epidural analgesia protects against short-term pelvic floor dysfunction: a retrospective cohort study. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):3326–3331. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1430>.
34. Lv A, Li M, Li J, Gai T, Feng Q, Deng W, Wang S. Effects of Labor Analgesia on Pelvic Floor Function at 6 to 8 Weeks after Delivery: A Prospective Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2024;41(1):348–352. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1753499>.
35. Banaei M, Azizi M, Moridi A, Dashti S, Yabandeh AP, Roozbeh N. Sexual dysfunction and related factors in pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2019;8(1):1–5. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1079-4>.
36. Cattani L, De Maeyer L, Verbakel JY, Bosteels J, Deprest J. Predictors for sexual dysfunction in the first year postpartum: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2022;129(7):1017–1028. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16934>.
37. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet*. 2014;384(9956):1775–1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61276-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61276-9).
38. Hiltunen P, Raudaskoski T, Ebeling H, Moilanen I. Does pain relief during delivery decrease the risk of postnatal depression? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(3):257–261. <https://doi.org/10.1080/j.0001-6349.2004.0302.x>.
39. Almeida M, Kosman KA, Kendall MC, De Oliveira GS. The association between labor epidural analgesia and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2020;20:99. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00948-0>.
40. Wang J, Zhao G, Song G, Liu J. Association between neuraxial labor analgesia and postpartum depression: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;311:95–102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.095>.
41. Kountanis JA, Vahabzadeh C, Bauer S, Muzik M, Cassidy R, Aman C et al. Labor epidural analgesia and the risk of postpartum depression: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Anesth*. 2020;61:109–658. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.109658>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.Р. Кодзоев, Е.Н. Ляшенко
 Написание текста – Р.Р. Кодзоев
 Обзор литературы – Р.Р. Кодзоев
 Анализ материала – Р.Р. Кодзоев
 Редактирование – Р.Р. Кодзоев, Е.Н. Ляшенко
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Н. Ляшенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Rashid R. Kodzoev, Elena N. Lyashenko
 Text development – Rashid R. Kodzoev
 Literature review – Rashid R. Kodzoev
 Material analysis – Rashid R. Kodzoev
 Editing – Rashid R. Kodzoev, Elena N. Lyashenko
 Approval of the final version of the article – Elena N. Lyashenko

Информация об авторах:

Кодзоев Рашид Русланович, студент 2-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; koazyrashid@gmail.com

Ляшенко Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; helen.lyashen@mail.ru

Information about the authors:

Rashid R. Kodzoev, Student of the 2nd Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named by S.I. Georgievsky; 5/7, Lenin Ave., Simferopol, 295051, Russia; koazyrashid@gmail.com

Elena N. Lyashenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named by S.I. Georgievsky; 5/7, Lenin Ave., Simferopol, 295051, Russia; helen.lyashen@mail.ru

Предменструальный синдром: современный взгляд на проблему

Е.В. Енькова✉, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

О.В. Хоперская, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

В.В. Енькова, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

Н.В. Хороших, <https://orcid.org/0000-0001-8955-1113>, nvh.vrn2011@yandex.ru

Д.В. Карпова, <https://orcid.org/0000-0002-3846-2011>

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Большинство женщин репродуктивного периода (около 80%) испытывают предменструальные симптомы, указывающие на приближающуюся менструацию и не имеющие большого клинического значения, поскольку не влияют на качество жизни. Однако у некоторых женщин перед менструацией наблюдаются серьезные физические и/или психологические симптомы, которые, если их не лечить, могут привести к снижению качества жизни. Точные этиология и патогенез предменструального синдрома (ПМС) остаются неясными. Несмотря на то, что этиология ПМС остается неизвестной, есть некоторые теории и подтверждающие их исследования, что в качестве причин возникновения ПМС можно рассматривать неадекватные воспалительные реакции и окислительный стресс. Симптомы ПМС могут быть неспецифичными и индивидуальными для каждой конкретной женщины, диагноз устанавливается только на основании симптоматики, патогномичных гормональных нарушений не существует. Редко симптомы выражены в крайней степени и нарушают трудоспособность и ритм жизни женщины, тогда следует предположить предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), которое зачастую недооценивается, и рекомендовать пациентке записывать свои симптомы в течение ≥ 2 циклов. Обычно лечение ПМС включает комбинацию различных методов с целью определения наиболее эффективного в каждом индивидуальном случае: лечение включает изменение образа жизни, микронутриентную поддержку, фитотерапию, фармакотерапию. В первой линии лечения ПМС и ПМДР применяют дроспиренонсодержащие комбинированные оральные контрацептивы, для поддерживающей терапии – препараты с растительными компонентами. В качестве второй линии гормональной терапии могут быть использованы трансдермальный эстрадиол и циклический прием гестагенов во вторую фазу менструального цикла.

Ключевые слова: менструация, эстрогены, прогестерон, гормональные контрацептивы, гормоны

Для цитирования: Енькова ЕВ, Хоперская ОВ, Енькова ВВ, Хороших НВ, Карпова ДВ. Предменструальный синдром: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2024;18(23):287–292. <https://doi.org/10.21518/ms2024-556>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Premenstrual syndrome: A modern view on the problem

Elena V. Enkova✉, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

Olga V. Khoperskaya, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

Valeria V. Enkova, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

Natalia V. Khoroshikh, <https://orcid.org/0000-0001-8955-1113>, nvh.vrn2011@yandex.ru

Daria V. Karpova, <https://orcid.org/0000-0002-3846-2011>

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Most women of reproductive age (about 80%) experience premenstrual symptoms, which indicate the approaching menstruation and are of little clinical significance, since they do not affect the quality of life. However, some women experience severe physical and/or psychological symptoms before menstruation, which, if left untreated, can lead to a reduced quality of life. The exact etiology and pathogenesis of premenstrual syndrome (PMS) remain unclear. Despite the fact that PMS etiology remains unknown, there are some theories and studies supporting them that inappropriate inflammatory response and oxidative stress may be considered as the causes of occurrence of PMS. Symptoms of premenstrual syndrome can be nonspecific and individual for each specific woman, the diagnosis is made only on the basis of symptoms, pathognomonic hormonal disorders do not exist. Rarely, the symptoms are expressed to an extreme degree and disrupt the ability to work and the rhythm of a woman's life, then premenstrual dysphoric disorder (PMDD) should be assumed, which is often underestimated, and the patient should be recommended to record her symptoms for ≥ 2 cycles. Usually, the treatment of premenstrual syndrome involves a combination of various methods in order to determine the most effective in each individual case: treatment includes lifestyle changes, micronutrient support, herbal medicine, pharmacotherapy. Drospirenone-containing combined oral contraceptives are first line for PMS and PMDD. Herbal medicines are used as maintenance therapy. Transdermal estradiol and cyclical gestagens in phase 2 of the menstrual cycle can be used as second line hormonal therapy.

Keywords: periods, estrogens, progesterone, hormonal contraceptives, hormones

For citation: Enkova EV, Khoperskaya OV, Enkova VV, Khoroshikh NV, Karpova DV. Premenstrual syndrome: A modern view on the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):287–292. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-556>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Предменструальный синдром (ПМС) – совокупность психических и физических симптомов, циклически возникающих во второй фазе менструального цикла и приводящих к снижению работоспособности, качества жизни.

Известно более 150 предменструальных симптомов, подразделяющихся на две группы: физические и поведенческие (или психологические). Проявления обеих групп в РФ – частое явление в связи с низкой приверженностью к гормональной контрацепции. Наиболее часто встречающимися физическими проявлениями являются: вздутие живота, отеки конечностей, ощущение прибавки массы тела, повышенная утомляемость, масталгия, головные боли, приливы, боли в суставах и мышцах. Психологические симптомы еще более разнообразны: перепады настроения, подавленное состояние вплоть до депрессии, беспокойство, психоэмоциональная неустойчивость, раздражительность, потеря самоконтроля, снижение концентрации внимания, способности к обучению и запоминанию, работоспособности, плаксивость, бессонница, повышенный аппетит. Существует также предменструальный голосовой синдром, в основе которого лежит влияние циклических гормональных колебаний на качество звука, что может сказаться на голосе женщин, работающих в вокальной индустрии [1].

В отечественной литературе распространена классификация ПМС в зависимости от ведущего клинического симптома, однако в мире она поддержки не нашла. Согласно современной международной классификации, принятой международным сообществом по предменструальным расстройствам (ISPM – International Society for Premenstrual Disorders) в 2008 г., предменструальные расстройства подразделяются на три группы: предменструальные симптомы, не являющиеся ПМС, собственно ПМС и предменструальные дисфорические расстройства (ПМДР), отражающие степень выраженности симптомов, предшествующих менструации.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Предменструальные симптомы беспокоят до 80% женщин [2]. Они слабо выражены, возникают за 1–2 дня до менструации и с ее началом нивелируются, не приводя к каким-либо последствиям. При ПМС те же самые симптомы выражены в большей степени, возникают раньше, приводят к снижению качества жизни женщины. Распространенность ПМС не превышает 2–8%. Еще реже (до 2% случаев) встречаются ПМДР – тяжело протекающие расстройства, сопровождающиеся вспышками гнева, раздражительностью, агрессией. Распространенность ПМС среди женщин разных стран и континентов колеблется

в широком диапазоне значений. Так, в исследовании с участием 2 800 французских женщин около 12% соответствовали диагностическим критериям ПМС, а 4% сообщили о тяжелых симптомах [3]. В этом же исследовании было выявлено, что распространенность ПМС не связана с возрастом, уровнем образования или статусом занятости. Также опрос женщин из Франции показал, что только 36% женщин, у которых был диагностирован ПМС, через год продолжали соответствовать диагностическим критериям. Что касается Российской Федерации, то в проведенном анкетировании 1 500 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 49 лет) шести федеральных округов: Центрального, Северо-Западного, Приволжского, Сибирского, Уральского и Дальневосточного было выявлено, что симптомы ПМС наблюдались у 62,6% женщин. Выявленная в результате исследования высокая распространенность ПМС в Уральском (80,0%) и Сибирском (71,1%) федеральных округах может быть связана с напряженной экологической обстановкой и большим количеством промышленных предприятий на их территории. Частота ПМДР составила 35,7% [4].

ПМС И ВОЗРАСТ

Что касается распространенности симптомов ПМС в зависимости от возраста женщин, то результаты исследований на этот счет спорные. В работе, где производился опрос женщин из Франции, не было выявлено статистических различий между возрастом и распространенностью ПМС. Однако есть данные, свидетельствующие об увеличении распространенности ПМС с возрастом: в возрасте от 19 до 29 лет ПМС наблюдается у 20% женщин, после 30 лет частота встречаемости – у каждой второй женщины, после 40 лет частота достигает 55%. У некоторых девушек наблюдались симптомы ПМС сразу после наступления менархе [5, 6]. Некоторые исследования гласят, что по крайней мере у 20% подростков могут наблюдаться умеренные или тяжелые предменструальные симптомы, связанные с функциональными нарушениями [7].

ЭТИОЛОГИЯ ПМС: СВЯЗЬ С ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ И ВОСПАЛЕНИЕМ

Несмотря на то, что этиология ПМС остается неизвестной, есть некоторые теории и подтверждающие их исследования, что в качестве причин возникновения ПМС можно рассматривать неадекватные воспалительные реакции и окислительный стресс. В недавно опубликованной работе у женщин, страдающих ПМС, по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы был обнаружен статистически значимо более высокий уровень перекисного окисления липидов, при этом содержание продуктов

окисления белков и свободных сульфгидрильных групп было в пределах нормальных значений [8]. В другом исследовании утверждается, что существует статистически значимое повышение маркера повреждения ДНК (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин в моче) у женщин с симптомами ПМС по сравнению с контрольной группой [9]. Что касается связи ПМС и аномальных воспалительных реакций, то данные различных исследований противоречат друг другу. Так, в работе E.R. Bertone-Johnson et al. показаны статистически значимо более высокие концентрации IL-4 и IL-10 в сыворотке пациентов с ПМС, чем в контрольной группе [10]. Аналогичное повышение IL-4 в сыворотке обнаружено в исследовании, проведенном F.Y. Azizieh et al. [11], в то время как, по данным R. Foster et al. [12], различия в концентрации IL-10 в моче между группой женщин, страдающих ПМС, и контрольной группой выявлено не было.

ПАТОГЕНЕЗ ПМС

Существует множество гормональных теорий патогенеза ПМС, одни только уровни половых гормонов не могут полностью объяснить предменструальные расстройства. Влияние эстрогена и прогестерона на системы серотонина, γ -аминомасляной кислоты и дофамина может привести к изменению настроения [13]. Эти же гормоны также способны влиять на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что может объяснить вздутие живота и отеки, возникающие во время лютеиновой фазы. Однако исследования показывают, что женщины с диагнозом «предменструальное расстройство» не имеют более высоких уровней эстрогенов или прогестерона, чем группа женщин без ПМС, также отсутствуют общепринятые объяснения того, почему некоторые женщины могут быть более чувствительными к колебаниям этих половых гормонов. Проводились исследования на монозиготных близнецах, т. к. предполагается возможный генетический компонент предменструальных расстройств, но конкретные гены, отвечающие за возникновение ПМС, не были идентифицированы [14].

СУИЦИДАЛЬНЫЙ РИСК У ЖЕНЩИН С ПМС

ПМС и ПМДР приводят к снижению качества жизни, работоспособности женщины, сопряжены с увеличением числа дней, проведенных на больничном. Доказан повышенный риск депрессивных расстройств и суицидов. В результате систематического обзора 13 исследований было выявлено, что женщины с ПМДР почти в семь раз более подвержены риску суицидальных попыток и почти в четыре раза чаще испытывают суицидальные мысли. Женщины, страдающие ПМС, также подвержены повышенному риску суицидальных мыслей, но при этом риск суицидальных попыток невысок по сравнению с контрольной группой [15]. Несмотря на то, что ПМС – заболевание репродуктивного возраста и в постменопаузе его проявления полностью отсутствуют, в перименопаузе ПМС повышает риск психических нарушений [16, 17].

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА

Вопросы патогенеза ПМС изучены слабо. Ответить, почему у одной женщины симптомы отсутствуют или выражены слабо, а у другой представлены в крайней степени, сегодня не представляется возможным. Однако в литературе описан ряд факторов риска: стресс, психовегетативные нарушения, вирусные инфекции, метаболические нарушения и инсулинорезистентность, дефицит некоторых микроэлементов, таких как витамин B6, кальций, магний, курение, злоупотребление алкоголем [18, 19]. В исследовании с участием 354 женщин с симптомами ПМС и 302 женщин без проявлений симптомов ПМС сравнивался метаболический и гормональный профиль. Было выявлено, что на каждую единицу увеличения балла ПМС увеличивалась вероятность метаболического синдрома на 12%. Таким образом, ожирение и метаболический синдром повышают риск ПМС, особенно если индекс массы тела превышает $27,5 \text{ кг/м}^2$ [20, 21]. В качестве факторов риска могут выступать предшествующие травматические события и психотравмирующие ситуации [20]. Установлена связь между депрессивными и/или тревожными расстройствами и ПМС, хотя неясно, что является первичным фактором [22].

ДИАГНОСТИКА ПМС

Интересно, что никаких специфических лабораторных критериев, позволяющих диагностировать ПМС, не существует: уровни гонадотропинов и половых стероидов не имеют достоверных отличий у пациенток с ПМС и без, поэтому и определение их с диагностической целью бессмысленно. Для постановки диагноза необходимо подтверждение связи симптомов с менструальным циклом: в первой фазе менструального цикла они отсутствуют. Правильным представляется объективизация данных путем ведения дневника-опросника тяжести симптомов DRSP (The Daily Record of Severity of Problems) в течение 2 мес., где по шкале от 1 до 6 баллов оценивается выраженность 17 основных симптомов ПМС, включая 11 ПМДР [23, 24].

ЛЕЧЕНИЕ ПМС

Лечебная тактика при легких предменструальных расстройствах включает нормализацию образа жизни, отказ от вредных привычек, соблюдение режима сна и бодрствования, правильное питание [25–28]. Обзор 14 исследований подтвердил, что занятия йогой могут уменьшить проявления ПМС [29]. Положительное влияние на устранение проявлений ПМС оказывает физическая нагрузка, а именно аэробные упражнения. В 2016 г. в Иране было проведено исследование на 65 студентках Мешхедского университета медицинских наук, в ходе которого девушки-студентки с явлениями ПМС в течение 8 нед. выполняли аэробные упражнения 3 раза в неделю по 20 мин. По истечении испытательного периода было выявлено снижение выраженности таких симптомов, как головная боль ($p = 0,001$), тошнота, запор, диарея ($p = 0,01$), отечность ($p = 0,001$) [30].

ВИТЕКС СВЯЩЕННЫЙ В ЛЕЧЕНИИ ПМС

Используют растительные препараты на основе витекса священного (*Vitex agnus-castus*, VAC), способствующего за счет дофаминергического эффекта снижению повышенного уровня пролактина, уменьшению дисбаланса половых гормонов, обладающего опиоид-эргическим и антиоксидантными свойствами [31, 32]. В первой линии лечения ПМС и ПМДР применяют дроспиренонсодержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК), для поддерживающей терапии – препараты с растительными компонентами. В результате метаанализа 3 исследований с участием 520 женщин, принимавших препараты VAC и плацебо, было выявлено, что женщины, принимавшие VAC, в 2,57 раза чаще испытывали ремиссию своих симптомов по сравнению с женщинами, принимавшими плацебо [33].

ПМС И ВИТАМИН D

В исследовании, проведенном с участием 94 девушек-студенток в г. Чебоксары, симптомы ПМС были выявлены у 55% девушек. После анкетирования у студенток был определен уровень витамина D в сыворотке крови. У большинства студенток с ПМС был выявлен дефицит витамина D и пролечен на протяжении 6 мес. дозировкой 5 000 МЕ ежедневно. Через 6 мес. было повторно проведено анкетирование с целью выявления симптомов ПМС: выраженность симптомов при ПМС любого уровня тяжести снизилась [34]. В другом исследовании, в котором приняли участие 897 девочек-подростков с ПМС, проживающих в Мешхеде и Сабзеваре (Иран), применяли высокие дозы витамина D (50 000 МЕ витамина D3 в неделю) под контролем медицинских работников в течение 9 нед., оценивалось влияние высоких доз витамина D на симптомы ПМС. После окончания курса приема была произведена оценка распространенности ПМС, которая снизилась с 14,9% до 4,8% ($p < 0,001$) [35, 36]. Анализ 28 статей, проведенный в 2019 г., гласит, что введение добавок кальция и витамина D или использование диеты, богатой этими двумя веществами, может восстановить их уровни в сыворотке крови и устранить или уменьшить симптомы ПМС. Добавки с кальцием и витамином D рекомендуются в качестве недорогого, приемлемого и доступного подхода с низким уровнем риска для устранения или уменьшения симптомов ПМС [37].

ПРИМЕНЕНИЕ КОК ПРИ ПМС

Было проведено множество исследований, которые оценивали эффективность КОК в отношении снижения проявлений симптомов ПМС. В Кокрановском обзоре 2012 г., включившем 5 исследований с общим числом 1 920 пациенток, страдающих ПМС и ПМДР, была дана оценка эффективности применения дроспиренонсодержащих контрацептивов: выявлено уменьшение выраженности симптомов у женщин с ПМДР, но не установлено достаточных доказательств пользы для женщин с ПМС [38]. Оральные контрацептивы с дроспиреноном и иным гестагенным компонентом могут быть эффективны

при таких проявлениях, как вздутие живота, масталгия, головная боль, увеличение веса и отечность конечностей [39]. Однако именно дроспиренонсодержащие контрацептивы считаются первой линией терапии ввиду большей эффективности в отношении уменьшения выраженности симптоматики в сравнении с левоноргестрелом или дезогестрелсодержащими КОК [38].

Подтверждено преимущество непрерывного приема КОК в сравнении с циклическим режимом [40]. В исследовании, проведенном с использованием контрацептива, содержащего 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, описывают длительность непрерывного приема до 364 дней. При этом, особенно в первые 6 мес. приема, часто возникают кровотечения прорыва. В таком случае разумно использовать режим long-flex, т. е. продолжать прием КОК непрерывно так долго, насколько это возможно, а при возникновении кровянистых выделений сделать перерыв. Как свидетельствуют авторы исследования, трех дней будет вполне достаточно [41]. Первой линией негормональной медикаментозной терапии традиционно считаются препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, чья эффективность подтверждена плацебо-контролируемыми исследованиями [42]. Причем препараты действуют как при непрерывном приеме, так и при использовании их во второй фазе менструального цикла [43].

В качестве второй линии гормональной терапии могут быть использованы трансдермальный эстрадиол и циклический прием гестагенов во вторую фазу менструального цикла. Отмечено, что использование микронизированного прогестерона имеет преимущества перед иными гестагенами за счет снижения частоты побочных эффектов, но также могут быть использованы дидрогестерон и даже левоноргестрелсодержащая спираль [44].

В крайне тяжелых случаях предменструальных расстройств оправдано назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, эффективность которых в купировании симптомов приближается к 100% [45]. Также их использование возможно при затруднениях в постановке диагноза. Разумеется, необходим взвешенный подход ввиду побочных эффектов агонистов и применение сопутствующей add-back-терапии.

К терапии последней линии при неэффективности всех вышеперечисленных методов медикаментозной поддержки, а также при наличии сопутствующих заболеваний матки и придатков относится гистерэктомия с двусторонней оофорэктомией, однако необходимо взвесить риски и последствия [46, 47]. К счастью, оперативное лечение ПМС является казуистикой. В качестве рутинного метода лечения ПМДР Британский Королевский колледж акушеров и гинекологов также рекомендует проведение когнитивно-поведенческой психотерапии [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этиология ПМС остается неопределенной и многофакторной, подчеркнута роль измененной регуляции нейроморфонов и нейротрансмиттеров. ПМС и ПМДР являются

диагнозами исключения, поэтому перед постановкой диагноза необходимо рассмотреть альтернативные объяснения возникновения симптомов. ПМС может проявляться широким спектром разнообразных симптомов, включая лабильность настроения, боль в животе, масталгию, головную боль и утомляемость. В основном лечение ПМС сводится к модификации образа жизни, коррекции

дефицита и недостаточности микронутриентов, фитотерапевтической поддержке. При тяжелом течении ПМС, а также ПМДР применяют гормональную и негормональную медикаментозную терапию.



Поступила / Received 12.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2024

Принята в печать / Accepted 18.11.2024

Список литературы / References

- Kaye SL. An Overview of Premenstrual Voice Syndrome: Definition, Treatment, and Future Trajectories. *Med Probl Perform Art.* 2020;35(1):59–65. <https://doi.org/10.21091/mpapa.2020.1008>.
- Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med.* 2002;32(1):119–132. <https://doi.org/10.1017/s0033291701004925>.
- Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a French population-based survey. *J Womens Health.* 2009;18(1):31–39. <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.0932>.
- Ледина АВ, Прилепская ВН, Акимкин ВГ. Предменструальный синдром: распространенность и основные проявления (результаты эпидемиологического исследования). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014;(2):66–71. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/predmenstrualnyy-sindrom-rasprostranennost-i-osnovnye-proyavleniya-rezultaty-epidemiologicheskogo-issledovaniya.pdf>.
- Ledina AV, Prilepskaya VN, Akimkin VG. Premenstrual Syndrome: Prevalence and the Main Manifestations (the Results of Epidemiological Studies). *Epidemiologiia i Vaktsinoprofilaktika.* 2014;(2):66–71. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/predmenstrualnyy-sindrom-rasprostranennost-i-osnovnye-proyavleniya-rezultaty-epidemiologicheskogo-issledovaniya.pdf>.
- Яковлева ЭБ, Бабенко ОМ, Пилипенко ОН. Предменструальный синдром. *Медицина неотложных состояний.* 2014;(3):159–163. Режим доступа: <https://elibrary.ru/skcvwrz>.
- Yakovleva EB, Babenko OM, Pilipenko ON. Premenstrual syndrome. *Emergency Medicine.* 2014;(3):159–163. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/skcvwrz>.
- Прокopenko НА, Шапошников ВВ. Современный взгляд на проблему предменструального синдрома. *Молодой ученый.* 2016;(13):54–55. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/117/30670/>.
- Prokopenko NA, Shaposhnikova VV. Modern view on the problem of premenstrual syndrome. *Young Scientist.* 2016;(13):54–55. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/117/30670/>.
- Rapkin AJ, Mikacich JA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(5):455–463. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3283094b79>.
- Roomruangwong C, Matsumoto AK, Michelin AP, de Oliveira Semeão L, de Lima Pedrao JV, Moreira EG et al. The role of immune and oxidative pathways in menstrual cycle associated depressive, physio-somatic, breast and anxiety symptoms: Modulation by sex hormones. *J Psychosom Res.* 2020;135:110158. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110158>.
- Purnawati J, Sinrang AW, Jusuf EC, Limoa E, Ahmad M, Usman AN. Nutrition, Mental Status and Level of 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (OHDG) Urine as Predictors of Premenstrual Syndrome (PMS) in Adolescent Girls. *Int J Curr Res Rev.* 2020;12(23):7–13. <https://doi.org/10.31782/IJCR.2020.122315>.
- Bertone-Johnson ER, Ronnenberg AG, Houghton SC, Nobles C, Zagarins SE, Takashima-Uebelhoeer BB et al. Association of Inflammation Markers with Menstrual Symptom Severity and Premenstrual Syndrome in Young Women. *Hum Reprod.* 2014;29:1987–1994. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu170>.
- Azizieh FY, Alyahya KO, Dingle K. Association of self-reported symptoms with serum levels of vitamin D and multivariate cytokine profile in healthy women. *J Inflamm Res.* 2017;10:19–28. <https://doi.org/10.2147/IJR.S127892>.
- Foster R, Vaisberg M, Bachi ALL, dos Santos JMB, de Paula Vieira R, Luna-Junior LA et al. Premenstrual Syndrome, Inflammatory Status, and Mood States in Soccer Players. *Neuroimmunomodulation.* 2019;26(1):1–6. <https://doi.org/10.1159/000494559>.
- Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(Suppl. 3):55–99. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(03\)00097-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(03)00097-0).
- Jahanfar S, Lye MS, Krishnarajah IS. The heritability of premenstrual syndrome. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(5):433–436. <https://doi.org/10.1375/twin.14.5.433>.
- Prasad D, Wollenhaupt-Aguilar B, Kidd KN, de Azevedo Cardoso T, Frey BN. Suicidal Risk in Women with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health.* 2021;30(12):1693–1707. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0185>.
- Baker LJ, O'Brien PM. Premenstrual syndrome (PMS): a peri-menopausal perspective. *Maturitas.* 2012;72(2):121–125. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.03.007>.
- Sander B, Gordon JL. Premenstrual Mood Symptoms in the Perimenopause. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(11):73. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01285-1>.
- Андреева ЕН, Абсатарова ЮС. Предменструальный синдром: обзор литературы. *Гинекология.* 2019;21(2):38–43. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33475/ru_RU.
- Andreeva EN, Absatarova YuS. Premenstrual syndrome: a review of the literature. *Gynecology.* 2019;21(2):38–43. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33475/ru_RU.
- Fernández MDM, Saulyte J, Inskip HM, Takkouche B. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(3):e019490. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019490>.
- Bertone-Johnson E, Hankinson S, Willett W, Johnson SR, Manson JE. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health.* 2010;19(11):1955–1962. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.02128>.
- Hashemi S, Ramezani Tehrani F, Mohammadi N, Rostami Dovom M, Torkestani F, Simbar M et al. Comparison of Metabolic and Hormonal Profiles of Women With and Without Premenstrual Syndrome: A Community Based Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol Metab.* 2016;14:e28422. <https://doi.org/10.5812/ijem.28422>.
- Perkonig A, Yonkers K, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(10):1314–1322. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1004>.
- Graze K, Nee J, Endicott J. Premenstrual depression predicts future major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1990;81(2):201–205. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb06479.x>.
- Ледина АВ, Прилепкая ВН. Предменструальный синдром. К вопросу о клинико-диагностических критериях. *Фарматека.* 2012;(12):13–17. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8507>.
- Ledina AV, Prilepskaya VN. Premenstrual Syndrome. Towards The Clinical And Diagnostic Criteria. *Farimateka.* 2012;(12):13–17. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8507>.
- Reid RL, Soares CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Contemporary Diagnosis and Management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(2):215–223. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.05.018>.
- Артымук НВ, Марочко КВ, Марочко ТЮ, Тачкова ОА. Современные представления о предменструальном синдроме. Обзор литературы. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2021;(1):32–37. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/535/0>.
- Artyumuk NV, Marochko KV, Marochko TYu, Tachkova OA. Modern ideas about premenstrual syndrome. Literature review. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2021;(1):32–37. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/535/0>.
- Унянян АЛ, Аракелов СЭ, Полонская ЛС, Гуриев ТД, Морозова ВД. Предменструальный синдром: особенности диагностики и лечения. *Фарматека.* 2014;(12):40–45. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30019>.
- Unanyan AL, Arakelov SE, Polonskaya LS, Guriev TD, Morozova VD. Premenstrual syndrome: diagnosis and treatment. *Farimateka.* 2014;(12):40–45. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30019>.
- Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Unfolding the mystery of premenstrual syndrome (PMS): an overview. *Int J Adolesc Med Health.* 2022;35(1):9–13. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2022-0023>.
- Pal A, Nath B, Paul S, Meena S. Evaluation of the effectiveness of yoga in management of premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Obstet Gynaecol.* 2022;43(4):517–525. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2022.2086457>.
- Mohebbi Dehnavi Z, Jafarnejad F, Sadeghi Goghary S. The effect of 8 weeks aerobic exercise on severity of physical symptoms of premenstrual syndrome: a clinical trial study. *BMC Womens Health.* 2018;18(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0565-5>.
- Cerqueira RO, Frey BN, Leclerc E, Brietzke E. *Vitex agnus castus* for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health.* 2017;20(6):713–719. <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0791-0>.
- Verkaik S, Kamperman AM, van Westrhenen R, Schulte PFJ. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of *Vitex agnus castus*: a sys-

- tematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):150–166. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.028>.
33. Csutor D, Lantos T, Hegyi P, Benkő R, Viola R, Gyöngyi Z et al. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Complement Ther Med.* 2019;47:102190. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.08.024>.
 34. Сидорова ТН, Левицкая ВМ, Охотина ТН, Жамлиханова СС. Обеспеченность витамином D девушек-студенток с предменструальным синдромом. *Медико-фармацевтический журнал «Пulse».* 2019;21(9):12–17. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-12-17>. Sidorova TN, Levitskaya VM, Okhotina TN, Zhamlikhanova SS. The provision of vitamin D for female students with premenstrual syndrome. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2019;21(9):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-12-17>.
 35. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaili H, Tayefi M, Ghasemi F et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(8):659–663. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1423466>.
 36. Abdi F, Ozgoli G, Rahnamaie FS. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(2):73–86. <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.2.73>.
 37. Arab A, Rafie N, Askari G, Taghiabadi M. Beneficial Role of Calcium in Premenstrual Syndrome: A Systematic Review of Current Literature. *Int J Prev Med.* 2020;11:156. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_243_19.
 38. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD006586. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006586.pub4>.
 39. de Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH et al. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):624–633. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.090>.
 40. Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. *BJOG.* 2017;124(3):e73–e105. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14260>.
 41. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptives regimen. *Contraception.* 2007;75(6):444–449. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2007.01.014>.
 42. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD001396. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001396.pub3>.
 43. Studd J. Treatment of premenstrual disorders by suppression of ovulation by transdermal estrogens. *Menopause Int.* 2012;18(2):65–67. <https://doi.org/10.1258/mi.2012.012015>.
 44. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician.* 2016;94(3):236–240. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0801/p236.html>.
 45. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PM. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis. *BJOG.* 2004;111(6):585–593. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00135.x>.
 46. Cronje WH, Vashisht A, Studd JW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19(9):2152–2155. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh354>.
 47. Ussher JM, Perz J. Evaluation of the relative efficacy of a couple cognitive-behaviour therapy (CBT) for Premenstrual Disorders (PMDs), in comparison to one-to-one CBT and a wait list control: A randomized controlled trial. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175068>.
 48. Lustyk MK, Gerrish WG, Shaver S, Keys SL. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health.* 2009;12(2):85–96. <https://doi.org/10.1007/s00737-009-0052-y>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Енькова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; enkova@bk.ru

Хоперская Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; smv250587@mail.ru

Енькова Валерия Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; enkova_lera@mail.ru

Хороших Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; nvh.vrn2011@yandex.ru

Карпова Дарья Владимировна, студент педиатрического факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Information about the authors:

Elena V. Enkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova@bk.ru

Olga V. Khoperskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; smv250587@mail.ru

Valeria V. Enkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova_lera@mail.ru

Natalia V. Khoroshikh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; nvh.vrn2011@yandex.ru

Daria V. Karpova, Student of the Pediatric Faculty, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia