



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 5

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,
Ирина Филиппова, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Виктория Елисеєва,
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 фармацевтических
работников.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускается без разме-
щения знака информационной продукции.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соот-
ветствии 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 30 апреля 2025 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2025

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	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2025
№4	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2025
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2025
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.07.2025
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2025
№17	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2025
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2025
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2025
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2025



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler®

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.ΦC77-30814 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.

According to the recommendations of the Federal
Service for Supervision of Communications, Infor-
mation Technology, and Mass Media (Roskomnadzor),
this industrial and practical periodical can be
published and distributed without application
of the information product mark.

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. Repro-
duction 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

April 30, 2025.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2025

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>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2025
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	31.07.2025
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.07.2025
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2025
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i> <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2025
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2025
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2025
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	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2025
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2025

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*)

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

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

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*)

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

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

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

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

Рачин А.П., д.м.н., профессор, 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*)

Салунов 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*)

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

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

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

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

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

Сухих Г.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. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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. Korableva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

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

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

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

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

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), 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, St 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. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (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

Неврология, психиатрия

- Шавловская О.А.
Преимущества совместного применения пероральной
и локальной форм нимесулида в терапии
болевого синдрома 17
- Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Девликамова Ф.И.
«У меня кружится голова»: как помочь пациенту
с головокружением эффективно и быстро 24
- Максимова М.Ю., Шитова А.Д.
Височная эпилепсия и коморбидные тревожные
расстройства 30
- Есин О.Р., Хайруллин И.Х.
Роль постурального фактора в патогенезе
головных болей напряжения у детей 42
- Головина Д.А., Мозоль Э.А., Кирова А.Г., Соловкина Э.Н.,
Сосин Д.Н., Мосолов С.Н., Сычев Д.А.
Метод глобальных триггеров в психиатрии:
национальная панель триггеров 48

Пульмонология, отоларингология

- Савельев Е.С., Попадюк В.И., Савельева Е.Е., Мачалов А.С.,
Кириченко И.М.
Кохлеарная имплантация – эффективный способ
реабилитации детей с глубокой степенью потери слуха 60
- Трушенко Н.В., Суворова О.А., Першина Е.С., Неклюдова Г.В.,
Чикина С.Ю., Левина Ю.А., Черняев А.Л., Самсонова М.В.,
Тюрин И.Е., Надточий Н.Б., Мерзоева З.М., Авдеев С.Н.
Ретроспективное изучение предикторов прогрессирования
легочного фиброза при гиперчувствительном пневмоните 67

Гастроэнтерология

- Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Самсонов А.А.
Этиологические и патогенетические характеристики
хронического атрофического гастрита 77
- Трухан Д.И., Коншу Н.В., Могилина П.О.
Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника
и болезни Паркинсона 89

Эндокринология

- Аллабердина Д.У.
Опыт деинтенсификации лечения сахарного диабета
с помощью российского препарата семаглутида 96
- Батрак Г.А., Жабурина М.В., Батрак Н.В.
Эффективность метформина у пациентки с предиабетом
в рамках прегравидарной подготовки 102
- Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Дыгун О.Д., Лукичев Б.Г., Волкова Е.В.
Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистые
заболевания: патогенетические механизмы и клинические
последствия 107

Ревматология

- Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Потапова А.С.,
Глухова С.И., Черкасова М.В., Диатроптов М.Е.
Применение опросника AMS для скрининга гипогонадизма
у мужчин с ревматоидным артритом 113

- Добровольская О.В., Козырева М.В., Демин Н.В.,
Торопцова Н.В.
Антропометрические показатели
как маркеры саркопении 120

Гинекология

- Пономарева Т.А., Алтухова О.Б., Пономаренко И.В.,
Колесников Ю.В., Чурносков М.И.
Клинико-анамнестические особенности женщин
с генитальным эндометриозом в зависимости
от наличия или отсутствия бесплодия 126
- Приходько А.М., Логинов В.В., Тысячный О.В.,
Романов А.Ю., Баев О.Р.
Современные представления о развитии преэклампсии
и способах ее предикции 136
- Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Арютин Д.Г.,
Винокурова Е.А., Спицына М.А.
Здоровье женщин до и после миомэктомии 145

Офтальмология

- Корнеева А.В., Курышева Н.И., Лоскутов И.А.
Метилэтилпиридинол в офтальмологии:
механизмы действия и клинические результаты 152

Дерматология

- Султанова Э.А., Дворянкова Е.В., Хисматуллина З.Р.
Лихеноидный параспориаз: современные представления
о патогенезе и факторах риска 166
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Моржанаева М.А.
Применение геля, содержащего гепарин натрия,
в реабилитации пациентов после
косметологических процедур 171
- Мунинова М.С., Жукова О.В., Плиева К.Т., Корсунская И.М.
Терапия сопутствующей гипертонической болезни
у пациентов с псориазом: клинические особенности
и подходы к лечению 176
- Силина Л.В.
Комплексная терапия акне: от теории к практике 182
- Солнцев В.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н.,
Полевщикова С.А., Абдаллах Н.С.А., Жучкина А.В.,
Уткин П.С., Исматуллаева С.С., Жукова О.В.
Особенности клинической и лабораторной диагностики
микоза волосистой части головы 188

Практика

- Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г.
О влиянии гликокаликса на биосинтез NO:
роль сулодексиды 196
- Еровиченков А.А., Арутюнова Д.Д., Пшеничная Н.Ю.,
Гопаца Г.В., Сохликов А.А., Ляпейкова Е.А.,
Пылаева С.К., Фролова Н.Ф., Кудрявцева Л.В.,
Ильина М.А., Кардонова Е.В., Зверева Н.Н.,
Антипят Н.А., Тюрин И.Н., Ишмухаметов А.А.
Современные клинико-лабораторные показатели
тяжелого течения малярии, вызванной
Plasmodium falciparum 206

Content

News, discoveries and events..... 8

Neurology and Psychiatry

- Shavlovskaya O.A.
Combined use advantages of nimesulide oral and local forms
in pain syndrome treatment 17
- Khaibullina D.Kh., Maksimov Yu.N., Devlikamova F.I.
"I'm dizzy": How to help a patient with dizziness effectively
and quickly 24
- Maximova M.Yu., Shitova A.D.
Temporal lobe epilepsy and comorbid anxiety disorders. 30
- Esin O.R., Khayrullin I.Kh.
The role of postural factors in the pathogenesis
of tension-type headache in children 42
- Golovina D.A., Mozol E.A., Kirova A.G., Solovkina E.N., Sosin D.N.,
Mosolov S.N., Sychev D.A.
The global trigger tool in psychiatry: A national trigger panel.. 48

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Savelev E.S., Popadyuk V.I., Saveleva E.E., Machalov A.S.,
Kirichenko I.M.
Cochlear implantation is an effective way to rehabilitate
children with severe hearing loss 60
- Trushenko N.V., Suvorova O.A., Pershina E.S., Nekludova G.V.,
Chikina S.Yu., Levina I.A., Chernyaev A.L., Samsonova M.V.,
Tyurin I.E., Nadtochiy N.B., Merzhoeva Z.M., Avdeev S.N.
Retrospective study of predictors of pulmonary fibrosis
progression in hypersensitivity pneumonitis 67

Gastroenterology

- Ovsepiyan M.A., Andreev D.N., Samsonov A.A.
Etiological and pathogenetic characteristics of chronic atrophic
gastritis 77
- Trukhan D.I., Konshu N.V., Mogilina P.O.
Comorbidity of inflammatory bowel diseases and Parkinson's
disease..... 89

Endocrinology

- Allaberdina D.U.
Russian-made pharmpreparation semaglutide in the experience
of de-intensification of diabetes mellitus treatment 96
- Batrak G.A., Zhaburina M.V., Batrak N.V.
Efficacy of metformin in a patient with prediabetes in the
framework of pregravidy preparation 102
- Volkova A.R., Khalimov Yu.Sh., Dygun O.D., Lukichev B.G.,
Volkova E.V.
Subclinical hypothyroidism and cardiovascular diseases:
pathogenetic mechanisms and clinical implications 107

Rheumatology

- Panevin T.S., Zotkin E.G., Dydykina I.S., Potapova A.S.,
Glukhova S.I., Cherkasova M.V., Diatroptov M.E.
Use of the AMS questionnaire to hypogonadism screening
in men with rheumatoid arthritis..... 113

- Dobrovolskaya O.V., Kozyreva M.V., Demin N.V., Toroptsova N.V.
Anthropometric parameters as marker of sarcopenia. 120

Gynecology

- Ponomareva T.A., Altukhova O.B., Ponomarenko I.V.,
Kolesnikov Yu.V., Churnosov M.I.
Clinical and anamnestic features of women
with genital endometriosis depending on the presence
or absence of infertility 126
- Prikhodko A.M., Loginov V.V., Tsyachnyi O.V., Romanov A.Yu.,
Baev O.R.
Modern concepts of preeclampsia development
and prediction 136
- Solovyeva A.V., Aleynikova E.Yu., Aryutin D.G., Vinokurova E.A.,
Spitsyna M.A.
Women's health before and after myomectomy 145

Ophthalmology

- Korneeva A.V., Kuryшева N.I., Loskoutov I.A.
Methylethylpyridinol in ophthalmology:
Mechanisms of action and clinical results 152

Dermatology

- Sultanova E.A., Dvoriankova E.V., Khismatullina Z.R.
Pityriasis lichenoides: Modern ideas about pathogenesis
and risk factors..... 166
- Svechnikova E.V., Zhufina S.E., Morzhanaeva M.A.
Use of a sodium heparin gel in the rehabilitation
of patients after cosmetic procedures 171
- Muminova M.S., Zhukova O.V., Plieva K.T., Korsunskaya I.M.
Therapy of concomitant essential hypertension
in patients with psoriasis: clinical features
and therapeutic approaches 176
- Silina L.V.
Comprehensive acne therapy: From theory to practice 182
- Solntsev V.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N.,
Polevshchikova S.A., Abdallah N.S.A., Zhuchkina A.V.,
Utkin P.S., Ismatullaeva S.S., Zhukova O.V.
Features of clinical and laboratory diagnostics
of scalp mycosis..... 188

Practice

- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G.
On the influence of glycocalyx on NO biosynthesis:
the role of sulodexide..... 196
- Erovichenkov A.A., Arutyunova D.D., Pshenichnaya N.Yu.,
Gopatsa G.V., Sokhlikov A.A., Liapikova E.A., Pylaeva S.K.,
Frolova N.F., Kudryavtseva L.V., Ilina M.A., Kardanova E.V.,
Zvereva N.N., Antipyat N.A., Tyurin I.N., Ishmukhametov A.A.
Modern clinical and laboratory indicators of severe
Plasmodium falciparum malaria..... 206

Преимущества совместного применения пероральной и локальной форм нимесулида в терапии болевого синдрома

О.А. Шавловская, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, shavlovskaya@1msmu.ru

Международный университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурманский переулок, д. 8/2

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обычно назначаются либо локально (топические формы) на первом этапе, либо перорально на втором этапе, если эффект от местного облегчения боли при применении НПВП не был достигнут. Совместное применение разных форм с одной и той же молекулой НПВП позволит усилить и пролонгировать противовоспалительный и обезболивающий эффект, снизить дозировку перорального препарата и тем самым уменьшить риски развития нежелательных явлений (НЯ). Нимесулид – представитель класса сульфонанилидов среди НПВП, относится к препаратам, ингибирующим преимущественно фермент циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), и не оказывает влияния на ЦОГ-1. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 достоверно реже вызывают развитие НПВП-гастропатий. Нимесулид характеризуется низким интервалом значений относительных рисков (ОР) в сравнении с другими часто назначаемыми НПВП: <2 для рофекоксиба, цефекоксиба, нимесулида; от 2 до < 5 для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба, мелоксикама и ≥ 5 для кетопрофена, пироксикама, кеторолака. Противовоспалительный и обезболивающий эффект нимесулида осуществляется за счет ингибирования высвобождения фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), гистамина, торможения образования активных форм кислорода, высвобождения матричных металлопротеаз (ММП), ингибирования апоптоза хондроцитов. Клиническая эффективность обезболивающего эффекта нимесулида доказана при болевом синдроме у пациентов с остеоартритом (ОА), болями в нижней части спины (БНЧС), болями в шее, головной болью напряжения, подагрическим артритом. Противовоспалительное действие нимесулида проявляется в подавлении провоспалительных цитокинов. Нимесулид обладает низким уровнем НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поэтому может быть рекомендован пациентам пожилого возраста.

Ключевые слова: НПВП, нимесулид, болевой синдром, боль в нижней части спины, остеоартрит

Для цитирования: Шавловская ОА. Преимущества совместного применения пероральной и локальной форм нимесулида в терапии болевого синдрома. *Медицинский совет*. 2025;19(5):17–23. <https://doi.org/10.21518/ms2025-042>.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке ООО «Др. Реддис Лабораторис», это никак не повлияло на мнение автора.

Combined use advantages of nimesulide oral and local forms in pain syndrome treatment

Olga A. Shavlovskaya, <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>, shavlovskaya@1msmu.ru

International University of Restorative Medicine; 18, Bldg. 2, Furmannyy Lane, Moscow, 105062, Russia

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are usually prescribed either locally (topical forms) at the first stage, or orally at the second stage, if the effect of local pain relief when using NSAIDs has not been achieved. The combined use of different forms with the same NSAID molecule will enhance and prolong the anti-inflammatory and analgesic effect, reduce the dosage of the oral drug, and thereby reduce the risks of adverse events (AE). Nimesulide is a representative of the sulfonanilide class among NSAIDs, refers to drugs that inhibit mainly the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2), and has no effect on COX-1. Selective COX-2 inhibitors are significantly less likely to cause the development of NSAID-gastropathies. Nimesulide is characterized by a low range of relative risks (RR) compared to other commonly prescribed NSAIDs: <2 for rofecoxib, celecoxib, nimesulide; from 2 to < 5 for naproxen, ibuprofen, diclofenac, etoricoxib, meloxicam; and ≥ 5 for ketoprofen, piroxicam, ketorolac. The anti-inflammatory and analgesic effect of nimesulide is achieved by inhibiting the release of tumor necrosis factor alpha (TNF-α), histamine, inhibiting the formation of reactive oxygen species, releasing matrix metalloproteinases (MMPs), and inhibiting chondrocyte apoptosis. The clinical effectiveness of the analgesic effect of nimesulide has been proven in pain syndrome in patients with osteoarthritis (OA), lower back pain (LBP), gouty arthritis. The anti-inflammatory effect of nimesulide is manifested in the suppression of pro-inflammatory cytokines. Nimesulide has a low level of AE from the gastrointestinal tract (GIT), therefore it can be recommended for elderly patients.

Keywords: NSAIDs, nimesulide, pain syndrome, lower back pain, osteoarthritis

For citation: Shavlovskaya OA. Combined use advantages of nimesulide oral and local forms in pain syndrome treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-042>.

Conflict of interest: the article was published with the support of the LLC “Dr. Reddys Laboratories”, which did not influence the author own opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП), согласно АТХ-классификации ВОЗ, относятся к группе M01A «Препараты, обладающие обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием», которые рекомендуются пациентам с острой, подострой или обострением хронической боли в нижней части спины (БНЧС). НПВП имеют наивысший уровень достоверности доказательств (УДД) – 1 и уровень убедительности рекомендаций (УУР) – А в отношении подавления выраженности болевого синдрома, повышения статуса функциональной активности пациента¹ [1].

Согласно рекомендациям ВОЗ 2023 г., НПВП могут назначаться в рамках лечения взрослых пациентов с хронической первичной БНЧС. В клинических рекомендациях «Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины» 2023 г. указывается, что предпочтительнее использовать пероральные формы НПВП, поскольку парентеральное применение не имеет преимуществ в отношении эффективности, но существенно уступает в безопасности [1]. У пациентов с риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рекомендуется использовать НПВП с минимальным риском развития таких осложнений (например, нимесулид) [2] в низких дозах и не продолжительное время и/или рассмотреть возможность гастропротекции для профилактики таких осложнений.

В 2012 г. в рамках контроля лекарственного препарата нимесулид со стороны европейских регуляторных органов проведено ретроспективное групповое исследование (n = 588 827) и групповое исследование типа «случай – контроль» в районе Фриули-Венеция-Джулия (Италия) [2] для того, чтобы оценить уровни риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих и не принимающих различные НПВП, а также для того, чтобы сравнить риск, связанный с использованием препарата нимесулид и других НПВП, с риском у пациентов, не принимающих никаких НПВП. В ходе исследования получено, что нимесулид характеризуется низким или средним интервалом значений относительных рисков (ОР) среди исследуемых НПВП: ОР составил < 2 для рофекоксиба, целекоксиба и нимесулида; от 2 до < 5 для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама и ≥ 5 для кетопрофена, пироксикама и кеторолака [2].

Медикаментозную терапию болевого синдрома при остеоартрите (ОА) различной локализации (кость, колено, бедро), согласно рекомендациям Американского колледжа ревматологии 2019 г. [3], следует начинать с топических НПВП как препаратов с меньшими системными побочными нежелательными явлениями (НЯ), а при неэффективности топических форм переходить на пероральные НПВП. Аналогичного мнения придерживаются эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита [4]:

препаратом выбора (шаг 1) после приема хондропротекторов (если симптомы сохраняются) являются местные формы НПВП и далее (шаг 2) при сохранении симптомов рекомендуются НПВП перорально.

НПВП С НИЗКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Основные положения по рациональному использованию НПВП сформулированы экспертами Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли (РОИБ), Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины [5], в которых отражено (в сокращении), что все системные НПВП могут вызывать НЯ в виде поражения верхних и нижних отделов ЖКТ (язвы, диспепсии, перфорации), НПВП-энтеропатии, со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) повышать вероятность развития кардиоваскулярных рисков (инсульт, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия (АГ)).

В настоящее время все НПВП разделяют на три группы: 1) неселективные ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2 (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, пироксикам); 2) селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые в меньшей степени оказывают влияние на ЦОГ-1 (нимесулид, мелоксикам, набуметон); 3) высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, практически не действующие на ЦОГ-1 (целекоксиб, эторикоксиб) [6, 7]. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 (или традиционные НПВП) оказывают жаропонижающий и противовоспалительный эффект, однако на фоне их применения могут развиваться НЯ (НПВП-гастропатии) вследствие блокады синтеза ЦОГ-1, что в дальнейшем ведет к нарушению синтеза простагландинов E₂ (ПГ) и ПГ-I₂, являющихся цитопротекторами слизистой оболочки ЖКТ. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 достоверно реже вызывают развитие НПВП-гастропатий.

НПВП-ингибиторы ферментов как ЦОГ-1, так ЦОГ-2 вызывают НЯ и в краткосрочной, и в долгосрочной перспективе. Именно степень негативного влияния на ЖКТ является основным отличием селективных НПВП от неселективных. Селективность препаратов в отношении ЦОГ-2, соотношения ЦОГ-2/ЦОГ-1, совместимость с другими лекарственными препаратами (ЛП) (например, гипотензивными) рассматриваются как основные критерии выбора НПВП. У пожилых пациентов с ОА и АГ препаратами выбора являются ингибиторы ЦОГ-2, которые в настоящее время рекомендованы Американской коллегией ревматологов в качестве препаратов первой линии для лечения ОА крупных суставов. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) уступают в проявлении прямых эффектов неселективным НПВП, но в своих НЯ менее агрессивны в отношении ЖКТ. Значительный риск НЯ со стороны ССС возникает у лиц, принимающих высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы – целекоксиб, эторикоксиб) [8].

Нимесулид (химическое название N-(4-нитро-2-феноксифенил)-метансульфонамид) – единственный представитель класса сульфонанилидов среди НПВП, относится

¹ Руководство ВОЗ по безопасному лечению хронической первичной боли в нижней части спины у взрослых на уровне первичного и общинного звена здравоохранения: краткий обзор. 2023. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/publications/b/71563>.

к препаратам, ингибирующим преимущественно ЦОГ-2, и не оказывает влияния на «физиологическую» ЦОГ-1 [9]. Нимесулид обладает низким уровнем НЯ со стороны ЖКТ, а также доказанной способностью снижать выработку ПГ, защищающих ЖКТ. Показатель соотношения ЦОГ-2/ЦОГ-1 у нимесулида равен 0,038 [10]. В молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена сульфонанилидом, что обеспечивает дополнительную защиту слизистой оболочки ЖКТ [11, 12]. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет назначение местных НПВП предпочтительнее пероральных, поскольку они обладают такой же эффективностью, как и пероральные препараты, но при этом снижают риск системных побочных эффектов [13].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НИМЕСУЛИДА

Активность нимесулида в отношении ингибирования ЦОГ-2 в 5–50 раз превосходит таковую в отношении ЦОГ-1 [14]. Противовоспалительный и обезболивающий эффект нимесулида осуществляется за счет ингибирования высвобождения фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), гистамина, торможения образования активных форм кислорода, высвобождения матриксных металлопротеаз (ММП), ингибирования апоптоза хондроцитов [15].

Нимесулид индуцирует внутриклеточное фосфорилирование и активацию глюкокортикоидных рецепторов, связывание их с генами-мишенями, что повышает чувствительность к эндо- и экзогенным глюкокортикоидам. Среди вероятных механизмов действия нимесулида выделяется влияние на синтез факторов активации тромбоцитов (ФАТ) – фосфолипидный медиатор воспаления, синтез лейкотриена В₄, активацию интегрин, активность эластазы, коллагеназы и стромелизина, экспрессию интерлейкина-6 (ИЛ-6), урокиназы, синтез ингибитора активатора плазминогена и высвобождение гистамина базофилами и тучными клетками [16].

Обезболивающий эффект нимесулида оценивался в исследовании на нескольких экспериментальных животных моделях, акцент в исследовании сделан на оценке центрального механизма боли [17]. Эффект нимесулида сравнивался в группах животных (4–10 самцов крыс) с различными моделями боли. Две отдельные группы крыс лечили или только нитроглицерином, или только нимесулидом с последующим введением нитроглицерина. В ходе эксперимента получены клинические результаты: нимесулид показал значительный обезболивающий эффект в обоих тестах (движение кончиком хвоста, тест с формалином). В дальнейшем мозг крыс обрабатывали для иммуноцитохимического определения белка Fos, маркера активации нейронов. Картирование ядер головного мозга, активированных введением нитроглицерина, показало, что предварительная обработка нимесулидом значительно подавляла активацию нейронов в нескольких областях головного мозга (nucleus supraoptic, ventrolateral column locus coeruleus, nucleus tractus solitarius и area postrema ствола мозга). Авторами исследования сделан вывод [17]: нимесулид продемонстрировал устойчивую антиноцицептивную активность (в отношении боли и гипералгезии)

у экспериментальных моделей (крысы); высказано предположение, что это зависит от прямого воздействия препарата на спинномозговые и супраспинальные структуры.

Для оценки фармакологического действия и получения профиля свойств (накопление в разных клетках и тканях организма человека) НПВП-гелей используется хемореактомный анализ. Хемореактомный анализ по исследованию трансдермальных форм НПВП показал [18]: нимесулид отличается от других исследованных НПВП минимальным взаимодействием с ферментами метаболизма липидов, антиоксидантов и витаминов. Средняя вероятность взаимодействия нимесулида с ферментами метаболизма антиоксидантов (глутатионпероксидазы, глутатион S-трансферазы и др.), по данным анализа, составила $0,27 \pm 0,10$ у.е., что существенно ниже, чем у других НПВП ($0,50 \pm 0,16$ у.е.). Также проведенный хемореактивный анализ взаимодействий НПВП с метаболизмом нейротрансмиттеров показал, что нимесулид в большей степени взаимодействует с NMDA-рецепторами к глутамату, нежели другие НПВП. Проведенный хемореактомный анализ выявил, что нимесулид обладает наибольшей селективностью трансдермального действия в сравнении с другими НПВП.

В одном из исследований дана оценка концентрации нимесулида и его основного метаболита (гидроксинимесулида, ГН) в плазме крови и синовиальной жидкости после однократного перорального приема нимесулида (100 мг) и повторного (14-дневного) приема (100 мг 2 р/сут) у пациентов ($n = 10$; средний возраст $72,3 \pm 2,9$ года) с ОА коленного сустава, имеющих выпот в суставе, выраженный болевой синдром в колене [19]. В ходе исследования было получено: 1) в 1-й день эффективные концентрации были достигнуты через 30 мин после приема первой дозы, а на 14-й день концентрация нимесулида в синовиальной жидкости была значительно выше, чем в 1-й день; 2) накопления в плазме на 1-й день не наблюдалось; 3) после 14 дней лечения концентрация ГН в плазме крови и синовиальной жидкости была значительно выше, чем в 1-й день. Авторами сделан вывод [19]: нимесулид быстро всасывается в плазму и распределяется в синовиальной жидкости, оказывая обезболивающее действие, у пациентов с ОА коленного сустава, включая ОА, осложненный синовитом и выраженным болевым синдромом.

В исследованиях на добровольцах ($n = 6$) с использованием гамма-сцинтиграфического изображения было получено, что средний процент проникновения меченного радиоактивными веществами ($^{99m}\text{Tc-NSD}$) нимесулида геля через кожу на спине составил до 36,37% через 5 мин с сохранением 2,86% через 240 мин [20].

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НИМЕСУЛИДА В ОТНОШЕНИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ НПВП (ИБУПРОФЕН, ЦЕЛЕКОКСИБ, НАПРОКСЕН)

В проспективном одиночном слепом исследовании дана сравнительная оценка влияния нимесулида и ибупрофена на изменение уровня сывороточных ММП-3,

тканевого ингибитора ММП-1 (ТИММП-1), гиалуроновой кислоты (ГК), хрящевого провоспалительного гликопротеина (известного как YKL-40) после 28-дневного курса терапии [21]. В исследовании приняли участие пациенты ($n = 60$) с ОА с синовиальным воспалением и выраженным болевым синдромом, оцениваемым по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 30$; средний возраст 66 ± 9 лет) принимала внутрь нимесулид (200 мг/с), 2-я ($n = 30$; 66 ± 5 лет) – ибупрофен (1200 мг/с). В ходе исследования было получено: нимесулид существенно снижал уровни ГК, ММП-3 в сыворотке крови, в то время как ибупрофен умеренно, но значительно повышал концентрацию ММП-3 в сыворотке крови и не оказывал влияния на концентрацию ГК в сыворотке крови. Оба НПВП не влияли на уровень ТИММП-1 и YKL-40 в сыворотке крови. Таким образом, полученные авторами [21] результаты свидетельствуют о воздействии нимесулида на внутрисуставной метаболизм при ОА.

В одном из исследований дана оценка обезболивающего действия нимесулида и целекоксиба, а также проведена оценка влияния на концентрацию субстанции П (СП), ИЛ-6 и ИЛ-8 в синовиальной жидкости у пациентов ($n = 44$) с ОА коленного сустава, у части из этих пациентов ($n = 20$) наблюдался суставной выпот [22]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я принимала внутрь нимесулид (100 мг 2 р/сут), 2-я – целекоксиб (200 мг 1 р/сут) в течение 2 нед. Интенсивность боли в суставах оценивали по ВАШ. Образцы синовиальной жидкости были взяты в 1-й день начала исследования (через 30 мин после первого приема препарата) и в 14-й день (через 30 мин после последнего приема препарата). В ходе исследования получено: 1) в группе пациентов, принимавших нимесулид, обезболивающий эффект был более выраженным, чем в группе целекоксиба; 2) как после однократного, так и после многократного приема нимесулид статистически значимо снижал концентрацию СП и ИЛ-6 в синовиальной жидкости; 3) целекоксиб не изменял концентрацию СП и значительно снижал уровень ИЛ-6 только на 14-й день; 4) ни один из препаратов не влиял на уровень ИЛ-8. Авторами сделан вывод [22]: нимесулид является эффективным средством симптоматического лечения ОА, за счет подавления активности медиаторов воспаления проявляет свое противовоспалительное действие, оказывая быстрый обезболивающий эффект.

Проведено сравнительное исследование по оценке влияния нимесулида и напроксена на разрушение протеогликанового матрикса и синтез ММП в хрящевой ткани при ОА [23]. В исследование вошли пациенты с ОА ($n = 11$), которые перенесли полное протезирование коленного сустава, при этом ни один из пациентов не получал внутрисуставных инъекций стероидов в течение 6 мес. до операции. Результаты, полученные в ходе исследования, выявили: нимесулид статистически значимо снижал высвобождение протеогликанов с максимальным ингибированием (на 25%) при терапевтических концентрациях в крови (3 мг/л; $p < 0,002$ по сравнению с контролем); напроксен статистически значимо снижал

распад протеогликанов с максимальным ингибированием (на 25%) при самой низкой тестируемой концентрации (10 мг/л) и при терапевтической концентрации (90 мг/л; $p < 0,04$), хотя и был менее выраженным (12%); нимесулид оказывал выраженное подавляющее действие на синтез стромелизина с максимальным ингибированием (45%) при терапевтической концентрации. Авторами сделан вывод [23]: 1) в условиях *in vitro* оба НПВП значительно снижают как деградацию протеогликанов, так и синтез стромелизина; 2) однако только нимесулид обладает способностью значительно снижать синтез коллагеназы.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, ОЦЕНИВАЮЩИЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ ЭФФЕКТ НИМЕСУЛИДА

Проведен ретроспективный анализ, в котором дана оценка эффективности и безопасности применения нимесулида (100 мг 2 р/сут) на протяжении 10 дней у пациентов ($n = 54$; средний возраст $46,2 \pm 9,1$ года) с острой БНЧС, осложненной корешковым синдромом [24]. Безопасность терапии контролировалась путем учета НЯ, результатов физикального и лабораторного обследования (повышение в сыворотке крови уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина или его фракций), кардиоваскулярная безопасность оценивалась по показателям артериального давления и липидного спектра крови на 10-й день. Было показано, что на фоне терапии нимесулидом отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности БНЧС как в состоянии покоя, так и при движении (сгибания при наклонах вперед, вправо, влево). Значительный обезболивающий эффект проявился на 5-е сут. лечения, при последующей терапии его выраженность увеличивалась. Наряду с купированием боли, наблюдалось и снижение интенсивности корешкового синдрома, увеличение подвижности в поясничном отделе позвоночника. Автором сделан вывод [25]: нимесулид обладает выраженным обезболивающим эффектом, что свидетельствует о противовоспалительной активности препарата, высокой безопасностью (отсутствие изменений в биохимических показателях крови и серьезных НЯ), хорошей переносимостью.

В открытом рандомизированном клиническом исследовании дана оценка скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффекта таблетированного нимесулида и диклофенака при остром подагрическом артрите [25]. В исследование вошли пациенты ($n = 90$) с подагрой, которые были разделены на группы: 1-я группа ($n = 30$; $49,9 \pm 8,1$ лет) принимала *per os* нимесулид по 100 мг 2 р/сут, 2-я ($n = 30$; $48,8 \pm 11,4$ лет) – *per os* диклофенак натрия по 75 мг 2 р/сут. Длительность каждого препарата составляла 7 дней. Результаты: 7-дневный прием НПВП купировал приступ артрита у 73% больных 1-й группы, у 13% 2-й группы. На фоне приема нимесулида отмечена хорошая переносимость, отсутствие НЯ со стороны ЖКТ. Авторами [25] показано заметное преимущество нимесулида перед диклофенаком натрия при лечении подагрического артрита.

В ряде статей описываются клинические случаи, демонстрирующие эффективность нимесулида при отсутствии НЯ. Так, в одной из статей показана высокая клиническая эффективность нимесулида в комплексной терапии пациента 27 лет с болями в шее и головной болью напряжения умеренной интенсивности (5 баллов по ВАШ) [26]. Уже через 10 дней лечения нимесулидом отмечается снижение болевого синдрома на 50%, повышение функциональной активности, через 2 мес. боль полностью регрессировала, повысились повседневная активность и качество жизни. Наблюдение за пациентом в течение 6 мес. показало устойчивость достигнутых терапевтических результатов.

В других исследованиях описаны клинические случаи наблюдения за пациентами с БНЧС [27, 28]. На фоне фармакотерапии нимесулидом (100 мг 2 р/сут в течение 10 дней) наблюдалось быстрое облегчение болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника: к 10-му дню терапии пациентка 34 лет сообщила о значимом снижении болевого синдрома, через 1,5 мес. лечения боль регрессировала, нормализовалась повседневная активность. Наблюдение за пациенткой в течение 6 мес. показало устойчивость достигнутого терапевтического эффекта [27]. На фоне острого эпизода БНЧС 46-летнему пациенту с интенсивной болью (6 баллов по ВАШ) был назначен внутримышечно декскетопрофен (2 мл/50 мг) в течение 2 дней с последующим переходом на нимесулид (100 мг 2 р/д) течение 7 дней в комбинации с омепразолом (20 мг/сут) [28]. На фоне терапии интенсивность боли снизилась на 67% от первоначального уровня, НЯ не зарегистрированы.

КОМБИНИРОВАННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ И ТОПИЧЕСКОЙ ФОРМ НПВП

НПВП обычно назначаются либо локально (топические формы) на первом этапе, либо перорально на втором этапе, если эффект от местного облегчения боли при применении НПВП не был достигнут. Совместное применение разных форм с одной и той же молекулой НПВП позволит усилить и пролонгировать противовоспалительный и обезболивающий эффект, снизить дозировку перорального препарата и тем самым уменьшить риски развития НЯ.

Более четверти пациентов используют местные НПВП в сочетании с пероральными неопиоидными анальгетиками, такими как парацетамол, для купирования боли при ОА. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование по оценке эффективности одновременного применения парацетамола и топического НПВП (пластырь с кетопрофеном) у пациентов ($n = 43$) с ОА коленного сустава [29]. Длительность наблюдения составила 4 нед. В исследовании было показано, что комбинация перорального приема парацетамола и топического кетопрофена статистически значимо уменьшает боль ($p = 0,03$), улучшает показатели оценки по шкале общей оценки врачом ($p = 0,01$) в сравнении с группой пациентов, принимавших только парацетамол.

В другом исследовании оценивали эффективность сочетанного применения таблетированного Кеторола

(30 мг/сут) и топического Кеторол-геля (4 раза в день) в терапии пациентов ($n = 60$) с посттравматическим повреждением (ушиб) коленного сустава и пациентов ($n = 60$) с ОА коленного сустава [30]. Длительность терапии составила 7 дней. Каждая из групп была дополнительно рандомизирована на 2 подгруппы: 1-я включала монотерапию (таблетки Кеторол), 2-я – комплексную терапию (Кеторол таблетки + Кеторол-гель). С 3-х сут. в подгруппах с комплексной терапией болевой синдром был менее выражен, отмечено уменьшение местного воспалительного процесса, нежели в группах, где была только монотерапия. Выраженность болевого синдрома у пациентов групп (посттравматическая, ОА) с комплексной терапией уменьшилась на 77 и 75% соответственно. В данном исследовании продемонстрировано, что эффективность действия НПВП возрастает, если использовать сочетание пероральной формы с его местным применением.

В сравнительном исследовании у пациентов ($n = 63$; средний возраст $54,7 \pm 14,0$ лет) с ОА коленного сустава изучали концентрацию нимесулида в синовиальной жидкости и плазме крови при использовании разных форм: топической (нанесение нимесулида геля над областью коленного сустава 3 р/сут) и пероральной (нимесулид 100 мг 2 р/сут) [9]. В ходе исследования получено: при пероральном применении в сравнении с локальным концентрация нимесулида в плазме была увеличена в 300 раз ($3\,631,9$ нг/мл), в синовиальной жидкости – в 100 раз ($2\,080,7$ нг/мл). Данное исследование продемонстрировало, что нимесулид гель, трансдермально проникая в синовиальную жидкость, синовию и периартикулярные мягкие ткани, проявляет клиническую эффективность, воздействие на болевой синдром, тугоподвижность суставов. При местном нанесении нимесулид геля НЯ появляются гораздо реже, чем при пероральном применении.

Поведено исследование по сравнению клинической эффективности (скорость наступления и продолжительность анальгетического эффекта) двух локальных форм НПВП – нимесулида геля ($n = 30$; средний возраст $59,1 \pm 15,3$ лет) и диклофенака у пациентов ($n = 30$; средний возраст $46,5 \pm 15,1$ лет) с ревматоидным артритом (РА) [31]. В ходе исследования было получено: в группе пациентов, использовавших нимесулид гель, число пациентов с позитивными результатами было несколько больше, чем в группе «диклофенак». Во время проведения исследования в обеих группах большее число пациентов принимало пероральные НПВП. Часть пациентов группы «нимесулид гель» снизили дозу перорального приема нимесулида на 100 мг. Таким образом, данное исследование подтверждает: 1) возможность усиления лечебного эффекта комплексной терапии заболеваний суставов при добавлении к пероральным формам НПВП локальных (гелевые); 2) по анальгетическому эффекту нимесулид-гель не уступает «классическому» НПВП диклофенаку. Автором сделан вывод [31]: нимесулид гель может использоваться в качестве аддитивного средства для усиления противовоспалительного и противоболевого действия у больных РА, что позволяет снизить дозу НПВП при системном приеме.

Применение нимесулида в таблетированной лекарственной форме в комбинации с топической формой «гель для наружного применения» позволяет достичь большего эффекта, не ухудшая переносимость терапии, что особенно актуально для коморбидных пациентов [32]. Нимесулид обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, высокой скоростью развития обезболивающего эффекта и хорошей переносимостью, в т. ч. у больных с НПВП-гастропатией, метаболическим синдромом, АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое биохимическое и клеточное действие нимесулида, наряду с его фармакокинетическими свойствами (быстрое всасывание, короткий период полувыведения из плазмы крови), лежит в основе его противовоспалительного действия, обладающего низким уровнем НЯ в сравнении с другими НПВП. Нимесулид продемонстрировал хорошую переносимость при наличии патологии ЖКТ, АГ, сахарного диабета и ожирения. В ряде клинических наблюдений продемонстрирован обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида при разных нозологических формах: остеоартрит, боль в нижней части спины, боли в шее, головные боли напряжения. Быстрое наступление обезболивающего эффекта нимесулида является оптимальным соотношением «польза – риск».

Важным обстоятельством безопасности нимесулида является тот факт, что у лиц пожилого возраста фармакокинетический профиль нимесулида не изменяется при назначении как однократных, так и многократных (повторных) доз. Скорость элиминации нимесулида не зависит от возраста и пола пациента. При повторном применении нимесулида кумулятивного эффекта не наблюдается.

Местные формы НПВП могут использоваться и в комбинации с системными НПВП для повышения

эффективности анальгетической терапии. Возможность совместного применения комбинированной терапии разных форм нимесулида (таблетированная, топическая), содержащего одну молекулу, имеет ряд преимуществ: меньше рисков НЯ, предсказуемый результат по проявлению обезболивающего и противовоспалительного эффекта. Например, лекарственный препарат Найз® – нимесулид производства компании Dr. Reddy's Laboratories, выпускается в форме таблеток 100 мг и наружной формы Найз гель, Найз Активгель.

Использование одной молекулы НПВП как в начале терапии, так и для продолжения лечения оказывает одновременно и системное, и локальное действие: накопление относительно низкой концентрации нимесулида в плазме крови и высокой в синовиальной жидкости.

Таким образом, можно выделить следующие преимущества применения пероральной и локальной форм одного и того же НПВП: 1) использование одного и того же действующего вещества НПВП в виде пероральной и топической формы обеспечивает кумулятивный эффект фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата, приводит к более выраженному терапевтическому воздействию; 2) применение одного действующего вещества НПВП в двух разных лекарственных формах позволяет упростить схему лечения (соблюдать режим лечения), терапевтический мониторинг; 3) применение двух разных НПВП повышает риск лекарственных взаимодействий, приводит к усилению аддитивного эффекта, тогда как применение одного действующего вещества НПВП в двух разных формах поможет избежать такого риска, обеспечивая более безопасный терапевтический подход.

Поступила / Received 17.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2025
Принята в печать / Accepted 13.02.2025

Список литературы / References

- Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Ачкасов ЕЕ, Баранцевич ЕР, Барулин АЕ, Бахтадзе МА и др. *Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины: клинические рекомендации*. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778_1.
- Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;22(4):365–375. <https://doi.org/10.1002/pds.3385>.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- Bruyere O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1–29. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536>.
- Karatyev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1–29. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536>.
- Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(7):40–46. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-7-40-46>.
- Максимов МЛ. Возможности снижения риска желудочно-кишечных осложнений при лечении современными нестероидными противовоспалительными препаратами. *РМЖ*. 2016;24(24):1643–1649. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xrmavb>.
- Максимов МЛ. Modalities for risk reduction of gastrointestinal complications in the course of the treatment with modern non-steroidal anti-inflammatory drugs. *RMJ*. 2016;24(24):1643–1649. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xrmavb>.
- Цурко ВВ, Шавловская ОА, Фокина НМ. НПВП – что изменилось за последние 10 лет? *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014;22(27):1980–1985. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/NPVP_что_изменилось_за_последние_10_лет/.
- Tsurko BB, Shavlovskaya OA, Fokina NM. NSAIDs – what has changed in the last 10 years? *RMJ. Medical Review*. 2014;22(27):1980–1985. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/NPVP_что_изменилось_за_последние_10_лет/.
- Erdogan F, Ergün H, Gökay NS, Gulmez SE, Bolay B, Tulunay FC. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(6):270–275. <https://doi.org/10.5414/cpp44270>.
- Гриднева ГИ. Пациент-ориентированная терапия нимесулидом: безопасность и оптимальная лекарственная форма. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(13):30–34. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-13-30-34>.

- Gridneva GI. Patient-oriented therapy with nimesulide: safety and optimal dosage form. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(13):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-13-30-34>.
11. Шавловская ОА. Эффективность и безопасность синтетического селективного ингибитора циклооксигеназы-2 в лечении острой и хронической боли. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;11(1):19–23. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/Effektivnosty_i_bezopasnosty_sinteticheskogo_selektivnogo_ingibitora_ciklooksigenazy-2_v_lechenii_ostroy_i_hronicheskoy_boli.
 12. Shavlovskaya OA. Efficacy and safety of synthetic selective COX-2 inhibitor in the acute and chronic pain treatment. *RMJ. Medical Review*. 2019;11(1):19–23. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/nevrologiya/Effektivnosty_i_bezopasnosty_sinteticheskogo_selektivnogo_ingibitora_ciklooksigenazy-2_v_lechenii_ostroy_i_hronicheskoy_boli.
 13. Старчина ЮА, Косивцова ОВ, Соколов ЕА. Хроническая неспецифическая боль в спине. *Поведенческая неврология*. 2024;(1):15–21. https://doi.org/10.46393/27129675_2024_1_15.
 14. Starchina YuA, Kosivtsova OV, Sokolov EA. Chronic nonspecific back pain. *Behavioral Neurology*. 2024;(1):15–21. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27129675_2024_1_15.
 15. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyere O, Rannou F et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs & Aging*. 2019;36(Suppl. 1):S15–S24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.
 16. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(13):7563–7568. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7563>.
 17. Rainsford KD, Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1161–1170. <https://doi.org/10.1185/030079906X104849>.
 18. Bennet A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp Opin Pharmacother*. 2000;1(2):277–286. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.2.277>.
 19. Tassorelli C, Greco R, Sandrini G, Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs*. 2003;63(Suppl. 1):9–22. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363001-00003>.
 20. Торшин ИЮ, Громова ОА, Гришина ТР, Семенов ВА. Положительные и отрицательные эффекты применения трансдермальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Хемореактомный анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):123–129. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-123-129>.
 21. Torshin IYu, Gromova OA, Grishina TR, Semenov VA. Positive and negative effects of using transdermal nonsteroidal antiinflammatory drugs: chemoreactome analysis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):123–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-123-129>.
 22. Bianchi M, Ferrario P, Balzarini P, Broggin M. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J Int Med Res*. 2006;34(4):348–354. <https://doi.org/10.1177/147323000603400402>.
 23. Sharma N, Khanna K, Kumar N, Karwasra R, Janakiraman AK, Rajagopal MS. Illuminating insights: clinical study harnessing pharmacoscintigraphy for permeation study of radiolabeled nimesulide topical formulation in healthy human volunteers. *Assay Drug Dev Technol*. 2023;21(7):325–330. <https://doi.org/10.1089/adt.2023.053>.
 24. Bevilacqua M, Devogelaer J-P, Righini V, Famaey J-P, Manicourt D-H. Effect of nimesulide on the serum levels of hyaluronan and stromelysin-1 in patients with osteoarthritis: a pilot study. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004;144(58):13–19. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2004.013_c.x.
 25. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*. 2007;61(8):1270–1277. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x>.
 26. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloproteinase synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs*. 1993;46(Suppl. 1):34–39. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00008>.
 27. Шихкеримов РК. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):28–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165128-32>.
 28. Shikhkerimov RK. The use of nimesulide in patients with lumbar pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165128-32>.
 29. Кудяева ФМ, Барскова ВГ, Насонова ВА. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):55–59. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/987>.
 30. Kudaeva FM, Barskova VG, Nasonova VA. Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):55–59. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/987>.
 31. Головачева ВА, Головачева АА. Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):76–84. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-76-84>.
 32. Golovacheva VA, Golovacheva AA. Chronic neck pain and combined tension headache: a unified effective treatment approach. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-76-84>.
 33. Головачева ВА, Головачева АА. Эффективный комплексный подход к ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины и болями других локализаций. *Медицинский совет*. 2024;18(3):108–116. <https://doi.org/10.21518/ms2024-139>.
 34. Golovacheva VA, Golovacheva AA. An effective complex approach to the management of patients with chronic musculoskeletal low back pain and pains in other body sites. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-139>.
 35. Шавловская ОА, Романов ИД, Бокова ИА. Преимущество ингибитор циклооксигеназы 2 в терапии болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(45):44–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-45-44-48>.
 36. Shavlovskaya OA, Romanov ID, Bokova IA. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor in pain syndrome therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(45):44–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-45-44-48>.
 37. Bell J, Sethi V, Siddiqui K, Conaghan PG. Combination of oral paracetamol and topical NSAIDs for osteoarthritis pain: a systematic scoping review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl. 2):1875. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.7257>.
 38. Пастернак ВД, Солоницын ЕА, Боровой ИС, Герусов МА. Комбинированное применение местной и пероральной формы кеторола в комплексном лечении болевого синдрома травматического и дегенеративно-воспалительного генеза. *Травма*. 2014;15(1):18–21. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38199>.
 39. Pasternak DV, Solonitsyn YeA, Borovoy IS, Gerasov MA. Combined use of topical and oral form of ketorol in complex treatment of pain syndrome of traumatic and degenerative inflammatory origin. *Trauma*. 2014;15(1):18–21. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38199>.
 40. Балабанова РМ, Федина ТП, Запругаева МЕ, Пушкова ОВ. Эффективность геля Найз (нимесулид) в качестве аддитивной терапии у больных ревматоидным артритом. *РМЖ*. 2008;16(10):684–686. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnosty_gelya_Nayz_nimesulid_v_kachestve_additivnoy_terapii_u_bolnyh_revmatoidnym_artritom.
 41. Balabanova RM, Fedina TP, Zapryagaeva ME, Pushkova OV. The effectiveness of Nise gel (nimesulide) as an additive therapy in patients with rheumatoid arthritis. *RMJ*. 2008;16(10):684–686. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnosty_gelya_Nayz_nimesulid_v_kachestve_additivnoy_terapii_u_bolnyh_revmatoidnym_artritom.
 42. Чисасова НВ, Лила АМ. Современные подходы к лечению острых и хронических болей у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: фокус на безопасность фармакотерапии. *РМЖ*. 2020;9(9):65–70. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennyye_podhody_k_lecheniyu_ostryh_i_hronicheskikh_boley_u_pacientov_s_zabolevaniyami_oporno-dvigatel'nogo_apparata_fokus_na_bezopasnosty_farmakoterapii.
 43. Chichasova NV, Lila AM. Modern methods to the treatment of acute and chronic pain in patients with musculoskeletal disorders: the focus on the pharmacotherapy safety. *RMJ*. 2020;9(9):65–70. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennyye_podhody_k_lecheniyu_ostryh_i_hronicheskikh_boley_u_pacientov_s_zabolevaniyami_oporno-dvigatel'nogo_apparata_fokus_na_bezopasnosty_farmakoterapii.

Информация об авторе:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры восстановительной медицины и медицинской реабилитации, Международный университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурманский переулок, д. 8/2; shavlovskaya@1msmu.ru

Information about author:

Olga A. Shavlovskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Restorative Medicine and Medical Rehabilitation, International University of Restorative Medicine; 18, Bldg. 2, Furmannyy Lane, Moscow, 105062, Russia; shavlovskaya@1msmu.ru

«У меня кружится голова»: как помочь пациенту с головокружением эффективно и быстро

Д.Х. Хайбуллина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Ю.Н. Максимов, <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

Ф.И. Девликамова, <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>, fdevlikamova@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью к врачам разных специальностей является нарушение функции равновесия, описываемое пациентами как головокружение. При кажущейся простоте и однозначности жалобы выясняется, что под этим термином пациенты имеют в виду совершенно другие состояния: неустойчивость, шаткость при ходьбе, покачивания, дурноту, предобморочное состояние, «туман в голове», нарушение координации и т. п. Зачастую пациент не только затрудняется самостоятельно описать свои ощущения, но и одновременно перечисляет несколько дескрипторов. Конкретизировать жалобы пациента не всегда представляется возможным, что затрудняет диагностику головокружения и установление этиологического фактора. В связи с вышеперечисленным в настоящее время в диагностике головокружений используется алгоритм, включающий оценку вестибулярного синдрома по характеру течения (острый, эпизодический, хронический), выявление провоцирующих факторов (триггеров), сопутствующей симптоматики, дополняющийся физикальным исследованием, а в случае необходимости – параклиническими методами. В лечении головокружений приоритетное место занимает быстрое и эффективное его купирование. С этой целью используются препараты – вестибулярные супрессанты. Учитывая высокую распространенность коморбидных состояний, требующих одновременного приема нескольких препаратов, преимущественно обладают комбинированные лекарственные средства. Высокую эффективность и безопасность в качестве симптоматической терапии головокружения различного генеза продемонстрировала комбинация препаратов циннаризин и дименгидринат. Сочетание медикаментозной терапии с методами вестибулярной реабилитации позволяет добиться лучших результатов и более длительной ремиссии даже при хронических вариантах головокружения.

Ключевые слова: головокружение, нарушение равновесия, вестибулярная реабилитация, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, симптоматическое лечение, комбинированный препарат дименгидрината с циннаризином

Для цитирования: Хайбуллина ДХ, Максимов ЮН, Девликамова ФИ. «У меня кружится голова»: как помочь пациенту с головокружением эффективно и быстро. *Медицинский совет*. 2025;19(5):24–29. <https://doi.org/10.21518/ms2025-154>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

“I’m dizzy”: How to help a patient with dizziness effectively and quickly

Dina Kh. Khaibullina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Yuriy N. Maksimov, <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>, yuri_maximov@mail.ru

Farida I. Devlikamova, <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>, fdevlikamova@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

One of the most common reasons for seeking medical help from doctors of various specialties is a disturbance of balance function, described by patients as dizziness. Despite the apparent simplicity and unambiguity of the complaint, it turns out that under this term patients mean completely different conditions: instability, unsteadiness when walking, swaying, nausea, pre-fainting condition, “fog in the head”, impaired coordination, etc. Often, the patient not only finds it difficult to independently describe his feelings, but also simultaneously lists several descriptors. It is not always possible to specify the patient’s desires, which complicates the diagnosis of dizziness and the establishment of the etiological factor. In connection with the above, an algorithm is currently used in the diagnosis of dizziness, which includes an assessment of the vestibular syndrome by the nature of the course (acute, episodic, chronic), identification of provoking factors (triggers), concomitant symptoms, supplemented by a physical examination, and, if necessary, paraclinical methods. In the treatment of dizziness, priority is given to its rapid and effective relief. For this purpose, drugs are used – vestibular suppressants. Given the high prevalence of comorbid conditions requiring the simultaneous use of several drugs, combination drugs have an advantage. A combination of cinnarizine and dimenhydrinate has demonstrated high efficiency and safety as a symptomatic therapy for dizziness of various origins. The combination of drug therapy with vestibular rehabilitation methods allows achieving better results and longer remission even in chronic cases of dizziness.

Keywords: dizziness, balance disorder, vestibular rehabilitation, benign paroxysmal positional vertigo, symptomatic treatment, combination drug of dimenhydrinate with cinnarizine

For citation: Khaibullina DKh, Maksimov YuN, Devlikamova FI. "I'm dizzy": How to help a patient with dizziness effectively and quickly. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-154>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью к врачам общей практики, неврологам, кардиологам, оториноларингологам, гериатрам и еще целому ряду специалистов является нарушение функции равновесия. Переживаемые субъективные ощущения чаще описываются пациентами как головокружение [1–5]. При кажущейся простоте и однозначности жалобы при активном опросе может выясниться, что под этим термином скрываются совершенно другие состояния: неустойчивость, шаткость при ходьбе, покачивания, дурнота, предобморочное состояние, «туман в голове», нарушение координации и т. п. При этом пациент нередко затрудняется самостоятельно описать свои ощущения и врачу приходится прикладывать немало усилий для конкретизации жалоб [6]. Такая неопределенность при изложении жалоб уже на этом этапе определяет сложность диагностики.

Равновесие тела – это устойчивость тела в пространстве в вертикальном положении при выполнении различных статических и динамических задач. Функцию равновесия обеспечивает согласованная деятельность различных сенсорных систем: вестибулярной, проприоцептивной, зрительной, а также мозжечка [7]. Головокружение – иллюзорное ощущение движения предметов или собственного тела в пространстве [8]. Таким образом, при описании субъективных ощущений пациента корректным является использование термина «головокружение». Симптом головокружения как составная часть клинической картины описан у более чем 80 различных нозологий [9].

В клинической практике жалобы на головокружение составляют до 30% обращений, при этом у 10% пациентов головокружение носит хронический характер [10, 11]. Результаты популяционного исследования, проведенного немецкими учеными, показали, что эпизоды головокружения в течение жизни испытывали 7,4% взрослого населения [11, 12]. Ежегодно страдают головокружением 15–20% взрослых [13–15]. С увеличением возраста распространенность головокружения также возрастает, достигая 30–48% в категории лиц 60 лет и старше [9, 11, 12, 16–19]. У пожилых пациентов головокружение является фактором, увеличивающим риск возможных падений и травматизации, приводящим к снижению качества и продолжительности жизни [17, 20]. В возрастной категории 65 лет и старше у 30% происходят однократные падения в течение года, а у половины из них – многократные (более одного за год) [21, 22]. У пациентов, пролежавших на земле после падения более 6 ч, значительно возрастает летальность в последующие полгода [9].

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ГОЛОВОКРУЖЕНИЙ

Сложность диагностики головокружений обусловлена неопределенностью жалоб, предъявляемых пациентом, о чем уже говорилось выше, и разнообразием причин [23–32]. В США в период 1993–2005 гг. было проведено кросс-секционное исследование по выявлению причин развития головокружения у пациентов в возрасте 16 лет и старше, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью. Всего было отобрано 9 472 пациента с головокружением, из которых у 32,9% в качестве причины указывалась патология вестибулярного аппарата, у 21,1% – сердечно-сосудистой системы, у 11,5% – органов дыхания, у 11,2% – нервной системы (включая 4% цереброваскулярные), у 11,0% – метаболические нарушения, у 10,6% – травмы/отравления, у 7,2% – расстройства психики, у 7,0% – патология желудочно-кишечного тракта, у 5,1% – заболевания мочеполовой системы, у 2,9% – инфекционные болезни. Почти в половине случаев (49,2%) был выставлен клинический, а в 22,1% – только симптоматический диагноз. Состояния, представляющие опасность для жизни, были диагностированы у 15%, в основном среди лиц старше 50 лет (20,9% по сравнению с 9,3% у лиц моложе 50 лет; $p < 0,001$). На первичную диагностику причин головокружения затрачивалось больше времени: в среднем 4 ч по сравнению с 3,4 ч для других случаев. Госпитализация пациентов с головокружением также проводилась чаще: в 18,8% по сравнению с 14,8% для других случаев. Авторы делают вывод, что в большинстве случаев обращения за медицинской помощью не связаны с вестибулярным расстройством, а вызываются другими причинами, включая потенциально опасные для жизни состояния. Диагностика головокружений требует использования больших ресурсов, при этом причину у многих пациентов выявить не удастся [33]. Результаты другого наблюдательного исследования, проведенного с участием 4 294 пациентов, также подтвердили, что в 21% случаев определить точную причину головокружения невозможно [34].

Традиционно головокружение подразделяется на системное (вестибулярное) и несистемное. Системное головокружение возникает при патологии периферического отдела вестибулярного анализатора и характеризуется иллюзией направленного вращательного движения человека или окружающей среды. Данный тип головокружения наблюдается при доброкачественном переходящем позиционном головокружении (ДППГ), вестибулярной мигрени, болезни Меньера, вестибулярном нейроните, вестибулярной пароксизмии, а также при остром нарушении мозгового кровообращения. Несистемное головокружение

возникает вне связи с вестибулярным аппаратом и проявляется иллюзией движения, не имеющей определенной направленности. В условиях поликлинического приема периферический и центральный варианты головокружения выявляются в равных пропорциях, среди стационарных пациентов – в 35 и 65% соответственно [9].

Длительное время одной из главных задач диагностики было определение системности головокружения. Однако данный подход не способствовал снижению количества диагностических ошибок [27]. В связи с этим Общество Барани в 2015 г. предложило изменить диагностический алгоритм. Новый алгоритм включал оценку вестибулярного синдрома по характеру течения (острый, эпизодический, хронический), выявление провоцирующих факторов (триггеров), сопутствующей симптоматики и дополнялся физикальным исследованием, а в случае необходимости – параклиническими методами [35]. Оба описанных алгоритма призваны после исключения потенциально опасных состояний способствовать постановке нозологического диагноза. В МКБ-10 головокружения кодируются в рубриках H81 (нарушения вестибулярной функции) и R42 (головокружение и нарушение устойчивости). Рубрика H81 включает следующие подрубрики: болезнь Меньера (H81.0); доброкачественное пароксизмальное головокружение (H81.1); вестибулярный нейронит (H81.2); другие периферические головокружения (H81.3); головокружение центрального происхождения (H81.4); другие нарушения вестибулярной функции (H81.8); нарушение вестибулярной функции неуточненное (H81.9).

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ГОЛОВОКРУЖЕНИЙ

Лечение должно включать терапию основного заболевания с учетом его патогенеза. Однако, как уже было сказано выше, выявить причину головокружения удается далеко не во всех случаях. В этих условиях симптоматическое лечение головокружения с целью купирования или снижения его интенсивности становится приоритетной задачей. С этой целью используются различные группы препаратов, относящиеся к вестибулярным супрессантам: антигистаминные, противорвотные препараты, холиноблокаторы, бензодиазепины [34, 36–38].

Дименгидринат и циннаризин оказывают действие как на периферические, так и на центральные механизмы головокружения [39–41]. Дименгидринат, впервые упомянутый в научной литературе в 1949 г. и запатентованный в 1950 г., первоначально изучался как антигистаминное средство для лечения крапивницы. Его эффективность в борьбе с укачиванием была выявлена случайно, что в дальнейшем определило его применение для предотвращения тошноты, рвоты и головокружения, вызываемых морской болезнью. Активным компонентом дименгидрината является дифенгидрамин, обладающий угнетающим воздействием на центральную нервную систему (благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер), а также антихолинергическим, противорвотным, антигистаминным (блокатор H1-рецепторов) и местным анестезирующим свойствами (блокирует транспорт ионов натрия). Предполагается, что антихолинергическое

действие дименгидрината приводит к снижению вестибулярной стимуляции, возникающей при укачивании или головокружении, в малых дозах воздействуя на отолиты, а в высоких – на полукружные каналы. Дименгидринат начинает действовать уже через 20–30 мин после приема, сохраняя эффективность в течение 4–6 ч.

Циннаризин является селективным блокатором «медленных» кальциевых каналов. Он ограничивает приток ионов кальция в клетки и уменьшает содержание кальция в депо клеточной мембраны. Также способствует снижению тонуса гладкомышечных волокон артериол, усиливает сосудорасширяющий эффект углекислого газа. Обладает вазодилатирующими свойствами, особенно в отношении сосудов мозга, при этом существенно не влияет на общее артериальное давление. Проявляет небольшую антигистаминную активность, снижает восприимчивость вестибулярного аппарата и уменьшает тонус симпатической нервной системы. Увеличивает эластичность мембран эритроцитов, улучшает их способность к деформации и снижает вязкость крови. После перорального приема максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1–3 ч. Период полувыведения составляет 4 ч.

Применение дименгидрината (40,0 мг) и циннаризина (20,0 мг), которые дополняют действие друг друга, показано при вестибулопатиях различного генеза с 18-летнего возраста, по 1 таблетке (фиксированная доза) 3 раза в сутки длительностью до 4 нед., эта комбинация демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость [42–46].

Противопоказаниями к назначению является беременность, судорожный синдром, заболевания предстательной железы и уретры с задержкой мочеиспускания, закрытоугольная глаукома.

Важное место в комплексном лечении головокружений занимает вестибулярная реабилитация, которая включает в себя выполнение определенных упражнений, направленных на стимуляцию или развитие компенсаторных механизмов [1]. Считается, что вестибулярная реабилитация является наиболее эффективным направлением лечения пациентов с различными типами головокружений [17, 25, 26] и начинается сразу после прекращения рвоты (чаще всего на 3–5-й дни с момента возникновения головокружения). Как правило, комплекс упражнений включает тренировку равновесия и ходьбы, а также повороты головы при фиксированном зроре. Раннее начало вестибулярной гимнастики сокращает сроки оказания медицинской помощи, улучшает качество жизни, равновесие и функциональное восстановление [27]. Эффективность ее существенно выше при раннем назначении.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка И. 68 лет обратилась с жалобами на часто возникающие, кратковременные приступы головокружения, сопровождающиеся ощущением дурноты, возникающие при резких поворотах головы, изменении положения тела в кровати. Продолжительность приступа 5–10 с, купируется самостоятельно. Заболела внезапно 7 дней назад.

За медицинской помощью не обращалась. Из хронических заболеваний отмечает гипертоническую болезнь 2-й стадии, медикаментозно контролируемую; атеросклероз брахиоцефальных артерий. Аллергологический анамнез без особенностей. Данные объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное; соматический статус не изменен; функция ходьбы не нарушена; кожные покровы физиологической окраски; неврологический статус; черепные нервы без патологии; в позе Ромберга покачивание. Координаторные пробы выполняет уверенно. Сухожильные рефлексы симметричные, оживлены. При проведении теста Дикса – Халлпайка в момент поворота головы вправо у пациентки через 5 с возник нистагм влево с ротаторным компонентом, сменившийся затем клоническими движениями глаз вправо. Одновременно с этим пациентка сообщила о возникшем головокружении и ощущении дурноты. Мышечная сила не изменена. Поверхностная и глубокая чувствительность не изменены. Менингеальные знаки отрицательные. Тазовых нарушений нет. По результатам клинического исследования был выставлен основной диагноз «Доброкачественное переходящее позиционное головокружение в правом заднем полукружном канале (H81.1)». Сопутствующий диагноз «Гипертоническая болезнь 2-й степени (I11.90). Атеросклероз БЦА (I67.2)». С терапевтической целью был проведен маневр Эпли и назначен дименгидринат и циннаризин по 1 таблетке (фиксированная доза) 3 раза в день в течение 14 дней с последующим контролем. Рекомендовано исключить психоэмоциональные перегрузки, повороты головы, резкие перемены положения тела. Через 14 дней во время контрольного визита пациентка сообщила о полном исчезновении приступов головокружения, при этом отметив, что продолжает испытывать редкие ощущения дурноты продолжительностью 1–3 с, проходящие самостоятельно. В целом результат лечения был ей оценен как «хороший». Повторное проведение теста Дикса – Халлпайка дало отрицательный результат. С учетом сохраняющихся редких ощущений дурноты было рекомендовано продолжить лечение препаратами дименгидринат и циннаризин до 4 нед., а также назначена вестибулярная реабилитация. При повторном осмотре еще через 2 нед. пациентка отметила, что эпизоды головокружения и дурноты купировались полностью. Рекомендовано продолжить вестибулярную гимнастику.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует применение препаратов дименгидринат и циннаризин в лечении пациентки с ДППГ. Эффективность и безопасность комбинации 20,0 мг циннаризина и 40,0 мг дименгидрината подтверждены рядом клинических исследований, изучавших лечение пациентов с различными типами головокружения, а также результатами нескольких мета-анализов [39, 42, 45, 47–52]. Кроме того, в ряде исследований не только оценивалась способность препарата уменьшать выраженность симптомов головокружения и сопутствующих симптомов, но и проводилась оценка

удовлетворенности пациента лечением и частоты возникновения побочных эффектов. В работе A.W. Scholtz комбинация циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг была назначена 1 275 пациентам с головокружением, период наблюдения составил 6 нед. К моменту окончания исследования 95% пациентов оценили общую клиническую эффективность препарата как «значительно улучшающую» и «очень высокую», одновременно отметив заметное снижение выраженности сопутствующей симптоматики (шум в ушах, тошнота, рвота); частота побочных реакций составила менее 4% [39]. В ряде рандомизированных двойных слепых клинических исследований проводилась оценка эффективности и безопасности комбинации циннаризина и дименгидрината в сравнении с применением его компонентов изолированно или с некоторыми другими вестибулярными супрессантами [42, 45]. Было показано, что комбинация циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг действует значительно эффективнее по сравнению с моноприменением его компонентов. В исследованиях A.W. Scholtz [42, 53] проводилось сравнение эффективности применения бетагистина и комбинации циннаризина 20 мг/дименгидрината 40 мг у пациентов с периферическим вестибулярным головокружением. Авторами был сделан вывод, что комбинация дименгидрината и циннаризина не только уступает по эффективности бетагистину, но и показывает лучшие результаты в терапии пациентов с периферическим вестибулярным головокружением различного генеза, что объясняется синергическим действием циннаризина и дименгидрината.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика головокружения остается сложной задачей для врачей разных специальностей. Своевременное выявление сопутствующей патологии (полиневропатии, патология сердечно-сосудистой системы, тревожные расстройства, депрессия и т. д.) у пациентов с головокружением имеет большое значение, т. к. их эффективное лечение может способствовать купированию или уменьшению выраженности тягостных ощущений. Однако далеко не во всех случаях удастся установить этиологический фактор и, соответственно, подобрать этиотропную терапию. Учитывая данный факт, подход к терапии головокружений базируется на принципе скорейшего купирования симптома. При наличии у пациентов ряда коморбидных состояний, требующих одновременного приема нескольких препаратов, преимущественно обладают комбинированные лекарственные средства. Высокую эффективность и безопасность в качестве симптоматической терапии головокружения различного генеза продемонстрировали низкие дозы в комбинации препаратов циннаризин 20 мг и дименгидринат 40 мг. Сочетание медикаментозной терапии с методами вестибулярной реабилитации позволяет добиться лучших результатов и более длительной ремиссии даже при хронических вариантах головокружения. 

Поступила / Received 17.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2025
Принята в печать / Accepted 09.04.2025

Список литературы / References

- Brandt T, Dieterich M, Strupp M. *Vertigo and Dizziness – Common Complaints*. 2nd ed. London: Springer; 2013. 148 p. <https://doi.org/10.1007/b138527>.
- Walther LE. Current diagnostic procedures for diagnosing vertigo and dizziness. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017;16:Doc02. <https://doi.org/10.3205/cto000141>.
- Handschu R, Täuber A, Schuh A. Chronic vertigo. *MMW Fortschr Med*. 2019;161(11):45–52. <https://doi.org/10.1007/s15006-019-0020-z>.
- Walther LE, Blödw A. Current aspects of vertigo and dizziness in advanced age. *HNO*. 2020;68(3):191–198. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-00756-5>.
- Brandt T, Strupp M. General vestibular testing. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(2):406–426. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.08.009>.
- Горобець ЕА, Есин РГ, Есин ОР. Вербальное описание головокружения русскоязычными информантами с высоким и низким уровнем алекситимии. *Филология и культура*. 2018;(4):28–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yvkkwd>.
- Gorobets EA, Esin RG, Esin OR. Verbal description of dizziness by Russian-speaking informants with high and low levels of alexithymia. *Philology and Culture*. 2018;(4):28–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yvkkwd>.
- Karatas M. Central vertigo and dizziness: Epidemiology, differential diagnosis, and common causes. *Neurologist*. 2008;14(6):355–364. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31817533a3>.
- Яхно НН. Головокружение. *Большая российская энциклопедия*. 2007. Т. 7. С. 344–345. Режим доступа: <https://old.bigenc.ru/medicine/text/2367463>.
- Дамулин ИВ, Тардов МВ. Падения у пожилых вследствие вестибулярной дисфункции: клинические и патогенетические аспекты. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(2):98–103. <http://doi.org/10.18821/0869-2106-2020-26-2-98-103>.
- Damulin IV, Tardov MV. Falls in the elderly due to vestibular dysfunction: clinical and pathogenetic aspects. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020;26(2):98–103. (In Russ.) <http://doi.org/10.18821/0869-2106-2020-26-2-98-103>.
- Das S, Annam CS, Bakshi SS, Seepana R. Persistent positional perceptual dizziness in clinical practice: a scoping review. *Neurol Sci*. 2023;44(1):129–135. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06353-9>.
- Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2118–2124. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2118>.
- Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol*. 2009;29(5):473–481. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241043>.
- Neuhauser H.K. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67–82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4>.
- Bronstein AM. Vision and vertigo: Some visual aspects of vestibular disorders. *J Neurol*. 2004;251:381–387. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0410-7>.
- Sloan PD. Dizziness in primary care. Results from the national ambulatory medical care survey. *J Fam Pract*. 1989;29(1):33–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2738548>.
- Casani AP, Gufoni M, Capobianco S. Current Insights into Treating Vertigo in Older Adults. *Drugs Aging*. 2021;38(8):655–670. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00877-z>.
- Luxon LM. Evaluation and management of the dizzy patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4 Suppl):iv45–iv52. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055285>.
- Bird JC, Beynon GI, Prevost AT, Baguley DM. An analysis of referral pattern for dizziness in the primary care setting. *Br J Gen Pract*. 1998;48(437):1828–1832. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10198501>.
- Косивцова ОВ, Старчина ЮА, Уртенев КА, Белкина ВВ. Головокружение у пожилых пациентов: обсуждение на примере клинического наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):85–89. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-85-89>.
- Kosivtsova OV, Starchina YuA, Urtenov KA, Belkina VV. Dizziness in elderly patients: discussion based on a clinical observation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):85–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-85-89>.
- Honrubia V, Bell TS, Harris MR, Baloh RW, Fisher LM. Quantitative evaluation of dizziness characteristics and impact on quality of life. *Am J Otol*. 1996;17(4):595–602. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8841705>.
- Parry SW, Steen N, Galloway S, Kenny RA, Bond J. Falls and confidence related quality of life outcome measures in an older British cohort. *Postgrad Med J*. 2001;77(904):103–108. <https://doi.org/10.1136/pmj.77.904.103>.
- Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons. *N Eng J Med*. 2003;348(1):42–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMc020719>.
- Brandt T. *Vertigo. Its Multisensory Syndromes*. London: Springer; 1999. 504 p. Available at: <https://springer.com/gp/book/9783540199342>.
- Замерград МВ, Парфенов ВА, Остроумова ОД, Гусева АЛ, Зайцева ОВ, Сиволуп ЮП и др. Функциональное головокружение: от диагностических критериев к клиническим портретам и терапии. Согласованное мнение экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):4–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-4-13>.
- Zamergrad MV, Parfenov VA, Ostroumova OD, Guseva AL, Zaytseva OV, Sivolap YuP et al. Functional dizziness: from diagnostic criteria to clinical profiles and therapy. Expert consensus. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-4-13>.
- Антоненко ЛМ. Современные аспекты лечения различных видов головокружения. *Медицинский совет*. 2021;(19):91–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-91-98>.
- Antonenko LM. Current aspects of the treatment of different types of vertigo. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(19):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-91-98>.
- Пизова НВ. Возможности использования комбинации «дименгидринат + циннаризин» в терапии головокружений. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):35–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-35-44>.
- Pizova NV. Potential use of dimensionhydrate/cinnarizine combination in the treatment of vertigo. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(21-1):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-35-44>.
- Гусева АЛ. Приступы головокружения: дифференциальная диагностика и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(34):16–21. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-34-16-21>.
- Guseva AL. Vertigo Attacks: Differential Diagnosis and Approaches to Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(34):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-34-16-21>.
- Амелина ИП, Соловьева ЭЮ. Головокружение: новые возможности терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(38):20–25. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-38-20-25>.
- Amelina IP, Solovieva EY. Vertigo: New Possibilities of Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(38):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-38-20-25>.
- Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Хроническое головокружение: современные методы лечения с учетом коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):71–77. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-6-71-77>.
- Zastenskaia EN, Antonenko LM. Chronic dizziness: modern treatment methods taking into account comorbidity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):71–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-6-71-77>.
- Machner B, Choi JH, Neumann A, Trillenber P, Helmchen C. What guides decision-making on intravenous thrombolysis in acute vestibular syndrome and suspected ischemic stroke in the posterior circulation? *J Neurol*. 2021;268(1):249–264. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10134-9>.
- Есин РГ, Хайбуллина ДХ, Есин ОР. Головокружение – эффективный подход к лечению и профилактике. *Медицинский совет*. 2023;17(3):78–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2023-17-3-78-83>.
- Esin RG, Khaibullina DKh, Esin OR. Dizziness: efficient approach to treatment and prevention. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(3):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2023-17-3-78-83>.
- Есин РГ, Хайруллин ИХ, Мухаметова ЭР, Есин ОР. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):28–33. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174128-33>.
- Esin RG, Khaibullin IKh, Mukhametova ER, Esin OR. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(4):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174128-33>.
- Newman-Toker DE, Hsieh YH, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, Butchy GT, Edlow JA. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(7):765–775. <https://doi.org/10.4065/83.7.765>.
- Agus S, Benecke H, Thum C, Strupp M. Clinical and demographic features of vertigo: findings from the REVERT registry. *Front Neurol*. 2013;4:48. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00048>.
- Bisdorff AR, Staab JP, Newman-Toker DE. Overview of the International Classification of Vestibular Disorders. *Neurol Clin*. 2015;33(3):541–550. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.010>.
- Kirtane MV, Bhandari A, Narang P, Santani R. Cinnarizine: A Contemporary Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(2 Suppl):1060–1068. <https://doi.org/10.1007/s12070-017-1120-7>.
- Viola P, Gioacchini FM, Astorina A, Pisani D, Scarpa A, Marciano G et al. The pharmacological treatment of acute vestibular syndrome. *Front Neurol*. 2022;13:999112. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.999112>.
- Иванова ГЕ, Кунельская НЛ, Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА, Гусева АЛ и др. Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (согласованное мнение экспертов). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):114–121. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-114-121>.
- Ivanova GE, Kunelskaya NL, Parfenov VA, Zamergrad MV, Melnikov OA, Guseva AL et al. Vestibular rehabilitation in complex therapy of vestibular vertigo (consensus of experts). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-114-121>.
- Scholtz AW, Ilgner J, Loader B, Pritschow BW, Weisschaer G. Cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo in medical practice. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(9-10):341–347. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0905-5>.

40. Hahn A, Novotný M, Shotekov PM, Cirek Z, Bognar-Steinberg I, Baumann W. Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2011;31:371–383. <https://doi.org/10.2165/11588920-000000000-00000>.
41. Hahn A, Sejna I, Stefflova B, Schwarz M, Baumann W. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders: a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drug Investig.* 2008;28:89–99. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828020-00003>.
42. Pytel J, Nagy G, Toth A, Spellenberg S, Schwarz M, Repassy G. Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study. *Clin Ther.* 2007;29(1):84–98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.01.010>.
43. Scholtz A-W, Steindl R, Burchardi N, Bognar-Steinberg I, Baumann W. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig.* 2012;32(6):387–399. <https://doi.org/10.2165/11632410-000000000-00000>.
44. Novotný M, Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Meniere's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J.* 2002;8(2):115–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14763223>.
45. Cirek Z, Schwarz M, Baumann W, Novotný M. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of otogenic vertigo: a double-blind, randomized clinical study. *Clin Drug Investig.* 2005;25(6):377–389. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.
46. Otto V, Fischer B, Schwarz M, Baumann W, Preibisch-Effenberger R. Treatment of vertebrobasilar insufficiency-associated vertigo with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate. *Int Tinnitus J.* 2008;14(1):57–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18616088>.
47. Schremmer D, Bognar Steinberg I, Baumann W, Pytel J. Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate in Treatment of Vertigo. *Clinical Drug Investigation.* 1999;18(5):355–368. <https://doi.org/10.2165/00044011-199918050-00003>.
48. Hamann KF. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, doubleblind, placebo controlled clinical examinations. *HNO.* 2007;55(4):258–263. <https://doi.org/10.1007/s00106-006-1440-5>.
49. Bognar-Steinberg I, Baumann W, Skurczynski W, Kessler L. Treatment of vestibular vertigo: comparison of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg with the 2.5-fold higher dosed active drugs in monotherapy. *Arch Sensol Neurotol Sci Pract.* 2012;7:1–13. Available at: <https://neurotology.org/archives/662>.
50. Scholtz AW, Schwarz M, Baumann W, Kleinfeldt D, Scholtz HJ. Treatment of vertigo due to acute unilateral vestibular loss with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate: a double-blind, randomized, parallel-group clinical study. *Clin Ther.* 2004;26(6):866–877. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.
51. Ким ОВ, Маджидова ЕН, Носирова ДШ. Оптимизация лечения пациентов с головокружением. *Вестник КазНМУ.* 2015;(2):404–405. Режим доступа: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2015/07/Вестник-КазНМУ-№2-2015.pdf>.
Kim OV, Majidova YoN, Nosirova DSh. Optimizing treatment of patients with vertigo. *Vestnik KazNMU.* 2015;(2):404–405. (In Russ.) Available at: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2015/07/Вестник-КазНМУ-№2-2015.pdf>.
52. Хайдарова ГС, Тошпултов ЮА, Ходжаева ЗХ. Оценка выраженности вегетативных нарушений у пациентов с головокружением. *Авиценна.* 2018;(20): 19–22. Режим доступа: <https://avicenna-idp.ru/wp-content/uploads/v20.pdf>.
Haydarova GS, Toshpulatov YuA, Xodjayeva ZH. Evaluation of vegetative disorders in patients with headbeat. *Avicenna.* 2018;(20):19–22. (In Russ.) Available at: <https://avicenna-idp.ru/wp-content/uploads/v20.pdf>.
53. Scholtz AW, Hahn A, Stefflova B, Medzhidieva D, Ryazantsev SV, Paschinin A, Kunelskaya N et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig.* 2019;39(11):1045–1056. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00858-6>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

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

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

Информация об авторах:

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; dina.khaibullina@mail.ru
Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; yuri_maximov@mail.ru
Девликамова Фарида Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; fdevlikamova@mail.ru

Information about the authors:

Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru
Yuriy N. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; yuri_maximov@mail.ru
Farida I. Devlikamova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; fdevlikamova@mail.ru

Височная эпилепсия и коморбидные тревожные расстройства

М.Ю. Максимова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

А.Д. Шитова, <https://orcid.org/0000-0003-0787-6251>

Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Частота тревожных расстройств у больных фокальной височной эпилепсией (ФВЭ) превышает соответствующий показатель в общей популяции. Исследований, посвященных диагностике и коррекции тревожных расстройств у больных височной эпилепсией, не столь много, и их результаты несколько противоречивы. Препарат для коррекции тревожных расстройств, назначаемый больным эпилепсией, должен обладать высокой эффективностью, благоприятным профилем переносимости и минимальными побочными эффектами. Во многих исследованиях показано, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) играет ключевую роль в регуляции возбудимости нейронов. Снижение ингибирующей ГАМК-ергической передачи в центральной нервной системе имеет решающее значение для развития тревоги. Усиление тормозного действия ГАМК приводит к снижению гиперактивности нейронов, позволяя уменьшить симптомы тревоги. Бензодиазепины являются одними из наиболее эффективных препаратов для лечения тревожных расстройств. Усиление тормозного действия ГАМК приводит к седативному, анксиолитическому и миорелаксирующему эффектам. При длительном использовании бензодиазепинов может развиваться толерантность, требующая коррекции дозы, повышается риск потенциальной зависимости, наблюдаются выраженная седация и когнитивные нарушения. В связи с этим актуальным представляется применение препаратов, точкой приложения которых является рецептор ГАМК, однако с меньшим спектром нежелательных эффектов. Этифоксин – небензодиазепиновый препарат семейства бензоксазинов – обладает анксиолитическим действием за счет двойного механизма действия на ГАМК-А-рецепторы, благодаря чему улучшается ГАМК-ергическая передача импульса. Приводятся два клинических наблюдения мезиального височного склероза (склероза гиппокампа) с развитием тревожных расстройств. Больным, помимо противосудорожной терапии, был назначен этифоксин 50 мг по 1 капсуле 3 раза в день. При повторном обследовании через 21 день общее самочувствие больных улучшилось, отмечен регресс эмоционального напряжения и тревожных расстройств. Учитывая высокую эффективность этифоксина в коррекции тревожных расстройств и благоприятный профиль переносимости, а также такие дополнительные эффекты, как противосудорожный, нейропластический, нейротрофический и нейропротективный, его применение необходимо рекомендовать в комплексном лечении больных височной эпилепсией.

Ключевые слова: височная эпилепсия, мезиальный височный склероз, тревожные нарушения, гамма-аминомасляная кислота, этифоксин

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

Для цитирования: Максимова МЮ, Шитова АД. Височная эпилепсия и коморбидные тревожные расстройства. *Медицинский совет*. 2025;19(5):30–40. <https://doi.org/10.21518/ms2025-175>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Temporal lobe epilepsy and comorbid anxiety disorders

Marina Yu. Maximova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

Anna D. Shitova, <https://orcid.org/0000-0003-0787-6251>

Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

The incidence of anxiety disorders in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) is higher than in the general population. Studies on anxiety disorders and their correction in patients with temporal lobe epilepsy are not so numerous, and their results are somewhat contradictory. A drug for the correction of anxiety disorders prescribed to patients with epilepsy should have a high efficiency, favourable tolerability profile and minimal side effects. Many studies have shown that gamma-aminobutyric acid (GABA) plays a key role in the regulation of neuronal excitability. Decreased inhibitory GABAergic transmission in the central nervous system is crucial for the development of anxiety. Enhancement of the inhibitory action of GABA leads to a decrease in neuronal hyperactivity, allowing the symptoms of anxiety to be reduced. Benzodiazepines are among the most effective drugs for the treatment of anxiety disorders. Enhancement of the inhibitory action of GABA leads to sedative, anxiolytic and myorelaxant effects. Long-term use of benzodiazepines may lead to tolerance requiring dose adjustment, increases the risk of potential dependence, marked sedation and cognitive impairment are observed. In this regard, it seems relevant to use drugs that target the GABA receptor, but with a smaller spectrum of undesirable effects. Etifoxin, a non-benzodiazepine drug of the benzoxazine family, has anxiolytic action due to a dual mechanism of action on GABA-receptors, so that GABA-ergic transmission is improved. Two clinical observations of mesial temporal sclerosis (hippocampal sclerosis) with the development of anxiety disorders are presented. In addition to antiepileptic therapy, the patients were prescribed etifoxine (Strezam) 50 mg 1 capsule 3 times a day.

At the repeated examination after 21 days the general well-being of the patients improved, regression of emotional tension and anxiety disorders was noted. Given the high efficiency of etifoxin in the correction of anxiety disorders and its favorable tolerability profile, as well as additional effects such as anticonvulsant, neuroplastic, neurotrophic and neuroprotective effects, its use should be recommended in the complex treatment of patients with temporal lobe epilepsy.

Keywords: temporal lobe epilepsy, mesial temporal sclerosis, anxiety disorders, gamma-aminobutyric acid, etifoxine

Acknowledgment: the study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology.

For citation: Maximova MYu, Shitova AD. Temporal lobe epilepsy and comorbid anxiety disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):30–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-175>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность эпилепсии колеблется от 0,4 до 1% с вариациями, связанными с особенностями популяционных подгрупп¹ [1, 2]. Наиболее распространенным типом припадков являются фокальные, а наиболее частым типом эпилепсии – фокальная эпилепсия, в первую очередь височной доли [3, 4].

Психическое благополучие представляет одну из основных составляющих качества жизни больных эпилепсией. В последние годы Международная противосудорожная лига предлагает рассматривать проблемы психического здоровья и эпилепсии с позиций глобального биопсихосоциального благополучия [5].

Частота выявляемости психических расстройств (ПР) при эпилепсии варьирует от 20 до 30% [6, 7]. Частота ПР при височной эпилепсии (ВЭ) выше, чем при экстрактемпоральной эпилепсии, идиопатической генерализованной эпилепсии или других хронических заболеваниях [8]. При височной эпилепсии ПР проявляются у 40–80% больных [9, 10]. S. Thome-Souza et al. сообщили о 90%-ной частоте ПР при фокальной эпилепсии по сравнению с 10%-ной частотой при генерализованной эпилепсии [11]. ПР значительно чаще встречаются у больных эпилепсией с дебютом в детском возрасте, составляя до 45% случаев [12]. В детской популяции распространенность ПР при эпилепсии составляет 37% [10].

Спектр ПР у больных эпилепсией достаточно широк. Депрессия является одним из наиболее распространенных ПР у больных эпилепсией всех возрастов, в т. ч. у детей и подростков [13]. По результатам метаанализов и небольших кросс-секционных исследований распространенность депрессии и тревоги у больных эпилепсией составляет около 22–25% [6, 7, 14]. Около 44% детей с ВЭ подвержены риску депрессии, в то время как у 22% диагностируется клиническая депрессия [15, 16]. G.M. Filho et al. в исследовании, проведенном на 170 больных ВЭ, выявили расстройства настроения в 25,8% случаев, а тревожные – в 14,1% [17]. По данным D.H. Ertem et al., тревожные расстройства являются наиболее распространенными (23%), за ними следуют аффективные (17%), психотические (13%) и соматоформные (3%) [18].

Тревога – второе по распространенности ПР у больных молодого возраста с эпилепсией, причем генерализованное тревожное расстройство встречается наиболее

часто. Распространенность тревожных расстройств варьирует в разных исследованиях у детей и подростков, при этом высокий уровень тревоги был зарегистрирован во всех возрастных группах. Непредсказуемость приступов, страх перед повторными приступами и низкий уровень самооценки – все это способствует развитию тревожных расстройств. Почти у трети больных с фокальными припадками страх и предчувствие опасности являются компонентами типичной ауры. Иctalный страх характеризуется крайне выраженным ощущением ужаса и также является манифестацией припадка [16, 19–22]. По данным ряда авторов, частота суицидальных попыток у больных эпилепсией в 4–5 раз выше, чем в общей популяции. При этом у больных височной эпилепсией риск суицидов намного выше по сравнению с другими ее формами [23, 24].

Имеются данные о многочисленных факторах риска, повышающих вероятность тревожных расстройств. Важными психосоциальными факторами риска являются ощущение больными стигматизации, пессимистическая оценка происходящего, слабая социальная поддержка, а также приобретенная с болезнью убежденность в своей беспомощности. Другими факторами риска служат височная эпилепсия, мужской пол, левосторонняя локализация эпилептогенного очага, когнитивные нарушения [25]. Результаты нейровизуализационных исследований показали, что развитие фобической тревоги связано с увеличением объема амигдалы, а эмоциональная нестабильность – с уменьшением ее объема [26].

Симптомы тревожного расстройства могут проявляться по-разному в зависимости от возраста больного: у детей младшего возраста чаще проявляются вегетативные симптомы и симптомы ажитации, в то время как у подростков преобладают когнитивные симптомы и симптомы социального избегания [16]. Несмотря на преобладание тревожных расстройств у женщин в общей популяции, у детей с тревожными расстройствами не было обнаружено значительной корреляции с половой принадлежностью [13, 27]. W.A. Schraegle et al. оценили клиническую и психологическую картину поведенческих и психиатрических расстройств у 81 ребенка с ВЭ и выявили три различных поведенческих фенотипа: отсутствие поведенческих проблем (43% пациентов), экстернализирующие проблемы (41% пациентов) и интернализирующие расстройства (16% пациентов). Экстернализационные проблемы коррелировали с младшим детским возрастом и более низким уровнем образования матерей, в то время как интернализационные

¹ WHO. Epilepsy. 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en>.

проблемы были связаны с более старшим возрастом начала припадков и более высокой распространенностью гиппокампального склероза и семейной истории ПР. Суицидальные мысли и попытки также распространены среди больных эпилепсией, включая подростков и детей, особенно при височной форме [15, 28].

Частота тревожных расстройств у больных фокальной ВЭ превышает соответствующий показатель в общей популяции, причем у кандидатов на хирургическое лечение распространенность симптомов тревоги достигает 30% [29, 30].

Паническое расстройство встречается примерно у 21% пациентов с фокальной ВЭ. Приступы паники напоминают идиопатические панические расстройства с рецидивирующими эпизодами страха продолжительностью 5–30 мин, сопровождающиеся физическими, соматическими и эмоциональными проявлениями, такими как диспноэ, учащенное сердцебиение, желудочно-кишечные расстройства, головокружение, а также страх смерти. Панические расстройства, связанные с припадками, отличаются небольшой продолжительностью (до 2 мин) и стереотипностью [16, 31].

В настоящее время изучается патогенетическая двусторонняя связь эпилепсии и тревожно-депрессивного синдрома. Этиология ПР у больных с эпилепсией является многофакторной, включая не только нейробиологические, ятрогенные факторы, психологические и социальные аспекты, но и патологические изменения в генах. Эпилепсия как хроническое заболевание оказывает негативное влияние на психоэмоциональную и поведенческую, а также образовательную, социально-когнитивную и нейropsychологическую сферы. Семейные факторы (отягощенный семейный анамнез, высокий уровень семейного стресса, недостаточное внимание со стороны родителей) рассматриваются как значимый фактор риска развития ПР. Демографические или культурные факторы оказывают незначительное влияние на возникновение психиатрических или поведенческих проблем у больных эпилепсией. Большое негативное влияние имеет стигматизация. Недостаточная осведомленность о ПР может привести к переживанию еще большего дискомфорта и страданий, снижению самооценки и ухудшению качества жизни [16].

Существует и анатомо-патофизиологическая гипотеза, согласно которой прогностический эффект с точки зрения психопатологических последствий может иметь структурные изменения компонентов лимбической системы, например гиппокампальный склероз. Незначительное уменьшение объема гиппокампа выявлено у больных с монополярным течением депрессии без эпилепсии [31]. Склероз гиппокампа ассоциирован с повышенным риском дисфункции фронтотемпоральной сети, что приводит к появлению психиатрической коморбидности [32, 33]. Увеличение объема миндалины, особенно с левой стороны, связано с тяжестью депрессии у больных ВЭ [34–36]. Эти данные могут быть обусловлены усилением регионального кровотока, выявленным с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), или вторичным дендритным ремоделированием с увеличением ветвления нейронов [37, 38].

В исследовании с помощью фМРТ покоя возникновение депрессии ассоциировалось с региональными изменениями активности нейронов префронтальной коры, нижней височной извилины, а также подкорковых ядер, включая таламус и хвостатое ядро [39, 40]. У больных ВЭ и эпизодами агрессии, такими как межприступная дисфорическая депрессия, часто обнаруживают уменьшение объема серого вещества преимущественно в левой лобной доле [41]. Доказательства связи между латерализацией приступов и ПР слабые, но результаты ряда исследований указывают на значимый вклад левого полушария. Исследование с оценкой риска поведенческих проблем в группе школьников с эпилепсией выявило корреляцию между постоянными левосторонними височными спайками и более высокой частотой поведенческих расстройств, особенно по сравнению с детьми с генерализованной эпилепсией или правосторонней ВЭ [42]. В другом исследовании описана связь между левосторонними приступами ВЭ с потерей сознания и межприступным шизофреноподобным психозом. Также была отмечена связь между персистирующей ВЭ и началом психоза, в частности у пациентов с левосторонними аномалиями по данным ЭЭГ в детстве [43]. В то же время P.R. Camfield et al. не подтвердили значительных когнитивных или поведенческих различий у больных с право- и левосторонней ВЭ [44]. Психопатологические факторы также могут ухудшать прогноз у больных эпилепсией. Так, многочисленные сообщения подтверждают, что депрессия является значимым предиктором резистентности к противозепилептической терапии [31].

Медикаментозная терапия тревожно-депрессивного синдрома имеет большое значение для улучшения качества жизни больных эпилепсией. Первой линией терапии являются ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [45]. Исследования флуоксетина и сертралина показали уменьшение симптомов тревоги и депрессии без негативного влияния на купирование приступов [46]. Применение трициклических антидепрессантов было неэффективным [16]. Процент больных, у которых ПР разрешилось или уменьшилось после операции, широко варьировал в разных исследованиях, составляя от 15 до 57% [13]. В исследовании A. McLellan et al. ПР до и после операции были аналогичными по частоте и проявлениям [47]. В исследовании с участием 49 пациентов с односторонней ВЭ показатели предоперационной лобной дисфункции значимо предсказывали ухудшение течения депрессии и тревоги после операции [48].

Учитывая тесную и сложную взаимосвязь между эпилепсией и ПР, эти состояния должны рассматриваться не по отдельности, а в совокупности друг с другом [16]. Особое внимание привлекают генетические исследования. Например, у пациентов с рефрактерной эпилепсией были обнаружены полиморфизмы в гене нейротрофического фактора мозга (BDNF), ассоциированные с депрессией, и изменения в гене катехолметилтрансферазы (COMT), связанные с тревожными расстройствами. Кроме того, эпигеномные, транскриптомные и протеомные изменения играют определенную роль в развитии нейрокогнитивных сопутствующих заболеваний. Важную роль для изучения коморбидности

эпилепсии и ПР, а также влияния лекарственных препаратов на эти состояния играют животные модели грызунов, однако при создании этих моделей необходимо учитывать циркадные ритмы животных и применять автоматизированный анализ движений и поведения, что может значительно повлиять на результат экспериментов [31].

Психические расстройства оказывают существенное негативное влияние на пациентов с эпилепсией. Они нарушают жизнедеятельность, увеличивают затраты на лечение и снижают приверженность пациентов лечению. У больных фармакорезистентной эпилепсией тревога оказывает более выраженное влияние на качество жизни, связанное с состоянием здоровья, по сравнению с такими характеристиками ВЭ, как частота припадков и количество принимаемых противоэпилептических препаратов. Среди пациентов с тревогой отмечается более высокая нетрудоспособность, обусловленная постоянным ожиданием припадков в непривычной ситуации, что, в свою очередь, может приводить к дезадаптивным формам поведения и социальной изоляции [16].

Во многих исследованиях показано, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) играет ключевую роль в регуляции возбудимости нейронов. Снижение ингибирующей ГАМК-ергической передачи в центральной нервной системе имеет решающее значение для развития тревоги. Усиление тормозного действия ГАМК приводит к снижению гиперактивности нейронов, позволяя уменьшить симптомы тревоги [19, 21, 22].

Бензодиазепиновые транквилизаторы являются одними из наиболее эффективных препаратов для лечения тревожных расстройств. Усиление тормозного действия ГАМК приводит к седативному, анксиолитическому и миорелаксирующему эффектам. Нужно иметь в виду, что при использовании бензодиазепинов может развиваться привыкание, требующее коррекции дозы, и повышается риск потенциальной лекарственной зависимости, кроме того, высока вероятность развития побочных эффектов, наиболее частыми из которых являются выраженная седация, миорелаксация и когнитивные нарушения. В связи с этим актуальным представляется применение препаратов, точкой приложения которых является рецептор ГАМК, однако с меньшим спектром нежелательных эффектов. Этифоксин (Стрезам) – небензодиазепиновый препарат семейства бензоксазинов, он обладает анксиолитическим действием по механизму агониста ГАМК-рецепторов. Среди противотревожных препаратов небензодиазепиновой группы Стрезам – это единственный анксиолитик с двойным механизмом модуляции рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК-А-рецепторов), ключевых регуляторов тормозной нейротрансмиссии в центральной нервной системе [22].

В качестве иллюстрации приводим истории болезни.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Ж., 42 года, находился на обследовании и лечении в Научном центре неврологии с диагнозом «Структурная фокальная эпилепсия (склероз гиппокампа слева), фармакорезистентное течение [G40.2]».

Жалобы: повторные судорожные припадки с нарушением сознания, сопровождающиеся возникновением чувства тревоги, нарушения памяти на недавние и отсроченные события.

Анамнез заболевания: с 9 мес. до 3 лет возникали судорожные припадки во время сна. В 1987 г. (в возрасте 7 лет) появились припадки с нарушением сознания и судорогами. В 1988 г. был поставлен диагноз «Эпилепсия». Припадки возникают в бодрствовании или при выходе из сна и характеризуются застыванием, стеклянным взглядом, причмокиваниями, бимануальными автоматизмами, падением, билатеральными тонико-клоническими судорогами (БТКС), постприступной спутанностью. Припадки амнезируют. Длительность припадков составляет от 3 до 5 мин., постприступной спутанности – от 10 до 15 мин. С 1988 по 2018 г. принимал фенобарбитал, затем окскарбазепин (Трилептал) и вальпроевую кислоту (Депакин хроно). По данным ЭЭГ от 18.12.2018 г.: на фоне гипервентиляции выявлялись комплексы «острая – медленная волна», исходящие из левой височной области, с полусферным и диффузным распространением. В 2021 г. в течение 3 мес. принимал окскарбазепин (Трилептал), перампанел (Файкомпа) и фенитоин (Дифенин). После отмены Дифенина появились зрительные галлюцинации. Назначен пароксетин, на фоне которого зрительные галлюцинации регрессировали. На момент консультации в ФГБНУ НЦН (03.02.2025 г.) принимал вальпроевую кислоту (Депакин хроно) 500/500 и перампанел (Файкомпа) 6 мг вечером. Проявления припадков в последние три года изменились: стеклянный взгляд, причмокивания, падения, судороги, в период постприступной спутанности встает и пытается уйти. Большинство припадков сопровождается недержанием мочи. Припадки представлены также изолированным нарушением сознания с поисковыми автоматизмами. Перед припадками больной отмечает ауру (боль в животе, «восходящая волна», страх, паника, дежавю). Накануне припадков становится эмоционально лабильным, раздражительным, напряженным, боится выходить на улицу и оставаться один. С августа 2024 г. было рекомендовано увеличить дозу вальпроевой кислоты (Депакин хроно) до 750 мг утром и 750 мг вечером. Припадки возникают с частотой один припадок в 10–14 дней.

Общий анамнез: инвалид 2-й группы. Семейный анамнез по основному заболеванию неотягощен.

Соматический статус: состояние удовлетворительное. Кожные покровы, слизистые бледно-розовые, нормальной влажности. Левосторонняя гинекомастия. Индекс массы тела 23,3 кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена. Мочепуспускание самостоятельное, безболезненное. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: сознание ясное, в месте и времени ориентирован. Тревожен, суетлив. При тестировании по шкале MoCA 27/30 баллов: нарушение беглости речи и отсроченное воспроизведение слов

(воспроизводит 3 из 5 слов). При тестировании по шкале HADs: тревога 11 баллов (клинически выраженная тревога), депрессия 4 балла (норма). Менингеальных симптомов нет. Обоняние (субъективно) сохранено. Поля зрения при ориентировочной оценке не изменены. Зрачки и глазные щели равномерные. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное в покое и при выполнении мимических проб. Нистагма нет. Глотание не нарушено. Отмечается высокий тембр голоса. Глоточный рефлекс живой. Девииции языка нет. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы в руках живые, в ногах снижены. Патологических рефлексов нет. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, коленно-пяточную – с дисметрией слева. В пробе Ромберга устойчив. Функции тазовых органов не нарушены. Нарушений чувствительности не выявлено.

Общий анализ крови: гематокрит – 39,6%, гемоглобин – 134 г/л, эритроциты – $4,38 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,91, тромбоциты – 142×10^9 /л, лейкоциты – $5,5 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 5%, базофилы – 1%, лимфоциты – 43%, моноциты – 8%, палочкоядерные – 0%, сегментоядерные – 43%, СОЭ – 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,4 ммоль/л, аланиновая трансаминаза – 18 Ед/л, аспарагиновая трансаминаза – 31 Ед/л, холестерин – 4,3 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,02 ммоль/л, триглицериды – 0,92 ммоль/л, креатинин – 62,0 ммоль/л, билирубин общий – 9,5 ммоль/л, общий белок – 73,4 г/л, калий – 4,3 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 58 уд/мин. Комплекс QRS не изменен.

Терапевтический лекарственный мониторинг вальпроевой кислоты: концентрация натошак 75,33 мкг/мл, концентрация через три часа после приема препарата 93,53 мкг/мл (норма 50–100 мкг/мл).

MPT головного мозга по эпилептологическому протоколу (рис. 1): отмечается уменьшение объема и нарушение внутренней архитектуры левого гиппокампа, МР-сигнал от его структуры незначительно повышен в режиме T2 FLAIR. Дифференцировка на серое и белое вещество отчетливая. Полушария, доли и извилины мозга сформированы правильно. Мамиллярные тела, столбы свода симметричны. Интраселлярное пространство не изменено. Дифференцировка на адено- и нейрогипофиз сохранена. Контуры гипофиза четкие, ровные, размеры в пределах нормальных значений, воронка гипофиза скошена влево. Слабо расширены боковые желудочки мозга. Третий и четвертый желудочки обычной формы и величины. Заключение: МРТ-данные соответствуют мезиальному височному склерозу (склерозу гиппокампа) слева.

Многосуточный видео ЭЭГ-мониторинг (120 ч) (рис. 2): исследование проводилось после отмены противоэpileптической терапии. Зарегистрирована интериктальная эпилептиформная активность по типу КОМВ в левой височной области (доминирующий тип активности – 85%) и независимо в правой височной области (около 15%). В левой височной области эпизодически регистрировалась ритмическая дельта-активность по типу TIRDA.

Паттернов эпилептических приступов зарегистрировано не было.

Консультация нейропсихолога: умеренное снижение показателей долгосрочной памяти, легкое влияние интерференции на избирательность следов памяти. Наблюдаются эпизоды контаминаций. При исследовании зрительного гнозиса выявлен эпизод по типу фрагментарного восприятия. В пробах на мышление, наряду с правильными ответами, наблюдались эпизоды снижения уровня обобщения.

Консультация психиатра: фармакорезистентная фокальная височная эпилепсия, органическое расстройство личности.

Консультация нейроофтальмолога: офтальмологических признаков внутричерепной гипертензии и затруднения венозного оттока нет. Сосуды сетчатки не изменены.

Консультация нейрохирурга: структурная фокальная эпилепсия (склероз гиппокампа) слева, фармакорезистентное течение. Рекомендуется антеромедиальная височная лобэктомия слева с применением интраоперационного мониторинга.

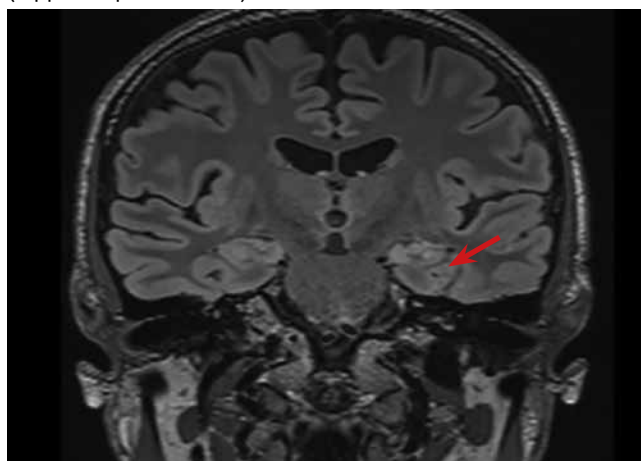
Проведенное лечение: вальпроевая кислота (Депакин хроно) 750 мг по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером), перампанел (Файкомпа) 6 мг по 1 таблетке вечером. В качестве дополнительной терапии назначен этифоксин (Стрезам) 50 мг по 1 капсуле 3 раза в день.

За время наблюдения состояние пациента оставалось стабильным. На фоне приема этифоксина (Стрезам) через 21 день отмечен регресс эмоционального напряжения и значительное уменьшение тревожных расстройств. По шкале HADs: тревога 5 баллов (норма), депрессия 4 балла (норма). Пациент активно выполняет сезонные работы на приусадебном участке. Рекомендовано продолжить прием этифоксина (Стрезам).

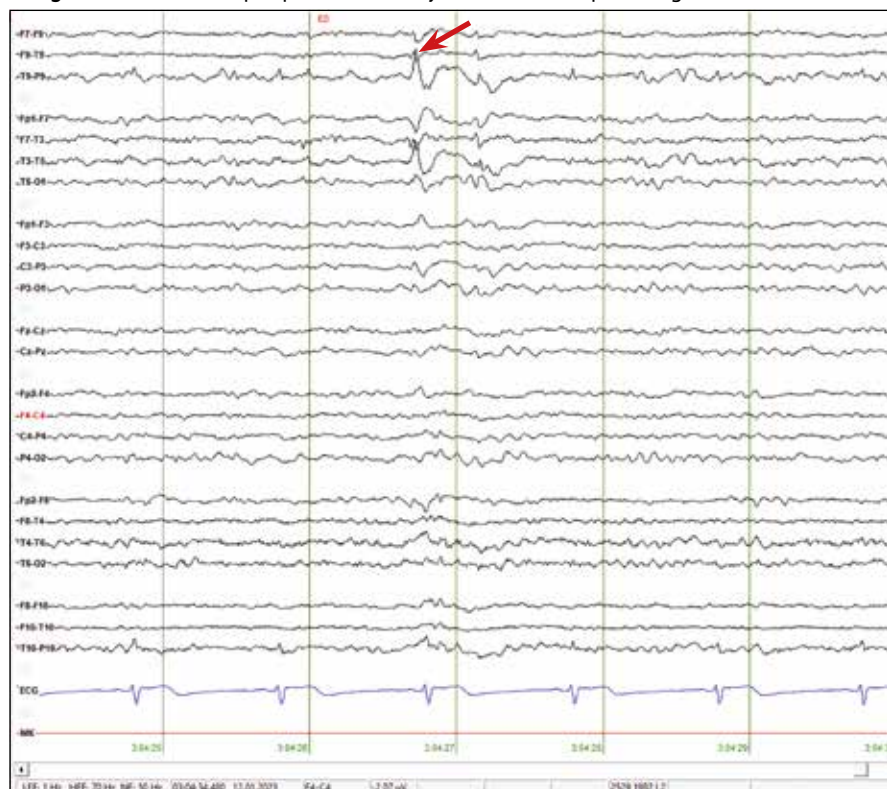
Таким образом, у пациента диагностирована структурная фокальная эпилепсия (склероз гиппокампа) слева, фармакорезистентное течение. На МРТ выявлены четкие структурные эпилептогенные изменения в виде мезиального височного склероза слева. Семимология приступов (аура – боль в животе, «восходящая волна», страх, паника, дежавю)

● **Рисунок 1.** МРТ. Мезиальный височный склероз (склероз гиппокампа) слева

● **Figure 1.** MRI. Left-sided mesial temporal sclerosis (hippocampal sclerosis)



- **Рисунок 2.** Доминирующая эпилептиформная активность в левой височной области
- **Figure 2.** Dominant epileptiform activity in the left temporal region



характерна для инициации приступа из медиальных отделов височной доли. Доминирующая эпилептиформная активность (85%) локализуется в левой височной области. Пациент является кандидатом на хирургическое лечение фокальной эпилепсии. Назначение этифоксина (Стрезам) привело к быстрому уменьшению тревожных расстройств и улучшению социальной адаптации.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С., 37 лет, находился на обследовании и лечении в Научном центре неврологии с диагнозом «Структурная фокальная эпилепсия (склероз гиппокампа слева), фармакорезистентное течение [G40.2]».

Жалобы: повторные бессудорожные и судорожные припадки с утратой сознания, снижение памяти на недавние события, тревожность.

Анамнез заболевания: первый эпизод кратковременной потери сознания без судорог возник в возрасте 15 лет в душном помещении. Состояние было расценено как обморок. Со слов матери и согласно предоставленной медицинской документации, в возрасте 21 года (2007 г.) в поездке развился первый судорожный припадок с утратой сознания во сне, сопровождающийся недержанием мочи и прикусыванием губы. В дальнейшем наблюдались повторные ночные припадки (со слов, не более одного в течение ночи) с частотой один раз в несколько месяцев. По месту жительства был поставлен диагноз «Органическое поражение головного мозга сложного генеза. Симптоматическая эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими припадками (возможно,

вторично генерализованными)». Назначена терапия вальпроевой кислотой (Депакин хроно) в дозе 2000 мг/сут. В 2010 г. принимал также фенobarбитал в дозе 100 мг на ночь. С 2010 по 2012 г. судорожные припадки повторялись с частотой от одного до нескольких раз в месяц. В 2012 г. к терапии добавлен топирамат в дозе 300 мг/сут, в 2019 г. – ламотриджин с постепенным повышением дозы до 400 мг/сут. В течение последних 5 лет пациент отмечает изменение характера приступов: прекращение ночных судорожных припадков с упусканием мочи и развитие в дневные часы бессудорожных припадков с замиранием и длительной постприступной спутанностью (до 20–30 мин), во время которой пациент пытается покинуть место припадка. С 2021 г. отмечаются повышенная возбудимость, эмоциональная напряженность, тревожность. В последние месяцы клиническая картина заболевания представлена частыми (до 2–3 раз в сутки) бессу-

дорожными припадками с утратой сознания (до 2 мин) и последующим развитием гиперактивности. Припадки пациент амнезирует. Тогда же появился страх повторения припадков, усилились раздражительность, вспыльчивость, повышенная чувствительность к внешним раздражителям, подозрительность, недоверие к окружающим, конфликтность. Несколько раз внезапно возникали эпизоды немотивированного страха, что сойдет с ума, внутренней дрожи, учащенного сердцебиения. Такие состояния продолжались 5–10 мин, сопровождалась частым и обильным мочеиспусканием.

Анамнез жизни: родился в срок, роды были естественным путем, рос и развивался нормально. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Курение в течение 20 лет по 15 сигарет в сутки (индекс курения 15).

Соматический статус: состояние удовлетворительное. Кожные покровы, слизистые бледно-розовые, нормальной влажности. ИМТ 22 кг/м². На лице справа отмечены рубцы до 1 см длиной. Очаговая гиперпигментация кожи на передней поверхности голени. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 102 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Мочеиспускание безболезненное, не затруднено. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: сознание ясное, в месте и времени ориентирован. При тестировании по шкале MoCA 24/30 баллов: нарушение беглости речи, отсроченного воспроизведения слов (воспроизводит 2 слова из 5) и названия (называет 2 животных из 3).

При тестировании по шкале HADs: тревога 11 баллов (клинически выраженная тревога); депрессия 4 балла (норма). Менингеальных знаков нет. Зрачки и глазные щели равномерные. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное в покое и при выполнении мимических проб. Нистагма нет. Глотание и фонация не нарушены. Язык по средней линии. Парезов нет. Координаторных нарушений нет. Тазовые функции контролирует. Четких нарушений чувствительности не выявлено.

Общий анализ крови: гемоглобин – 158 г/л, эритроциты – $4,83 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель – 0,99, тромбоциты – $228 \times 10^9/л$, лейкоциты – $5,4 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 49%, эозинофилы – 1%, базофилы – 1%, лимфоциты – 43%, моноциты – 6%, палочкоядерные – 0%, СОЭ – 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,1 ммоль/л, аланиновая трансаминаза – 19 Ед/л, аспарагиновая трансаминаза – 27 Ед/л, холестерин – 4,5 ммоль/л, триглицериды – 0,47 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,08 ммоль/л, креатинин – 73 мкмоль/л, билирубин общий – 5,41 мкмоль/л, общий белок – 74,48 г/л, калий – 4,3 ммоль/л, натрий – 141 ммоль/л.

Электрокардиография: синусовый ритм с ЧСС 62 в минуту. Отклонение ЭОС вправо. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Терапевтический лекарственный мониторинг противосудорожных препаратов: ламотриджин «спад» 0,0 мкг/мл (норма 2,5–15 мкг/мл), ламотриджин «пик» через 3 ч 0,2 мкг/мл (норма 2,5–15 мкг/мл), топирамат «спад» 0,0 мкг/мл (норма 5–20 мкг/мл), топирамат «пик» через 3 ч 2,17 мкг/мл (норма 5–20 мкг/мл), вальпроат «спад» 6,61 мкг/мл (норма 50–100 мкг/мл), вальпроат «пик» через 3 ч 60,06 мкг/мл (норма 50–100 мкг/мл).

MPT-исследование головного мозга по эпилептологическому протоколу (рис. 3): уменьшение объема и повышение интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR от левого гиппокампа. В семиовальных центрах, базальных отделах подкорковых структур, в ножках мозга визуализируются периваскулярные пространства. Дифференцировка на серое и белое вещество отчетливая. Полушария, доли, извилины сформированы правильно, без отклонений. Мамиллярные тела, столбы свода симметричны. Пролабирования мозга (по типу цисты) за пределы твердой мозговой оболочки и костных пластинок не обнаружено. Интраселлярное пространство не изменено. Структура гипофиза однородная, контуры его четкие ровные, размеры в пределах нормальных значений: высота 5 мм, ширина 13 мм, длина 11 мм. Боковые желудочки асимметричны (правый шире). Краниовертебральный переход без патологии. Придаточные пазухи носа и ячейки сосцевидных отростков воздушны. Заключение: МРТ-признаки изменений левого гиппокампа могут соответствовать мезиально-мемпоральному склерозу.

Многосуточный видеоЭЭГ-мониторинг (72 ч): исследование проводилось на фоне отмены противосудорожной терапии (рис. 4). Физиологические паттерны сна и бодрствования представлены удовлетворительно. Проведение функциональных проб регистрацией патологических изменений не сопровождалось. Во сне и в бодрствовании

зарегистрировано продолженное региональное замедление в левой передневисочной области, представленное сгруппированными дельта- и тета-волнами, иногда принимающее ритмический характер (преходящая височная ритмическая дельта-активность – TIRDA), иногда с включением в свою структуру заостренных потенциалов. В бодрствовании и во сне зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в левой передневисочной области, представленная одиночными и сгруппированными комплексами «острая – медленная» и «спайк-полиспайк – медленная волна». Клинические события: были зарегистрированы три фокальных моторных эпилептических приступа с автоматизмами и нарушением сознания. Латерализующие и локализирующие симптомы: ороалиментарные и бинауальные автоматизмы указывают на реализацию приступа височной долей. Клонии и напряжение в правой кисти указывают на реализацию приступа левым полушарием. Область начала приступа по ЭЭГ: под электродами F7-T3-T5-F9-T9. Таким образом, можно предположить локализацию эпилептогенной области в левой височной доле.

Консультация психолога: пациент контактен, ориентирован в месте и времени. Эмоциональный фон ровный. На первый план выходит умеренное снижение слухоречевой памяти (в виде сужения объема восприятия, выраженной нестойкости следов при введении интерференции, нарушение избирательности) и колебание внимания. Легкие оптико-пространственные изменения. Нарушений в пробах праксиса и зрительного гнозиса не выявлено. Зрительная память в пределах нормы.

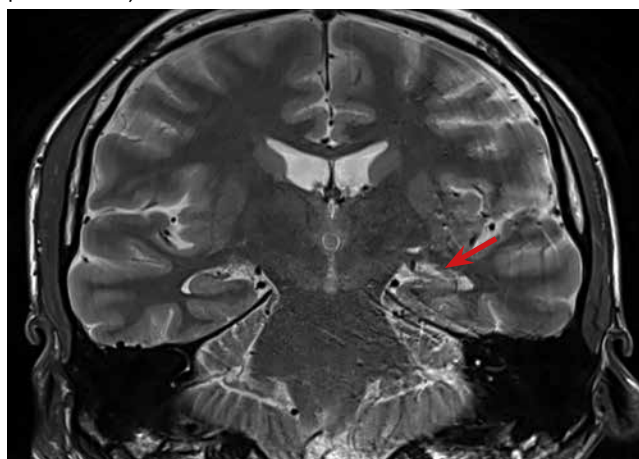
Консультация нейрохирурга: показана антеромедиальная височная лобэктомия слева с электрокортикографией.

Проведенное лечение: вальпроевая кислота (Депакин хроно) 500 мг утром и 1000 мг вечером, топирамат 200 мг/сут, ламотриджин 400 мг/сут.

В качестве дополнительной терапии больному был назначен этифоксин (Стрезам) 50 мг по 1 капсуле 3 раза в день. На фоне приема этифоксина (Стрезам) через 21 день отмечен регресс эмоционального напряжения, дисэнцефальных и тревожных расстройств. При тестировании

● **Рисунок 3.** МРТ. Мезиальный височный склероз (склероз гиппокампа) слева

● **Figure 3.** MRI. Left-sided mesial temporal sclerosis (hippocampal sclerosis)



по шкале HADS: тревога 7 баллов (норма), депрессия 4 балла (норма). Рекомендовано продолжить лечение этифоксином (Стрезам).

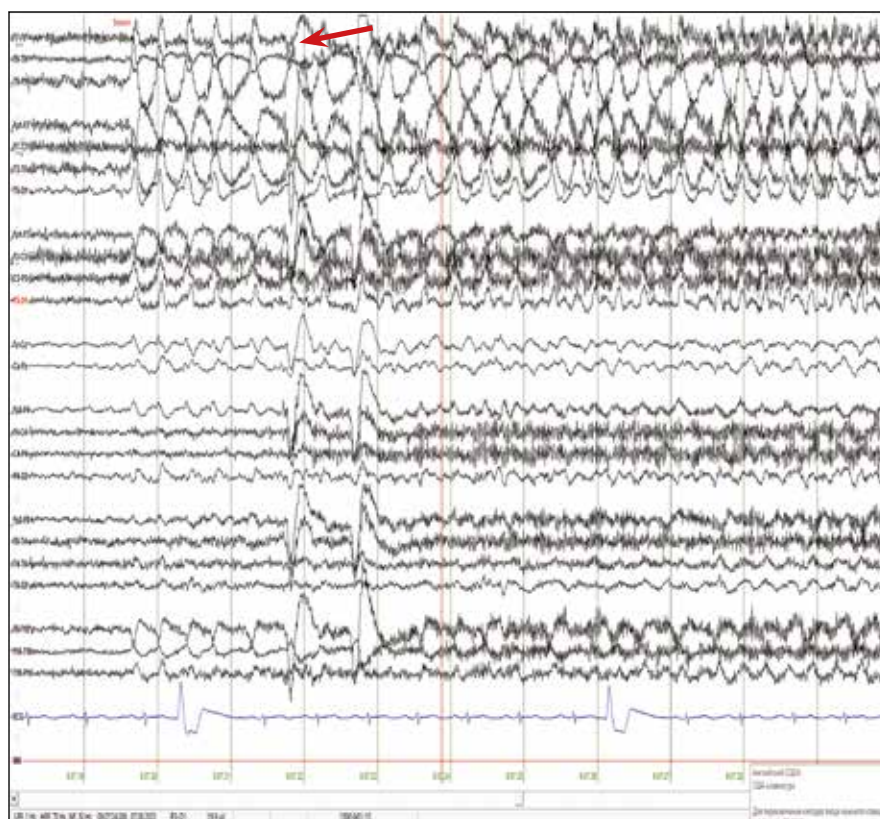
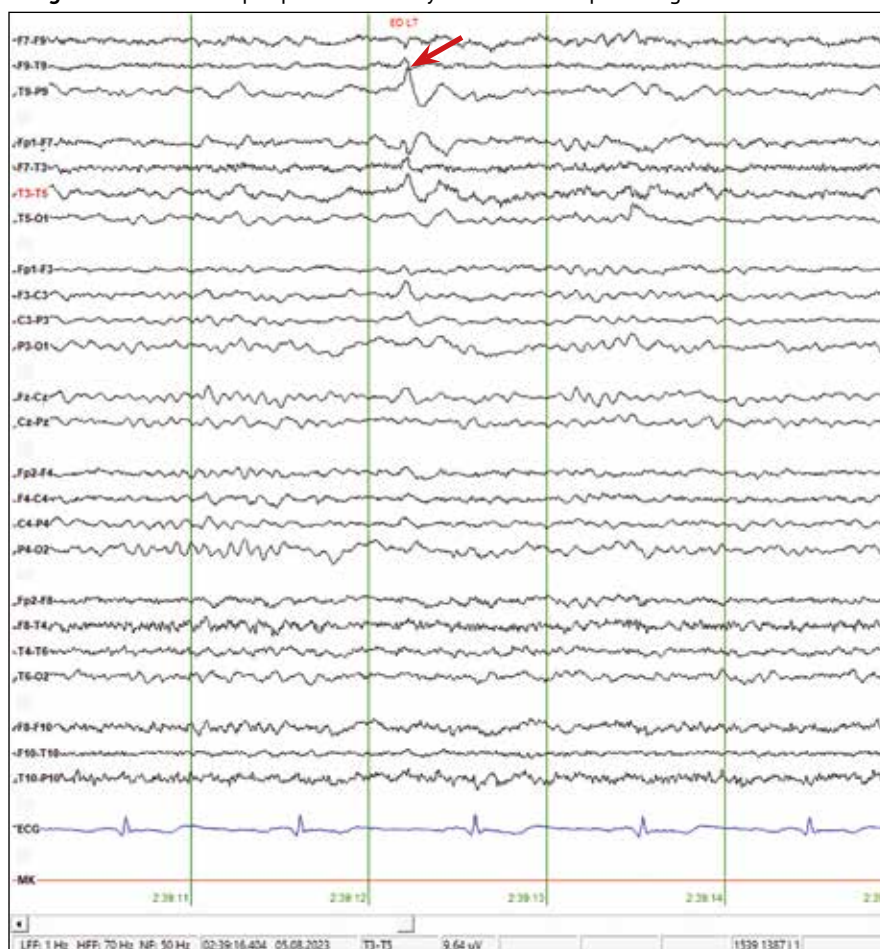
Учитывая анамнез заболевания и семиотику приступов, а также потенциально эпилептогенные изменения по данным МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу (склероз гиппокампа слева), которые соответствуют локализации эпилептиформной активности и паттерну эпилептических приступов по данным видеоЭЭГ-мониторинга, поставлен диагноз «Структурная фокальная эпилепсия. Мезиальный височный склероз (склероз гиппокампа) слева». На основании анамнеза и сохраняющихся частых эпилептических приступов можно предположить фармакорезистентное течение эпилепсии. Больной является кандидатом на хирургическое лечение эпилепсии. Назначение этифоксина (Стрезам) 150 мг/сут в течение 21 дня привело к благотворным изменениям в поведенческой сфере больного. Это выражается в виде регресса тревожной симптоматики и дизэнцефальных расстройств. Рекомендовано продолжить прием этифоксина (Стрезам).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особое место в клинической картине эпилепсии занимает тревожный синдром, в основе которого опасения больных за свое здоровье, страх повторения припадка, боязнь инвалидизации. Как показывают результаты некоторых исследований, не столько припадки, сколько именно тревожные расстройства ухудшают социальную адаптацию больных и снижают качество жизни. Полагают, что тревожные расстройства более часто встречаются при височной эпилепсии с эпилептическим фокусом слева [19–22].

Для купирования тревожных расстройств при эпилепсии необходимо использовать эффективные анксиолитики с благоприятным профилем безопасности. Особенности спектра фармакологической активности этифоксина (Стрезам) является то, что наряду с выраженным

● **Рисунок 4.** Доминирующая эпилептиформная активность в левой височной области
● **Figure 4.** Dominant epileptiform activity in the left temporal region



анксиолитическим действием он обладает также противосудорожными, нейропластическими, нейротрофическими и нейропротективными свойствами [22]. Этифоксин (Стрезам) проявляет противосудорожную активность через усиление тормозной нейротрансмиссии, что помогает контролировать гипервозбуждение нейронов. При этом препарат усиливает антиконвульсивное действие при электросудорожных воздействиях, а также на фоне влияния иммобилизационного стресса, проявляет способность блокировать как тонические, так и клонические судороги, но с более выраженным эффектом в отношении тонического компонента. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что этифоксин может быть особенно эффективен в профилактике и купировании больших судорожных припадков (grand mal), в профилактике судорог при алкогольной абстиненции. Этифоксин демонстрирует сопоставимый с вальпроатами профиль противосудорожного действия, усиливает связывание с ГАМК-рецепторами таких разных противосудорожных лигандов, как мусцимол, флуниотразепам, прегабалин и габапентин. Таким образом, этифоксин может быть полезен при эпилепсии с коморбидной тревогой, а также в составе комплексной терапии эпилепсии с целью снижения дозы клоназепама или клобазама, уменьшения их когнитивного побочного действия и снижения скорости развития резистентности к ним [22].

Этифоксин (Стрезам) стимулирует ГАМК-рецепторы двумя путями: во-первых, он аллостерически модулирует ГАМК-А-рецепторы, повышая их чувствительность к ГАМК [49], во-вторых, активирует транслокаторный белок (TSPO, translocator protein) на внешней мембране митохондрий (ранее известный как периферический бензодиазепиновый рецептор), что усиливает синтез нейростероидов (аллопрегнанолон и др.) [50]. Повышая экспрессию TSPO, этифоксин способствует интенсификации биосинтеза эндогенных нейростероидов [51]. В свою очередь, нейростероиды оказывают независимое стимулирующее действие на ГАМК-рецепторы [52]. Преимущество высокоселективного механизма действия этифоксина на ГАМК-А-рецепторы проявляется в отсутствии выраженной седации, миорелаксации и когнитивных нарушений, которые часто наблюдаются при использовании бензодиазепинов. Это происходит в первую очередь из-за того, что

этифоксин связывается с ГАМК-А-рецептором на участках ($\beta 2$ - и $\beta 3$ -субъединицы), отличных от места связывания бензодиазепинов, которые связываются с субъединицами α и γ , а также с меньшей по сравнению с бензодиазепинами степенью взаимодействия молекулы с ацетилхолин-, серотонин- и адренергическими рецепторами. Это не только расширяет показания к клиническому применению препарата, но и способствует реабилитации больных эпилепсией [22].

Представленные клинические наблюдения показывают, что применение этифоксина (Стрезам) приводит к благоприятным изменениям в поведенческой сфере у больных с височной эпилепсией. Это выражается в снижении возбудимости, эмоциональной напряженности и тревожности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные публикации по височной эпилепсии, многие вопросы остаются недостаточно изученными. Среди них важное практическое значение имеет раннее выявление коморбидных тревожных расстройств, т. к. во многих случаях собственно тревожные расстройства при височной эпилепсии могут оказывать более выраженное неблагоприятное влияние на качество жизни больного, чем сами припадки.

По мнению многих авторов, тревожные состояния при височной эпилепсии коррелируют с тяжестью эпилептического процесса и возникают в связи с действием ряда факторов: левосторонней локализацией эпилептогенного очага, повторными припадками, реакцией больного на факт наличия болезни и социальную дезадаптацию, осложнениями противоэпилептической терапии. Учитывая высокую эффективность этифоксина в быстрой коррекции тревожных расстройств (начинает действовать на первой неделе), благоприятный профиль переносимости и наличие дополнительных эффектов (противосудорожного, нейропластического, нейротрофического и нейропротективного), его применение необходимо рекомендовать в комплексном лечении больных височной эпилепсией.



Поступила / Received 04.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2025

Принята в печать / Accepted 07.04.2025

Список литературы / References

1. Авакян ГН. Вопросы современной эпилептологии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015;7(4):16–21. Режим доступа: <https://www.epilepsia.su/jour/article/view/9>.
2. Avakyan GN. Questions modern epileptology. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2015;7(4):16–21. (In Russ.) Available at: <https://www.epilepsia.su/jour/article/view/9>.
3. Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy Behav*. 2020;105:106949. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106949>.
4. Карлов ВА. *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин*. 2-е изд. М.: Издательский дом БИНОМ; 2019. 896 с.
5. Pascual MR. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007;28(6):416–423. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2007.09.004>.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
7. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):973–982. <https://doi.org/10.1111/epi.13769>.
8. Tolchin B, Hirsch LJ, LaFrance WC Jr. Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. *Psychiatr Clin North Am*. 2020;43(2):275–290. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.002>.
9. Ertekin BA, Kulaksizoglu IB, Ertekin E, Gürses C, Bebek N, Gökyiğit A, Baykan B. A comparative study of obsessive-compulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(4):634–639. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.01.016>.
10. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic Literature Review of Psychiatric Comorbidities in Adults with Epilepsy. *J Clin Neurol*. 2021;17(2):176–186. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.176>.
11. Revdal E, Kolstad BP, Winsvold BS, Selmer KK, Morken G, Brodtkorb E. Psychiatric comorbidity in relation to clinical characteristics of epilepsy: A retrospective observational study. *Seizure*. 2023;110:136–143. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.06.011>.

11. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção F Jr, Rzezak P, Fuentes D, Fiore L, Valente KD. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2004;5(6):988–994. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.09.001>.
12. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(5):292–295. <https://doi.org/10.1017/S0012162203000550>.
13. Cappelletto P, Accolla C, Preti M, Pisano T, Barba C, Guerrini R. Psychiatric disorders in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: A narrative review. *Epilepsia Open.* 2025;10(1):74–84. <https://doi.org/10.1002/epi4.13122>.
14. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013;80(6):590–599. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0>.
15. Schraegle WA, Titus JB. The relationship of seizure focus with depression, anxiety, and health-related quality of life in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;68:115–122. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.009>.
16. Vinti V, Dell'Isola GB, Tascini G, Mencaroni E, Cara GD, Striano P, Verrotti A. Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Comorbidity. *Front Neurol.* 2021;12:775781. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.775781>.
17. Filho GM, Rosa VP, Lin K, Caboclo LO, Sakamoto AC, Yacubian EM. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008;13(1):196–201. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.01.008>.
18. Ertem DH, Dirican AC, Aydin A, Baybas S, Sözlmen V, Öztürk M, Altunkaynak Y. Exploring psychiatric comorbidities and their effects on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;71(4):280–288. <https://doi.org/10.1111/pcn.12499>.
19. Билалова ПИ, Лебедева АВ, Ковалева ИЮ, Каймовский ИЛ, Гехт АБ. Некоторые особенности эмоциональных нарушений у больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;(11):52–57. Режим доступа: <http://elbib.fesmu.ru/Article.aspx?id=212842>.
20. Fedorenko EA, Kalinin BV, Zheleznova EV, Sokolova LV, Zemlyanaya AA. Психотические расстройства при эпилепсии (обзор литературы). *Российский психиатрический журнал.* 2020;(3):64–73. Режим доступа: <https://rj.p.serbssky.ru/index.php/rpj/article/view/756>. Fedorenko EA, Kalinin VV, Zheleznova EV, Sokolova LV, Zemlyanaya AA. Psychotic disorders in epilepsy (literature review). *Rossiyskij Psihiatricheskij Zhurnal.* 2020;(3):64–73. (In Russ.) Available at: <https://rj.p.serbssky.ru/index.php/rpj/article/view/756>.
21. Аведисова АС, Лебедева АВ, Пашнин ЕВ, Кустов ГВ, Акжигитов РГ, Гехт АБ. Тревожные расстройства при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуски. 2018;118(10-2):37–44. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810237>. Avedisova AS, Lebedeva AV, Pashnin EV, Kustov GV, Akzhigitov RG, Guekht AB. Anxiety disorders in epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(10-2):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810237>.
22. Незнанов НГ, Танашян ММ, Акарачкова ЕС, Амелин АВ, Боголепова АН, Васильева АВ и др. Коморбидные тревожные расстройства у пациентов с неврологической патологией: современное состояние проблемы и место этиофоркса в стратегии лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(12):126–136. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124121126>. Neznanov NG, Tanashyan MM, Akarachkova ES, Amelin AV, Bogolepova AN, Vasileva AV et al. Comorbid anxiety disorders in patients with neurological pathology: current state of the problem and the role of etioforxa in treatment strategy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2024;124(12):126–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124121126>.
23. Зинчук МС, Ридер ФК, Кустов ГВ, Пашнин ЕВ, Акжигитов РГ, Гудкова АА, Гехт АБ. Суицидальность при эпилепсии: эпидемиологические аспекты и факторы риска. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуски. 2018;118(10-2):45–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810245>. Zinchuk MS, Rider FK, Kustov GV, Pashnin EV, Akzhigitov RG, Gudkova AA, Guekht AB. Suicidality in epilepsy: epidemiology and clinical risk factors. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(10-2):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810245>.
24. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4(Suppl. 3):S31–S38. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.08.019>.
25. Niu C, Li P, Du X, Zhao M, Wang H, Yang D et al. Risk factors for anxiety in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2024;153:109665. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109665>.
26. Elst LT, Groffmann M, Ebert D, Schulze-Bonhage A. Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;16(1):105–112. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.06.009>.
27. Williams J, Steel C, Sharp GB, DelosReyes E, Phillips T, Bates S et al. Anxiety in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4(6):729–732. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.08.032>.
28. Park SJ, Lee HB, Ahn MH, Park S, Choi EJ, Lee HJ et al. Identifying clinical correlates for suicide among epilepsy patients in South Korea: A case-control study. *Epilepsia.* 2015;56(12):1966–1972. <https://doi.org/10.1111/epi.13226>.
29. Ploesser M, McDonald C, Hirshman B, Ben-Haim S. Psychiatric outcomes after temporal lobe surgery in patients with temporal lobe epilepsy and comorbid psychiatric illness: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2023;189:107054. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107054>.
30. Pintor L. Temporal Lobectomy: Does It Worsen or Improve Presurgical Psychiatric Disorders? *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;55:307–327. https://doi.org/10.1007/7854_2021_224.
31. Krishnan V. Depression and Anxiety in the Epilepsies: from Bench to Bedside. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(9):41. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01065-z>.
32. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):338–352. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00347-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00347-0).
33. Mueller SG, Laxer KD, Schuff N, Weiner MW. Voxel-based T2 relaxation rate measurements in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia.* 2007;48(2):220–228. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00916.x>.
34. Richardson EJ, Griffith HR, Martin RC, Paige AL, Stewart CC, Jones J et al. Structural and functional neuroimaging correlates of depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10(2):242–249. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.11.013>.
35. Tebartz van Elst L, Woermann F, Lemieux L, Trimble MR. Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2000;281(2-3):103–106. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)00815-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)00815-6).
36. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jäger M et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1112–1118. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1112>.
37. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):813–829. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01020-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01020-9).
38. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci.* 2002;22(15):6810–6818. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-15-06810.2002>.
39. Chen S, Wu X, Lui S, Wu Q, Yao Z, Li Q et al. Resting-state fMRI study of treatment-naïve temporal lobe epilepsy patients with depressive symptoms. *Neuroimage.* 2012;60(1):299–304. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.092>.
40. Zhu X, He Z, Luo C, Qiu X, He S, Peng A et al. Altered spontaneous brain activity in MRI-negative refractory temporal lobe epilepsy patients with major depressive disorder: A resting-state fMRI study. *J Neural Sci.* 2018;386:29–35. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.01.010>.
41. Woermann FG, van Elst LT, Koepp MJ, Free SL, Thompson PJ, Trimble MR, Duncan JS. Reduction of frontal neocortical grey matter associated with affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: an objective voxel by voxel analysis of automatically segmented MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(2):162–169. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.2.162>.
42. Caplan R, Shields WD, Mori L, Yudovin S. Middle childhood onset of interictal psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1991;30(6):893–896. <https://doi.org/10.1097/00004583-199111000-00005>.
43. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. III: Psychiatric aspects in childhood and adult life. *Dev Med Child Neurol.* 1979;21(5):630–636. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1979.tb01677.x>.
44. Camfield PR, Gates R, Ronen G, Camfield C, Ferguson A, MacDonald GW. Comparison of cognitive ability, personality profile, and school success in epileptic children with pure right versus left temporal lobe EEG foci. *Ann Neurol.* 1984;15(2):122–126. <https://doi.org/10.1002/ana.410150203>.
45. Strawn JR, Mills JA, Sauley BA, Welge JA. The Impact of Antidepressant Dose and Class on Treatment Response in Pediatric Anxiety Disorders: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018;57(4):235–244.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.015>.
46. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav.* 2007;10(3):417–425. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.01.004>.
47. McLellan A, Davies S, Heyman I, Harding B, Harkness W, Taylor D et al. Psychopathology in children with epilepsy before and after temporal lobe resection. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(10):666–672. <https://doi.org/10.1017/S0012162205001362>.
48. Pope RA, Thompson PJ, Rantell K, Stretton J, Wright MA, Foong J. Frontal lobe dysfunction as a predictor of depression and anxiety following tem-

- poral lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2019;152:59–66. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2019.03.003>.
49. Choi YM, Kim KH. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain.* 2015;28(1):4–10. <https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.1.4>.
 50. Rupprecht R, Pradhan AK, Kufner M, Brunner LM, Nothdurfter C, Wein S et al. Neurosteroids and translocator protein 18 kDa (TSPO) in depression: implications for synaptic plasticity, cognition, and treatment options. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;273(7):1477–1487. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01532-3>.
 51. Wolf L, Bauer A, Melchner D, Hallöf-Buestrich H, Stoerthebecker P, Haen E et al. Enhancing neurosteroid synthesis – relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48(2):72–77. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398507>.
 52. Громова ОА, Торшин ИЮ. Систематизированный анализ результатов фундаментальных и клинических исследований этифоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(5):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305165>.
 - Громова ОА, Торшин ИЮ. Systematic analysis of the results of fundamental and clinical studies of ethifoxin. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(5):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305165>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Ю. Максимова
 Написание текста – М.Ю. Максимова, А.Д. Шитова
 Обзор литературы – М.Ю. Максимова, А.Д. Шитова
 Анализ материала – М.Ю. Максимова
 Редактирование – М.Ю. Максимова
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.Ю. Максимова

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina Yu. Maximova
 Text development – Marina Yu. Maximova, Anna D. Shitova
 Literature review – Marina Yu. Maximova, Anna D. Shitova
 Material analysis – Marina Yu. Maximova
 Editing – Marina Yu. Maximova
 Approval of the final version of the article – Marina Yu. Maximova

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:

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ncnmaximova@mail.ru
Шитова Анна Денисовна, аспирант 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Information about the authors:

Marina Yu. Maximova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; ncnmaximova@mail.ru
Anna D. Shitova, Postgraduate Student, 2nd Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Роль пострурального фактора в патогенезе головных болей напряжения у детей

О.Р. Есин^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, olegesin@gmail.com

И.Х. Хайруллин³, <https://orcid.org/0000-0003-0919-035X>

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

² Клиника оториноларингологии; 420059, Россия, Казань, ул. Даурская, д. 12

³ Американско-канадская школа медицины; 00109-8000, Содружество Доминики, Портсмут, бульвар Роберта Росса

Резюме

Введение. Первичные головные боли (ПГБ), в том числе головная боль напряжения (ГБН), оказывают сильное негативное влияние на качество жизни и учебные успехи детей. Важную роль в развитии и хронизации ГБН играет нарушение осанки, в частности верхний перекрестный синдром (ВПС).

Цель. Изучить влияние ВПС на клиническую картину ГБН у детей и эффективность немедикаментозных методов коррекции.

Материалы и методы. Всего обследовано 113 детей в возрасте 14–17 лет. У 70 детей диагностирована частая или хроническая ГБН с наличием ВПС (основная группа), 43 ребенка с нечастой ГБН или без головной боли без ВПС вошли в контрольную группу. Обследование включало сбор анамнеза, неврологический осмотр, оценку осанки с помощью лазерного нивелира и механоальгометрию.

Результаты. У пациентов с ВПС выявлен значимо больший угол наклона головы вперед, асимметрия надплечий, снижение порога боли перикраниальных мышц, увеличение частоты и интенсивности головной боли по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Через 3 мес. после лечения отмечалось статистически значимое уменьшение угла наклона головы, асимметрии надплечий, повышение порога боли и снижение интенсивности и частоты головной боли ($p < 0,001$) до уровня контрольной группы.

Выводы. ВПС является значимым фактором развития и хронизации ГБН у детей. Немедикаментозная коррекция с помощью кинезиотейпирования и обучение правильному двигательному стереотипу эффективны для восстановления нормальной осанки и снижения клинических проявлений ГБН.

Ключевые слова: головная боль напряжения, дети, верхний перекрестный синдром, кинезиотейпирование, угол наклона головы

Благодарности. Работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан».

Для цитирования: Есин ОР, Хайруллин ИХ. Роль пострурального фактора в патогенезе головных болей напряжения у детей. *Медицинский совет.* 2025;19(5):42–47. <https://doi.org/10.21518/ms2025-157>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of postural factors in the pathogenesis of tension-type headache in children

Oleg R. Esin^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, olegesin@gmail.com

Ishat Kh. Khayrullin³, <https://orcid.org/0000-0003-0919-035X>

¹ Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia

² Otorhinolaryngology Clinic LLC; 12, Daur'skaya St., Kazan, 420059

³ American Canadian School of Medicine; Robert Ross Blvd, Picard-Portsmouth, St John's Parish, Commonwealth of Dominica, 00109-8000

Abstract

Introduction. Primary headaches (PH), including tension-type headache (TTH), have a strong negative impact on the quality of life and academic success of children. Posture disorders, particularly upper crossed syndrome (UCS), play an important role in the development and chronicization of TTH.

Aim. To study the influence of UCS on the clinical picture of TTH in children and the effectiveness of non-pharmacological methods of correction.

Materials and methods. A total of 113 children aged 14–17 years were examined. Frequent or chronic TTH with the presence of UCS was diagnosed in 70 children (main group), 43 children with infrequent TTH or without headache without TTH were included in the control group. Examination included history taking, neurological examination, posture assessment with laser leveler and mechanalgometry. Treatment included kinesioteaping and training of correct motor stereotype.

Results. Patients with UCS showed significantly greater forward head tilt angle, asymmetry of the shoulder girdle, decreased

pain threshold of pericranial muscles, increased frequency and intensity of headache compared to controls ($p < 0.001$). Three months after treatment, there was a statistically significant decrease in head tilt angle, asymmetry of the shoulder girdle, increase in pain threshold and decrease in headache intensity and frequency ($p < 0.001$) to the level of the control group.

Conclusions. UCS is a significant factor in the development and chronicization of TTH in children. Non-medicamentous correction with kinesiotaping and training in correct motor stereotypes are effective in restoring normal posture and reducing clinical manifestations of TTH.

Keywords: tension-type headache, children, upper crossed syndrome, kinesiotaping, head angle

Acknowledgment. The work was carried out at the expense of the grant of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young candidates of sciences (postdoctoral fellows) for the purpose of defending a doctoral dissertation, performing research work, as well as performing labour functions in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan within the framework of the State Programme of the Republic of Tatarstan "Scientific and Technological Development of the Republic of Tatarstan".

For citation: Esin OR, Khayrullin IKh. The role of postural factors in the pathogenesis of tension-type headache in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(5):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-157>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Первичные головные боли (ПГБ) встречаются более чем у каждого второго ребенка, оказывая негативное влияние на качество жизни, повседневную активность (социальную и физическую), обуславливая увеличение пропусков школьных занятий, снижение успеваемости [1, 2]. Хронические головные боли у детей часто сопровождаются нарушениями адаптации и риском ухудшения когнитивных функций [3]. Одним из факторов инициации и хронизации ПГБ у детей является нарушение осанки [2, 4, 5].

Нарушение осанки способствует формированию миофасциальных триггерных зон (МТЗ), являющихся источником локальной и отраженной боли, имитирующей симптомы ГБН и мигрени [1, 4, 6]. МТЗ шейных, подзатылочных и височных мышц могут вызывать отраженную боль, которая по своим характеристикам напоминает как ГБН, так и мигрень [1, 5]. Отмечается специфичность миогенной боли: МТЗ височных мышц вызывают боль, похожую на мигренозную, МТЗ трапецевидной и подзатылочных мышц вызывают двустороннюю боль, характерную для ГБН [1, 5].

Наиболее частым нарушением осанки у детей является верхний перекрестный синдром (ВПС) мышечного дисбаланса, формированию которого способствует неправильная высота парт или длительное нахождение в положении сидя [7]. ВПС проявляется укорочением грудных мышц (*m. pectoralis major* и *m. pectoralis minor*), верхней части трапецевидной мышцы, и слабостью (гипотонией) передней зубчатой, ромбовидных мышц и глубоких сгибателей шеи [4, 6]. Этот мышечный дисбаланс обуславливает формирование МТЗ укороченных мышц [1] и вторичную гиперактивность тригемино-цервикальной системы с центральной сенситизацией [5].

Цель – изучить роль ВПС в клинической картине ГБН у детей. Дизайн исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол №15 от 28.03.2019).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контингент пациентов – дети в возрасте от 14 до 17 лет обоих полов с жалобами на головную боль. Критерии включения: возраст 14–17 лет, частая и хроническая ГБН по критериям Международной классификации головных болей 3-го издания 2018 г. [8], наличие верхнего перекрестного синдрома мышечного дисбаланса. Критерии исключения: травма позвоночника, заболевание межпозвонковых дисков, врожденные аномалии позвоночника, воспалительные заболевания суставов и мягких тканей, симптомы поражения центральной и периферической нервной системы, отсутствие любого клинически актуального острого или хронического заболевания, медикаментозное лечение ГБ в течение последних 3 мес. Контрольная группа: пациенты, соответствующие критериям нечастой эпизодической ГБН в течение последних 6 мес. или отсутствие головной боли, отсутствие любого клинически актуального острого или хронического заболевания.

Первый этап обследования включал сбор анамнеза с педиатрическим опросником головной боли [9] и стандартный неврологический осмотр. Диагностика ГБН проводилась по критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [8]. Пациенты заполняли дневник ГБ, по которому определялись:

- 1) количество дней с ГБ в мес.;
- 2) интенсивность ГБ по ВАШ (усредненная за мес.).

Кроме визуальной оценки ВПС приводилась его количественная оценка исследованием угла наклона головы [6, 10, 11]. Угол наклона головы определяется как угол между линией, проведенной от козелка уха к остистому отростку седьмого шейного позвонка, и вертикальной линией, направленной вверх от седьмого шейного позвонка [12]. Для построения вертикальной линии, проведенной через остистый отросток седьмого шейного позвонка, использовался лазерный нивелир (рис. 1).

Для оценки разницы высоты надплечий производилось измерение расстояния от акромиального отростка

● **Рисунок 1.** Оценка угла наклона головы
● **Figure 1.** Head tilt angle assessment



● **Рисунок 2.** Оценка разницы высоты стояния надплечий
● **Figure 2.** Evaluation of the difference in shoulder height



лопатки до горизонтальной линии на уровне остистого отростка седьмого шейного позвонка (рис. 2). Ребенок вставал на ровную горизонтальную поверхность. Акромиальный отросток лопатки и остистый отросток седьмого шейного позвонка отмечались гипоаллергенным пластырем, в проекции горизонтальной порции трапецевидной мышцы наклеивали квадрат 20 на 20 мм из гипоаллергенного пластыря для масштабирования измерений. Для одновременной оценки отклонения тела во фронтальной плоскости («остановленное падение в сторону») использован вертикальный луч, начинающийся между лодыжками сомкнутых стоп пациента.

Используемый лазер относится к классу 2 (классификация по степени опасности генерируемого излучения) с длиной волны 630–650 нм. Согласно пункту 6.1 ГОСТ 31581-2012 (дата введения 01.01.2015)¹ для лазерных изделий, генерирующих видимое излучение в диапазоне длин волн от 400 до 700 нм, защита глаз обеспечивается естественными реакциями, включая рефлекс мигания. Согласно пункту 4.4. «Санитарных норм и правил устройств и эксплуатации лазеров N 5804-91» диффузно отраженное излучение безопасно как для кожи, так и для глаз. При исследовании ребенок стоит боком к источнику лазерного излучения. Линия лазера находится более чем на 100 мм дорзальнее наружного угла глаза. Для абсолютной безопасности ребенку надеваются полностью поглощающие излучение синего и красного лазеров защитные очки (сертифицированы по ГОСТ 12.4.308-2016 (EN 207:2009)²). Для обработки изображения использована свободно распространяемая программа MicroDicom DICOM viewer 2023.2.

Для определения порога боли (ПБ) использована механоальгометрия тензоальгометром «Wagner Instruments»

(США). Для исследования ПБ мышц использована насадка площадью 1 см². Перед исследованием пациенту разъяснялась суть проводимой процедуры и описывались те ощущения, о которых он должен информировать врача. Исследование проводилось в комфортной обстановке, при температуре окружающего воздуха 22–25 °С. Исследование в каждой точке проводилось трижды с интервалом 3–4 мин., в расчет принималось среднее значение второго и третьего измерений. Значение порогов выражалось в единицах силы давления, отнесенных к единице площади (кг/см²).

Изучаемые параметры определялись до лечения и через 3 мес. от начала лечения.

Пациентам основной группы проводилось кинезиотейпирование методом миофасциальной коррекции [13]. Тейпировались верхняя и средняя части трапецевидной мышцы, а также большая грудная мышца. Аппликация эластичного тейпа проводилась на 5 дней, затем на 2 дня тейп удалялся. Курс лечения включал 4 цикла (5 дней + 2 дня x 4 цикла = 28 дней). Одновременно в течение 3 мес. проводилось обучение правильному двигательному стереотипу (одно занятие длительностью 20 мин. еженедельно) [6].

Перед началом участия в исследовании каждый пациент и родитель (опекун) получал информационный лист, содержащий детализированное описание всех предстоящих процедур. Информированное согласие подписывал ребенок и родитель (опекун).

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программы StatTech v.4.7.3 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей; 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение 2 групп по количественному показателю,

¹ ГОСТ 31581-2012. Межгосударственный стандарт. Лазерная безопасность. Общие требования безопасности при разработке и эксплуатации лазерных изделий. Laser safety. General safety requirements for development and operation of laser products. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200102411>.

² ГОСТ 12.4.308-2016 (EN 207:2009). Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Средства индивидуальной защиты глаз. Очки для защиты от лазерного излучения. Общие технические требования и методы испытаний. Occupational safety standards system. Personal eye-protection. Laser eye-protectors. General technical requirements and test methods. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200143364>.

распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между 2 количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в 2 связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 175 пациентов на скрининге согласно критериям включения было отобрано 113, из которых 70 включены в основную группу «частая эпизодическая или хроническая ГБН и верхний перекрестный синдром». В группу контроля («нечастая эпизодическая ГБН или отсутствие головной боли») включены 43 пациента. Группы не имели значимых отличий по основным показателям (табл. 1), но было выявлено, что угол между головой и шеей, а также разница в высоте стояния надплечий, значимо выше у пациентов основной группы. При оценке частоты, продолжительности и интенсивности ГБ установлено, что пациенты с ВПС имели большую интенсивность и длительность ГБ, и большее количество дней с головной болью, чем пациенты без ВПС (табл. 1).

При оценке корреляции характеристик ГБ и ПБ перикраниальных мышц выявлено, что у пациентов основной группы ПБ имеет отрицательную корреляцию с длительностью и частотой головной боли, что указывает на ассоциацию ВПС с выраженностью и частотой ГБН (табл. 2).

После проведенного лечения (эластическое кинезиотейпирование и коррекция двигательного стереотипа) интенсивность и количество дней с ГБ значимо уменьшились в основной группе (табл. 3).

По завершении лечения ПБ перикраниальных мышц увеличились и приблизились к показателям контрольной группы, значимо от них не отличаясь ($p > 0,05$), уменьшился угол наклона головы (угол между головой и шеей) и снизилась разница в высоте стояния надплечий, достигнув показателей группы контроля (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология ГБН многофакторна и включает генетические факторы с риском развития ГБН у ближайших родственников [14], факторы окружающей среды (стресс, тревога и депрессия) [15], периферическую и центральную сенситизацию [16, 17].

Цервикогенный фактор рассматривается как один из самых актуальных в генезе ГБН [18, 19]. Клинические исследования корреляций ГБ с цервикогенным (постуральным) фактором имеют трудности с количественной оценкой цервикальной дисфункции для проведения статистических исследований. Предложенный метод оценки позволил выявить значимые корреляции между количеством дней с ГБН и углом наклона головы вперед.

Лечение ГБ у детей сопряжено с определенными трудностями, поскольку применение лекарственных препаратов имеет существенные ограничения. В связи с этим врачи часто прибегают к немедикаментозным методам лечения ГБН. Среди них наиболее распространены остеопатия, мануальная терапия и специальные корректоры

● **Таблица 1.** Описательная статистика количественных переменных в зависимости от группы

● **Table 1.** Descriptive statistics of quantitative variables by group

Показатели	Группа		p
	Основная	Контроля	
Рост, Ме [IQR]	154,00 [136,00; 165,75]	156,00 [134,00; 166,00]	0,899
Вес, Ме [IQR]	40,50 [30,00; 55,75]	40,00 [27,50; 54,50]	0,718
На каком сроке беременности родился, Ме [IQR]	40,00 [39,00; 40,00]	40,00 [38,00; 40,00]	0,874
В каком возрасте появилась речь (мес.), Ме [IQR]	18,00 [12,00; 24,00]	18,00 [12,00; 24,00]	0,866
В каком классе учится, Ме [IQR]	5,00 [3,00; 8,00]	6,00 [3,00; 9,00]	0,534
Сколько часов в нед. проводит в школе, Ме [IQR]	6,00 [2,00; 8,75]	6,00 [4,00; 9,00]	0,558
Если посещает группу продленного дня, то сколько проводит в ней часов? Ме [IQR]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,778
Сколько часов в нед. внешкольных занятий, Ме [IQR]	6,00 [2,00; 8,75]	6,00 [4,00; 9,00]	0,541
Продолжительность ночного сна в часах, Ме [IQR]	8,00 [6,00; 8,00]	8,00 [6,50; 8,00]	0,798
Угол между головой и шеей, Ме [IQR]	37,25 [35,00; 39,15]	26,60 [24,95; 27,90]	<0,001*
Разница в высоте стояния надплечий (мм), Ме [IQR]	8,50 [3,00; 14,00]	6,00 [2,00; 10,50]	0,001
Сколько мес. страдает головной болью, Ме [IQR]	24,00 [12,00; 36,00]	1,00 [0,00; 2,00]	<0,001*
Сколько дней в мес. болит голова, Ме [IQR]	15,00 [10,00; 16,00]	1,00 [0,00; 1,00]	<0,001*
Интенсивность головной боли по ВАШ, Ме [IQR]	60,00 [50,00; 70,00]	5,00 [0,00; 10,00]	<0,001*

Примечание. * Статистически значимые различия.

- **Таблица 2.** Оценка порога боли и показателей угла между головой и шеей у пациентов с верхним перекрестным синдромом
 ● **Table 2.** Assessment of pain threshold and head-neck angle indices in patients with upper crossed syndrome

Показатели	Группа		p
	Основная	Контроля	
Ременная мышца головы ПБ, Ме [IQR]	0,80 [0,40; 1,26]	3,60 [2,80; 4,90]	<0,001*
Ременная мышца шеи ПБ, Ме [IQR]	0,70 [0,42; 1,27]	3,60 [2,80; 4,30]	<0,001*
Грудино-ключично-сосцевидная мышца ПБ, Ме [IQR]	0,50 [0,30; 0,70]	2,80 [2,60; 3,30]	<0,001*
Височная мышца ПБ, Ме [IQR]	0,70 [0,40; 1,20]	1,35 [0,90; 2,10]	<0,001*
Жевательная мышца ПБ, Ме [IQR]	0,60 [0,40; 0,90]	2,40 [2,10; 2,90]	<0,001*
Трапецевидная мышца ПБ, Ме [IQR]	1,10 [0,71; 1,48]	2,70 [2,10; 2,90]	<0,001*
Большая грудная мышца ПБ, Ме [IQR]	1,15 [0,80; 1,60]	2,60 [2,25; 2,90]	<0,001*
Широчайшая мышца спины ПБ, Ме [IQR]	2,00 [1,23; 2,50]	2,20 [1,25; 2,70]	0,345*
Средняя ягодичная мышца ПБ, Ме [IQR]	2,50 [1,90; 2,98]	4,10 [3,30; 4,60]	<0,001*
Угол между головой и шеей, Ме [IQR]	37,25 [35,00; 39,15]	26,60 [24,95; 27,90]	<0,001*
Разница в высоте стояния надплечий (мм), Ме [IQR]	8,50 [3,00; 14,00]	3,00 [2,00; 9,50]	0,0181*

Примечание. * – Статистически значимые различия.

- **Таблица 3.** Динамика интенсивности и частоты головной боли на фоне лечения
 ● **Table 3.** Dynamics of intensity and frequency of headaches during treatment

Показатели	Группа			p	p*
	Основная (до лечения)	Контроль	Основная (после лечения)		
Сколько дней в мес. болит голова, Ме [IQR]	15,00 [10,00; 16,00]	1,00 [0,00; 1,00]	2 [1,00; 4,00]	<0,001	<0,001
Интенсивность головной боли по ВАШ, Ме [IQR]	60,00 [50,00; 70,00]	5,00 [0,00; 10,00]	10 [10;15]	<0,001	<0,001

Примечание. p – значимость различий показателей между основной и группой контроля до лечения, p* – значимость различий после лечения.

- **Таблица 4.** Динамика показателей порога боли мышц после лечения
 ● **Table 4.** Dynamics of muscle pain threshold indicators after treatment

Показатели	Основная группа		Группа контроля	p*	p
	До лечения	После лечения			
Ременная мышца головы ПБ, Ме [IQR]	0,80 [0,40; 1,26]	2,4 [2,20; 2,60]	3,60 [2,80; 4,90]	<0,001*	>0,05
Ременная мышца шеи ПБ, Ме [IQR]	0,70 [0,42; 1,27]	2,3 [2,1; 2,60]	3,60 [2,80; 4,30]	<0,001*	>0,05
Грудино-ключично-сосцевидная мышца ПБ, Ме [IQR]	0,50 [0,30; 0,70]	2,4 [2,10; 2,59]	2,80 [2,60; 3,30]	<0,001*	>0,05
Височная мышца ПБ, Ме [IQR]	0,70 [0,40; 1,20]	2,3 [2,20; 2,60]	1,35 [0,90; 2,10]	<0,001*	>0,05
Жевательная мышца ПБ, Ме [IQR]	0,60 [0,40; 0,90]	2,5 [2,3; 2,60]	2,40 [2,10; 2,90]	<0,001*	>0,05
Трапецевидная мышца ПБ, Ме [IQR]	1,10 [0,71; 1,48]	2,35 [2,30; 2,80]	2,70 [2,10; 2,90]	<0,001*	>0,05
Большая грудная мышца ПБ, Ме [IQR]	1,15 [0,80; 1,60]	2,4 [2,3; 2,90]	2,60 [2,25; 2,90]	<0,001*	>0,05
Широчайшая мышца спины ПБ, Ме [IQR]	2,00 [1,23; 2,50]	3,5 [2,90; 3,60]	2,20 [1,25; 2,70]	0,034*	>0,05
Средняя ягодичная мышца ПБ, Ме [IQR]	2,50 [1,90; 2,98]	3,60 [3,78; 4,9]	4,10 [3,30; 4,60]	<0,001*	>0,05
Угол между головой и шеей, Ме [IQR]	37,25 [35,00; 39,15]	27,90 [25,90; 29,20]	26,60 [24,95; 27,90]	<0,001*	>0,05
Разница в высоте стояния надплечий (мм), Ме [IQR]	8,50 [3,00; 14,00]	3,90 [3,10; 7,90]	3,00 [2,00; 9,50]	<0,001*	>0,05

Примечание. p* – значимость различий до лечения и после лечения; p – различия между показателями после лечения и группой контроля.

осанки [20, 21]. К сожалению, корректоры осанки имеют свои недостатки, основным из которых является физический и психологический дискомфорт, что снижает комплаентность пациента. В последние годы все больше внимания уделяется методу кинезиотейпирования, который был предложен в 1973 г. [13]. Метод продемонстрировал отличные результаты в лечении болевого синдрома,

связанного с повреждением мягких тканей. Важным преимуществом является то, что даже при длительном использовании тейпов пациенты хорошо их переносят [14, 22]. Метод эластического кинезиотейпирования высокоэффективен для лечения ВПС и позволяет сформировать перцептивно-моторную модель нормальной осанки без причинения дискомфорта ребенку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВПС является распространенным дисфункциональным перцептивно-моторным синдромом у детей, способствующим инициации и хронизации ГБН. Своевременная количественная диагностика этого нарушения и лечение его

методом эластического кинезиотейпирования с формированием оптимального двигательного стереотипа позволяет снизить частоту и интенсивность ГБН у детей.



Поступила / Received 14.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2025

Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Список литературы / References

1. Thawinchai N, Funprom K. Effect of Carrying Style on Posture Score in Adolescents with Musculoskeletal Pain. *Chiang Mai University Journal of Natural Sciences*. 2019;18(4):553–561. <https://doi.org/10.12982/cmujns.2019.0036>.
2. Fernández-de-las-Peñas C, Fernández-Mayoralas DM, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Palacios-Ceña D, Pareja JA. Referred pain from myofascial trigger points in head and neck-shoulder muscles reproduces head pain features in children with chronic tension type headache. *J Headache Pain*. 2011;12(1):35–43. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0316-6>.
3. Шипилова ЕМ, Заваденко НН, Нестеровский ЮЕ. Головные боли напряжения у детей и подростков: коморбидность с эмоциональными и поведенческими расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):44–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905144>.
4. Shipilova EM, Zavadenko NN, Nesterovskiy YuE. Tension type headaches in children and adolescents: co-morbidity with emotional and behavioral disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905144>.
5. Левит К, Захсе Й, Янда В. *Мануальная медицина*. М.: Медицина; 1993. 456 с.
6. Moore MK. Upper crossed syndrome and its relationship to cervicogenic headache. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004;27(6):414–420. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2004.05.007>.
7. Page P, Frank CC, Lardner R (eds). *Assessment and Treatment of Muscle Imbalance: The Janda Approach*. Human Kinetics: Windsor, Ontario, Canada; 2010. 299 p. <https://doi.org/10.5040/9781718211445>.
8. Tomar A, Khurana N, Ram CS. Prevalence of upper cross syndrome in middle school students: a cross-sectional study. *Bull Fac Phys Ther*. 2025;30:22. <https://doi.org/10.1186/s43161-025-00284-0>.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
10. Есин ОР. *Диагностика первичных головных болей и коморбидных состояний у детей*. Казань: Издательство Казанского университета; 2019. 80 с. Режим доступа: <https://shelly.kpfu.ru/e-ksu/docs/F197257219/DIAGNOSTIKA.PERVICHNYKH.GOLOVNYKH.BOLEI.I.KOMORBIDNYKH.SOSTOYANIJ.U.DETEJ.pdf>.
11. Kolar P (ed.). *Clinical rehabilitation*. Praha: Alena Kobesová; 2013. 770 p. Available at: <https://books.google.ru/books?id=d1vtAgAAQBAJ&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>.
12. Simons DG, Travell JG, Simons LS. *Travell And Simons Myofascial Pain And Dysfunction*. Maryland: Williams & Wilkins; 1999. 1038 p.
13. Ankrum DR, Nemeth KJ. Head and Neck Posture at Computer Workstations – What's Neutral? In: *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*. 2000;44(30):565–568. <https://doi.org/10.1177/154193120004403046>.
14. Kase K, Wallis J, Kase T. *Clinical therapeutic applications of the Kinesio® Taping method*. Tokyo: Kinesio Taping Association, Ken Ikai Co. Ltd; 2003. 198 p.
15. Russell M, Østergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial Occurrence of Chronic Tension-Type Headache. *Cephalalgia*. 1999;19(4):207–210. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019004207.x>.
16. Krøll LS, Hammarlund CS, Westergaard ML, Nielsen T, Sloth LB, Jensen RH, Gard G. Level of physical activity, well-being, stress and self-rated health in persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. *J Headache Pain*. 2017;18(1):46. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0753-y>.
17. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2018;19(1):84. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0913-8>.
18. Fernández-de-las-Peñas C, Courtney CA. Clinical reasoning for manual therapy management of tension type and cervicogenic headache. *J Man Manip Ther*. 2014;22(1):44–50. <https://doi.org/10.1179/2042618613y.0000000050>.
19. Fernández-de-las-Peñas C, Cook C, Cleland JA, Florencio LL. The cervical spine in tension type headache. *Musculoskelet Sci Pract*. 2023;66:102780. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2023.102780>.
20. García-Pérez-de-Sevilla G, González-de-la-Flor Á, Martín-Vera D, Domínguez-Balmaseda D, del-Blanco-Muñiz JA. Deep Cervical Muscles and Functionality in Patients with Chronic Tension-Type Headache: An Observational Study. *Medicina*. 2022;58(7):917. <https://doi.org/10.3390/medicina58070917>.
21. Hidalgo B, Hall T, Cagnie B, Pitance L. The efficacy of manual therapy and exercise for treating non-specific neck pain: An update of systematic reviews. *Manual Therapy*. 2016;25:e147. <https://doi.org/10.1016/j.math.2016.05.283>.
22. Castien RF, van der Windt DA, Dekker J, Mutsaers B, Grooten A. Effectiveness of manual therapy compared to usual care by the general practitioner for chronic tension-type headache: design of a randomised clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2009;10:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-21>.
23. Барулин АЕ, Курушина ОВ, Калинин БМ. Возможности применения кинезиотейпирования у пациентов неврологического профиля. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7):130–134. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121071130>.
24. Barulin AE, Kurushina OV, Kalinchenko BM. Possibilities of kinesiotaping in neurological patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7):130–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121071130>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Р. Есин

Написание текста – О.Р. Есин, И.Х. Хайруллин

Сбор и обработка материала – О.Р. Есин, И.Х. Хайруллин

Обзор литературы – О.Р. Есин

Анализ материала – О.Р. Есин

Редактирование – О.Р. Есин

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Р. Есин

Contribution of authors:

Concept of the article – Oleg R. Esin

Text development – Oleg R. Esin, Ilshat Kh. Khayrullin

Collection and processing of material – Oleg R. Esin, Ilshat Kh. Khayrullin

Literature review – Oleg R. Esin

Material analysis – Oleg R. Esin

Editing – Oleg R. Esin

Approval of the final version of the article – Oleg R. Esin

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:

Есин Олег Радиевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; врач-невролог, Клиника оториноларингологии; 420059, Россия, Казань, ул. Даурская, д. 12; olegesin@gmail.com

Хайруллин Ильшат Хамзович, к.м.н., преподаватель кафедры медицины, Американо-канадская школа медицины; 00109-8000, Содружество Доминики, Портсмут, бульвар Роберта Росса

Information about the authors:

Oleg R. Esin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology with Courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Kazan Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia; Neurologist, Otorhinolaryngology Clinic; 12, Daur'skaya St., Kazan, 420059, Russia; olegesin@gmail.com

Ilshat Kh. Khayrullin, Cand. Sci. (Med.), Faculty Member, American Canadian School of Medicine; Robert Ross Blvd, Picard-Portsmouth, St John's Parish, Commonwealth of Dominica, 00109-8000

Метод глобальных триггеров в психиатрии: национальная панель триггеров

Д.А. Головина^{1✉}, golov.in@inbox.ru, Э.А. Мозоль², А.Г. Кирова³, Э.Н. Соловкина³, Д.Н. Сосин^{2,3}, С.Н. Мосолов^{3,4}, Д.А. Сычев³

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1

² Психиатрическая клиническая больница №4; 107076, Россия, Москва, ул. Потешная, д. 3

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 107076, Россия, Москва, ул. Потешная, д. 3

Резюме

Современные исследования все чаще обращаются к вопросам безопасности психофармакотерапии, в т. ч. в связи с необходимостью длительного применения лекарственных средств при лечении психических расстройств. В этом контексте метод глобальных триггеров (МГТ) является эффективным инструментом мониторинга нежелательных событий, однако его применение в психиатрии требует адаптации с учетом специфики данной медицинской области и особенностей организации психиатрической помощи в России. Настоящий систематический обзор включает в себя анализ 7 ключевых исследований, проведенных в Швеции, Норвегии, Сингапуре, США и России, найденных в базах PubMed, Google Scholar и Elibrary (до марта 2025 г.). Во включенных статьях описывается как применение оригинальной методики в области психиатрии, так и попытки ее модификации под данную сферу медицины. Особого внимания заслуживают работы, в которых предпринимались попытки адаптации МГТ под особенности как правового, так и культурного характера национальных систем здравоохранения. Все включенные исследования продемонстрировали ценность методики для контроля безопасности фармакотерапии в психиатрической практике. В связи с полученными результатами и с учетом международного опыта, беря во внимание особенности российской психиатрической практики, в ходе диалоговой конференции авторы разработали специализированную панель триггеров. Она позволяет создать единую систему мониторинга безопасности психофармакотерапии, что особенно актуально для российских медицинских учреждений. Внедрение данной методики способно не только стандартизировать процесс мониторинга безопасности, но и существенно повысить уровень безопасности фармакотерапии при лечении психических расстройств в Российской Федерации.

Благодарности: данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР №124021200054-3).

Ключевые слова: метод глобальных триггеров, антипсихотики, неблагоприятные лекарственные реакции, безопасность психофармакотерапии, психиатрия

Для цитирования: Головина ДА, Мозоль ЭА, Кирова АГ, Соловкина ЭН, Сосин ДН, Мосолов СН, Сычев ДА. Метод глобальных триггеров в психиатрии: национальная панель триггеров. *Медицинский совет.* 2025;19(5):48–59. <https://doi.org/10.21518/ms2025-176>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Global Trigger Tool in Psychiatry: A National Trigger Panel

Daria A. Golovina^{1✉}, golov.in@inbox.ru, Edward A. Mozol², Anastasia G. Kirova³, Eleonora N. Solovkina³, Dmitriy N. Sosin^{2,3}, Sergey N. Mosolov^{3,4}, Dmitriy A. Sychev³

¹ Lomonosov Moscow State University; 27/1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119192, Russia

² Psychiatric Clinical Hospital No. 4; 3, Poteshnaya St., Moscow, 107076, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 3, Poteshnaya St., Moscow, 107076, Russia

Abstract

Recent research increasingly addresses the safety issues of psychopharmacotherapy, particularly in connection with the need for long-term medication use in the treatment of mental disorders. In this context, the Global Trigger Tool (GTT) method serves as an effective instrument for monitoring adverse events, however, its application in psychiatry requires adaptation considering the specifics of this medical field and the organizational features of psychiatric care in Russia. This systematic review includes

an analysis of 7 key studies conducted in Sweden, Norway, Singapore, the USA, and Russia, identified in PubMed, Google Scholar, and Elibrary databases (up to March 2025). The included articles describe both the application of the original methodology in psychiatry and attempts to modify it for this medical domain. Of particular interest are studies that attempted to adapt the GTT to the legal and cultural characteristics of national healthcare systems. All included studies demonstrated the value of this methodology for monitoring the safety of pharmacotherapy in psychiatric practice. Based on the obtained results and considering international experience, while taking into account the specifics of Russian psychiatric practice, the authors developed a specialized trigger panel during a dialogue conference. This panel enables the creation of a unified system for monitoring psychopharmacotherapy safety, which is especially relevant for Russian medical institutions. The implementation of this methodology can not only standardize the safety monitoring process but also significantly enhance the safety level of pharmacotherapy in the treatment of mental disorders in the Russian Federation.

Acknowledgment: this work was financially supported by the Ministry of Health of the Russian Federation; the subject of the state assignment “Development of pharma-cogenetic test-system to improve the efficacy and safety of pharmacotherapy for cardiologic and psychiatric patients” (EGISU NIOCTR No. 124021200054-3).

Keywords: Global Trigger Tool, antipsychotics, adverse drugs effects, safety of psychopharmacotherapy, psychiatry

For citation: Golovina DA, Mozol EA, Kirova AG, Solovkina EN, Sosin DN, Mosolov SN, Sychev DA. The Global Trigger Tool in Psychiatry: A National Trigger Panel. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):48–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-176>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все больше внимания уделяется безопасности лекарственной терапии. Известно, что примерно у каждого десятого пациента отмечаются различные нежелательные лекарственные реакции (НЛР), вызванные проведением фармакотерапии, при этом более половины из них можно предупредить [1, 2].

Для психофармакотерапии вопрос безопасности не менее актуален. Психические нарушения требуют длительного, часто пожизненного приема лекарственных средств (ЛС) [3, 4]. Кроме этого, коморбидность с соматической патологией приводит к одновременному назначению ЛС из различных фармакологических групп, что ассоциировано с повышением риска развития различных НЛР [5, 6]. Снижение безопасности, в свою очередь, может приводить к нарушению комплаентности, досрочному прекращению приема ЛС, ухудшению психического состояния и повторным госпитализациям [7].

В клинической практике не всегда легко определить, является ли неблагоприятный эффект побочной реакцией на лекарственный препарат и связан ли он непосредственно с его применением. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает следующие понятия¹:

- неблагоприятное событие (НС) – неожиданный и нежелательный инцидент, непосредственно связанный с медицинским уходом или услугами, предоставляемыми пациенту;
- нежелательная лекарственная реакция (НЛР) – вредная и непреднамеренная реакция на лекарственный препарат или медицинское изделие, т. е. НЛР является НС, у которого доказана связь с ЛС.

Существует несколько методов выявления НС в клинической практике [8, 9]. Одним из основных способов является метод спонтанных сообщений. В нашей стране его использование регламентировано приказом

Росздрава №3518 от 17.06.2024 г.² Несмотря на то что данный метод применяется давно, он отражает менее 10% всех НС, большая часть из которых признается безопасной для пациентов [10].

В 2003 г. с целью улучшения оценки безопасности медицинских услуг Институтом совершенствования здравоохранения Соединенных Штатов Америки (от *англ.* Institute for Healthcare Improvement) был предложен метод глобальных триггеров (МГТ, от *англ.* Global Trigger Tool) [11], суть которого заключается в ретроспективном анализе законченных клинических случаев, с целью выявления «триггеров» – потенциальных «сигналов» возникновения НС. Изначально МГТ был разработан для использования в общей медицинской практике для оценки всех типов НС, при этом НЛР с определением связи НС с приемом ЛС не считается приоритетной. В дальнейшем он был адаптирован для применения в хирургии [12], реаниматологии [13] и других специальностях [14]. Несколько исследований проведено в области детской психиатрии группой ученых в Российской Федерации [15–17].

МГТ показал свою высокую эффективность [12], был модифицирован под системы организации здравоохранения в разных странах [18, 19]. Например, стал стандартным методом оценки безопасности в Швеции [20] и Норвегии [21]. Широкое распространение метода позволило улучшить оригинальную методику, и в 2009 г. было выпущено второе издание МГТ³. Метод регламентирует алгоритм оценки заверщенного клинического случая, включая временные затраты, принятие решений при спорных случаях и многое другое.

В оригинальной методике представлено 53 триггера, разделенных на 6 модулей: общий уход (15 триггеров), лекарственная терапия (13 триггеров), хирургическое лечение (11 триггеров), реанимация и интенсивная терапия

¹ World Health Organization. Conceptual framework for the International Classification for Patient Safety. WHO; 2009. Available at: https://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf.

² Приказ Росздрава №3518 от 17.06.2024 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения». М.; 2024.

³ Institute for Healthcare Improvement. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. 2nd ed. IHI; 2009. Available at: <https://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IHIGlobalTriggerToolforMeasuringAEs.aspx>.

(4 триггера), перинатальная помощь (8 триггеров) и неотложная помощь (2 триггера)³.

МГТ в первую очередь разработан для общей медицины, и большая часть триггеров не находит применения в области психиатрии. Необходима адаптация МГТ для пациентов психиатрического профиля, что повысит качество использования и облегчит его применение в рутинной медицинской практике.

Цель настоящей работы – проведение систематического обзора исследований в области психиатрии с применением МГТ и разработка адаптированной панели триггеров для российской популяции.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

При написании обзора использовались рекомендации PRISMA (*рис.*). Поиск публикаций проводился независимо двумя авторами по ключевым словам. Разногласия о включении конкретных исследований решались в режиме дискуссии всем коллективом авторов. В базе научных публикаций PubMed поиск осуществлялся по запросу «global trigger tool OR trigger tool OR GTT AND psychiatry». В базе Google Scholar поиск осуществлялся по запросу «global trigger tool trigger tool GTT AND psychiatry». Поиск в базе Elibrary проводился по запросу «метод глобальных триггеров OR метод триггеров OR МГТ AND психиатрия». Поиск по морфологии был отключен. Дополнительно проводился поиск по принципу «снежного кома», в рамках которого авторы просматривали списки литературы отобранных исследований для дополнительного отбора работ из них.

Публикации включались в настоящий обзор литературы на основании следующих критериев включения:

- Оригинальные исследования.
- Возраст пациентов старше 18 лет.
- Применение МГТ.
- Стационарное или амбулаторное лечение по поводу психического расстройства.
- Исследование опубликовано в рецензируемых научных журналах.
- Публикация осуществлялась на английском и русском языках.

Критериями невключения были:

- Материалы конференций, докладов и тезисов научных докладов.

После выявления и удаления всех дубликатов был произведен отбор по названиям статей. Оставшиеся работы отбирались на основании резюме (абстракта). На следующем этапе оценивался полный текст работ, при котором окончательно были выявлены исследования, включенные в настоящий отбор.

Качество, риск смещения и предвзятости исследований не оценивали по причине малочисленности включенных исследований, из-за этого же проведение метаанализа было нецелесообразным.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате систематического поиска литературы и удаления дубликатов выявлено 419 потенциально релевантных работ. После первичного анализа заголовков и аннотаций отобрано 109 статей для дальнейшего изучения.

- **Рисунок.** Блок-схема структуры поиска источников литературы
- **Figure.** Flowchart of the literature search strategy



Полнотекстовый анализ позволил выделить 7 исследований, соответствующих заранее определенным критериям включения, которые были проанализированы в настоящем систематическом обзоре.

Данные из 7 включенных статей были извлечены и представлены в *табл. 1*.

Исследования проводились в различных странах: три исследования в Европе (одно в Швеции, два в Норвегии), два – в России, одно – в Юго-Восточной Азии (Сингапур) и одно – в США. Все работы опубликованы в период с 2018 по 2024 г. В качестве объекта исследования использовался завершённый клинический случай (один пациент мог несколько раз включаться в исследование, если он имел несколько завершённых клинических случаев за изучаемый отрезок времени). Общее количество изученных во всех работах клинических случаев – 12 112. Всего выявлено 1 608 НС при помощи МГТ или его модификаций для пациентов психиатрического профиля. В двух

исследованиях авторы применяли оригинальный МГТ, а в пяти – оригинальная панель триггеров или методика проведения были модифицированы. Триггеры, отличающиеся от оригинальной панели, представлены в *табл. 2*.

В четырех исследованиях возраст пациентов составлял от 18 лет и старше (без верхней границы)⁴ [22–24]. В одной работе авторы включали клинические случаи пациентов от 21 до 90 лет [25]. В двух исследованиях авторы не указывали возрастной диапазон включенных пациентов [26, 27]. Суммарный возрастной диапазон составлял от 18 до 97 лет.

Во всех исследованиях изучались пациенты, получавшие лечение в психиатрических отделениях, преимущественно в стационарном режиме, при этом в двух работах, помимо стационарных, также проводился анализ амбулаторных обращений⁵ [22].

⁴ Бурашникова ИС. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика): дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018. 245 с.
⁵ Там же.

● **Таблица 1.** Характеристика включенных исследований

● **Table 1.** Characteristics of the included studies

Автор (год)	Страна	Характеристика выборки	Режим психиатрической помощи	Нозологический состав	Панели триггеров	Расчет валидности
L. Nilsson et al. (2020) [22]	Швеция	2 552 клинических случая Включено: мужчин 1 266 человек, средний возраст 44,5 года (18–93); женщин 1 286 человек, средний возраст 44 года (18–97)	Стационарный	Нет данных	Модифицированная	Не проводился
О.О. Кирилочев с соавт. (2019) [23]	Россия	500 клинических случаев Включено: мужчин 178 человек; женщин 332 человека; средний возраст 62,23 ± 16,11 лет	Стационарный	F06 (31%); F20 (30,4%); F02 (13,6%); F01 (7,2%); F07 (2,8%); F25 (2,2%); F41 (2,2%); F00 (2%); F71 (1,8%); F60 (1,2%)	Модифицированная	Проводился
A. Okkenhaug et al. (2019) [24]	Норвегия	240 клинических случаев Включено: мужчин – 100 человек; женщин – 140 человек; возраст – от 18 лет	Амбулаторный и стационарный	F01-09 (2%); F10-19 (9%); F20-29 (11%); F30-39 (22%); F40-49 (21%); F50-59 (3%); F60-69 (14%); F80-89 (1%); F90-98 (5%); F70-79, 99 (12%)	Модифицированная	Не проводился
И.С. Бурашникова (2018)*	Россия	300 клинических случаев; половой состав – нет данных; возраст – от 18 лет	Стационарный	F20-F29	Оригинальная	Проводился
G.S. Sajith et al. (2019) [25]	Сингапур	515 клинических случаев Включено: мужчин 305 человек; женщин 210 человек; средний возраст 46,9 лет (21–89)	Стационарный	Нет данных	Модифицированная	Проводился
C.A. Reilly et al. (2018) [26]	США	8005 клинических случаев; половой состав – нет данных; возраст – нет данных	Стационарный	Нет данных	Оригинальная	Не проводился
A. Okkenhaug et al. (2024) [27]	Норвегия	Не применимо	Не применимо	Нет данных	Модифицированная	Не проводился

* Бурашникова ИС. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика): дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018. 245 с.

- **Таблица 2.** Список триггеров, отличающихся от оригинальной методики Institute for Healthcare Improvement (IHI GTT)
- **Table 2.** Triggers differing from the original IHI GTT

L. Nilsson et al. (2020) [22]		A. Okkenhaug et al. (2019) [24]		G.S. Sajith et al. (2019) [25]		Institute for Healthcare Improvement (2008)	
Лечение		Лечение		Уход		T6	Антидиарейные
V1	Отсутствие плана лечения	B1	Отсутствие плана лечения	G3	Начало или увеличение частоты мониторинга физических параметров	T7	Полистиролсульфонат натрия (ПСН)
V2	Отсутствие плана медицинского вмешательства	B2	Отсутствие индивидуального плана	Лабораторные показатели		T12	Уровень лейкоцитов менее $300 \times 10^6/\text{мкл}$
V3	Отсутствие оценки риска суицида	B3	Отсутствие оценки риска суицида	L1	Исследования методом визуализации, например рентген-исследования или КТ	T13	Количество тромбоцитов < 50 000
V4	Отсутствие оценки рисков рецидива правонарушения	B5	Консультация врача другой специальности по телефону	L2	Лейкоциты < 3,0 или нейтрофилы < 1,5	T14	Уровень дигоксина в плазме более 2 мг/мл
V7	Консультация врача другой специальности по телефону	B6	Смена диагноза	L4	Повышенный сывороточный пролактин (>500 мМЕ/л)	T17	Сыпь
V8	Смена диагноза	B7	Самоповреждения	Связанные с применением лекарственных средств		T19	Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата
V9	Самоповреждения	B9	Нежелательный эффект ЭСТ	M2	Антимикробные препараты*	T21	Неожиданная смерть
V11	Угрозы, агрессивное или неподобающее поведение	B10	Угрозы, агрессивное или неподобающее поведение	M3	Применение ректальных суппозиторий/клизм или сильный запор	T22	Уровень лития в плазме более 1,0 ммоль/л
V13	Отсутствие документированной оценки физических характеристик	B12	Отсутствие соматического статуса	M4	Антихолинергические препараты*	T23	Натрия хлорид в таблетках
V14	Отсутствие контакта с семьей	B13	Отсутствие контакта с семьей	M6	Анальгетики/противовоспалительные препараты*	T24	Уровень натрия в плазме менее 135 ммоль/л
Психоактивные вещества		Психоактивные вещества		M7	Антигиперлипидемические препараты*	T25	Слабительные
Y1	Отсутствие определения содержания алкоголя в организме	R1	Отсутствие обследования на злоупотребление психоактивными веществами	M8	Тироксин*	T26	Антимускариновые препараты
Y2	Отсутствие определения тяжелой зависимости			M9	Антидиабетические препараты*	T27	Тетрабеназин
Y3	Отсутствие определения алкоголя во вдыхаемом воздухе			M11	Дискинезия/аномальные движения конечностей или тела	T28	Установка мочевого катетера для лечения задержки мочи
Y4	Отсутствие лабораторного анализа мочи на содержание ПАВ при подозрении на зависимость			M12	Пропранолол*	T29	Значимое увеличение веса
Принудительное лечение		Принудительное лечение		Связанные с поведением		T30	Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются (например, комбинация двух антидепрессантов; более одного антипсихотика одновременно; литий плюс тиазидный диуретик и т.д.)
T1	Принудительное лечение – административная ошибка	T1	Принуждение	B1	Сообщения о попытках самоповреждения/самоубийства или усиленном наблюдении за пациентом		
T2	Принуждение	T2	Принудительное лечение – административная ошибка	B2	Беспокойное/агрессивное/насильственное поведение или физическая агрессия со стороны пациента		
T3	Перевод пациента от добровольного к принудительному лечению	T3	Перевод пациента от добровольного к принудительному лечению	B3	Физическое или сексуальное насилие со стороны других		

- **Таблица 2 (окончание).** Список триггеров, отличающихся от оригинальной методики Institute for Healthcare Improvement (IHI GTT)
- **Table 2 (ending).** Triggers differing from the original IHI GTT

L. Nilsson et al. (2020) [22]		A. Okkenhaug et al. (2019) [24]		G.S. Sajith et al. (2019) [25]		Institute for Healthcare Improvement (2008)	
T4	Помощь со стороны полиции при госпитализации	T4	Помощь со стороны полиции при госпитализации	B4	Перевод на более высокий уровень ухода в психиатрии (психиатрическое отделение интенсивной терапии или DAV-отделение)		
Лекарственное лечение		Лекарственное лечение		B6	Сообщения о побеге или пропаже из больницы		
B1	Использование трех и более различных антипсихотических препаратов	L1	Использование трех и более различных антипсихотических препаратов				
B2	Лечение антихолинергическими препаратами	L2	Лечение антихолинергическими препаратами				
B3	Использование более пяти психотропных препаратов	L3	Использование более четырех психотропных препаратов				
B4	Назначение более трех бензодиазепиновых транквилизаторов или лечение более 6 мес.	L4	Назначение двух и более бензодиазепиновых транквилизаторов или длительность лечения более 3 мес.				
B5	Ошибки скрининга при оценке метаболического риска во время лечения антипсихотическими препаратами	L5	Метаболические факторы риска				
B6	Нехватка регулярного тестирования при применении лекарств с литием, метилфенидатом, метадон/бупренорфином или клозапином	L6	Несоблюдение рекомендаций, когда лекарственное средство требует регулярного тестирования				
Непрерывность наблюдения		Непрерывность наблюдения					
R1	Незапланированное обращение в отделение неотложной психиатрической помощи	K1	Незапланированное стационарное лечение или обращение в отделение неотложной психиатрической помощи				
R3	Смена лечебного отделения	K2	Смена лечебного отделения				
R4	Незапланированная выписка	K3	Незапланированная выписка или прекращение амбулаторного лечения				
R5	Отсутствие визитов врача в последние 12 мес. в амбулаторной помощи	K4	Отсутствие врачебных осмотров в течение последних 12 мес.				
R6	Отсутствие ответственного лечащего врача	K5	Отсутствие ответственного лечащего врача или координатора				

* В качестве триггеров применяется назначение лекарственных препаратов, прием которых начался после начала госпитализации.

ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕ ОРИГИНАЛЬНУЮ ПАНЕЛЬ ТРИГГЕРОВ И МЕТОДИКУ

В исследовании C. Reilly et al. оценивали эффективность национальной веб-программы AERS (от *англ.* Adverse Event Reporting System) по сравнению с МГТ в стационарных психиатрических отделениях [26]. Данная программа направлена на выявление НС, не включая НЛР, и медицинских ошибок, связанных с действиями персонала. В связи с этим авторы не оценивали НЛР при помощи МГТ, а учитывали только НС. Всего в работе проведен анализ 8 005 завершенных клинических случаев.

В результатах работы при применении AERS было обнаружено 218 НС, тогда как при помощи МГТ количество НС составило 583. Авторы не проводили расчет валидности используемых методик.

В российском исследовании И. Бурашниковой использовалась оригинальная методика⁶. При этом автором применялся один триггер из всей панели – «назначение центральных холиноблокаторов (ЦХ)» для поиска экстрапирамидных симптомов (ЭПС), вызванных

⁶ Бурашникова ИС. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика): дис. ... канд. мед. наук. М.: 2018. 245 с.

приемом антипсихотиков. Оценивались завершённые клинические случаи совершеннолетних пациентов, получавших лечение в психиатрическом стационаре, с диагнозом «шизофрения». Всего автором было включено 300 клинических случаев, среди которых вышеописанный триггер выявлен у 102 пациентов. При этом НЛР выявлено в 75,5% случаев. Суммарная частота выявленной ЭПС в общей выборке составила 30,0%. Автором также отмечено, что МГТ чувствителен (0,8652) и специфичен (0,8821).

ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕ МОДИФИЦИРОВАННУЮ ПАНЕЛЬ ТРИГГЕРОВ ИЛИ МЕТОДИКУ ПРОВЕДЕНИЯ

Модификация оригинального МГТ шведскими авторами разрабатывалась с учетом особенностей их национальной системы здравоохранения [22]. Они выделили 22 типа НС и 36 триггеров, разделенных по 5 модулям. Целью работы авторы ставили именно выявление НС, НЛР было представлено лишь одним модулем, к которому относились «метаболические нарушения», «ЭПС», «аллергические реакции», «зависимость от ЛС» и «другой вред, связанный с приемом ЛС».

По сравнению с оригинальной МГТ авторы добавили к НС «психологически неблагоприятное событие». Кроме того, они не соблюдали временное ограничение в 20 мин при анализе медицинской документации и не проводили ее двойную независимую проверку. В работе проводился анализ документации как стационарной, так и амбулаторной медицинской помощи. В отличие от оригинальной методики в панель включались триггеры, способные привести к НС, ассоциированным с неэтичной и нелегальной медицинской помощью. В частности, к ним относятся такие триггеры, как «принудительное лечение – административная ошибка», «перевод пациента от добровольного к принудительному лечению», «принуждение», «помощь со стороны полиции при госпитализации» (экстренной службой по оказанию психиатрической помощи в Швеции является Psychiatric Emergency Response Team, в 49% вызовов данная служба прибегает к помощи полиции) [28].

Проведен анализ 2 552 завершённых клинических случаев. В связи с особенностями оказания психиатрической помощи в Швеции в исследование включались пациенты как психиатрического, так и наркологического профиля. Всего в исследовании было обнаружено 720 НС. При этом данные НС обнаружены только у 438 пациентов (17,2%) из всех включенных в исследование. Авторы также отметили, что у женщин НС отмечались чаще по сравнению с мужчинами (21,5% против 12,7% соответственно).

В данном исследовании наиболее часто выявлялись следующие триггеры: «отсутствие плана лечения» (36,3%), «отсутствие документированной оценки физических характеристик» (22,8%), «отсутствие оценки риска суицида» (15,7%), «отсутствие ответственного лечащего врача» (14,4%), «отсутствие определения содержания алкоголя в организме» (12,5%), «отсутствие контакта с семьей» (10,7%), «незапланированная выписка» (10,5%), «использование более пяти психотропных препаратов» (10,1%).

Наиболее распространенные НС относились к следующим областям: «длительное прогрессирование заболевания» (30% от общего количества выявленных НС), «преднамеренное самоповреждение» (25%), «психологическая травма» (19%), «НЛР» (12%) и «физическая травма» (9%). Авторы не проводили расчет валидности выявленных триггеров [22].

В следующей работе норвежских авторов представлена попытка валидации описанной выше шведской модели МГТ к собственной системе здравоохранения [27]. Участников разделили на три группы, две из которых состояли из медицинских работников, третья группа включала пациентов психиатрического профиля. В ходе работы эти группы независимо оценивали на применимость триггеров и НС, включая НЛР (с учетом культурных, языковых и этических различий).

В ходе исследования авторы провели диалоговую конференцию, в рамках которой обозначили основные изменения, отличные от оригинальной методики и шведской панели триггеров. К ним относится включение в панель следующих триггеров: «нежелательный эффект электросудорожной терапии (ЭСТ)», «использование более четырех психотропных препаратов» (вместо более пяти в предыдущем исследовании), «назначение двух и более бензодиазепиновых транквилизаторов или длительность лечения более 3 месяцев» вместо «назначение более трех бензодиазепиновых транквилизаторов или лечение более 6 месяцев». Также было сокращено количество триггеров, связанных с оказанием наркологической помощи. Они были объединены в один триггер – «отсутствие обследования на злоупотребление психоактивными веществами» вместо четырех в шведском исследовании («отсутствие определения содержания алкоголя в организме», «отсутствие определения тяжелой зависимости», «отсутствие определения алкоголя во вдыхаемом воздухе» и «отсутствие лабораторного анализа мочи на содержание психоактивных веществ при подозрении на зависимость»), а также из итоговой панели исключен триггер «отсутствие оценки рисков рецидива правонарушения». В отношении методологии проведения авторы следовали оригинальной методике: сохранили независимую двойную проверку медицинской документации, а также лимит времени в 20 мин на анализ в отличие от описанного нами предыдущего исследования.

Проведен анализ 240 завершённых клинических случаев пациентов, которые получали стационарное и амбулаторное лечение [24]. Как и в шведском исследовании, в выборку, помимо пациентов психиатрического профиля, вошли пациенты наркологического профиля. Общее количество выявленных НС – 29 среди 19 клинических случаев, среди них наиболее часто встречались: «страдания», «ухудшение состояния», «попытка суицида», «самоповреждения», «прерывание лечения».

Всего было выявлено 832 триггера. Значимость продемонстрировали: «самоповреждения» (НС выявлено в 34%), «нежелательный эффект лечения» (41%), «угрозы, агрессивное и неподобающее поведение» (31%), «усиленный режим наблюдения» (52%), «принудительное

лечение – административная ошибка» (21%), «использование более четырех психотропных препаратов» (17%), «незапланированное стационарное лечение или обращение в отделение неотложной психиатрической помощи» (83%), «смена лечебного отделения» (72%). В ходе работы расчет валидности выявленных триггеров не проводился.

Авторы из Юго-Восточной Азии модифицировали оригинальный МГТ, выделив из него 25 триггеров, разделенных на 4 модуля: «общий уход», «лабораторные показатели», «связанные с применением ЛС», «связанные с поведением» [25]. Авторы также ставили целью поиск НС, НЛР представлен только одним из модулей. Они выделили два вида НС. Первые включают в себя события, подходящие под оригинальное определение НС в МГТ: «НС, связанные с ЭСТ», «внутрибольничные инфекции», «НЛР», «травма пациента». Вторые специфичны только для психиатрии и не подходят под оригинальное определение: «агрессивное поведение», «самоповреждения и суицид», «жертва нападения», «побег». В ходе исследования использовалась оригинальная методика проведения оценки.

Всего в исследование включено 515 завершенных клинических случаев. Выявлено 1 202 триггера, из них 136 (11,3%) указали на наличие НС. Самыми распространенными триггерами являлись «резкое снижение дозы или прекращение приема препаратов» (30,5% от общего числа триггеров), «быстрая седация» (30,1%), «начало или увеличение частоты мониторинга физических параметров» (28,3%). Низкую выявляемость НС показали триггеры: «антигистаминные препараты (не считая тех, что принимаются в качестве снотворных средств)» (НС выявлено в 8%), «применение ректальных суппозитория/клизм или сильный запор» (НС выявлено в 10%), а «антидиабетические препараты» и «сывороточная креатинфосфокиназа» ни разу не указали на развитие НС.

Среди зарегистрированных НС наиболее часто встречались: «агрессивное поведение» (41,0% от общего числа найденных НС), «НЛР» (27,9%) (большинство из которых было ассоциировано с возникновением ЭПС на фоне приема антипсихотических препаратов), «внутрибольничные инфекции» (18,4%) и «травма пациента» (14,0%). Таким образом, общая вероятность обнаружения любого триггера с помощью данной модификации МГТ составила 33,8%. Также авторами указывалась чувствительность модифицированной методики (98,6%) и ее специфичность (100%).

В российском исследовании О. Кирилочева с соавт. использован инструмент, целью которого является выявление НЛР на фоне применяемой фармакотерапии [23, 29].

Авторы использовали методику, которая была создана и адаптирована под использование в психиатрии Институтом совершенствования здравоохранения США [30]. Итоговая панель включает в себя 30 триггеров, связанных с возможностью развития наиболее часто встречающихся НЛР при приеме специфических для психиатрии ЛС.

В исследовании проанализировано 500 завершенных клинических случаев пациентов, получавших лечение в условиях психиатрического стационара. При этом 250 пациентов были в возрасте до 65 лет,

а 250 – старше 65 лет. В результате общее количество выявленных триггеров составило 347, из них 204 (58,8%) отнесли к группе пациентов старше 65 лет.

Наиболее часто встречались «антимускариновые препараты» (32,8%), «комбинации лекарственных препаратов, которые не рекомендуются» (26,2%), «внезапная отмена лекарственного препарата» (2,6%). Среди них выявлено 50 НЛР (23 из них обнаружено у пациентов старше 65 лет), наибольшее количество было связано с триггерами: «уровень глюкозы менее 50 мл/дл» – 12 НЛР, «антигистаминные препараты» – 10 НЛР, «сыпь» – 7 НЛР. Несмотря на высокую частоту встречаемости триггера «антимускариновые препараты» (164 выявленных), триггер был ассоциирован с развитием НЛР всего 7 раз. Для оценки связи выявленных триггеров с развившимися НЛР значение положительной предиктивной ценности (от *англ.* positive predictive value, PPV) составило 14,4%.

После ознакомления с вышеописанными работами авторами проведена диалоговая конференция, целью которой была разработка триггерной панели, адаптированной для применения в психиатрических стационарах Российской Федерации. В отличие от других модификаций метода мы целенаправленно отказались от включения «административных» триггеров, например «отсутствие лечебного плана», и таких специфических для психиатрии состояний, как «агрессивное поведение», «самоповреждения», т. к. они чаще всего являются последствиями ненадлежащего ухода или ухудшения психического состояния, а не реакции на фармакотерапию. Также не были включены триггеры «психологического вреда» ввиду большой субъективности, низкой достоверности и трудностей ретроспективной оценки. Мы остановились исключительно на триггерах, при выявлении которых будут выявлены НЛР ЛС, применяемых при лечении психических расстройств в нашей стране. Наша триггерная панель (табл. 3) включает в себя 48 триггеров, разделенных на 6 модулей: лабораторная диагностика (12 триггеров), инструментальная диагностика (4 триггера), терапия (15 триггеров), консультативная помощь (4 триггера), общее состояние (10 триггеров), администрирование (3 триггера).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение безопасности психофармакотерапии – важный процесс, требующий системного подхода как к выявлению НС и НЛР, так и к качеству оказания медицинской помощи. В ходе работы мы провели систематический обзор исследований, выполненных с помощью МГТ и его модификаций, для оценки безопасности лечения психических расстройств у пациентов старше 18 лет.

Из всех исследований только два использовали оригинальную методику и панель триггеров. Остальные работы проведены с помощью модифицированного МГТ. Только в одном исследовании авторы несколько изменили методику проведения [22], в остальных следовали оригинальной. Во всех исследованиях авторы пытались сделать триггеры более применимыми к психиатрии, однако в двух исследованиях также учитывались национальные

- **Таблица 3.** Панель потенциальных триггеров при оказании психиатрической помощи в Российской Федерации
 ● **Table 3.** Panel of potential triggers for psychiatry in the Russian Federation

Лабораторная диагностика	
Л1	Количество лейкоцитов $< 3,6 \times 10^9/\text{л}$
Л2	Количество тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$
Л3	Повышение креатинина $\geq 26,5$ мкмоль/л или в 1,5 раза от исходного уровня
Л4	Повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП)
Л5	Гиперпролактинемия
Л6	Уровень глюкозы натощак $> 6,1$ ммоль/л или HbA1c в крови $\geq 6,5\%$
Л7	Уровень триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л или холестерина $> 6,2$ ммоль/л
Л8	ТТГ или T_4 свободный вне нормальных значений
Л9	Концентрация вальпроевой кислоты в крови > 6 ммоль/л
Л10	Концентрация карбамазепина в крови $> 0,7$ ммоль/л
Л11	Концентрация лития в крови > 1 ммоль/л
Л12	Нежелательное событие без триггера
Инструментальная диагностика	
И1	ЭКГ: QTc > 450 мс (женщины), > 460 мс (мужчины)
И2	ЭКГ: АВ-блокада, фибрилляция предсердий
И3	Ультразвуковая диагностика
И4	Нежелательное событие без триггера
Консультативная помощь	
К1	Вызов дежурного врача
К2	Консультация дерматовенеролога
К3	Консультация физиотерапевта
К4	Нежелательное событие без триггера
Администрирование	
А1	Выписка с ухудшением/смерть в стационаре
А2	Повторная госпитализация в течение 10 сут.
А3	Нежелательное событие без триггера

Терапия	
T1	Назначение антигистаминных ЛС
T2	Назначение противодиарейных ЛС
T3	Назначение противорвотных ЛС
T4	Назначение слабительных ЛС
T5	Назначение спазмолитических ЛС
T6	Назначение β -адреноблокаторов
T7	Назначение гепатопротекторов
T8	Глюкоза крови $< 3,3$ ммоль/л; инфузионное введение глюкозы
T9	Назначение корректора ЭПС
T10	Увеличение дозы корректора ЭПС
T11	Смена корректора ЭПС
T12	Внезапная отмена ЛС
T13	Внезапное снижение дозы ЛС
T14	Проведение местной противовоспалительной терапии
T15	Нежелательное событие без триггера
Общее состояние	
O1	Перевод пациента на более строгий режим наблюдения
O2	Внутрибольничная инфекция
O3	Применение МФС в стационаре
O4	Чрезмерная или непреднамеренная седация
O5	Гиперсаливация или сухость во рту
O6	Артериальная гипотензия (АД $< 100/60$ мм рт. ст.)
O7	Тахикардия (ЧСС ≥ 90 уд/мин)
O8	Увеличение массы тела $> 5\%$ за период лечения; ИМТ > 30 кг/м ²
O9	Галакторея, сексуальная дисфункция, нарушения менструального цикла (не связанные с менопаузой)
O10	Нежелательное событие без триггера

особенности системы здравоохранения⁷ [22–25, 29]. В связи с применением исследований в разных странах, использованием различных методик и панелей триггеров сопоставление результатов исследований не представляется возможным. Однако стоит отметить некоторые особенности исследований.

Например, в одном из исследований не было получено отличий безопасности медицинской помощи в разных возрастных группах [22], что противоречит результатам исследований, проведенных в других медицинских специальностях [30–33]. Однако в другом исследовании

продемонстрировано, что триггеры, связанные с развитием НЛР, встречаются чаще у пациентов в возрасте младше 65 лет [23].

При этом только в трех исследованиях авторы проводили расчет валидности МГТ⁸ [23, 25]. В одной работе авторы сравнивали МГТ с другим методом оценки безопасности медицинской помощи – AERS и показали преимущество первого [26].

МГТ является перспективным и легким в применении методом, однако имеет ряд ограничений. В области психиатрии существует набор НС, которые свойственны только нашей специальности [25]. Они могут быть связаны с действием психофармакотерапии, а также с психическим

⁷ Бурашник ИС. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика): дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018. 245 с.

⁸ Там же.

состоянием пациентов. МГТ, созданный для общей медицины, не учитывает некоторые подобные особенности оказания психиатрической помощи, например ее этические аспекты, такие как ограничение автономии пациента в принятии решений, сложности получения добровольного информированного согласия при проведении терапии, коррекция поведенческих нарушений и др. [34]. Помимо этого, существуют особенности правового устройства и порядок оказания психиатрической помощи, включая недобровольную госпитализацию, культурные, этнические отличия и многие другие. Также существуют данные, демонстрирующие, что МГТ, несмотря на ряд преимуществ, приводит к низкой выявляемости НС, которые несут потенциальный риск смерти [35].

При этом наш систематический обзор имеет некоторые ограничения. В первую очередь они обусловлены малочисленностью валидных исследований с применением МГТ в области психиатрии. К сложностям также относится адаптация метода к системе здравоохранения в Российской Федерации. Кроме того, нельзя исключить ошибки интерпретации результатов включенных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системное применение МГТ позволит осуществлять контроль безопасности медицинской помощи в реальной клинической практике, предотвращая ряд потенциально предотвратимых НС и НЛР. Для современной психиатрии эта задача является одной из наиболее важных.

В предложенной нами панели триггеров мы постарались учесть все вышеописанные факторы. Необходимы дальнейшие исследования с использованием предложенной нами панели у пациентов психиатрического профиля в Российской Федерации. Именно рутинное клиническое применение позволит уточнить ее клиническую значимость.

Таким образом, адаптация МГТ для психиатрии – важный аспект, который повысит его эффективность и снизит трудовые и временные затраты при его применении. Создание триггерной панели для Российской Федерации должно учитывать опыт других ученых, а также национальные особенности системы здравоохранения.

Поступила / Received 25.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2025

Принята в печать / Accepted 14.04.2025



Список литературы / References

- Slawomirski L, Aaraaen A, Klazinga N. *The economics of patient safety: strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level*. OECD; 2017. Available at: <https://www.oecd.org/health/health-systems/The-Economics-of-Patient-Safety-March-2017.pdf>.
- Hodkinson A, Tyler N, Ashcroft DM, Keers RN, Khan K, Phipps D et al. Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):313. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01774-9>.
- Carmona-Huerta J, Castiello-De Obeso S, Ramírez-Palomino J, Duran-Gutiérrez R, Cardona-Muller D, Grover-Paez F et al. Polypharmacy in a hospitalized psychiatric population: risk estimation and damage quantification. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):78. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2058-y>.
- Мосолов СН. Биологические методы терапии психических расстройств (докладная медицина – клинической практике). М.: Социально-политическая мысль; 2012. 1073 с.
- Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy in psychiatry: a review. *Mens Sana Monogr*. 2013;11:82–99. <https://doi.org/10.4103/0973-1229.104497>.
- Мосолов СН, Малин ДИ, Рывкин ПВ, Сычев ДА. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(Suppl. 1):2–35. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>.
Mosolov S, Malin D, Ryvkin P, Sychev D. Psychotropic drugs interaction. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2019;(51):2–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>.
- Taub S, Krivoy A, Whiskey E, Shergill SS. New approaches to antipsychotic medication adherence – safety, tolerability and acceptability. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(4):517–524. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1983540>.
- Фоменко АГ. Методы выявления, анализа и оценки ошибок и неблагоприятных событий, возникающих при оказании медицинской помощи. *Медицинские новости*. 2012;(4):41–47. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-vyyavleniya-analiza-i-otsenki-oshibok-i-neblagopriyatnyh-sobytiy-voznikayushih-pri-okazanii-meditsinskoy-pomoschi>.
Famenka AG. Methods for identifying and assessing medical errors and adverse events in health care. *Meditsinskie Novosti*. 2012;(4):41–47. (In Russ.) Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-vyyavleniya-analiza-i-otsenki-oshibok-i-neblagopriyatnyh-sobytiy-voznikayushih-pri-okazanii-meditsinskoy-pomoschi>.
- Thomas EJ, Petersen LA. Measuring errors and adverse events in health care. *J Gen Intern Med*. 2003;18(1):61–67. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2003.20147.x>.
- Classen DC, Lloyd RC, Provost L, Griffin FA, Resar R. Development and evaluation of the Institute for Healthcare Improvement Global Trigger Tool. *J Patient Saf*. 2008;4(3):169–177. <https://doi.org/10.1097/PTS.0b013e318183a475>.
- Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(Suppl. 1):i39–i45. <https://doi.org/10.1136/qshc.2005.016543>.
- Griffin FA, Classen DC. Detection of adverse events in surgical patients using the Trigger Tool approach. *Qual Saf Health Care*. 2008;17(4):253–258. <https://doi.org/10.1136/qshc.2007.025080>.
- Garry DA, McKechnie SR, Culliford DJ, Ezra M, Garry PS, Loveland RC et al. A prospective multicentre observational study of adverse iatrogenic events and substandard care preceding intensive care unit admission (PREVENT). *Anaesthesia*. 2014;69(2):137–142. <https://doi.org/10.1111/anae.12494>.
- Hibbert PD, Molloy CJ, Schultz TJ, Carson-Stevens A, Braithwaite J. Comparing rates of adverse events detected in incident reporting and the Global Trigger Tool: a systematic review. *Int J Qual Health Care*. 2023;35(3):mzad056. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzad056>.
- Ивашченко ДВ, Буромская НИ, Савченко ЛМ, Шевченко ЮС, Сычев ДА. Значение метода глобальных триггеров для выявления нежелательных явлений, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии. *Медицинский совет*. 2018;(17):56–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-56-65>.
Ivashchenko DV, Buromskaya NI, Savchenko LM, Shevchenko YS, Sychev DA. Global trigger tool value for revealing of unwanted events related to medical care in pediatrics. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):56–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-56-65>.
- Ивашченко ДВ, Буромская НИ, Малахова АД, Царькова НА, Савченко ЛМ, Шевченко ЮС, Сычев ДА. Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту не приводит к нежелательным реакциям у подростков с острым психотическим эпизодом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):19–26. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-19-26>.
Ivashchenko DV, Buromskaya NI, Malakhova AD, Tsarkova NA, Savchenko LM, Shevchenko YS, Sychev DA. Off-label antipsychotics prescription to adolescents with acute psychotic episodes does not cause adverse drug reactions. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-19-26>.
- Ivashchenko D, Buromskaya N, Savchenko L, Shevchenko Y, Sychev D. Global trigger tool in child psychiatry: Treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode. *Int J Risk Saf Med*. 2020;31(1):25–35. <https://doi.org/10.3233/JRS-195030>.
- Hibbert PD, Molloy CJ, Hooper TD, Wiles LK, Runciman WB, Lachman P et al. The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(6):640–649. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzw115>.
- Füredi J, Mohr P, Swingler D, Bitter I, Gheorghe MD, Hotujac L et al. Psychiatry in selected countries of Central and Eastern Europe: an over-

- view of the current situation. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(4):223–231. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00804.x>.
20. Nilsson L, Borgstedt-Risberg M, Soop M, Nylén U, Ålenius C, Rutberg H. Incidence of adverse events in Sweden during 2013–2016: a cohort study describing the implementation of a national trigger tool. *BMJ Open.* 2018;8(3):e019966. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019966>.
 21. Deilskås ET, Bukholm G, Lindstrøm JC. Monitoring adverse events in Norwegian hospitals from 2010 to 2013. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008576. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008576>.
 22. Nilsson L, Borgstedt-Risberg M, Brunner C, Nyberg U, Nylén U, Ålenius C et al. Adverse events in psychiatry: a national cohort study in Sweden with a unique psychiatric trigger tool. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2463-2>.
 23. Кирилочев ОО, Умерова АР. Триггеры неблагоприятных лекарственных явлений в психиатрии как инструмент повышения безопасности фармакотерапии. *Уральский медицинский журнал.* 2019;12(180):172–180. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.12.35>. Kirilochev OO, Umerova AR. Triggers of adverse drug events as a tool to augment the safety of pharmacotherapy in psychiatry. *Ural Medical Journal.* 2019;12(180):172–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.12.35>.
 24. Okkenhaug A, Trittner JQ, Myklebust TÅ, Deilskås ET, Meirik K, Landstad BJ et al. Mitigating risk in Norwegian psychiatric care: identifying triggers of adverse events through Global Trigger Tool for psychiatric care. *Int J Risk Saf Med.* 2019;30(4):203–216. <https://doi.org/10.3233/JRS-195063>.
 25. Sajith GS, Fung DS, Chua HC. The Mental Health Trigger Tool: development and testing of a specialized trigger tool for mental health settings. *J Patient Saf.* 2019;15(1):42–49. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000523>.
 26. Reilly CA, Cullen SW, Watts BV, Mills PD, Paull DE, Marcus SC. How well do incident reporting systems work on inpatient psychiatric units? *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2019;45(1):63–69. <https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2018.06.001>.
 27. Okkenhaug A, Trittner JQ, Landstad BJ. Developing a research tool to detect iatrogenic adverse events in psychiatric health care by involving service users and health professionals. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2024;31(3):405–416. <https://doi.org/10.1111/jpm.12994>.
 28. Marcus N, Stergiopoulos V. Re-examining mental health crisis intervention: A rapid review comparing outcomes across police, co-responder and non-police models. *Health Soc Care Community.* 2022;30(5):1665–1679. <https://doi.org/10.1111/hsc.13731>.
 29. Кирилочев ОО, Умерова АР. Перспективы применения инструментов по борьбе с полипрагмазией у больных психиатрического профиля. *Прикаспийский вестник медицины и фармации.* 2021;2(4):6–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/fybfvm>. Kirilochev OO, Umerova AR. Perspectives on using tools to control polypharmacy in psychiatric patients. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy.* 2021;2(4):6–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/fybfvm>.
 30. Dos Santos SLF, Gondim APS. Trackers for adverse events in child mental health: descriptive analysis using the global trigger tool. *Braz J Pharm Sci.* 2023;59:e20837. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902023e20837>.
 31. Noorda NMF, Salleveld BTGM, Langendijk WL, Egberts TCG, van Puijenbroek EP, Wilting I, Knol W. Performance of a trigger tool for detecting adverse drug reactions in patients with polypharmacy acutely admitted to the geriatric ward. *Eur Geriatr Med.* 2022;13(4):837–847. <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00649-x>.
 32. Yu N, Wu L, Yin Q, Du S, Liu X, Wu S et al. Adverse drug events in Chinese elder inpatients: a retrospective review for evaluating the efficiency of the Global Trigger Tool. *Front Med.* 2023;10:1232334. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1232334>.
 33. Valkonen V, Haatainen K, Saano S, Tiihonen M. Evaluation of Global trigger tool as a medication safety tool for adverse drug event detection—a cross-sectional study in a tertiary hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(5):617–625. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03469-5>.
 34. Мосолов С.Н. Этико-деонтологические проблемы терапии психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(9):7–14. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230917>. Mosolov SN. Ethical-deontological problems of therapy of mental disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(9):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230917>.
 35. Daumit GL, McGinty EE, Pronovost P, Dixon LB, Guallar E, Ford DE et al. Patient Safety Events and Harms During Medical and Surgical Hospitalizations for Persons With Serious Mental Illness. *Psychiatr Serv.* 2016;67(10):1068–1075. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500415>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Н. Сосин, Д.А. Головина, Э.А. Мозоль

Написание текста – Д.А. Головина, Э.А. Мозоль

Сбор и обработка материала – Д.А. Головина, Э.А. Мозоль

Обзор литературы – Д.А. Головина, Э.А. Мозоль

Анализ материала – Д.А. Головина, Э.А. Мозоль, А.Г. Кирова, Э.Н. Соловкина, С.Н. Мосолов, Д.А. Сычев

Редактирование – Д.Н. Сосин, С.Н. Мосолов, Д.А. Сычев

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.Н. Сосин, С.Н. Мосолов, Д.А. Сычев

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitriy N. Sosin, Daria A. Golovina, Edward A. Mozol

Text development – Daria A. Golovina, Edward A. Mozol

Collection and processing of material – Daria A. Golovina, Edward A. Mozol

Literature review – Daria A. Golovina

Material analysis – Daria A. Golovina, Edward A. Mozol, Anastasia G. Kirova, Eleonora N. Solovkina, Sergey N. Mosolov, Dmirtiy A. Sychev

Editing – Dmitriy N. Sosin, Sergey N. Mosolov, Dmirtiy A. Sychev

Approval of the final version of the article – Dmitriy N. Sosin, Sergey N. Mosolov, Dmitriy A. Sychev

Информация об авторах:

Головина Дарья Артемовна, студент, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1; <https://orcid.org/0009-0008-5475-2757>; golov.in@inbox.ru

Мозоль Эдвард Александрович, врач-психиатр, Психиатрическая клиническая больница №4; 107076, Россия, Москва, ул. Потешная, д. 3; <https://orcid.org/0009-0005-1767-0101>; mozol.edward@gmail.com

Кирова Анастасия Григорьевна, лаборант кафедры психиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4263-6640>; nast.kirova@yandex.ru

Соловкина Элеонора Николаевна, клинический ординатор кафедры психиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0008-1618-4832>; eleonorasolovkina@gmail.com

Сосин Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-психиатр, Психиатрическая клиническая больница №4; 125993, Россия, Москва, ул. Потешная, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2314-7174>; sosin.dmitriy@gmail.com

Мосолов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой психиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделом терапии психических заболеваний, Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 107076, Россия, Москва, ул. Потешная, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>; profmosolov@mail.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, профессор РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, ректор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Information about the authors:

Daria A. Golovina, Student, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; 27/1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119192, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-5475-2757>; golov.in@inbox.ru

Edward A. Mozol, Psychiatrist, Psychiatric Clinical Hospital No. 4; 3, Poteshnaia St., Moscow, 107076, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-1767-0101>; mozol.edward@gmail.com

Anastasia G. Kirova, Laboratory Assistant of the Department of Psychiatry, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4263-6640>; nast.kirova@yandex.ru

Eleonora N. Solovkina, Resident of the Department of Psychiatry, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-1618-4832>; eleonorasolovkina@gmail.com

Dmitriy N. Sosin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Psychiatrist, Psychiatric Clinical Hospital No. 4; 3, Poteshnaia St., Moscow, 107076, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2314-7174>; sosin.dmitriy@gmail.com

Sergey N. Mosolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychiatry, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Therapy Department for Mental Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 3, Poteshnaia St., Moscow, 107076, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>; profmosolov@mail.ru

Dmitriy A. Sychev, Academic RAS, Professor RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Кохлеарная имплантация – эффективный способ реабилитации детей с глубокой степенью потери слуха

Е.С. Савельев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1388-5675>, savelevzheny@yandex.ru

В.И. Попадюк¹, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, popadyuk_vi@pfur.ru

Е.Е. Савельева³, <https://orcid.org/0000-0002-2009-8469>, surdolog@yandex.ru

А.С. Мачалов², <https://orcid.org/0000-0002-5706-7893>, otolar@fmbamail.ru

И.М. Кириченко¹, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2

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

Резюме

Введение. Кохлеарная имплантация (КИ) является самым эффективным средством реабилитации детей с глубокой потерей слуха. Выбор настроек процессора КИ является важной задачей, т. к. от параметров стимуляции процессора зависит разборчивость речи ребенка и ее понимание, а, следовательно, и последующее слухоречевое развитие и интеграция ребенка в общество.

Цель. Оценить слухоречевое развитие в группе детей от 3 до 14 лет, пользующихся различными системами КИ: Medel, Advanced Bionics, Cochlear, Nurotron, Oticon и Neurelec.

Материалы и методы. В исследование было включено 82 ребенка, использующих КИ. Проведен сбор жалоб, анамнеза, осмотр лор-органов, консультация сурдопедагога, настройка процессора КИ, оценка разборчивости речи методом речевой аудиометрии в свободном звуковом поле ($n = 82$) в процессе настройки процессора КИ и сразу после настройки. В группе 56 детей ($n = 56$) дошкольного возраста от 5 до 7 лет провели анкетирование родителей при помощи шкалы MUSS (Meaningful Use of Speech Scale – шкала значимого использования речи).

Результаты и обсуждение. По данным речевой аудиометрии в свободном звуковом поле разборчивость односложных слов составила $70,85 \pm 1,44\%$, а разноточных слов – $74,51 \pm 1,60\%$. Результаты разборчивости речи после проведенной настройки процессора КИ достоверно улучшились и составили: односложных слов – $76,95 \pm 1,31\%$ ($p < 0,01$), а разноточных – $83,78 \pm 1,43\%$ ($p < 0,001$).

Выводы. Шкала значимого использования речи (MUSS) является простым инструментом оценки развития устной речи у имплантированных детей дошкольного возраста. Речевая аудиометрия в свободном звуковом поле может использоваться как для оценки уровня разборчивости речи, так и для определения параметров стимуляции речевого процессора.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, речевая аудиометрия, сенсоневральная тугоухость, настройка процессора кохлеарного импланта, шкала значимого использования речи

Для цитирования: Савельев ЕС, Попадюк ВИ, Савельева ЕЕ, Мачалов АС, Кириченко ИМ. Кохлеарная имплантация – эффективный способ реабилитации детей с глубокой степенью потери слуха. *Медицинский совет.* 2025;19(5):60–66. <https://doi.org/10.21518/ms2025-094>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cochlear implantation is an effective way to rehabilitate children with severe hearing loss

Evgenii S. Savelev^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1388-5675>, savelevzheny@yandex.ru

Valentin I. Popadyuk¹, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, popadyuk_vi@pfur.ru

Elena E. Saveleva³, <https://orcid.org/0000-0002-2009-8469>, surdolog@yandex.ru

Anton S. Machalov², <https://orcid.org/0000-0002-5706-7893>, otolar@fmbamail.ru

Irina M. Kirichenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

¹ RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

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

Abstract

Introduction. Cochlear implantation (CI) is the most effective way of rehabilitation for children with profound hearing loss. Choosing the settings of the CI processor is an important task, because the child's speech intelligibility and understanding depend on the parameters of processor stimulation, and, consequently, the subsequent auditory-speech development and integration of the child into society.

Aim. To evaluate auditory and speech development in a group of children aged from 3 to 14 years using different CI systems: Medel, Advanced Bionics, Cochlear, Nurotron, Oticon and Neurelec by using the MUSS Scale (Meaningful Use of Speech Scale) and the method of speech audiometry in a free field sound.

Materials and methods. The study includes 82 children with CI. The children received complaints, medical history, examination of ENT organs, consultation with a surdo teacher, setting of the CI processor, assessment of speech intelligibility by using speech audiometry in a free field ($n = 82$) during the process of setting the CI processor and after setting. In a group of 56 children ($n = 56$) of preschool age from 5 to 7 years, parents answered the questions by using the MUSS Scale (Meaningful Use of Speech Scale).

Results. According to speech audiometry data, the intelligibility of monosyllabic words in the free field was $70.85 \pm 1.44\%$, and of multisyllabic words – $74.51 \pm 1.60\%$. The results of speech intelligibility after setting the CI processor significantly improved and amounted to: monosyllabic words – $76.95 \pm 1.31\%$ ($p < 0.01$), and multisyllabic words – $83.78 \pm 1.43\%$ ($p < 0.001$).

Conclusion. The Scale of Meaningful Speech Use (MUSS) is a simple tool for assessing the development of speech in cochlear implanted preschool children. Speech audiometry in a free field can be used to assess the level of speech intelligibility and to determine the parameters of speech processor stimulation.

Keywords: cochlear implantation, speech audiometry, sensorineural hearing loss, adjustment of the cochlear implant processor, The Scale of Meaningful Speech Use

For citation: Savelev ES, Popadyuk VI, Saveleva EE, Machalov AS, Kirichenko IM. Cochlear implantation is an effective way to rehabilitate children with severe hearing loss. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(5):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-094>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 34 млн детей нуждаются в комплексной реабилитации глубокого инвалидизирующего снижения слуха¹. Раннее выявление тугоухости и глухоты, своевременная медпомощь и использование средств слуховой реабилитации в раннем возрасте являются ключевыми факторами в развитии речевых навыков [1]. В современном мире самым эффективным методом реабилитации детей с глубокой сенсоневральной потерей слуха является кохлеарная имплантация (КИ) [2]. КИ – комплекс мероприятий, который включает в себя отбор кандидатов, дооперационное обследование, операцию, проведение настроек речевого процессора, а также процесс реабилитации (абилитации) пациентов [3]. В отличие от слухового аппарата, который акустически усиливает звук, кохлеарный имплант работает при помощи прямой электрической стимуляции слухового нерва [4, 5]. Кохлеарный имплант состоит из внутренней части (электродная решетка), которая устанавливается хирургическим путем, и наружной части (речевой процессор), который подключается через месяц после проведенной операции (рис. 1, 2) [6].

КИ является мощным инструментом, помогающим детям с тяжелой и глубокой нейросенсорной тугоухостью обрести способность слышать и приобрести соответствующие возрасту навыки общения. Оценка развития слуховых, речевых, языковых навыков и личности имплантированного ребенка полезна для специалистов (врачей и сурдопедагогов), а также родителей

и учителей. Это позволяет оценить результат проведенной КИ последующего прогресса в реабилитации [7].

Для настройки речевого процессора применяются объективные и субъективные методы, используется специальное оборудование, предусмотренное производителем КИ. С помощью специализированных программ выбирается стратегия кодирования процессора КИ, определяются пороги восприятия звука и комфортной громкости, частота стимуляции и ширина импульса и др., определяется количество программ прослушивания и конфигурация настроечных карт. Среди объективных методов, которые могут быть использованы в программировании речевых процессоров КИ, самым важным является определение порога электрически вызванного потенциала действия (ЭПД) слухового нерва методом телеметрии нервного ответа [8–13]. Данный метод широко используется для определения порога восприятия, он является объективным. Этот электрически вызванный потенциал действия слухового нерва (eCAP) – телеметрия нервного ответа

● **Рисунок 1.** Внутренняя часть кохлеарного импланта – электродная решетка (Австрия)

● **Figure 1.** The inner part of the CI is an electrode array (Austria)



● **Рисунок 2.** Наружная часть кохлеарного импланта – процессор Sonnet 2 (Австрия)

● **Figure 2.** The outer part of the Sonnet 2 CPU (Austria)



¹ World report on hearing. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int>.

слухового нерва – является ответом группы нервных волокон слухового нерва, его регистрация производится с использованием электродов внутри улитки и стандартного оборудования для настройки КИ [14]. Этот метод является наиболее оптимальным для использования у маленьких детей, т. к. он полностью является автоматическим и не требует обратной связи с пациентом [12].

Проведение измерения стапедального рефлекса на электрическую стимуляцию является также неплохой объективной методикой для настройки параметров речевой карты, поскольку уровни тока, при которых регистрируются пороги стапедального рефлекса, можно использовать при выборе комфортных порогов слуха [15, 16].

Субъективные методы используются для оценки индивидуальной реакции пациента на электрическую стимуляцию во время настроечной сессии, что помогает специалисту максимально правильно подобрать параметры стимуляции речевого процессора КИ. Большинство специалистов оценивают настройки речевого процессора совместно с сурдопедагогом, при помощи большого количества различных психоакустических тестов, таких как тестирование шепотной и разговорной речью, или используя метод тональной пороговой аудиометрии в свободном поле [17]. В мировой практике широко применяются различные опросники, которые позволяют оценить слухоречевое развитие ребенка и изучить пользу используемого КИ. Речевая аудиометрия в свободном звуковом поле является также хорошим тестом для оценки разборчивости речи при использовании процессора КИ [18, 19].

Оценка эффективности КИ в детском возрасте представляется одновременно сложной и важной задачей [20]. Ее сложность состоит в том, что оценка речевого развития и получение объективных ответов от маленького ребенка бывают затруднительными. Проведение же речевого тестирования возможно только с 3-летнего возраста, а описание ребенком субъективных слуховых ощущений с 5 лет. Между тем доказано, что период жизни от рождения до 3 лет является наиболее чувствительным для развития слуха и речи [20, 21]. Способность мозга формировать новые нейронные связи наиболее высока в первые 3,5 года жизни, поэтому хороший слух в раннем возрасте критически важен для развивающегося слухового мозга и для овладения языком [7].

Важность оценки эффективности КИ продиктована необходимостью раннего вмешательства в наиболее важный период развития ребенка. Некорректная настройка процессора кохлеарного импланта может стать причиной отсутствия прогресса и даже регресса в слухоречевом развитии [21, 22].

При выборе методов оценки эффективности КИ целесообразно выделить основные и дополнительные показатели ее эффективности. Основные показатели включают развитие слухового восприятия и слухового поведения; развитие понимания речи; развитие устной речи и речевого поведения. Дополнительные показатели связаны с оценкой качества жизни ребенка и семьи [21].

Оценка эффективности электроакустической коррекции слуха у взрослых и детей отличается. М.Ю. Бобошко

выделяет в 2013 г. следующие способы оценки эффективности: тональная пороговая аудиометрия в свободном звуковом поле, речевая аудиометрия в свободном звуковом поле, в том числе на фоне шумовых помех, субъективная оценка результата использования процессора кохлеарного импланта на основе заполнения специальных анкет и динамическая оценка слухоречевого развития ребенка. Анкеты-опросники должны быть универсальными, надежными, простыми в использовании и краткими, стандартизованными и оценочными [23].

Существуют специальные опросники для исследования качества жизни в сурдологии и аудиологии: Audiological Disabilities Preference Index; Glasgow Hearing Aid Benefit Profile (Глазговский профиль эффективности слухового аппарата); IOI-HA (International Outcome Inventory for Hearing Aids – Международная анкета по оценке результатов слухопротезирования); Ear Infection Survey (при инфекциях уха); Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire (для КИ); Vertigo Handicap Questionnaire (опросник при головокружениях); Tinnitus Handicap Support Scales (опросник при шуме в ушах), Goeteborger Profil (Гетеборгский профиль) и другие [23, 24].

В практической медицине и научных исследованиях существует большое количество различных анкет-вопросников. Наиболее известные и применяемые в сурдологии анкеты-опросники для оценки качества слухопротезирования: APHAB, COSI, анкета HHIA-S (Hearing Handicap Inventory for Adults), HHIE (Hearing Handicap Inventory for the Elderly). Анкета APHAB (Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit) – сокращенный профиль пользы слухового аппарата. Данная анкета содержит 24 вопроса, которые разделены на 4 категории: распознавание речи в тишине, на фоне шума, в помещении с сильным эхом и дискомфорт от окружающих звуков. Эта анкета предназначена для самостоятельной оценки пациентом возникающих проблем при общении в разных ситуациях повседневной жизни. У маленьких детей данная анкета неприменима.

Анкета COSI (Client Oriented Scale of Improvement) – шкала улучшения, ориентированная на клиента, была создана в Национальных акустических лабораториях Австралии (Н. Dillon, 1997) [25]. Она также предназначена для взрослых пациентов. У детей применение анкеты ограничено. Анкета COW (Children's Outcome Worksheet) создана в 1999 г. в США. Сохраняя принцип анкеты COSI, она учитывает потребности родителей и педагогов ребенка, применяется для оценки эффективности электроакустической коррекции слуха детей. На вопросы в анкете отвечают родители и сурдопедагоги.

Специальная батарея тестов LittleEARS (Evaluation of Auditory Responses on Speech) предложена V. Weichbold et al. в 1999 г. [26]. Данная анкета применяется для оценки слухового развития детей раннего возраста до 2 лет. Русскоязычная версия валидирована сотрудниками Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи И.В. Королевой и др. в 1999 г. [21]. Родители в привычных для ребенка ситуациях наблюдают слуховые реакции ребенка и заполняют анкету. Эти реакции ребенок обычно проявляет на занятиях дома или у сурдопедагога, поэтому анкету могут

заполнять родители совместно с педагогом. Анкета отражает уровень слухоречевого развития ребенка, а также динамику этого развития. Анкета PECH (Parents Evaluation of aural/ oral Performance in Children) предложена T. Ching, M. Hill в 2003 г. [27]. Эта анкета оценивает развитие слуховой функции ребенка после электроакустической коррекции слуха. Она состоит из 13 пунктов и позволяет оценить использование слухового аппарата, громкость, дискомфорт, общение ребенка в тишине, шуме и другие ситуации из дневника наблюдений за ребенком в течение недели. Оценка делается по 5-балльной системе, подсчет результатов производится в процентах. Русскоязычная версия валидирована Г.Ш. Туфатулиным и др. в 2021 г. [20].

Анкета MAIS (Meaningful Auditory Integration Scale) – это шкала слуховой интеграции, которая позволяет определять обнаружение, различие, сходство, узнавание и понимание звуков. Шкала слуховой интеграции, IT-MAIS (Infant-Toddler Meaningful Auditory Integration Scale) позволяет оценить эффективность слухового аппарата или кохлеарного импланта и степень адаптированности к устройству [28]. Тест занимает 10–15 мин.

Анкета значимого использования речи (MUSS – Meaningful Use of Speech Scale) разработана A. Robbins, M. Osberger в 1991 г. [29]. Анкета MUSS определяет, в какой степени кохлеарные импланты помогают детям с глубокими нарушениями слуха улучшить свои навыки произнесения речи [30]. Анкета широко применяется зарубежными специалистами и редко применяется в РФ. Русскоязычная версия валидирована И.В. Королевой в 1999 г. Шкала значимого использования речи (MUSS) – это интервью из 11 пунктов, направленное на аспекты использования речи детьми в ежедневных ситуациях. Возраст пациентов: 30–135 мес. (2,5 года – 11 лет). В данной анкете всего 11 вопросов. Анкета проста в применении и не требует специального оборудования. Анкета MUSS оценивает использование устных навыков в разных категориях: речь в семье, в социальных ситуациях, понимание речи и использование навыков устного разъяснения.

Сурдопедагоги владеют различными методиками тестирования ребенка при использовании КИ, выполняют важную роль не только по реабилитации (абилитации) ребенка после перенесенной КИ, но и оказывают значительную помощь при выборе параметров стимуляции речевого процессора и определении конфигурации карты прослушивания. У детей результаты слухоречевого развития после перенесенной операции КИ являются индивидуальными и зависят от многих факторов.

Цель – оценить слухоречевое развитие в группе детей от 3 до 14 лет, пользующихся различными системами КИ: Medel, Advanced Bionics, Cochlear, Nurotron, Oticon и Neurelec.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 82 ребенка от 3 до 14 лет, средний возраст $7,58 \pm 0,32$. Все дети использовали КИ не менее года. Дети с тяжелой соматической или неврологической патологией в группу исследования не

включались. Всем детям был проведен сбор жалоб, анамнеза, стандартный осмотр лор-органов, осмотр сурдопедагога, настройка процессора КИ, оценка разборчивости речи методом речевой аудиометрии в свободном звуковом поле ($n = 82$) в процессе настройки процессора КИ и сразу после настройки. Использовали артикуляционные таблицы А.М. Ошеровича в записи «Русский речевой материал для детей» Riehakanen, Boboshko, 2019. Интенсивность подаваемого в колонки речевого материала соответствовала уровню разговорной речи 65 дБ УЗД.

Дополнительно в группе 56 детей ($n = 56$) дошкольного возраста от 5 до 7 лет, перенесших КИ в возрасте от 1 до 3 лет, провели анкетирование родителей при помощи шкалы MUSS (Meaningful Use of Speech Scale – шкала значимого использования речи). Данная группа составила 2 подгруппы: дети, использующие КИ моноаурально ($n = 32$), средний возраст $6,06 \pm 0,67$, дети, использующие 2 КИ бинаурально ($n = 24$), средний возраст $6,21 \pm 0,7$. Контрольная группа: 20 здоровых детей (средний возраст $6,18 \pm 0,68$). Проводили опрос родителей ребенка во время настройки процессоров КИ. Время заполнения анкеты: 15–20 мин на 1 ребенка. Пункты №1, 2 и 3 данной анкеты оценивали использование голоса ребенком во время поведенческих реакций. Пункты анкеты №4 и 5 оценивали использование речи при общении ребенка в семье со знакомыми людьми, а пункты №6 и 7 – использование навыков устной речи в социальных ситуациях. Пункты №8 и 9 анкеты оценивали понимание речи, а пункты №10 и 11 – использование навыков устного разъяснения и объяснения.

Статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel и «Statistica». Принятие или отвержение всех статистических гипотез осуществлялось на уровне $p < 0,05$, принятом в биомедицинских исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общий балл анкеты MUSS в контрольной группе здоровых детей составил $43,75 \pm 0,89$, в группе детей, использующих кохлеарный имплант на одном ухе, – $32,06 \pm 6,44$, а использующих бинаурально (на оба уха) – $36,54 \pm 4,15$. Полученные данные отражены на рис. 3.

Проведенная оценка по шкале значимого использования речи MUSS у детей дошкольного возраста с сенсоневральной тугоухостью IV степени и глухотой без тяжелой сопутствующей патологии показала хорошие результаты использования и развития речи во всех 3 группах исследуемых детей, статистически достоверной разницы при анализе общего среднего балла анкеты в 3 группах мы не выявили. Этот факт подтверждает, что КИ является эффективным средством реабилитации детей с глубокой потерей слуха, а результаты анкеты MUSS у детей после КИ без тяжелой сопутствующей патологии достоверно не отличались от здоровых детей, как в группе моноаурального, так и бинаурального использования. Однако у здоровых детей и при бинауральном использовании КИ средний балл анкеты был выше.

При анализе результатов анкетирования мы выделили 3 тенденции, как видно из рис. 4.

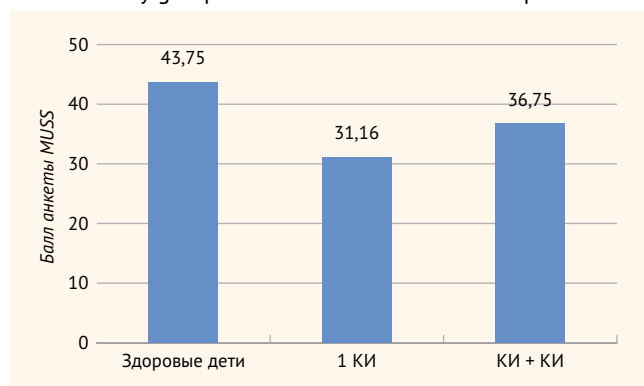
Отличные результаты речевого развития после операции КИ мы наблюдали в 48% случаев ($n = 27$). В этой группе результаты анкетирования составили 36–44 балла, слухоречевое развитие детей было отличным и практически соответствовало здоровой группе, дети не отличались по развитию речи и слуха от своих здоровых сверстников. **Хорошие результаты** мы получили в 41% случаев ($n = 23$), результат анкеты составил 28–35 баллов. В этой группе дети показали хорошие показатели слухоречевого развития, однако они отставали от своих здоровых сверстников. **Удовлетворительные результаты** слухоречевого развития детей мы получили лишь в 11% случаев ($n = 6$). По результатам анкеты средний балл был менее 28 баллов, дети отставали в речевом развитии от своих сверстников, что затрудняло их обучение в общеобразовательных учреждениях.

При анализе результатов слухоречевого развития детей на основании анкетирования нами установлено, что наилучшие результаты мы получили в группе детей, которые были прооперированы в раннем возрасте до 1,5 лет, которые получили полноценную слухоречевую

реабилитацию и имели высокомотивированных родителей. В данной группе дети не отставали от своих сверстников и показывали отличные результаты в общеобразовательных учреждениях (детсады и начальные школы). В группе же детей с удовлетворительными результатами дети имели задержку развития речи и отставали от сверстников в освоении образовательных программ в обучающих учреждениях. При анализе причин наиболее часто мы встречали отсутствие специалистов по реабилитации (логопеды, сурдопедагоги, реабилитологи, сурдологи и др.) по месту жительства ребенка и низкую мотивацию родителей в реабилитации. Дети, прооперированные до 1,5 лет, показали достоверно лучшие результаты речевого развития по сравнению с детьми, которые перенесли операцию в более позднем возрасте ($p < 0,05$).

Результаты анкетирования по отдельным 5 категориям анкеты MUSS показали также хорошие результаты по основным 4 категориям без статистически достоверных отличий. Однако в 5-й категории при оценке устного разьяснения и объяснения мы выявили статистически значимое отличие ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами. Дети, использующие бинаурально два кохлеарных импланта, показали

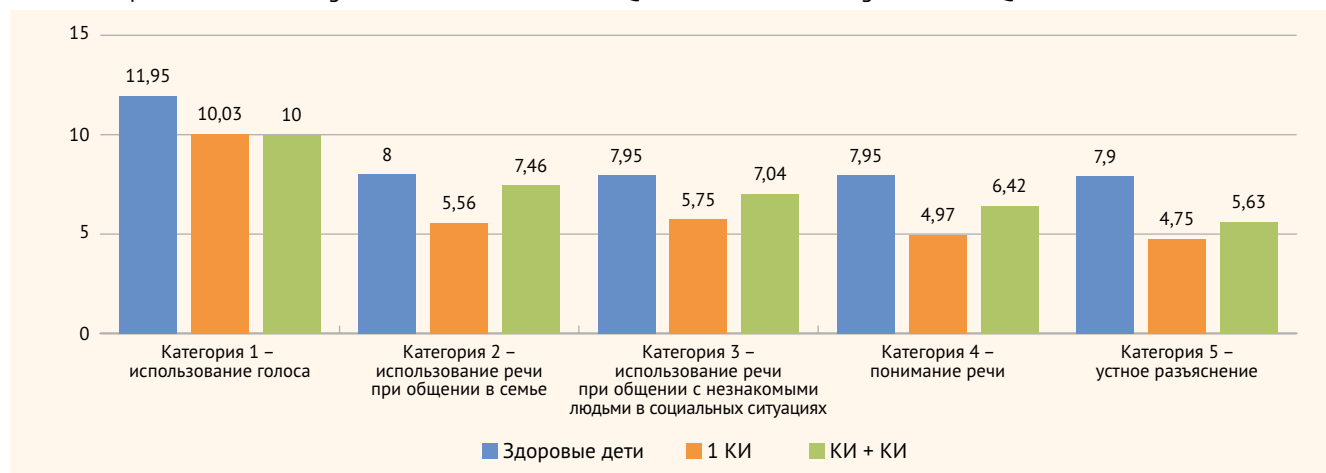
- **Рисунок 3.** Средний балл анкеты MUSS в 3 исследуемых группах детей после кохлеарной имплантации
- **Figure 3.** The average score of the MUSS Questionnaire in the 3 study groups of children after cochlear implantation



- **Рисунок 4.** Результаты слухоречевого развития детей дошкольного возраста без тяжелой сопутствующей патологии после кохлеарной имплантации по результатам анкеты MUSS
- **Figure 4.** Results of hearing and speech development of preschool children without severe concomitant pathology after cochlear implantation according to the results of the MUSS Questionnaire



- **Рисунок 5.** Результаты слухоречевого развития детей дошкольного возраста без тяжелой сопутствующей патологии после кохлеарной имплантации по результатам анкеты MUSS в 5 категориях
- **Figure 5.** Results of hearing and speech development of preschool children without severe concomitant pathology after cochlear implantation according to the results of the MUSS Questionnaire in 5 categories of the Questionnaire



достоверно лучшие результаты анкетирования по шкале значимого использования речи MUSS, чем дети, которые использовали только один кохлеарный имплант (рис. 5).

Таким образом, анализ полученных нами результатов шкалы значимого использования речи у детей после КИ дошкольного возраста без тяжелой сопутствующей патологии показал наилучшие результаты в группе детей, которые перенесли операцию КИ на обоих ушах, т. е. бинаурально. В этой группе детей показатели устного разьяснения и объяснения были достоверно выше ($p < 0,05$).

По данным речевой аудиометрии в свободном звуковом поле ($n = 83$) до настройки речевого процессора кохлеарного импланта разборчивость односложных слов составила $70,85 \pm 1,44\%$, а разнотелных слов – $74,51 \pm 1,60\%$. Результаты разборчивости речи после проведенной настройки процессора КИ достоверно улучшились и составили: односложных слов – $76,95 \pm 1,31\%$ ($p < 0,01$), разнотелных – $83,78 \pm 1,43\%$ ($p < 0,001$).

Выводы

1. КИ является эффективным средством реабилитации детей, оценка по шкале MUSS у детей без тяжелой сопутствующей патологии показала хорошие (41%) и отличные (48%) результаты проведенной КИ у большинства детей.

2. Шкала значимого использования речи (MUSS) является простым и доступным инструментом оценки развития устной речи у имплантированных детей дошкольного возраста.

3. Бинауральная КИ (на оба уха) имеет преимущества перед моноауральной (на одно ухо) по шкале 5 категорий анкеты MUSS.

4. Речевая аудиометрия в свободном звуковом поле является хорошим и удобным инструментом оценки разборчивости речи детей после КИ.



Поступила / Received 06.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2025

Принята в печать / Accepted 05.03.2025

Список литературы / References

- O'Donoghue GM, Nikolopoulos TP, Archbold SM. Determinants of speech perception in children after cochlear implantation. *Lancet*. 2000;356(9228):466–468. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02555-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02555-1).
- Дайхес НА, Мачалов АС, Балакина АВ, Кузнецов АО, Коробкин АС, Нариманов РА и др. Аудиологические особенности ведения пациентов, перенесших хирургические вмешательства на структурах среднего уха, во время использования системы кохлеарной имплантации. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):103–112. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-103-112>.
- Daikhes NA, Machalov AS, Balakina AV, Kuznetsov AO, Korobkin AS, Narimanov RA et al. Audiological features of the management of patients who underwent surgical interventions on the structures of the middle ear during the use of the cochlear implantation system. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(4):103–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-103-112>.
- Кузовков ВЕ, Сугарова СБ, Кантемирова РК, Лиленко СВ, Чернушевич ИИ, Лиленко АС и др. Кохлеарная имплантация как метод слуховой реабилитации в разных возрастных группах. *Российская оториноларингология*. 2022;21(2):70–79. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-70-79>.
- Kuzovkov VE, Sugarova SB, Kantemirova RK, Lilenko SV, Chernushevich II, Lilenko AS et al. Cochlear implantation as a method of auditory rehabilitation in different age groups. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(2):70–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-70-79>.
- Kelsall D, Lupo J, Biever A. Longitudinal outcomes of cochlear implantation and bimodal hearing in a large group of adults: A multicenter clinical study. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(1):102773. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102773>.
- Gaylor JM, Raman G, Chung M, Lee J, Rao M, Lau J, Poe DS. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(3):265–272. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.1744>.
- Шапорова АВ, Клячко ДС, Преображенская ЮС, Кузовков ВЕ, Сугарова СБ, Щербактова ЯЛ. Особенности раннего подключения речевого процессора у пациентов после кохлеарной имплантации. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):92–97. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-92-97>.
- Shapорова AV, Klyachko DS, Preobrazhenskaya YuS, Kuzovkov VE, Sugarova SB, Shcherbakova YaL. Determination of early connection in cochlear implant patients. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(4):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-92-97>.
- Swami H, James E, Sabirigirish K, Singh SK, Ohal M. A study to determine factors influencing outcomes of paediatric cochlear implants. *Med J Armed Forces India*. 2013;69(4):366–368. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2012.10.008>.
- Тавартикладзе ГА. Кохлеарная имплантация. М.: Святител прес; 2004. 84 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qlgdfx>.
- Eisenberg LS. *Clinical Management of children with cochlear implants*. San Diego-Oxford-Melbourne: Plural Publishing; 2009. 692 p. Available at: https://archive.org/details/clinicalmanagement000unse_d5a1.
- Brown CJ, Huges ML, Luk B, Abbas PJ, Wolaver A, Gervais J. The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the Nucleus 24 speech processors: data from adults. *Ear Hear*. 2000;21(2):151–163. <https://doi.org/10.1097/00003446-200004000-00009>.
- Dillier N, Lai WK, Almqvist B, Frohne C, Muller-Deile J, Stecker H, von Wallenberg EL. Measurement of the electrically evoked compound action potential via a neural response telemetry system. *Ann Otol Rhinol Laryng*. 2002;111:407–414. <https://doi.org/10.1177/000348940211100505>.
- Бахшинян ВВ. Современные тенденции и перспективы применения метода телеметрии нервного ответа в реабилитации пациентов после кохлеарной имплантации. *Вестник оториноларингологии*. 2014;2(2):21–25. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-4668201425>.
- Bakhshinyan VV. Current trends and prospects of using neural response telemetry in the rehabilitation of patients after cochlear implantation. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;2(2):21–25. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-4668201425>.
- González RIB, Castillo SC, Lee GR. Parameter fitting for cochlear implant. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(1):65–69. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.10.009>.
- Клячко ДС, Пашков АВ, Гадалева СВ, Наумова ИВ. Электрически вызванный потенциал действия слухового нерва. Обзор литературы. *Российская оториноларингология*. 2018;4(95):99–120. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-99-120>.
- Klyachko DS, Pashkov AV, Gadaleva SV, Naumova IV. The electrically evoked compound action potential of the auditory nerve. Literature review. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;4(95):99–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-99-120>.
- Дайхес НА, Пашков АВ, Петров СМ, Янов ЮК. Способ настройки параметров речевого процессора системы кохлеарной имплантации. Патент RU 2325142, 27.05.08. Режим доступа: <http://www.sibpatent.ru/patent.asp?nPubl=2325142&mpkcls=A61N001&ptnccls=A61N001/05&sort=2>.
- Янов ЮК, Пудов ВИ, Клячко ДС. Использование интраоперационных стапедальных рефлексов для настройки речевых процессоров. *Российская оториноларингология*. 2012;5(5):141–143. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-intraoperatsionnyh-stapedialnyh-reflekov-dlya-nastroyki-rechevyh-protsessorov>.
- Yanov UK, Pudov VI, Klyachko DS. Intraoperative stapedial reflexes usage for speech processors set up. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012;5(5):141–143. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-intraoperatsionnyh-stapedialnyh-reflekov-dlya-nastroyki-rechevyh-protsessorov>.
- Королева ИВ, Огородникова ЕА, Левин СВ, Пак СП, Кузовков ВЕ, Янов ЮК. Использование психоакустических тестов для перцептивной оценки настройки процессора кохлеарной имплантации у глухих пациентов. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(1):30–35. <https://doi.org/10.17116/otorino20218601130>.
- Koroleva IV, Ogorodnikova EA, Levin SV, Pak SP, Kuzovkov VE, Yanov YuK. The use of psychoacoustic tests for perceptual assessment of the AI processor settings in deaf patients. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(1):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218601130>.
- Бобошко МЮ, Риехаккайнен ЕИ. Речевая аудиометрия в клинической практике. СПб.: Диалог; 2019. 80 с. Режим доступа: <https://static.insales-cdn.com/files/1/3773/11906749/original/rech.pdf>.
- Гойхбург МВ, Бахшинян ВВ, Жеренкова ВВ, Чуринова ТИ, Тавартикладзе ГА. Психоакустические и электрофизиологические показатели у пациентов после кохлеарной имплантации. *Сенсорные системы*. 2020;2(34):107–116. <https://doi.org/10.31857/s0235009220020031>.
- Goykhburg MV, Bakhshinyan VV, Zherenkova VV, Chugunova TI, Tavartkiladze GA. Psychoacoustic and electrophysiological parameters

- in patients after cochlear implantation. *Sensory systems*. 2020;2(34):107–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/s0235009220020031>.
20. Туфатулин ГШ, Чинг Т, Савельева ЕЕ, Савельев ЕС. Русскоязычная версия опросника PEACH (валидация и нормативные данные). *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(2):10–15. <https://doi.org/10.17116/otorino20218602110>. Tufatulin GSh, Ching T, Saveliyeva EE, Saveliyev ES. Russian version of PEACH scale (validation and normative data). *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2021;86(2):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218602110>.
 21. Королева ИВ. *Помощь детям с нарушением слуха*. СПб.: КАРО; 2016. 304 с. Режим доступа: <https://lorinii.ru/lechenie-i-diagnostika/naruseniya-slukha/reabilitatsiya-posle-kokhearnoy-implantatsii/pomoshch-detyam-s-naruseniem-slukha-rukovodstvo-dlya-roditeley-i-spetsialistov/>.
 22. Королева ИВ, Шапорова АВ, Кузовков ВЕ. Разработка критериев и методов оценки эффективности кохлеарной имплантации у детей. *Российская оториноларингология*. 2013;(6):80–86. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-kriteriev-i-metodov-otsenki-effektivnosti-kokhearnoy-implantatsii-u-detej>. Koroleva IV, Shapорова AV, Kuzovkov VE. Development of criteria and methods of assessment of rehabilitation efficacy of deaf children after cochlear implantation. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(6):80–86. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-kriteriev-i-metodov-otsenki-effektivnosti-kokhearnoy-implantatsii-u-detej>.
 23. Бобошко МЮ, Гарбарук ЕС, Абу-Джамеа АХ. Контроль эффективности слухопротезирования. В: *Современные проблемы физиологии и патологии слуха: материалы 5-го Национального конгресса аудиологов и 9-го Международного симпозиума. Суздаль, 14–16 мая 2013 г.* Суздаль; 2013. С. 109–110. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yolrmp>.
 24. Hinderink JB, Krabbe PF, Van Den Broek P. Development and application of a health related quality of life instrument for adults with cochlear implants: the nijmegen cochlear implant questionnaire. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123(6):756–765. <https://doi.org/10.1067/mhn.2000.108203>.
 25. Dillon H, Birtles G, Lovegrove R. Measuring the outcomes of a national rehabilitation program: normative data for the client oriented scale of improvement (COSI) and the hearing aid user's questionnaire (HAUQ). *J Am Acad Audiol*. 1999;10(02):67–79. <https://doi.org/10.1055/s-0042-174845>.
 26. Coninx F, Weichbold V, Tsiakpini L, Autrique E, Bescond G, Tamas L et al. Validation of the LittlEARS(R) Auditory Questionnaire in children with normal hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(12):1761–1768. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.036>.
 27. Ching T, Hill M. The parents' evaluation of aural/oral performance of children (PEACH) scale: normative data. *J Am Acad Audiol*. 2007;18(3):220–235. <https://doi.org/10.3766/jaaa.18.3.4>.
 28. Zimmerman-Phillips S, Robbins AM, Osberger MJ. Assessing cochlear implant benefit in very young children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2000;185:42–43. <https://doi.org/10.1177/0003489400109s1217>.
 29. Robbins AM, Osberger MJ. *The meaningful Use of Speech Scale*. Indianapolis, Indiana; 1992.
 30. Crosson J. Meaningful use of speech scale: application to orally educated hearing-impaired children. *Independent Studies and Capstones*. 1992:335. Available at: https://digitalcommons.wustl.edu/pacs_capstones/335/.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.С. Савельев, Е.Е. Савельева
 Концепция и дизайн исследования – Е.С. Савельев, Е.Е. Савельева
 Написание текста – Е.С. Савельев
 Сбор и обработка материала – Е.С. Савельев
 Обзор литературы – Е.С. Савельев
 Анализ материала – Е.С. Савельев, Е.Е. Савельева, В.И. Попадюк, А.С. Мачалов, И.М. Кириченко
 Статистическая обработка – Е.С. Савельев
 Редактирование – Е.Е. Савельева, В.И. Попадюк, А.С. Мачалов, И.М. Кириченко
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Е. Савельева, В.И. Попадюк, А.С. Мачалов, И.М. Кириченко

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgenii S. Savelev, Elena E. Saveleva
 Study concept and design – Evgenii S. Savelev, Elena E. Saveleva
 Text development – Evgenii S. Savelev
 Collection and processing of material – Evgenii S. Savelev
 Literature review – Evgenii S. Savelev, Elena E. Saveleva
 Material analysis – Evgenii S. Savelev, Valentin I. Popadyuk, Anton S. Machalov, Irina M. Kirichenko
 Statistical processing – Evgenii S. Savelev
 Editing – Elena E. Saveleva, Valentin I. Popadyuk, Anton S. Machalov, Irina M. Kirichenko
 Approval of the final version of the article – Elena E. Saveleva, Valentin I. Popadyuk, Anton S. Machalov, Irina M. Kirichenko

Информация об авторах:

Савельев Евгений Сергеевич, аспирант кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2; savelevzheny@yandex.ru
Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; popadyuk_vi@pfur.ru
Савельева Елена Евгеньевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; surdolog@yandex.ru
Мачалов Антон Сергеевич, д.м.н., начальник научно-клинического отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2; otolar@fmbamail.ru
Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; loririna@yandex.ru

Information about the authors:

Evgenii S. Savelev, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Junior Researcher, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; savelevzheny@yandex.ru
Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; popadyuk_vi@pfur.ru
Elena E. Saveleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; surdolog@yandex.ru
Anton S. Machalov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Department of Audiology, Auditory Prosthetics and Auditory Speech Rehabilitation, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; otolar@fmbamail.ru
Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; loririna@yandex.ru

Ретроспективное изучение предикторов прогрессирования легочного фиброза при гиперчувствительном пневмоните

Н.В. Трушенко^{1,2✉}, trushenko.natalia@yandex.ru, О.А. Суворова¹, Е.С. Першина³, Г.В. Неклюдова^{1,2}, С.Ю. Чикина¹, Ю.А. Левина¹, А.Л. Черняев^{2,4,5}, М.В. Самсонова², И.Е. Тюрин⁶, Н.Б. Надточий⁷, З.М. Мержоева¹, С.Н. Авдеев^{1,2}

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

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

³ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

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

⁵ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

⁶ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁷ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Введение. Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – иммуноопосредованное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ). Фибротический ГП ассоциирован с прогрессированием заболевания, ухудшением функции легких и неблагоприятным исходом.

Цель. Выявить факторы, повышающие риск прогрессирования легочного фиброза у пациентов с ГП.

Материалы и методы. Исследование является ретроспективным мультицентровым наблюдательным. Проанализированы данные 1355 пациентов регистра фиброзирующих ИЗЛ, выбраны 292 пациента с диагнозом хронического ГП на основании мультидисциплинарного консилиума. Были оценены клинические, функциональные и лабораторные данные, показатели теста 6-минутной ходьбы и ЭХО-кардиографии исходно и через 12 мес. На основании корреляционного и регрессионного анализов определены факторы риска прогрессирования. Проведен анализ данных ROC-кривых и функции выживаемости по методу Каплана-Мейера для оценки значимости показателей в отношении прогрессирования.

Результаты. В исследование вошло 292 пациента с хроническим ГП, распространенность фиброза составила 91,8%, летальности – 14,5%. Выделены 2 группы пациентов: с прогрессирующим фиброзом ($n = 92$, 30,3%) и без признаков прогрессии ($n = 200$, 69,7%). В ходе регрессионного анализа выявлено, что наиболее значимыми предикторами прогрессирования были мужской пол (ОШ 1,68 (95% ДИ 1,02–2,76), $p = 0,041$), курение (ОШ 1,1 (95% ДИ 1,0–1,1), $p = 0,002$), индекс Чарльсона (ОШ 1,48 (95% ДИ 1,03–2,12), $p = 0,036$), шкала GAP (ОШ 1,57 (95% ДИ 1,1–2,3; $p = 0,015$), DLco % должн. (ОШ 0,93 (95% ДИ 0,89–0,97; $p = 0,001$). При проведении ROC-анализа факторами прогрессирования стали DLco < 50% должн. ($p = 0,0001$), показатель GAP ≥ 4 баллов ($p = 0,03$), индекс Чарльсона ≥ 3 балла ($p = 0,04$).

Выводы. Пациенты с фибротическим ГП характеризуются высокой частотой прогрессирования легочного фиброза. Основными предикторами прогрессирования являются мужской пол, курение, увеличение индекса Чарльсона, DLco < 50%, показатель GAP ≥ 4 баллов.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, гиперчувствительный пневмонит, легочный фиброз, прогрессирование, летальность

Для цитирования: Трушенко НВ, Суворова ОА, Першина ЕС, Неклюдова ГВ, Чикина СЮ, Левина ЮА, Черняев АЛ, Самсонова МВ, Тюрин ИЕ, Надточий НБ, Мержоева ЗМ, Авдеев СН. Ретроспективное изучение предикторов прогрессирования легочного фиброза при гиперчувствительном пневмоните. *Медицинский совет*. 2025;19(5):67–76. <https://doi.org/10.21518/ms2025-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Retrospective study of predictors of pulmonary fibrosis progression in hypersensitivity pneumonitis

Natalia V. Trushenko^{1,2✉}, trushenko.natalia@yandex.ru, Olga A. Suvorova¹, Ekaterina S. Pershina³, Galina V. Nekludova^{1,2}, Svetlana Yu. Chikina¹, Iuliia A. Levina¹, Andrey L. Chernyaev^{2,4,5}, Maria V. Samsonova², Igor E. Tyurin⁶, Nikita B. Nadtochiy⁷, Zamira M. Merzhoeva¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

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

³ Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8, Leninsky Avenue, Moscow, 119049, Russia

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

⁵ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁷ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Introduction. Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an immune-mediated interstitial lung disease (ILD). Fibrotic HP is associated with disease progression, impaired lung function, and poor clinical outcomes.

Aim. Identify factors that increase the risk of progression of pulmonary fibrosis in patients with HP.

Materials and methods. We conducted a retrospective multicenter observational study analyzing data from a fibrosing ILD registry (n = 1355). The study included 292 patients with chronic HP confirmed by multidisciplinary discussion. We evaluated clinical, functional, and laboratory parameters, including 6-minute walk test results and echocardiography findings at baseline and 12-month follow-up. Risk factors for progression were identified through correlation and regression analyses. ROC curve analysis and Kaplan-Meier survival analysis were performed to assess the prognostic significance of various parameters.

Results. Among 292 chronic HP patients, fibrosis prevalence was 91.8% with 14.5% mortality. Patients were stratified into progressive fibrosis (n = 92, 30.3%) and non-progressive (n = 200, 69.7%) groups. Regression analysis identified significant predictors of progression: male sex (OR 1.68, 95% CI 1.02–2.76, p = 0,041), smoking (OR 1.1, 95% CI 1.0–1.1, p = 0,002), Charlson Comorbidity Index (OR 1.48, 95% CI 1.03–2.12, p = 0.036), GAP score (OR 1.57, 95% CI 1.1–2.3, p = 0,015), and DLco % predicted (OR 0.93, 95% CI 0.89–0.97, p = 0.001). ROC analysis revealed DLco <50% predicted (p = 0.0001), GAP score ≥4 (p = 0.03), and Charlson Index ≥3 (p = 0.04) as significant progression factors.

Conclusion. Patients with fibrotic HP demonstrate high rates of pulmonary fibrosis progression. The main progression predictors include male sex, smoking, higher Charlson Comorbidity Index, DLco < 50% predicted, and GAP score ≥ 4.

Keywords: interstitial lung diseases, hypersensitivity pneumonitis, pulmonary fibrosis, disease progression, mortality

For citation: Trushenko NV, Suvorova OA, Pershina ES, Nekludova GV, Chikina SYu, Levina IA, Chernyaev AL, Samsonova MV, Tyurin IE, Nadtochiy NB, Merzhoeva ZM, Avdeev SN. Retrospective study of predictors of pulmonary fibrosis progression in hypersensitivity pneumonitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(5):67–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-137>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – это иммунологически опосредованное заболевание легких, возникающее в результате воздействия вдыхаемых антигенов окружающей среды. Распространенность ГП варьирует в разных странах и составляет по разным данным от 4 до 47% [1].

ГП отличается высокой гетерогенностью, включая различные фенотипы с разным прогнозом. В соответствии с клиническими рекомендациями ГП разделяют на фибротический и нефибротический фенотипы на основании данных высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки (ВРКТ ОГК) и/или гистологических признаков, что имеет ключевое значение для выбора стратегии лечения и оценки прогноза [2, 3].

Особое внимание в последние годы уделяется проблеме прогрессирующего легочного фиброза, диагностические критерии для которого были обновлены в международном медицинском сообществе в 2022 г. [4, 5]. Пациенты с фибротическим фенотипом ГП часто характеризуются прогрессированием клинической симптоматики, развитием дыхательной недостаточности, отрицательной динамикой по функциональным показателям и высокой летальностью [2, 6, 7].

Крайне актуальной проблемой на текущий момент является высокая частота прогрессирования легочного фиброза при ГП, которая может достигать по некоторым

данным 86,8% [8]. При этом скорость прогрессирования заболевания сильно варьирует между пациентами, что делает необходимым изучение предикторов прогрессирования и неблагоприятных исходов ГП. Это особенно актуально в свете роста смертности от данного заболевания за последние годы [9].

В качестве основных предикторов прогрессирования и летальности при ГП рассматривают наличие сотового легкого по данным ВРКТ ОГК, возраст, пол, некоторые функциональные и лабораторные показатели [8, 10]. Однако количество исследований, посвященных данной проблеме, на текущий момент ограничено.

Целью настоящего исследования служило выявление предикторов прогрессирования легочного фиброза у пациентов с хроническим ГП на основании ретроспективного анализа данных регистра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является ретроспективным мультицентровым неинтервенционным наблюдательным. Использовались данные регистра 1355 пациентов с предполагаемым диагнозом идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) за 2016–2020 гг. В текущее исследование были отобраны пациенты с диагнозом ГП, установленным в результате ревизии диагноза экспертами федерального уровня и заключения мультидисциплинарной комиссии на

основании клинических, рентгенологических и, при наличии, гистологических данных.

Разделение пациентов на фибротический и нефибротический фенотип ГП было проведено в соответствии с существующими клиническими рекомендациями ATS/JRS/ALAT 2020 г. по ГП [2]. Прогрессирование заболевания оценивалось на основе клинических критериев ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 г. [4].

Проанализированы следующие характеристики пациентов: возраст, пол, время от дебюта появления симптомов до установки диагноза, индекс массы тела, индекс курильщика, интенсивность одышки по шкале mMRC, распространенность сопутствующих заболеваний и индекс коморбидности Чарльсона, данные теста с 6-минутной ходьбой (6-MT), функциональные показатели (параметры спирометрии, бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности легких (DLco), некоторые параметры Эхо-кардиограммы (ЭХО-КГ) (размеры правых камер сердца, систолическое давление легочной артерии (СДЛА), TAPSE), результаты газового состава артериальной крови. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 11 (6–17) мес.

На основании данных о поле, возрасте, значении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и DLco в процентах от должного рассчитывались баллы и стадия по шкале GAP.

Для дискретных показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для непрерывных показателей – медиана (Me) и интерквартильный разброс. Сравнение непрерывных переменных проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни, точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона. Определение предикторов прогрессирования и летального исхода проводилось с использованием регрессионного анализа, ROC-анализа, метода Каплана – Мейера. Различия считали статистически значимыми при p менее 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, version 26 (IBM Corporation, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошло 292 пациента с диагнозом хронический ГП, установленным на основании заключения мультидисциплинарной комиссии и наличия типичного паттерна ГП по данным ВРКТ ОГК согласно независимой оценке двух экспертов-рентгенологов.

Преобладали пациенты с фибротическим фенотипом – 279 из 292 пациентов (91,8%), прогрессирующее течение согласно обновленным критериям 2022 г. подтверждено у 92 (30,3%). Летальный исход зафиксирован у 44 пациентов (14,5%).

Основные характеристики общей группы пациентов представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание преобладание пациентов старшей возрастной группы (средний возраст 65 (58–71) лет), равномерное распределение по полу (43,8/52,3% – мужчины и женщины соответственно).

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов, включенных в регистр пациентов с ИЛФ, с паттерном типичный хронический гиперчувствительный пневмонит ($n = 292$)

● **Table 1.** General characteristics of IPF registry patients with a typical chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) pattern ($n = 292$)

Характеристика	Медиана (IQR)/ частота
Возраст, лет	65 (58–71)
Пол (м/ж)	133 (43,8%)/159 (52,3%)
ИМТ, кг/м ²	28,0 (24,9–31,6)
GAP, стадия	1-я – 52,6% 2-я – 42,1% 3-я – 5,3%
Наличие кашля	223 (73,4%)
Жалобы на одышку	263 (86,5%)
mMRC	2 (2–3)
Коморбидности	
Гипертоническая болезнь	166 (54,6%)
Сердечно-сосудистые заболевания	108 (35,5%)
Легочная гипертензия	55 (18,1%)
ГЭРБ	54 (17,8%)
Сахарный диабет	44 (14,5%)
ХОБЛ	8 (2,6%)
ХБП	14 (4,6%)
Заболевания печени	10 (3,3%)
Тромбозы	8 (2,6%)
Онкозаболевания	8 (2,6%)
Индекс коморбидности Чарльсона	3 (2–4)
ФЖЕЛ, л	2,2 (1,7–2,7)
ФЖЕЛ, % долж.	67,0 (57,0–78,0)
ОФВ ₁ , л	1,8 (1,3–2,3)
ОФВ ₁ , % долж.	67,0 (57,0–78,0)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	87,3 (81,3–92,4)
ОЕЛ, л	4,0 (3,2–4,8)
ОЕЛ, %	64,3 (54,5–74,5)
DLco, % долж.	51,2 (41,6–59,8)
Площадь ПП, см ²	17,1 (13,3–19,8)
СДЛА, мм рт. ст.	36 (29–43)
TAPSE	23 (18–27)
Дистанция 6-MWT, м	450 (390–500)
SpO2 исходно 6-MWT	95 (92–96)
SpO2 после 6-MWT	86 (81–90)
Длительная кислородотерапия п (%)	61 (20,1%)
Терапия антифибротиками	35 (11,5%)
Терапия сГКС	125 (41,1%)
Терапия иммуносупрессантами	14 (4,6%)
Прогрессирование по критериям 2022 г.	92 (30,3%)
Летальность	44 (14,5%)

Основными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (54,6%), другие сердечно-сосудистые заболевания (35,5%), ГЭРБ (17,8%) и сахарный диабет (14,5%). Довольно часто врачи фиксировали в документации наличие у пациентов легочной гипертензии (55 человек – 18,1%), хотя результаты ЭХО-КГ с измерением СДЛА были представлены не для всех больных.

Согласно результатам исследования функциональных показателей, среднее значение ФЖЕЛ составило 67,0% (57,0–78,0) от должных величин, а DLco 51,2% (41,6–59,8) от должных величин. При оценке стадии по шкале GAP преобладали пациенты с 1-й (52,6%) и 2-й (42,1%) стадией. При проведении 6-МТ выявлена значимая десатурация у большинства пациентов: среднее значение SpO2 исходно составило 95% (92–96), в конце теста среднее SpO2 – 86% (81–90).

В динамике в общей группе пациентов, вошедших в исследование, отмечалось значимое усиление одышки по шкале mMRC, снижение функциональных показателей, уменьшение толерантности к физической нагрузке согласно результатам 6-МТ.

При сравнении пациентов с прогрессирующим и стабильным течением ГП наибольший интерес представляют различия, определяемые при анализе исходных характеристик пациентов (табл. 2).

Так, выявлено, что пациенты с прогрессирующим течением ГП исходно отличались большим стажем курения (30 (19–40) vs. 20 (9–30), $p = 0,003$), большей суммой баллов по шкале GAP (4 (3–5) vs. 3 (2–4), $p = 0,02$), более значимой коморбидностью согласно индексу Чарльсона (3 (3–5) vs. 3 (2–4), $p = 0,04$) и большей распространенностью гипертонической болезни (66,3 vs. 52,5%, $p = 0,03$), сахарного диабета (23,9 vs. 11,0%, $p = 0,004$). Интересным представляется тот факт, что значимые различия по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования получены только в отношении DLco в % от должных величин (44,5% (35,1–53,2) vs. 55,0% (45,0–65,0), $p = 0,0001$), а также по значению SpO2 в конце 6-МТ (84% (79–88) vs. 88% (84–90), $p = 0,001$).

Важно подчеркнуть, что исходно достоверных отличий по уровню ФЖЕЛ, общей емкости легких (ОЕЛ), показателям кислородного статуса без нагрузки, параметрам ЭХО-КГ, а также по лабораторным параметрам между пациентами с прогрессирующим и стабильным течением ГП не выявлено.

Пациентам с прогрессирующим течением ГП чаще назначались антифибротики (21,7 vs. 9,0%, $p = 0,01$) и иммуносупрессанты (19,6 vs. 7%, $p = 0,03$), достоверных различий по частоте использования системных глюкокортикостероидов (ГКС) не выявлено.

При изучении корреляционных связей между прогрессированием заболевания и исходными характеристиками пациентов выявлены следующие корреляционные связи, которые в ходе дальнейшего анализа послужили основанием для включения этих параметров в регрессионные модели и проведение ROC-анализа: пол (мужской) ($r = 0,120$, $p = 0,041$), индекс курильщика ($r = 0,321$, $p = 0,002$), индекс Чарльсона ($r = 0,262$,

$p = 0,035$), баллы по шкале GAP ($r = 0,263$; $p = 0,02$), DLco (% долж.) ($r = -0,41$, $p = 0,0001$).

При проведении регрессионного анализа выявлены следующие закономерности: существенное увеличение риска прогрессирования заболевания у лиц мужского пола (ОШ 1,68 (95% ДИ 1,02–2,76), $p = 0,041$), влияние коморбидностей – индекс Чарльсона ассоциировался с 1,5-кратным увеличением риска прогрессирования (ОШ 1,48 (95% ДИ 1,03–2,12), $p = 0,036$); у курящих пациентов также был выше риск прогрессирования заболевания (ОШ 1,1 (95% ДИ 1,0–1,1), $p = 0,002$).

Среди функциональных показателей наибольшей предиктивной значимостью обладало исходное значение DLco % долж.: ОШ 0,93 (95% ДИ 0,89–0,97; $p = 0,001$). При проведении ROC-анализа диагностическая значимость данного показателя при прогнозировании прогрессирования заболевания подтвердилась: площадь под кривой (AUC) составила 0,742 (95% ДИ 0,64–0,85; $p = 0,0001$) (рис. 1). С чувствительностью 68,8% и специфичностью 66,7% значение DLco менее 50% (cut-off) определяло прогрессирование ГП.

Анализ Каплана – Мейера показал, что различия прогрессирования ГП, стратифицированного по пороговому значению DLco = 50% от должной величины, были статистически значимыми ($\chi^2 = 4,41$, $p = 0,04$) (рис. 2).

Также было выявлено предиктивное значение шкалы Чарльсона для прогнозирования прогрессирования ГП: согласно данным ROC-анализа AUC – 0,647 (95% ДИ 0,51–0,72; $p = 0,04$). Cut-off составила 3 балла с чувствительностью 81,3% и специфичностью 42,4%.

Предиктивное значение в отношении прогрессирования ГП также имела шкала GAP: ОШ 1,57 (95% ДИ 1,1–2,3; $p = 0,015$); согласно данным ROC-анализа AUC – 0,651 (95% ДИ 0,53–0,77; $p = 0,03$). Cut-off для балльной оценки по шкале GAP составила 4 балла с чувствительностью 59,4% и специфичностью 62,2% в отношении риска прогрессирования ГП (рис. 3). Однако при проведении log-rank анализа статистически значимого различия по данному критерию не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из ключевых проблем в ведении пациентов с ГП является поздняя диагностика, а также проблема дифференциальной диагностики фибротического ГП с ИЛФ. Полученные в ходе нашего исследования результаты наглядно это подтверждают, поскольку в регистре пациентов с предположительным диагнозом ИЛФ доля пациентов с ГП составила 21,5%.

Среди пациентов, вошедших в исследование, преобладали пациенты с фиброзным типом ГП, при этом у 30,3% пациентов, несмотря на непродолжительный период наблюдения, выявлены признаки прогрессирования легочного фиброза, а у 14,5% зафиксирован летальный исход.

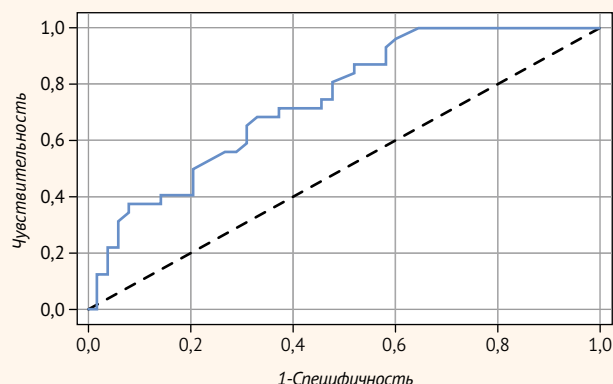
Прогрессирующий легочный фиброз у пациентов с фибротическими ИЗЛ, не включая ИЛФ, часто диагностируется несвоевременно, что приводит к запоздалому

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика исходных параметров у пациентов с прогрессирующим и стабильным течением гиперчувствительного пневмонита

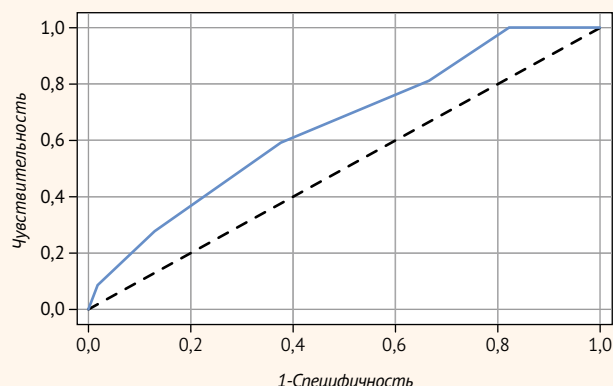
● **Table 2.** Comparative analysis of baseline characteristics in patients with progressive and stable hypersensitivity pneumonitis

Характеристика	Стабильное течение (n = 200) Медиана (IQR)/ частота	Прогрессирующее течение (n = 92) Медиана (IQR)/ частота	p
Возраст, лет	65,0 (58,0–70,5)	64,5 (59,3–71,8)	0,32
Пол (м/ж)	83 (41,5%) / 117 (58,5%)	50 (54,3%) / 42 (45,7%)	0,04
ИМТ, кг/м ²	28,2 (24,8–31,8)	27,8 (25,3–31,1)	0,47
ИК, пачка/лет	20 (9–30)	30 (19–40)	0,003
Время от дебюта симптомов до установки диагноза, мес	11 (3–32)	12 (5–35)	0,41
GAP, баллы	3 (2–4)	4 (3–5)	0,02
GAP стадия:			
• 1-я	61,4%	40,6%	
• 2-я	36,4%	50,0%	
• 3-я	2,3%	9,4%	
mMRC	2 (2–3)	2 (2–3)	0,94
Наличие кашля	149 (74,5%)	74 (80,4%)	0,27
<i>Коморбидности</i>			
• Гипертоническая болезнь	105 (52,5%)	61 (66,3%)	0,03
• Сердечно-сосудистые заболевания	70 (35%)	38 (41,3%)	0,3
• Легочная гипертензия	32 (16%)	23 (25%)	0,07
• ГЭРБ	38 (19%)	16 (17,4%)	0,74
• Сахарный диабет	22 (11%)	22 (23,9%)	0,004
• ХОБЛ	6 (3%)	2 (2,2%)	0,69
• ХБП	8 (4%)	6 (6,5%)	0,35
• Заболевания печени	7 (3,5%)	3 (3,3%)	0,92
• Тромбозы в анамнезе	5 (2,5%)	3 (3,3%)	0,71
• Онкозаболевания	2 (1%)	6 (6,5%)	0,01
Индекс коморбидности Чарльсона	3 (2–4)	3 (3–5)	0,04
ФЖЕЛ, л	2,2 (1,7–2,7)	2,1 (1,7–2,6)	0,57
ФЖЕЛ, % долж.	67,0 (57,0–82,0)	66,0 (57,0–74,5)	0,20
ОЕЛ, л	4,0 (3,2–4,9)	3,7 (2,9–4,6)	0,43
ОЕЛ, % долж.	64,7 (60,0–84,5)	62,1 (54,9–71,4)	0,96
DLco, % долж.	55,0 (45,0–65,0)	44,5 (35,1–53,2)	0,0001
СДЛА, мм рт. ст.	35 (29–43)	38 (29–43)	0,46
TAPSE	27,5 (19,8–43,0)	21 (18–24)	0,16
Площадь ПП, см ²	16,8 (13,5–19,2)	19 (13,0–24,9)	0,37
ФВ, %	63 (58–67)	60 (55–66)	0,23
Дистанция 6-MWT, м	460 (360–550)	450 (390–493)	0,74
SpO ₂ исходно 6-MWT	95 (93–96)	95 (92–96)	0,48
SpO ₂ после 6-MWT	88 (84–90)	84 (79–88)	0,001
Длительная кислородотерапия n (%)	38 (19%)	70 (76,1%)	0,35
Терапия антифибротиками	18 (9,0%)	20 (21,7%)	0,01
Терапия сГКС	81 (40,5%)	44 (47,8%)	0,24
Терапия иммуносупрессантами	14 (7%)	18 (19,6%)	0,03

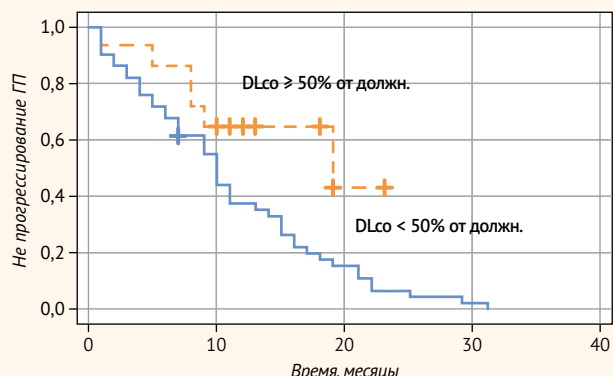
- **Рисунок 1.** Прогнозирование прогрессирования хронического гиперчувствительного пневмонита на основе DLco < 50% от должн.: AUC 0,742 (95% ДИ 0,64–0,85), $p = 0,0001$ (ROC кривая)
- **Figure 1.** Prediction of CHP progression based on DLco < 50% of the predicted value: AUC 0.742 (95% CI 0.64–0.85), $p = 0.0001$ (ROC curve)



- **Рисунок 2.** Прогнозирование прогрессирования хронического ГП на основании шкалы GAP ≥ 4 баллов: AUC 0,651 (95% ДИ 0,53–0,77), $p = 0,03$ (ROC-кривая)
- **Figure 2.** Prediction of CHP progression based on GAP score ≥ 4 points: AUC 0.651 (95% CI 0.53–0.77), $p = 0.03$ (ROC curve)



- **Рисунок 3.** Кривые Каплана – Мейера: прогрессирование у пациентов с хроническим гиперчувствительным пневмонитом с DLco < 50% и DLco ≥ 50% от должн. ($p = 0,04$)
- **Figure 3.** Kaplan-Meier curves: progression in patients with CHP with DLco < 50% and DLco ≥ 50% of the predicted value ($p = 0.04$)



назначению антифибротической терапии [11]. Средний срок от дебюта симптомов до постановки диагноза у наших пациентов составил 11 (3–33) мес. По данным L.J. Lobo et al., пациенты с длительным стажем заболевания (>732 дней) имеют более низкие показатели ФЖЕЛ и DLco, а также чаще получают иммуносупрессивную терапию [12]. Следует отметить, что пациенты, вошедшие в наше исследование, также преимущественно принимали иммуносупрессивную терапию, антифибротики принимали только 11,5% пациентов.

На текущий момент известно, что течение прогрессирующих легочных фиброзов, включая динамику функциональных показателей и летальность, схоже с течением ИЛФ, причем наличие типичного паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по ВРКТ ОГК существенно влияет на прогноз [13]. Ряд исследований демонстрируют, что при наличии сотового легкого летальность у пациентов с ГП сопоставима с таковой у пациентов с ИЛФ [14, 15].

По данным работы M.L. Alberti et al., течение фибротического ГП также было схоже с ИЛФ, в том числе по скорости снижения функциональных показателей, например ФЖЕЛ [16]. Кроме того, не было выявлено отличий по функциональным показателям (ФЖЕЛ, DLco), результатам 6-МТ между пациентами с фибротическим ГП и ИЛФ [16].

Учитывая высокую гетерогенность пациентов с ГП, а также большую распространенность прогрессирующего легочного фиброза, крайне актуальной задачей является поиск предикторов прогрессирования при данном заболевании. На сегодняшний день опубликовано ограниченное число работ, посвященных данной проблеме [9, 10, 17, 18]. Большинство исследований сосредоточено на влиянии ВРКТ и гистологических признаков фиброза на течение и прогноз ГП. V. Hanak et al. показали, что наличие признаков фиброза на ВРКТ у пациентов с хроническим ГП связано со значительным увеличением смертности [15]. M.L. Salisbury et al. показали, что выживаемость пациентов с фибротическим ГП без сотового легкого составила 7,95 года по сравнению с 2,8 годами у пациентов с фибротическим ГП и наличием сотового легкого [14]. P. Wang et al. выявили, что независимыми предикторами летальности или направления на трансплантацию легких являются наличие фибробластических фокусов и признаков фиброза при гистологическом исследовании [19].

K.B. Lewandowska et al. показали, что предикторами хорошего прогноза являются ЖЕЛ > 65% должн. и ОЕЛ > 72,5% должн., а наличие признаков фиброза по ВРКТ ассоциируются с плохим прогнозом при ГП ($p < 0,001$) [10]. J.J. Mooney et al. выявили, что ретикулярные изменения по ВРКТ ОГК и крепитация являются отрицательными прогностическими факторами [17]. I. Ojanguren et al. выделили возраст, DLco % должн., наличие сотового легкого и гистологический паттерн ОИП как значимые предикторы летальности [18].

Недавний метаанализ, охвативший 3077 пациентов с ГП из 21 исследования, выявил следующие предикторы плохого прогноза: возраст, мужской пол, наличие сотового

легкого и тракционных бронхоэктазов по ВРКТ ОГК [19]. Исследование M.S. Lima et al. показало, что у пациентов с ГП и признаками фиброза по ВРКТ ОГК значимыми предикторами летальности являются возраст, уровень SpO₂ в конце нагрузки и отсутствие мозаичной плотности / «воздушных ловушек» по ВРКТ ОГК. Значимыми прогностическими факторами также были мужской пол, крепитация и соотношение ОФВ1 / ФЖЕЛ [20]. В то же время показано положительное прогностическое значение признаков поражения малых дыхательных путей по ВРКТ ОГК, что согласуется с данными J.H. Chung et al. [20, 21].

Большинство исследователей сходятся во мнении о важности признаков фиброза по ВРКТ ОГК для оценки прогноза, однако, данные о прогностическом значении функциональных показателей противоречивы. A. Adegunsoye et al. показали, что снижение DLco менее 50% от должного является предиктором неблагоприятного прогноза, особенно у пациентов с сохранными показателями ФЖЕЛ (> 60% от должного) [22]. Важность DLco подчеркивается и тем, что иммуносупрессивная терапия при ГП оказывает значимое влияние именно на этот показатель, а не на ФЖЕЛ [23, 24]. В то же время S.L. Walsh et al. продемонстрировали, что выраженность тракционных бронхоэктазов и сотового легкого значимо влияет на летальность, в то время как функциональные показатели не оказывают существенного влияния [25]. Это подтверждается и метаанализом S. Dasgupta et al., где функциональные показатели также не показали значимой связи с летальностью [9].

По данным нашего исследования, наиболее значимыми предикторами прогрессирования ГП были мужской пол, курение, индекс коморбидности Чарльсона, исходный DLco менее 50% от должного и оценка по шкале GAP ≥ 4 баллов.

Ряд исследований подтверждает прогностическое значение возраста и мужского пола при ГП, как и для других ИЗЛ [9, 26]. В то же время необходимо учитывать, что влияние данных факторов может быть связано и с более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний у лиц мужского пола и старшего возраста [27]. Для оценки влияния коморбидностей мы использовали индекс Чарльсона, который является надежным предиктором общей летальности [28]. Исследования S. Dasgupta et al. и A.H. Rittig et al. подтверждают, что у пациентов с ГП индекс Чарльсона выше, чем в контрольной группе, что оказывает существенное влияние на риск летального исхода [9, 29]. Влияние курения на течение ГП является противоречивым: с одной стороны, курение снижает риск развития ГП, но с другой – увеличивает риск фиброза и прогрессирования

заболевания за счет переключения иммунного ответа на Th2-путь вместо Th1 и Th17 [30, 31].

Ряд исследований также подтвердили, что шкала GAP, хорошо зарекомендовавшая себя для оценки прогноза у пациентов с ИЛФ, отражает тяжесть заболевания и прогноз и у пациентов с хроническим ГП [32, 33]. GAP, пожилой возраст и функциональные показатели (ФЖЕЛ) ассоциировались с прогрессированием и худшим прогнозом при фибротическом ГП по данным недавно опубликованной работы E. Cano-Jiménez et al. [34].

Исследования в отношении предикторов прогрессирования, прогноза ГП продолжают. Помимо ожидаемых – признаков фиброза по КТ, сотовое легкое или, напротив, матовое стекло, лимфоцитоза при исследовании бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), а также ФЖЕЛ, предлагаются и новые – такие как число моноцитов и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, эозинофилия в БАЛ, отношение остаточного объема легких к ОЕЛ [10], что является стимулом для продолжения исследований по данной проблеме. Обсуждается роль генетических предикторов развития фибротического ГП, которые оказались общими и для риска развития ИЛФ, – гены молекул, обеспечивающих защиту хозяина (MUC5B, ATR11A), клеточно-клеточной адгезии (DSP), поддержания длины теломера (TERC) и других функций (FAM13A, IVD) [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в изучении ГП, остается множество вопросов, связанных с предикторами прогрессирования и летальности, что требует дальнейших исследований.

В настоящее исследование вошли пациенты с ГП преимущественно с фибротическим фенотипом, что и определило высокую распространенность прогрессирования заболевания, низкую эффективность терапии, высокие показатели летальности. Согласно полученным результатам, наибольшее прогностическое значение имели мужской пол, курение, коморбидный фон, стадия по шкале GAP и исходно низкие показатели DLco. Полученные результаты имеют важную практическую значимость, поскольку раннее выявление предикторов прогрессирования при ГП является показанием для более тщательного мониторингирования клинических симптомов, функциональных показателей дыхания и оценки динамики ВРКТ ОГК с целью своевременного начала антифибротической терапии. 

Поступила / Received 15.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2025

Принята в печать / Accepted 31.03.2025

Список литературы / References

1. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:114s–118s. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.18s320114>.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vaskova M et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/ERS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):36–69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032st>.
3. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M et al. Executive summary diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2021;160(2):595–615. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.067>.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/ALAT Clinical Practice

- Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399st>.
5. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–1727. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908681>.
 6. Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sánchez M, Carrillo G, Pérez R et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(1):49–53. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.1.49>.
 7. Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):301–308. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0541pp>.
 8. Choe J, Chae EJ, Kim YJ, Do KH, Song JS, Song JW. Serial changes of CT findings in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: imaging trajectories and predictors of fibrotic progression and acute exacerbation. *Eur Radiol*. 2021;31(6):3993–4003. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07469-2>.
 9. Dasgupta S, Bhattacharya A, Abhijit RD, Roy Chowdhury S, Chaudhury K. Risk factors associated with mortality in hypersensitivity pneumonitis: a meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(7):801–811. <https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2100352>.
 10. Lewandowska KB, Barańska I, Sobiecka M, Radwan-Rohrschef P, Dybowska M, Franczuk M et al. Factors Predictive for Immunomodulatory Therapy Response and Survival in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis-Retrospective Cohort Analysis. *Diagnostics*. 2022;12(11):2767. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112767>.
 11. Seixas E, Ferreira M, Serra P, Aguiar R, Cunha I, Ferreira PG. Criteria for progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis in a Portuguese patient cohort. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2022;28(4):e250. <https://doi.org/10.7196/ajtcmm.2022.v28i4.250>.
 12. Lobo LJ, Liu Y, Li P, Ramaswamy M, Swaminathan AC, Veeraraghavan S et al. Design and baseline characteristics of the ILD-PRO registry in patients with progressive pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):468. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03247-8>.
 13. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herzog R et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2000085. <https://doi.org/10.1183/13993003.00085-2020>.
 14. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoush M et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2019;155(4):699–711. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1076>.
 15. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008;134(1):133–138. <https://doi.org/10.1378/chest.07-3005>.
 16. Alberti ML, Malet Ruiz JM, Fernández ME, Fassola L, Caro F, Roldán IB, Paulin F. Comparative survival analysis between idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology*. 2020;26(1):3–9. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.08.007>.
 17. Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, Agarwal MR, Ryerson CJ, Nguyen MLT et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(2):586–592. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2623>.
 18. Ojanguren I, Morell F, Ramón MA, Villar A, Romero C, Cruz MJ, Muñoz X. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy*. 2019;74(5):944–952. <https://doi.org/10.1111/all.13692>.
 19. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johansson KA et al. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;152(3):502–509. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.011>.
 20. Lima MS, Coletta EN, Ferreira RG, Jasnowodolinski D, Arakaki JS, Rodrigues SC et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. *Respir Med*. 2009;103(4):508–515. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.016>.
 21. Chung JH, Zhan X, Cao M, Koelsch TL, Manjarres DCG, Brown KK et al. Presence of Air Trapping and Mosaic Attenuation on Chest Computed Tomography Predicts Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(10):1533–1538. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201701-035OC>.
 22. Adegunsoye A, Oldham JM, Chung JH, Montner SM, Lee C, Witt LJ et al. Phenotypic Clusters Predict Outcomes in a Longitudinal Interstitial Lung Disease Cohort. *Chest*. 2018;153(2):349–360. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.026>.
 23. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;151(3):619–625. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.029>.
 24. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis-A single-centre experience. *Clin Respir J*. 2019;13(12):791–794. <https://doi.org/10.1111/crj.13076>.
 25. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol*. 2012;22(8):1672–1679. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2427-0>.
 26. Leuschner G, Klotzsche J, Kreuter M, Prasse A, Wirtz H, Pittrow D et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Elderly Patients: Analysis of the INSIGHTS-IPF Observational Study. *Front Med*. 2020;7:601279. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.601279>.
 27. Clarson LE, Bajpai R, Whittle R, Belcher J, Abdul Sultan A et al. Interstitial lung disease is a risk factor for ischaemic heart disease and myocardial infarction. *Heart*. 2020;106(12):916–922. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315511>.
 28. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288–1294. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.03.012>.
 29. Rittig AH, Hilberg O, Ibsen R, Løkke A. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study. *ERJ Open Res*. 2019;5(4):00259–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00259-2018>.
 30. Zhan X, Du Y, Luo J, Que Y, Hu C, Xu L et al. Features of transbronchial lung cryobiopsy-diagnosed fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Respir J*. 2023;17(1):50–58. <https://doi.org/10.1111/crj.13561>.
 31. Nizri E, Irony-Tur-Sinai M, Lory O, Orr-Urtreger A, Lavi E, Brenner T. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2009;183:6681–6688. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902212>.
 32. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest*. 2014;145(4):723–728. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1474>.
 33. Mendonça Almeida L, Fernandes AL, Gouveia Cardoso C, Lima B, Neves I, Novais-Bastos H et al. Mortality risk prediction with ILD-GAP index in a fibrotic hypersensitivity pneumonitis cohort. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221135316. <https://doi.org/10.1177/17534666221135316>.
 34. Cano-Jiménez E, Villar Gómez A, Velez Segovia E, Aburto Barrenechea M, Sellarés Torres J, Francesqui J et al. Prognostic factors of progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a large, retrospective, multicentre, observational cohort study. *ERJ Open Res*. 2024;10(1):00405–02023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00405-2023>.
 35. Furusawa H, Peljto AL, Walts AD, Cardwell J, Molyneux PL, Lee JS et al. Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2022;77(5):508–510. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217693>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко

Концепция и дизайн исследования – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко

Написание текста – Н.В. Трушенко, О.А. Суворова, Ю.А. Левина, Неклюдова, С.Ю. Чикина, А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, И.Е. Тюрин, З.М. Мержоева

Сбор и обработка материала – Н.В. Трушенко, О.А. Суворова, Е.С. Першина, И.Е. Тюрин, Н.Б. Надточий

Обзор литературы – Н.В. Трушенко, О.А. Суворова, Ю.А. Левина

Анализ материала – Н.В. Трушенко, О.А. Суворова, Г.В. Неклюдова, С.Ю. Чикина, А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, И.Е. Тюрин, З.М. Мержоева

Статистическая обработка – Н.В. Трушенко, О.А. Суворова, Ю.А. Левина

Редактирование – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, О.А. Суворова, Г.В. Неклюдова, С.Ю. Чикина, А.Л. Черняев, М.В. Самсонова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko

Study concept and design – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko

Text development – Natalia V. Trushenko, Olga A. Suvorova, Iuliia A. Levina, Galina V. Nekludova, Svetlana Yu. Chikina, Andrey L. Chernyaev, Maria V. Samsonova, Igor E. Tyurin, Zamira M. Merzhoeva

Collection and processing of material – Natalia V. Trushenko, Olga A. Suvorova, Ekaterina S. Pershina, Igor E. Tyurin, Nikita B. Nadtochiy

Literature review – Natalia V. Trushenko, Olga A. Suvorova, Iuliia A. Levina

Material analysis – Natalia V. Trushenko, Olga A. Suvorova, Galina V. Nekludova, Svetlana Yu. Chikina, Andrey L. Chernyaev,

Maria V. Samsonova, Igor E. Tyurin, Zamira M. Merzhoeva

Statistical processing – Natalia V. Trushenko, Olga A. Suvorova, Iuliia A. Levina

Editing – S.N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Olga A. Suvorova, Galina V. Nekludova, Svetlana Yu. Chikina, Andrey L. Chernyaev,

Maria V. Samsonova

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko

Информация об авторах:

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Суворова Ольга Александровна, ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>; olga.a.suvorova@mail.ru

Першина Екатерина Александровна, к.м.н., руководитель Центра лучевой диагностики, Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>; pershina86@mail.ru

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

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

Левина Юлия Алексеевна, ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>; yu1999levina@gmail.com

Черняев Андрей Львович, д.м.н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научно-го центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0158-7056>; cherall2@gmail.com

Самсонова Мария Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>; samary@mail.ru

Тюрин Игорь Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>; igortyurin@gmail.com

Надточий Никита Борисович, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-7123-120X>; nnb77@bk.ru

Мержоева Замира Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Olga A. Suvorova, Assistant, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>; olga.a.suvorova@mail.ru

Ekaterina S. Pershina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiation Diagnostics Center, Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8, Leninsky Avenue, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>; pershina86@mail.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Svetlana Yu. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>; svch@list.ru

Iuliia A. Levina, Resident of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>; yu1999levina@gmail.com

Andrey L. Chernyaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0158-7056>; cheral12@gmail.com

Maria V. Samsonova, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>; samary@mail.ru

Igor E. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>; igortyurin@gmail.com

Nikita B. Nadtochiy, Assistant at the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7123-120X>; nnb77@bk.ru

Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Sergey N. Avdeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Этиологические и патогенетические характеристики хронического атрофического гастрита

М.А. Овсепян, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, proped2022@gmail.com

Д.Н. Андреев , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

А.А. Самсонов, <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>, aleksey.samsonov@gmail.com

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

Резюме

На сегодняшний день отмечается неуклонный рост распространенности хронического атрофического гастрита (ХАГ). Этиология ХАГ сложна и связана со множеством факторов, которые могут действовать синергетически. Несмотря на значительный прогресс в понимании ХАГ, до сих пор не разработано специфических стратегий лечения данного заболевания, что побуждает ученых по всему миру уделять внимание изучению его патофизиологии и разработке эффективных подходов к диагностике и лечению с позиций канцеропревенции. Активно ведется поиск новых диагностических биомаркеров для раннего выявления атрофии, в т. ч. с использованием протеомного и метаболомного анализа. Учитывая сложность патогенеза атрофических изменений слизистой оболочки желудка и трудности в лечении этого заболевания, необходимо рассматривать персонализированные подходы к терапии таких пациентов. Основными целями терапии ХАГ является купирование диспепсических жалоб при их наличии и предотвращение рисков развития рака желудка. В соответствии с последними консенсусными документами с целью снижения прогрессирования повреждений слизистой оболочки при ХАГ рекомендуется коррекция образа жизни, своевременная диагностика инфекции *H. pylori* и проведение эрадикационной терапии, а также применение цитопротективных препаратов. Ребамипид обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера слизистой, что позволяет рекомендовать данный препарат как средство для лечения ХАГ. Потенциально ребамипид может предотвращать развитие ХАГ, улучшая состояние слизистой оболочки при хроническом гастрите любой этиологии, в связи с чем циклическая и постоянная терапия ребамипидом в настоящее время рассматривается как эффективная стратегия в лечении ХАГ и предотвращении развития рака желудка.

Ключевые слова: патогенетические механизмы, *Helicobacter pylori*, канцеропревенция, цитопротективная терапия, ребамипид

Для цитирования: Овсепян МА, Андреев ДН, Самсонов АА. Этиологические и патогенетические характеристики хронического атрофического гастрита. *Медицинский совет*. 2025;19(5):77–88. <https://doi.org/10.21518/ms2025-148>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etiological and pathogenetic characteristics of chronic atrophic gastritis

Mariia A. Ovsepiyan, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, proped2022@gmail.com

Dmitry N. Andreev , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Aleksey A. Samsonov, <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>, aleksey.samsonov@gmail.com

The Russian University of Medicine (RusUniMed); 20, Bldg.1, Delegatskaya St., Moscow, 1127473, Russia

Abstract

Nowadays, there is a steady increase in the prevalence of chronic atrophic gastritis (CAG). The CAG etiology is complex and associated with many factors, which can act synergistically. Despite significant advances in the understanding of CAG, no specific treatment strategies for this disease have been developed. It drives scientists around the world to attach special attention to studying its pathophysiology and developing effective approaches to diagnosis and treatment in terms of cancer prevention. Today active work is underway to find new diagnostic biomarkers for early detection of atrophy, including the use of proteomic and metabolomic analysis. Due to the complexities of the pathogenesis of atrophic changes of gastric mucosa and the difficulties in treating this disease, it is necessary to consider personalized approaches to the treatment of such patients. The main objectives of the CAG therapy are to relieve dyspeptic symptoms, if any, and to prevent the risks of developing gastric cancer. The latest consensus documents contain recommendations on lifestyle modification, timely diagnosis and subsequent eradication of *H. pylori* infection, as well as the use of cytoprotective drugs to reduce the mucosal damage progression in CAG. Rebamipide neutralizes lipid peroxidation, increases mucosal blood flow and accelerates epithelial barrier restitution, which allows to recommend this drug for the treatment of CAG. Rebamipide can potentially prevent CAG by improving the mucous membrane state in chronic gastritis of any etiology, for which reason the cyclic and continuous therapy with rebamipide is currently considered as an effective strategy for the treatment of CAG and the prevention of gastric cancer.

Keywords: pathogenetic mechanisms, *Helicobacter pylori*, cancer prevention, cytoprotective therapy, rebamipide

For citation: Ovsepiyan MA, Andreev DN, Samsonov AA. Etiological and pathogenetic characteristics of chronic atrophic gastritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):77–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-148>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризующееся атрофией слизистой оболочки желудка с необратимой утратой желез желудка и замещением их соединительной тканью или метаплазированным эпителием [1]. ХАГ является одним из предраковых заболеваний желудка. Наиболее частыми симптомами ХАГ является тошнота, потеря аппетита, рвота, боли в верхней части живота и потеря веса [2].

Рак желудка (РЖ) по-прежнему занимает пятое место по распространенности среди онкологических заболеваний и является четвертой по частоте причиной смертности от рака во всем мире. По оценкам, к 2040 г. глобальное бремя от РЖ увеличится на 62% [3]. Развитие РЖ включает в себя несколько последовательных этапов, что объединяется в понятие «каскад Корреа» [4]. Своевременная и эффективная диагностика ХАГ имеет большое значение для профилактики РЖ. В статье рассматриваются аспекты этиологии, патогенеза, современные подходы к диагностике и лечению ХАГ с позиций последних консенсусных документов.

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Этиология ХАГ сложна и связана с множеством факторов, которые могут действовать синергетически. Основными причинами развития ХАГ являются инфекция *Helicobacter pylori* либо аутоиммунная агрессия. Вместе с тем в различных исследованиях показано, что факторами риска развития ХАГ рассматриваются рефлюкс желчи, воздействие нитрозосоединений, повышенное употребление соли, чрезмерное употребление алкоголя, хронический стресс.

Инфекция *Helicobacter pylori*

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является наиболее известным и доказанным фактором риска развития ХАГ. Недавнее кластерно-рандомизированное контролируемое исследование показало, что массовый скрининг на *H. pylori* и его эрадикация могут снизить заболеваемость раком желудка, тем самым предоставляя дополнительные доказательства роли *H. pylori* в патогенезе ХАГ и РЖ [5].

Развитие ХАГ на фоне *H. pylori* опосредуется факторами вирулентности VacA и CagA [6]. Патологическая роль CagA заключается в регулировании множества сигнальных путей в клетках хозяина [7]. Исследования показали, что CagA усиливает деградацию белка p53 – супрессора

опухолей, регулирующего клеточный цикл, что в свою очередь обращает вспять апоптоз, регулируемый этим транскрипционным фактором [8]. Наряду с этим, инактивация супрессора опухолей p53 вызывает хромосомную и геномную нестабильность, а также двухпочечные разрывы ДНК, что, вероятно, способствует накоплению мутаций в клетках слизистой оболочки желудка [9].

VacA – второй по частоте изучения фактор вирулентности *H. pylori*, который может вызывать множество патологических процессов, в т. ч. вакуолизацию, высвобождение цитохрома C из митохондрий и запуск воспалительных реакций, а также подавляет активацию и пролиферацию иммунных клеток [10]. Таким образом, инфекция *H. pylori*, несомненно, играет важную роль в развитии ХАГ и канцерогенезе желудка.

Рефлюкс желчи

Имеются немногочисленные данные о том, что рефлюкс желчи может рассматриваться одним из факторов патогенеза гастрита и независимым фактором риска развития РЖ [11]. Так, в работе M. Dixon [12] были предоставлены гистологические доказательства, указывающие на тесную связь между рефлюксом желчи и кишечной метаплазией. Желчный рефлюкс характеризуется обратным током содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, что приводит к повреждению его слизистой оболочки, вследствие повышения клеточной проницаемости, повреждения межклеточных соединений, что создает условия для персистирующего воспаления. Недавние исследования также показали, что рефлюкс желчи может изменять количество и состав микробиоты желудка вследствие воздействия щелочного рефлюктата. Согласно анализу 16S rRNA, у пациентов с желчным рефлюксом обнаруживаются патогенные бактерии *Comamonas*, *Halomonas* и *Shewanella*, которые могут способствовать обострению ХАГ [13].

Воздействие нитрозосоединений

Нитрозосоединения представляют собой высокотоксичные органические азотсодержащие соединения, обладающие канцерогенным эффектом, которые образуются в результате технологической обработки продуктов питания. Доказано, что воздействие нитрозосоединений является важным фактором, способствующим развитию РЖ. Распространенные нитрозосоединения, в т. ч. нитрозамины и нитрозамиды, оказывают мутагенное, генотоксическое и канцерогенное воздействие как на животных, так и на людей. Человек подвергается воздействию данных веществ при употреблении в пищу переработанного мяса и курении сигарет, которые способствуют эндогенному образованию нитрозосоединений [14]. Наряду с этим,

широко известно, что нитрозамины образуются под действием бактериальных нитритредуктаз и при повышенном pH в желудке. Основные механизмы, с помощью которых воздействие нитрозосоединений способствует развитию рака, включают в себя множество мишеней и сигнальных путей, в т. ч. мутации генов и провоспалительные сигнальные пути. Недавние исследования показали, что 1-метил-3-нитро-1-нитрозогуанидин и N-метил-N-нитрозомочевина могут способствовать модификации N6-метиладенозина, что может приводить к ХАГ и ускорять развитие РЖ [15].

Чрезмерное употребление соли

Согласно ретроспективному исследованию J. Song [16], питание с повышенным содержанием соли тесно связано с инфекцией *H. pylori*, прогрессированием ХАГ и развитием РЖ. Значительные успехи были достигнуты в изучении механизмов, лежащих в основе индукции ХАГ при высоком потреблении соли. Так, в работе A. Vences-Mejía [17] было показано, что диета с высоким содержанием соли вызывает пролиферацию злокачественных клеток и перекисное окисление липидов. В другом исследовании [18] продемонстрирована взаимосвязь между высоким употреблением соли и повышением уровня экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и индуцибельной синтазы оксида азота. Кроме того, ряд данных свидетельствует о значительном повышении уровня провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IFN- γ , у мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием соли [19].

Другие этиологические факторы

Употребление алкоголя является важным независимым фактором риска развития атрофического гастрита и язвенной болезни желудка. Клиническое исследование подтвердило, что степень атрофии желудка тесно связана с приемом алкоголя и частотой его употребления [20]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что алкоголь может вызывать повреждения желудка по нескольким механизмам, в основном за счет активации окислительного стресса и локальной воспалительной реакции. Так, L. Yu [21] обнаружили, что чрезмерное употребление этанола нарушает микроциркуляцию слизистой оболочки желудка и замедляет деление клеток, что приводит к активации сигнального пути NF- κ B и, как следствие, к воспалению и раку. Наряду с этим, некоторые авторы предполагают, что хронический стресс, обуславливая повышенную секрецию соляной кислоты, может рассматриваться одним из факторов прогрессирования гастрита [22].

Причиной развития аутоиммунного атрофического гастрита является аутоиммунная агрессия, что характеризуется повреждением слизистой оболочки тела и дна желудка вследствие образования антител к париетальным клеткам [23]. Хорошо известно, что антитела к париетальным клеткам демонстрируют комплемент-зависимую цитотоксическую активность *in vitro*. Однако патогенез аутоиммунного атрофического гастрита до сих пор вызывает споры. Накопленные данные свидетельствуют о том, что

в развитии аутоиммунного атрофического гастрита участвуют провоспалительные цитокины, в т. ч. TGF- β , TNF- α и IL-6 (рис. 1) [24, 25].

Кроме того, было обнаружено, что сочетание инфекции *H. pylori* с хроническим аутоиммунным гастритом повышает риск развития аденокарциномы желудка, что диктует необходимость проведения эрадикационной терапии у таких пациентов [23].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

Эпигенетические изменения

Эпигенетические изменения являются важным механизмом, связанным с развитием почти всех типов рака. При этом наиболее типичным эпигенетическим изменением является метилирование ДНК, которое происходит примерно в 60–70% промоторов генов человека. При развитии рака в основном наблюдаются два типа аномальных паттернов метилирования: гиперметилирование ДНК (региональное гиперметилирование), которое происходит в CpG-островках промоторов генов, и глобальное гипометилирование ДНК, где метилирование снижается по всему геному [26].

С момента первого сообщения о том, что ген E-кадгерина (CDH1) был гиперметилирован в слизистой оболочке желудка у людей, инфицированных *H. pylori*, метилирование ДНК, вызванное инфекцией *H. pylori*, было зарегистрировано в промоторной области различных генов-супрессоров опухолей, таких как p16, MLH1, LOX и RUNX3. РЖ индуцируется подавлением экспрессии соответствующих генов [25].

Наряду с этим, инфекция *H. pylori* способствует процессу развития РЖ через гипометилирование ДНК по всему геному [27]. Хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, приводит к аномальному метилированию ДНК в слизистой оболочке желудка и накоплению эпигенетических изменений, которые формируют «эпигенетическое поле для канцерогенеза» и играют ключевую роль в развитии рака желудка (рис. 2) [28].

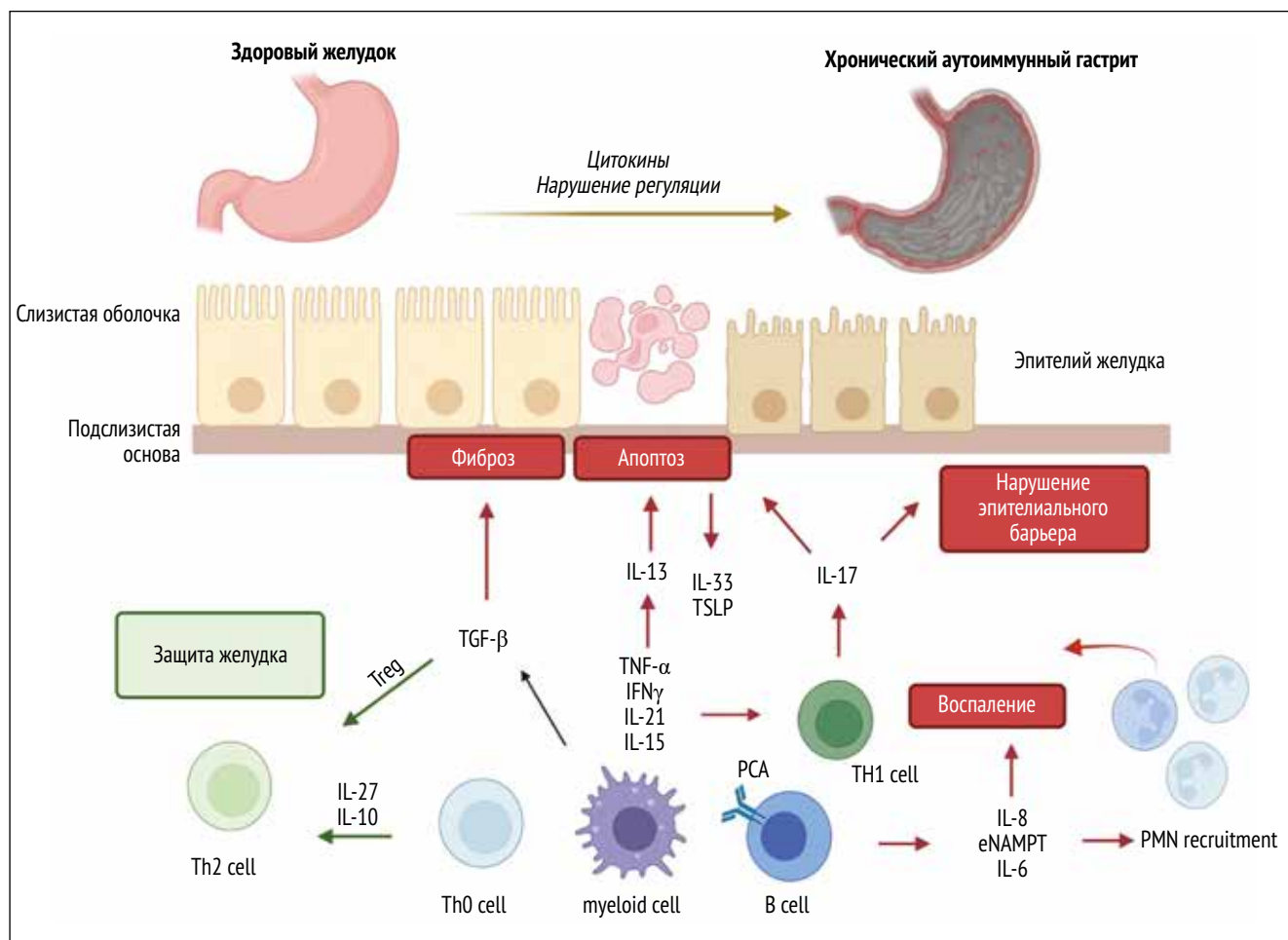
Запрограммированная гибель клеток в патогенезе хронического атрофического гастрита

Запрограммированная гибель клеток представляет собой упорядоченный процесс, регулируемый генами, отвечающими за стабильность внутренней среды, включая апоптоз, аутофагию, ферроптоз, пироптоз и некроптоз. Хорошо известно, что запрограммированная гибель клеток играет различную роль в патогенезе ХАГ (рис. 3).

Апоптоз

Апоптоз является формой запрограммированной гибели клеток, которая играет важную роль в контроле клеточной пролиферации и гомеостаза тканей. Морфологические характеристики апоптоза включают конденсацию хроматина, уменьшение размеров клетки

● **Рисунок 1.** Роль цитокинов в развитии аутоиммунного гастрита
● **Figure 1.** The role of cytokines as key drivers of autoimmune gastritis



Несколько провоспалительных и противовоспалительных цитокинов вырабатываются активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, усиливая иммунный ответ и способствуя апоптозу париетальных клеток, нарушению эпителиального барьера и фиброзу. Красный цвет – повреждающие цитокины; зеленый цвет – защитные цитокины; желтый цвет – функция продолжает изучаться. IFN-γ – гамма-интерферон; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; IL-21 – интерлейкин-21; IL-15 – интерлейкин-15; TGF-β – трансформирующий рост фактор β; IL-27 – интерлейкин-27; IL-10 – интерлейкин-10; IL-13 – интерлейкин-13; IL-33 – интерлейкин-33; TSLP – стромальный лимфопоэтин тимуса; IL-17 – интерлейкин-17; IL-8 – интерлейкин-8; eNAMPT – внеклеточная никотинамидфосфорибозилтрансфераза; IL-6 – интерлейкин-6; PMN – полиморфноядерные нейтрофилы [25]

и фрагментацию ядра [29]. Известно, что патогенез ХАГ тесно связан с апоптозом. Результаты иммуногистохимического исследования образцов, полученных при резекции желудка, показали, что ХАГ и кишечная метаплазия связаны с увеличением количества апоптотических клеток [30]. Все больше свидетельств о том, что *H. pylori* вызывает апоптоз клеток желудочного эпителия. Согласно данным, полученным с помощью электронной микроскопии, фактор вирулентности *H. pylori*, VacA, вызывает апоптоз в эпителиальных клетках желудка [31]. Однако влияние *H. pylori* на апоптоз не является односторонним, что позволяет предположить, что дисбаланс между пролиферацией и апоптозом способствует развитию ХАГ и РЖ. В исследовании Н. Мимого было показано, что *H. pylori* активирует антиапоптотические пути, подавляющие самообновление эпителия желудка, что приводит к усилению колонизации *H. pylori* [32]. Таким образом, апоптоз тесно связан с ХАГ, и лекарственные препараты с антиапоптотической активностью могут рассматриваться эффективной стратегией терапии, что требует проведения дальнейших исследований.

Аутофагия

Аутофагия – это процесс, при котором образуются аутофагосомы с целью удаления и расщепления патогенов, поврежденных органелл и денатурированных белков [33]. За последние несколько лет была тщательно исследована взаимосвязь между нарушением регуляции аутофагии и различными заболеваниями человека. Научные исследования подтвердили, что набор генов, связанных с аутофагией, тесно связан с онкологическими, воспалительными, нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [33]. Процесс аутофагии включает четыре основных этапа: инициацию аутофагии, образование пузырьков, формирование аутофагосом и гидролиз [33]. В ряде работ N. Yamaguchi [34, 35] было показано, что несколько ключевых генов, связанных с аутофагией, в т. ч. ATG7, ATG16L1 и ATG12, участвуют в развитии ХАГ и потенциально могут служить биомаркерами этого заболевания, что является доказательством взаимосвязи аутофагии с патогенезом ХАГ. При этом аутофагия играет двойственную роль в развитии ХАГ. С одной стороны, ингибирование аутофагии усугубляет апоптоз

эпителиальных клеток желудка, инфицированных *H. pylori*, что приводит к развитию РЖ [36]. В связи с этим имеются данные, что некоторые антиоксидантные препараты могут усиливать аутофагию и подавлять апоптоз, предотвращая повреждение желудка, вызванное инфекцией *H. pylori* [37]. С другой стороны, неконтролируемая аутофагия приводит к аномальной пролиферации клеток, которая играет ключевую роль в развитии ХАГ. Было обнаружено, что VacA вызывает аутофагию и гибель клеток эпителия желудка [38]. Таким образом, удаление аутофагосом может рассматриваться эффективной стратегией, позволяющей снизить колонизацию инфекции *H. pylori* [33].

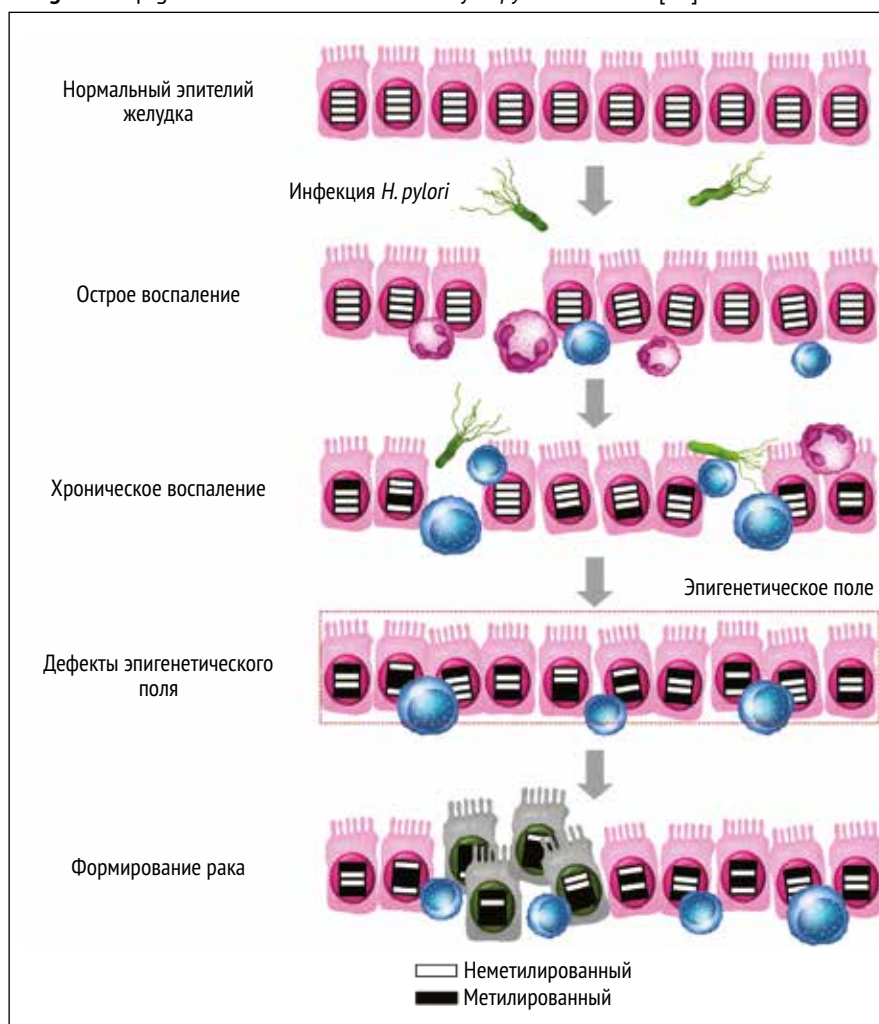
Пироптоз

Пироптоз – это новая форма запрограммированной гибели клеток, которая характеризуется активацией белков семейства каспаз, в частности белка газдерина D, который в активированном состоянии приводит к разрушению клеточных мембран [39]. Недавнее исследование показало, что пироптоз участвует в патогенезе гастрита и прогрессировании РЖ [40]. Кроме того, пироптоз также связан с инфекцией *H. pylori*. Факторы вирулентности *H. pylori*, в т. ч. SagA, VacA, FlaA и UreB, регулируют работу инфламасом и высвобождение провоспалительных цитокинов [41]. Также было установлено, что белок SagA *H. pylori* активирует инфламасому NOD-подобного рецепторного белка 3, а подавление ее активности может обратить вспять влияние *H. pylori* на миграцию клеток [42].

Ферроптоз

Ферроптоз – это особая форма железозависимой гибели клеток, характеризующаяся окислительно-восстановительным дисбалансом [33]. Исследователи подтверждают, что ген YWHAЕ, связанный с ферроптозом, участвует в развитии ХАГ и РЖ [43]. Кроме того, недавнее исследование показало, что наличие инфекции *H. pylori* повышает чувствительность клеток к ферроптозу [44]. Наряду с этим, показано, что в тканях желудка с аденокарциномой повышена экспрессия белка гепсидина, регулирующего уровень железа и его клеточный экспорт [45]. Кроме того, активная выработка гепсидина отмечается во время заражения *H. pylori*, но приходит в норму после эрадикационной терапии. Это позволяет предположить, что гепсидин может стать будущей мишенью для лечения ХАГ через подавление ферроптоза [33].

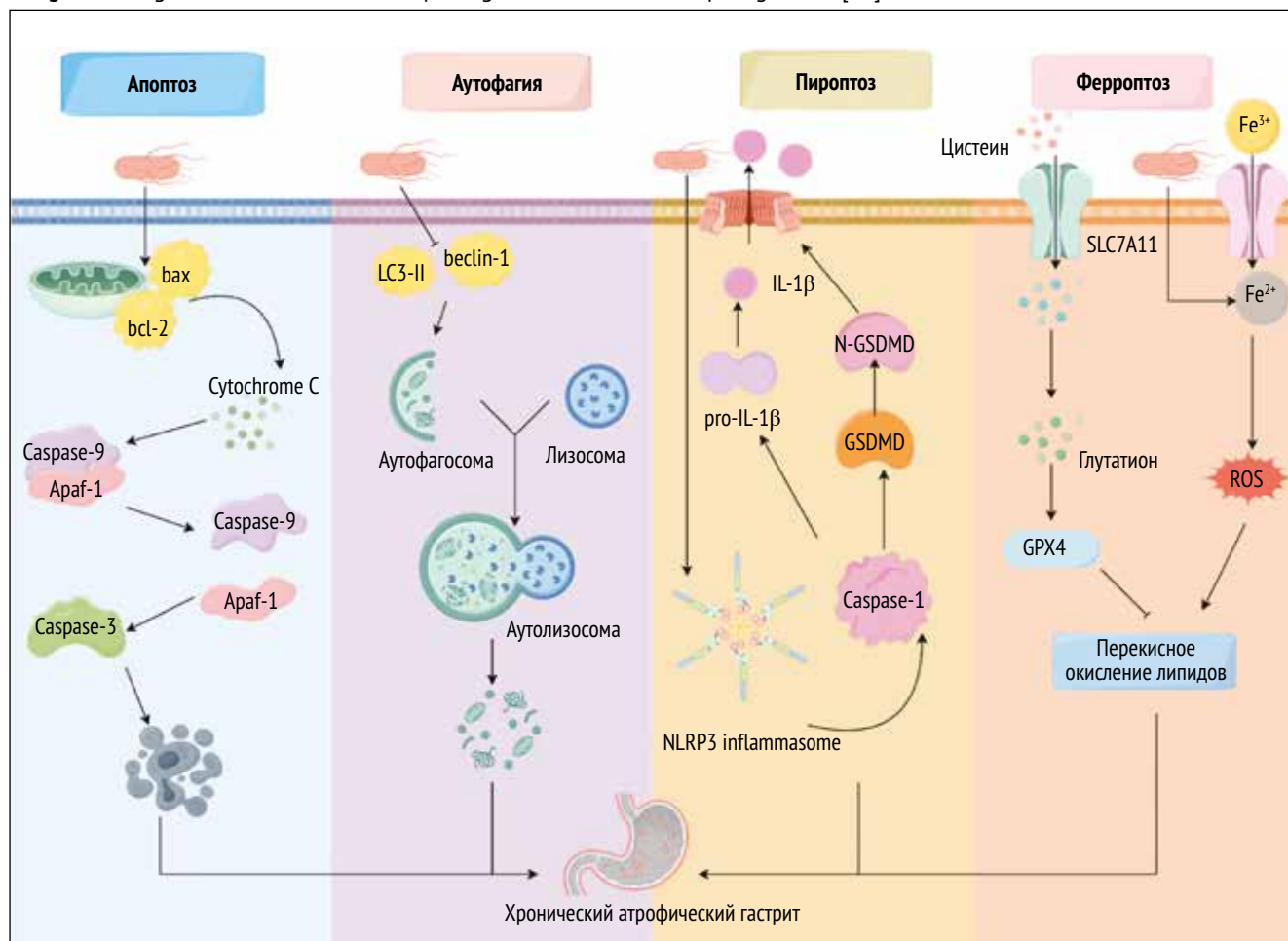
● **Рисунок 2.** Дефект эпигенетического поля, обусловленный инфекцией *H. pylori* [28]
● **Figure 2.** Epigenetic field defects caused by *H. pylori* infection [28]



Микробиота

Согласно недавнему метаанализу [46] в микробиоте желудка преобладают филы *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*. По мере прогрессирования атрофического гастрита и кишечной метаплазии при инфекции *H. pylori* снижается секреция желудочной кислоты, что изменяет состав микробного сообщества желудка и характеризуется снижением микробного разнообразия, изменением структуры микробного сообщества, состава, взаимодействия бактерий и т. д. [47]. В микробном сообществе желудка разнообразие уменьшается и увеличивается по мере прогрессирования инфекции *H. pylori*, атрофического гастрита и кишечной метаплазии без инфекции *H. pylori*. По данным метаанализа Y. Guo, успешная эрадикация *H. pylori* способствует нормализации состава микробиоты желудка [48], однако данные о том, восстанавливается ли она до уровня, аналогичного уровню неинфицированных людей, остаются противоречивыми [48]. Наряду с этим, поперечное одноцентровое исследование пациентов с ХАГ выявило более высокую колонизацию стрептококками, что связано с повышенным риском развития РЖ [49]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что *Streptococcus anginosus* может вызывать

● **Рисунок 3.** Запрограммированная гибель клеток в патогенезе хронического атрофического гастрита [25]
 ● **Figure 3.** Programmed cell death in the pathogenesis of chronic atrophic gastritis [25]



острые воспалительные реакции, атрофию париетальных клеток и метаплазию [50]. В целом, согласно имеющимся на данный момент результатам исследований, в слизистой оболочке желудка пациентов с раком желудка преимущественно наблюдались восемь таксонов бактерий, в т. ч. *Veillonella*, *Dialister*, *Granulicatella*, *Herbaspirillum*, *Comamonas*, *Chryseobacterium*, *Shewanella* и *Helicobacter*, которые являются универсальными биомаркерами для надежного различения РЖ и гастрита с площадью под ROC-кривой 0,85. Таким образом, оценка изменений функций метагенома, потенциальные взаимодействия между *H. pylori* и микробным сообществом в желудке являются перспективным направлением в изучении механизмов канцерогенеза и требуют проведения дальнейших исследований (рис. 4) [46].

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Согласно последним зарубежным консенсусным документам и отечественным клиническим рекомендациям, диагностика ХАГ включает в себя обязательное проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией с последующим патолого-анатомическим исследованием, а также определение сывороточных маркеров

● **Рисунок 4.** Взаимосвязь между атрофическим гастритом, микробиотой желудка и раком желудка
 ● **Figure 4.** The relationship between atrophic gastritis, gastric microbiota and gastric cancer



атрофии (пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17) и антител к *Helicobacter pylori* (IgG) с целью подтверждения диагноза, оценки степени риска развития РЖ и определения порядка эндоскопического наблюдения. С целью диагностики аутоиммунного гастрита рекомендуется проведение анализа крови на антитела к париетальным клеткам и антитела к фактору Касла [1, 51, 52]. Наряду с этим, обсуждаются некоторые новые потенциальные биомаркеры, которые могут рассматриваться перспективными подходами для ранней диагностики ХАГ (рис. 5) [25].

Эзофагогастродуоденоскопия и гистологическое исследование в диагностике хронического атрофического гастрита

Учитывая, что симптомы ХАГ, как правило, слабо выражены, решающее значение имеет ранняя диагностика, которая основывается на ЭГДС с биопсией и последующим патолого-анатомическим исследованием. Говоря об эндоскопическом исследовании, эксперты междисциплинарного консенсуса RE.GA.IN подчеркивают, что предпочтение следует отдавать эндоскопии высокого разрешения, что позволяет подходить к диагностике ХАГ более точно [51]. С целью определения стадии гастрита необходимо выполнить биопсию из антрального отдела (один биоптат из малой кривизны и один биоптат из большой кривизны) и тела желудка (один биоптат из малой кривизны и один биоптат из большой кривизны). Кроме того, биопсия выполняется из любых подозрительных в отношении опухолевого роста участков слизистой оболочки [51]. Согласно современным рекомендациям для оценки риска развития рака желудка необходимо использование серологических методов, а также эндоскопии с улучшенным изображением и морфологическое стадирование в соответствии с системами OLGA и/или OLGIM [51, 52].

● **Рисунок 5.** Клиническая картина, этиология и диагностика хронического атрофического гастрита [25]

● **Figure 5.** Clinical picture, etiology and diagnosis of chronic atrophic gastritis [25]



Серологическое исследование в диагностике хронического атрофического гастрита

С целью серологической диагностики используется панель (GastroPanel®), которая содержит 4 биомаркера сыворотки крови (пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17 и антитела к *H. pylori*), предназначенная для получения информации о структуре и функциях слизистой оболочки желудка. Помимо этого, методика позволяет определить локализацию поражения – антральный отдел или тело желудка. Это многообещающий неинвазивный и полезный метод диагностики хронического атрофического гастрита, позволяющий диагностировать и выявлять различные степени атрофии. Результаты теста исследования интерпретируются с помощью специального программного обеспечения, оптимизированного на основании классификации гастритов по обновленной Сиднейской системе, с интерпретацией результатов по пяти диагностическим категориям, отражающим морфологию желудка: 1) нормальная слизистая оболочка желудка, 2) хронический неатрофический гастрит, 3) антральный хронический атрофический гастрит, 4) хронический атрофический гастрит в теле желудка и 5) хронический атрофический гастрит в антральном отделе и теле желудка (атрофический пангастрит) [53]. Определение уровня пепсиногена I, пепсиногена II в сыворотке крови и их отношения используется в качестве скринингового метода для выявления хронического атрофического гастрита и рака желудка [1, 51, 52].

Сывороточные пепсиногены (пепсиноген I и пепсиноген II) – это проферменты пепсина, эндопротеиназы, присутствующие в желудочном соке. Пепсиноген I секретируется исключительно главными клетками и клетками фундальных желез и тела желудка, а пепсиноген II секретируется всеми желудочными железами и проксимальными железами слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (железами Бруннера). Только 1% пепсиногенов, выделяемых в просвет желудка, обнаруживается в сыворотке крови. Низкий уровень ПГ I или низкое соотношение ПГ I и ПГ II обычно указывают на наличие ХАГ. Кроме того, уровень пепсиногена может помочь различить ХАГ и аутоиммунный атрофический гастрит [1, 51, 52].

Гастрин-17 выделяется G-клетками в пилорической части антрального отдела желудка и в меньшей степени G-клетками в двенадцатиперстной кишке. Основная функция гастрин-17 – стимулировать секрецию желудочной кислоты париетальными клетками тела желудка, а также усиливать моторику антрального отдела желудка. Таким образом, уровни пепсиногенов в сыворотке крови с определением гастрин-17 и антител класса к *H. pylori* или без них могут использоваться для оценки морфологии, функционального

(секреторного) состояния слизистой оболочки желудка и прогнозирования развития РЖ [1, 51, 52].

Необходимо отметить, что гистологическая классификация и серологическая стратификация играют одинаково важную роль в прогнозировании предраковых состояний, а их классификация, в т. ч. по системам OLGA и OLGIM, в сочетании с уровнями пепсиногенов в сыворотке крови может предоставить важную информацию для оценки риска развития желудочной атрофии и кишечной метаплазии. Таким образом, с целью более точной диагностики ХАГ и прогнозирования риска развития рака желудка в клинической практике необходимо сочетать оценку стадии ХАГ, в т. ч. по системам OLGA и OLGIM, с показателями уровня пепсиногенов в сыворотке [1, 51, 52].

Новые биомаркеры ранней диагностики хронического атрофического гастрита

В последние годы было открыто множество новых неинвазивных методов диагностики ХАГ. Согласно результатам метаанализа на основе ядерного магнитного резонанса такие метаболиты, как аргинин, сукцинат, 3-гидроксibuтират, валин и α -кетоглутарат, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, могут служить индикаторами риска развития ХАГ и биомаркерами для его ранней диагностики [54]. Наряду с этим, многочисленные исследования также показывают, что микробиом полости рта и желудка, а также хромогранин А могут быть биомаркерами для выявления ХАГ, что требует дальнейшего изучения [54].

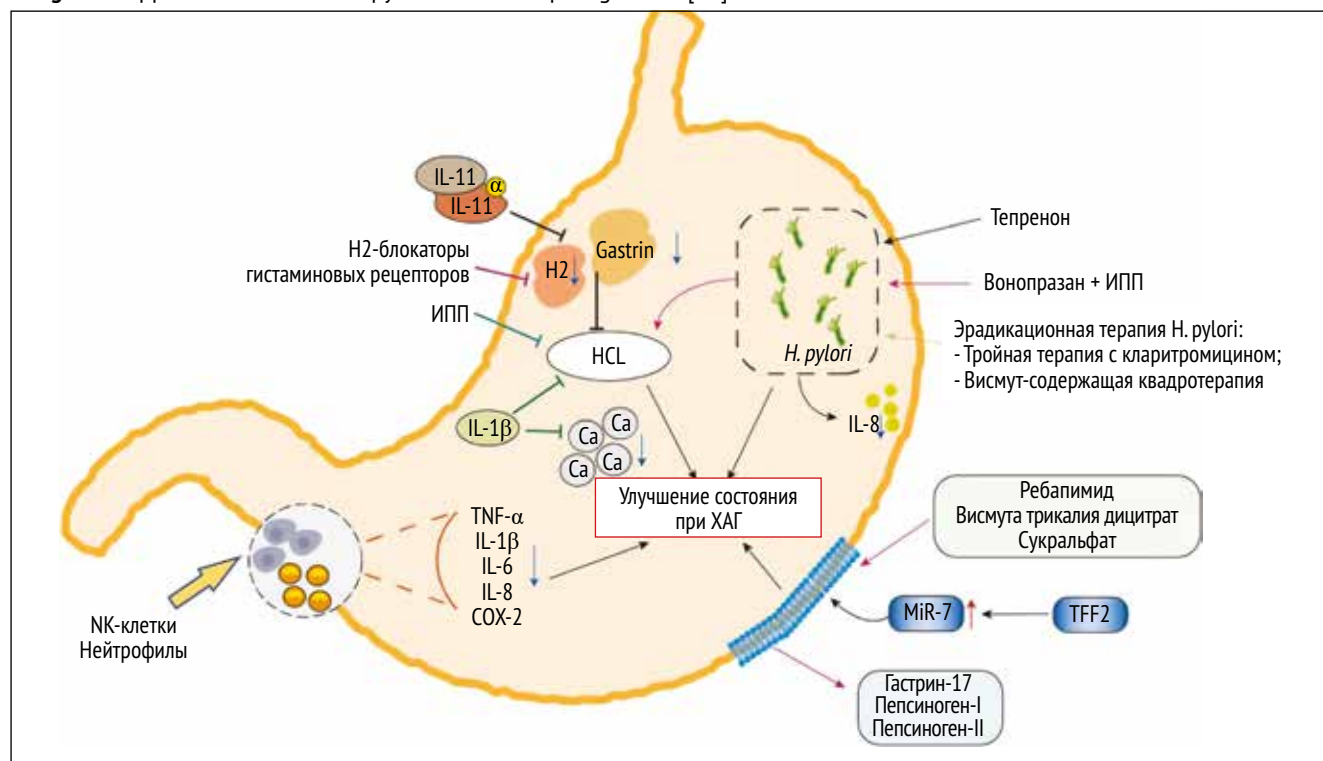
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Основными целями терапии ХАГ является купирование диспепсических жалоб при их наличии и предотвращение рисков развития РЖ (рис. 6).

Всем пациентам независимо от этиологии ХАГ необходимо обследование на *H. pylori*, и в случае положительного результата требуется проведение эрадикационной терапии с выбором схемы на основании сведений о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину в конкретном регионе мира [52, 56, 57]. Показано, что антихеликобактерная терапия останавливает прогрессирование повреждений слизистой оболочки желудка и способствует улучшению структуры и функции желудка, снижая риск развития РЖ на 50% [51, 52]. Так, крупнейший метаанализ K. Sugano, включивший в себя 32 исследования различного дизайна (более 31 000 пациентов), продемонстрировал, что эрадикация микроорганизма обуславливает значимое снижение риска рака желудка (ОШ 0,46; 95% ДИ: 0,39–0,55) [58]. Согласно последнему метаанализу A. Ford, обобщившему результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований, ЭТ-инфекция достоверно снижает частоту рака желудка (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,40–0,72) и смертность от этого злокачественного заболевания (ОШ 0,61; 95% ДИ: 0,40–0,92) [59]. В двух метаанализах, анализировавших риск рака желудка после эрадикации *H. pylori*, было показано, что эрадикация достоверно снижает риск у пациентов с хроническим

● **Рисунок 6.** Подходы к терапии хронического атрофического гастрита [55]

● **Figure 6.** Approaches to the therapy of chronic atrophic gastritis [55]



IL-11 – интерлейкин-11; IL-1β – интерлейкин-1β; NK-клетки – естественные киллеры; TNF-α – фактор некроза опухоли α; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; COX-2 – циклооксигеназа-2; MiR-7 – микроРНК; TFF2 – треофиловый фактор, компонент мукозального иммунитета; IPP – ингибиторы протонной помпы; ХАГ – хронический атрофический гастрит

● **Таблица.** Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*: результаты мета-анализов

● **Table.** Efficiency of adding rebamipide to *H. pylori* eradication therapy regimens: results of meta-analyses

Автор, год	Популяция (и)	Количество включенных исследований, n	Результат, ОШ и 95% ДИ
T. Nishizawa et al., 2014 [72]	Япония, Южная Корея	6	1,74 (1,19–2,53)
D. Andreev et al., 2019 [73]	Япония, Южная Корея, Россия	11	1,75 (1,31–2,34)
Д. Андреев и др., 2022 [74]	Россия	6	2,16 (1,27–3,68)

атрофическим или неатрофическим гастритом (обобщенный ОР 0,64; 95% ДИ: 0,48–0,85), но не у пациентов с кишечной метаплазией или дисплазией (ОР 0,88; 95% ДИ 0,59–1,31) [60, 61].

Наряду с этим, пациенты с ХАГ, независимо от этиологии, подвержены повышенному риску развития дефицита железа и витамина В12. Показано, что дефицит железа является распространенным явлением и встречается у 50% пациентов с ХАГ и часто проявляется гораздо раньше, чем дефицит витамина В12, что диктует необходимость мониторинга этих состояний [52].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО», пациентам с ХГ, в т. ч. атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно рекомендовать терапию ребамипидом в течение 4–8 нед. [1]. Ребамипид (Ребагит) обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, увеличивает синтез муцинов, способствует улучшению кровоснабжения, а также восстановлению и укреплению эпителиального барьера слизистой за счет активации факторов роста (например, эпидермального фактора роста), что приводит к замедлению прогрессирования атрофии и позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения ХГ [62, 63]. В метаанализе М. Li, обобщившем результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (1 584 пациента), было показано, что ребамипид сопоставим по клинической эффективности с традиционными препаратами для лечения хронического гастрита (таких как сукральфат, омепразол, фамотидин и др.) с ОР 1,04 (95% ДИ: 0,95–1,14) [64]. При этом комбинация ребамипида с традиционными препаратами оказывала более выраженное влияние на купирование симптоматики хронического гастрита в сравнении с монотерапией (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,06–1,41). Субанализ данной работы при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности эпигастральной боли (взвешенная разность средних (ВРС): –0,58; 95% ДИ: –0,77... –0,40), вздутия в верхней части живота (ВРС: –0,91; 95% ДИ: –1,05... –0,77), изжоги (ВРС: –0,37; 95% ДИ: –0,66... –0,08) и отрыжки (ВРС: –0,29; 95% ДИ: –0,63... –0,06) [64]. В двух независимых исследованиях К. Naguma и Т. Kamada с длительным периодом

наблюдения (12 мес.) было показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков ХГ, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [65, 66]. Недавнее пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (53 пациента, перенесших эндоскопическую резекцию по поводу дисплазии желудка или раннего РЖ) показало достоверный регресс степени ХАГ по данным гистологии через год в группе лиц, получавших ребамипид (до $1,870 \pm 0,932$, после $1,430 \pm 0,986$; $p = 0,013$) [67]. Помимо этого, в работе И. Бакулина [68] было показано, что терапия ребамипидом в течение шести месяцев способствовала положительной динамике серологических маркеров атрофии и воспаления у пациентов с аутоиммунным ХАГ, а также снижению воспаления без признаков регресса атрофии у пациентов с постэрадикационным ХАГ и ХАГ смешанного генеза.

Отдельно стоит отметить, что в настоящее время рассматриваются различные методы повышения эффективности схем ЭТ как важного компонента лечения ХАГ, ассоциированного с *H. pylori*, среди которых большое внимание также приковано к ребамипиду (Ребагит) [69–71]. Так, в двух независимых метаанализах, проведенных в популяциях различных стран, было показано, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,74, 95% ДИ: 1,19–2,53; ОШ 1,75, 95% ДИ: 1,31–2,34) [72, 73]. Последний метаанализ, обобщивший 6 контролируемых работ, проведенных в России, показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,16, 95% ДИ: 1,27–3,68) (таблица) [74]. В настоящий момент накапливаются доказательные данные о том, что включение ребамипида в схемы ЭТ в качестве пятого компонента (стандартная тройная терапия + висмута трикалия дицитрат + ребамипид) значительно повышает эффективность терапии, приближая ее к показателям более 95% [75].

Таким образом, потенциально ребамипид может предотвращать развитие ХАГ, улучшая состояние слизистой оболочки при хроническом гастрите любой этиологии, в связи с чем циклическая и постоянная терапия ребамипидом в настоящее время рассматривается как эффективная стратегия в лечении ХАГ и предотвращении развития РЖ [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХАГ представляет собой медленно прогрессирующее заболевание со сложной патофизиологией. Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, обусловленное инфекцией *H. pylori*, на сегодняшний день рассматривается как фактор риска развития РЖ. Добавление ребамипида к терапии ХАГ доказанно повышает эффективность лечения и предотвращает развитие РЖ вследствие уменьшения

воспаления и регенерации атрофированной слизистой оболочки желудка. Будущие исследования должны быть сосредоточены на поиске новых биомаркеров для раннего выявления ХАГ, в т. ч. с использованием современных научных подходов, таких как протеомика и метаболомика, а также дальнейшей разработке таргетных методов лечения для предотвращения перехода ХАГ в РЖ.



Поступила / Received 12.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2025

Принята в печать / Accepted 03.04.2025

Список литературы / References

1. Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Андреев ДН, Барановский АЮ и др. *Гастрит и дуоденит: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2.
2. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945–952. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.071>.
3. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(5):338–349. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00747-0>.
4. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735–6740. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1458460>.
5. Pan KF, Li WQ, Zhang L, Liu WD, Ma JL, Zhang Y et al. Gastric cancer prevention by community eradication of *Helicobacter pylori*: a cluster-randomized controlled trial. *Nat Med*. 2024;30(11):3250–3260. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03153-w>.
6. Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol*. 2022;53(1):33–50. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0>.
7. Kurashima Y, Murata-Kamiya N, Kikuchi K, Higashi H, Azuma T, Kondo S, Hatakeyama M. Deregulation of beta-catenin signal by *Helicobacter pylori* CagA requires the CagA-multimerization sequence. *Int J Cancer*. 2008;122(4):823–831. <https://doi.org/10.1002/ijc.23190>.
8. Buti L, Spooner E, Van der Veen AG, Rappuoli R, Covacci A, Ploegh HL. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A (CagA) subverts the apoptosis-stimulating protein of p53 (ASPP2) tumor suppressor pathway of the host. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(22):9238–9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106200108>.
9. Zamperone A, Cohen D, Stein M, Viard C, Müsch A. Inhibition of polarity-regulating kinase PAR1b contributes to *Helicobacter pylori* inflicted DNA Double Strand Breaks in gastric cells. *Cell Cycle*. 2019;18(3):299–311. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1560121>.
10. Foegeding NJ, Caston RR, McClain MS, Ohi MD, Cover TL. An Overview of *Helicobacter pylori* VacA Toxin Biology. *Toxins*. 2016;8(6):173. <https://doi.org/10.1136/gut.51.3.351>.
11. Zhang LY, Zhang J, Li D, Liu Y, Zhang DL, Liu CF et al. Bile reflux is an independent risk factor for precancerous gastric lesions and gastric cancer: An observational cross-sectional study. *J Dig Dis*. 2021;22(5):282–290. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12986>.
12. Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut*. 2002;51(3):351–355. <https://doi.org/10.1136/gut.51.3.351>.
13. Huang G, Wang S, Wang J, Tian L, Yu Y, Zuo X, Li Y. Bile reflux alters the profile of the gastric mucosa microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:940687. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.940687>.
14. Kuhnle GG, Story GW, Reda T, Mani AR, Moore KP, Lunn JC, Bingham SA. Diet-induced endogenous formation of nitroso compounds in the GI tract. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(7):1040–1047. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.011>.
15. Song P, Li X, Chen S, Gong Y, Zhao J, Jiao Y et al. YTHDF1 mediates N-methyl-N-nitrosourea-induced gastric carcinogenesis by controlling HSPH1 translation. *Cell Prolif*. 2024;57(7):e13619. <https://doi.org/10.1111/cpr.13619>.
16. Song JH, Kim YS, Heo NJ, Lim JH, Yang SY, Chung GE, Kim JS. High Salt Intake Is Associated with Atrophic Gastritis with Intestinal Metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1133–1138. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-1024>.
17. Vences-Mejía A, Caballero-Ortega H, Dorado-González V, Gamboa-Domínguez A, Gómez-Ruiz C, Camacho-Carranza R, Espinosa-Aguirre JJ. Cytochrome P450 expression in rat gastric epithelium with intestinal metaplasia induced by high dietary NaCl levels. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005;20(1):57–64. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.10.010>.
18. Toyoda T, Tsukamoto T, Hirano N, Mizoshita T, Kato S, Takasu S et al. Synergistic upregulation of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric mucosa of Mongolian gerbils by a high-salt diet and *Helicobacter pylori* infection. *Histol Histopathol*. 2008;23(5):593–599. <https://doi.org/10.14670/HH-23.593>.
19. Leung WK, Wu KC, Wong CY, Cheng AS, Ching AK, Chan AW et al. Transgenic cyclooxygenase-2 expression and high salt enhanced susceptibility to chemical-induced gastric cancer development in mice. *Carcinogenesis*. 2008;29(8):1648–1654. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn156>.
20. Ozeki K, Hada K, Wakiya Y. Factors Influencing the Degree of Gastric Atrophy in *Helicobacter pylori* Eradication Patients with Drinking Habits. *Microorganisms*. 2024;12(7):1398. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071398>.
21. Yu L, Li R, Liu W, Zhou Y, Li Y, Qin Y et al. Protective Effects of Wheat Peptides against Ethanol-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats: Vasodilation and Anti-Inflammation. *Nutrients*. 2020;12(8):2355. <https://doi.org/10.3390/nu12082355>.
22. Guo S, Gao Q, Jiao Q, Hao W, Gao X, Cao JM. Gastric mucosal damage in water immersion stress: mechanism and prevention with GHRP-6. *World J Gastroenterol*. 2012;18(24):3145–3155. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i24.3145>.
23. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):215–222. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.011>.
24. Cascetta G, Colombo G, Eremita G, Garcia JGN, Lenti MV, Di Sabatino A, Travelli C. Pro- and anti-inflammatory cytokines: the hidden keys to autoimmune gastritis therapy. *Front Pharmacol*. 2024;15:1450558. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1450558>.
25. Kuang W, Xu J, Xu F, Huang W, Majid M, Shi H et al. Current study of pathogenetic mechanisms and therapeutics of chronic atrophic gastritis: a comprehensive review. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1513426. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1513426>.
26. Nephew KP, Huang TH. Epigenetic gene silencing in cancer initiation and progression. *Cancer Lett*. 2003;190(2):125–133. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00511-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00511-6).
27. Tahara T, Arisawa T. DNA methylation as a molecular biomarker in gastric cancer. *Epigenomics*. 2015;7(3):475–486. <https://doi.org/10.2217/epi.15.4>.
28. Choi JM, Kim SG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on epigenetic changes in gastric cancer-related genes. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res*. 2021;21(4):256–266. <https://doi.org/10.7704/kjhugr.2021.0042>.
29. Chen Q, Kang J, Fu C. The independence of and associations among apoptosis, autophagy, and necrosis. *Signal Transduct Target Ther*. 2018;3:18. <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0018-5>.
30. van Grieken NC, Meijer GA, zur Hausen A, Meuwissen SG, Baak JP, Kuipers EJ. Increased apoptosis in gastric mucosa adjacent to intestinal metaplasia. *J Clin Pathol*. 2003;56(5):358–361. <https://doi.org/10.1136/jcp.56.5.358>.
31. Yamaguchi T, Nakajima N, Kuwayama H, Ito Y, Iwasaki A, Arakawa Y. Gastric epithelial cell proliferation and apoptosis in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(Suppl. 1):68–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.014s1068.x>.
32. Mimuro H, Suzuki T, Nagai S, Rieder G, Suzuki M, Nagai T et al. *Helicobacter pylori* dampens gut epithelial self-renewal by inhibiting apoptosis, a bacterial strategy to enhance colonization of the stomach. *Cell Host Microbe*. 2007;2(4):250–263. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.09.005>.
33. Shu F, Xiao H, Li QN, Ren XS, Liu ZG, Hu BW et al. Epigenetic and post-translational modifications in autophagy: biological functions and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):32. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01300-8>.
34. Yamaguchi N, Sakaguchi T, Isomoto H, Inamine T, Ueda H, Fukuda D et al. *ATG16L1* and *ATG12* Gene Polymorphisms Are Involved in the Progression

- of Atrophic Gastritis. *J Clin Med*. 2023;12(16):5384. <https://doi.org/10.3390/jcm12165384>.
35. Yamaguchi N, Sakaguchi T, Taira M, Fukuda D, Ohnita K, Hirayama T et al. Autophagy-Related Gene ATG7 Polymorphism Could Potentially Serve as a Biomarker of the Progression of Atrophic Gastritis. *J Clin Med*. 2024;13(2):629. <https://doi.org/10.3390/jcm13020629>.
 36. Xie C, Li N, Wang H, He C, Hu Y, Peng C et al. Inhibition of autophagy aggravates DNA damage response and gastric tumorigenesis via Rad51 ubiquitination in response to *H. pylori* infection. *Gut Microbes*. 2020;11(6):1567–1589. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1774311>.
 37. Yang JC, Chien CT. A new approach for the prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection via upregulation of autophagy and down-regulation of apoptosis. *Autophagy*. 2009;5(3):413–414. <https://doi.org/10.4161/auto.5.3.7826>.
 38. Zhu P, Xue J, Zhang ZJ, Jia YP, Tong YN, Han D et al. *Helicobacter pylori* VacA induces autophagic cell death in gastric epithelial cells via the endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Death Dis*. 2017;8(12):3207. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0011-x>.
 39. Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C, Chen X. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):128. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00507-5>.
 40. Zhou J, Qiu J, Song Y, Liang T, Liu S, Ren C et al. Pyroptosis and degenerative diseases of the elderly. *Cell Death Dis*. 2023;14(2):94. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05634-1>.
 41. Kumar S, Dhiman M. Inflammasome activation and regulation during *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Microb Pathog*. 2018;125:468–474. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.10.012>.
 42. Zhang X, Li C, Chen D, He X, Zhao Y, Bao L et al. *H. pylori* CagA activates the NLRP3 inflammasome to promote gastric cancer cell migration and invasion. *Inflamm Res*. 2022;71(1):141–155. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01522-6>.
 43. Liu D, Peng J, Xie J, Xie Y. Comprehensive analysis of the function of helicobacter-associated ferroptosis gene YWHA in gastric cancer through multi-omics integration, molecular docking, and machine learning. *Apoptosis*. 2024;29(3-4):439–456. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01916-3>.
 44. Zhu W, Liu D, Lu Y, Sun J, Zhu J, Xing Y et al. PHKG2 regulates RSL3-induced ferroptosis in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *Arch Biochem Biophys*. 2023;740:109560. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109560>.
 45. Zhao Y, Zhao J, Ma H, Han Y, Xu W, Wang J et al. High Hsp70 Levels Promote Abnormal Iron Metabolism and Ferroptosis in Chronic Atrophic Gastritis. *Biomedicines*. 2023;11(9):2338. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092338>.
 46. Liu C, Ng SK, Ding Y, Lin Y, Liu W, Wong SH et al. Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Oncogene*. 2022;41(28):3599–3610. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02377-9>.
 47. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt MD, Eccles R, Lenzi L et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006653. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006653>.
 48. Guo Y, Cao XS, Guo GY, Zhou MG, Yu B. Effect of *Helicobacter Pylori* Eradication on Human Gastric Microbiota: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:899248. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.899248>.
 49. Conti L, Borro M, Milani C, Simmaco M, Esposito G, Canali G et al. Gastric microbiota composition in patients with corpus atrophic gastritis. *Dig Liver Dis*. 2021;53(12):1580–1587. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.05.005>.
 50. Fu K, Cheung AHK, Wong CC, Liu W, Zhou Y, Wang F et al. *Streptococcus anginosus* promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice. *Cell*. 2024;187(4):882–896.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.004>.
 51. Ruge M, Genta RM, Malfetheriner P, Dinis-Ribeiro M, El-Serag H, Graham DY et al; RE.GA.IN.; RE.GA.IN. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407–441. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331164>.
 52. Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>.
 53. Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, Sillakivi T, Sipponen P, Härkönen M et al. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for *Helicobacter pylori* Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1091–1104. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13218>.
 54. Cui J, Liu Y, Hu Y, Tong J, Li A, Qu T et al. NMR-based metabolomics and correlation analysis reveal potential biomarkers associated with chronic atrophic gastritis. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;132:77–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.09.044>.
 55. Jia J, Zhao H, Li F, Zheng Q, Wang G, Li D, Liu Y. Research on drug treatment and the novel signaling pathway of chronic atrophic gastritis. *Biomed Pharmacother*. 2024;176:116912. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116912>.
 56. Маев ИВ, Андреев ДН, Самсонов АА, Фоменко АК. *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(15):35–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-35-45>.
 - Маев ИВ, Андреев ДН, Самсонов АА, Фоменко АК. *H. pylori*-associated chronic gastritis: status update on the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):35–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-35-45>.
 57. Андреев ДН, Бордин ДС, Никольская КА, Джафарова АР, Черенкова ВВ. Современные тенденции эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2023;17(8):18–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-134>.
 - Андреев ДН, Бордин ДС, Никольская КА, Джафарова АР, Черенкова ВВ. Current trends in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):18–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-134>.
 58. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019;22(3):435–445. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0876-0>.
 59. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69(12):2113–2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320839>.
 60. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):166–175. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0462-7>.
 61. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414–423. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0144>.
 62. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Watanabe T, Tominaga K, Sasaki E et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl. 1):S3–S11. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2800-9>.
 63. Андреев ДН, Маев ИВ. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
 - Андреев ДН, Маев ИВ. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(12):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
 64. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667–673.
 65. Haruma K, Ito M, Kido S, Manabe N, Kitadai Y, Sumii M et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862–867. <https://doi.org/10.1023/a:1014716822702>.
 66. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Murao T, Matsumoto H et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. <https://doi.org/10.1155/2015/865146>.
 67. Lee JS, Jeon SW, Lee HS, Kwon YH, Nam SY, Bae HI, Seo AN. Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2395–2402. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07038-7>.
 68. Бакулин ИГ, Сушилова АГ, Жарков АВ, Мальков ВА. Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты исследования «ОПЛОТ». *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(46):28–23. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_shestimesyachnoy_terapii_rebamipidom_pri_khronicheskom_atroficheskom_gastrite_rezultaty.html.
 - Bakulin IG, Sushilova AG, Zharkov AV, Malkov VA. Effectiveness of 6-Month Rebamipide Therapy in Chronic Atrophic Gastritis: Results of the OPLOT Study. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(46):28–23. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/effektivnost_shestimesyachnoy_terapii_rebamipidom_pri_khronicheskom_atroficheskom_gastrite_rezultaty.html.
 69. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2014;(4):73–79. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/04/15435943>.
 - Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Modern approaches to antihelico-bacter therapy optimization. *Lechaschi Vrach*. 2014;(4):73–79. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/04/15435943>.
 70. Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Факторы микро и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013;(8):5–9. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
 - Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Micro- and macroorganism factors affecting the efficacy of anti-*Helicobacter* therapy. *Consilium Medicum*. 2013;(8):5–9. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
 71. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН, Кочетов СА, Андреев НГ, Дичева ДТ. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010).

- Медицинский совет. 2012;(8):10–19. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>.
- Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Kochetov SA, Andreev NG, Dicheva DT. Current aspects of diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(8):10–19. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>.
72. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl. 4):20–24. <https://doi.org/10.1111/jgh.12769>.
73. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. <https://doi.org/10.3390/jcm8091498>.
74. Андреев ДН, Маев ИВ, Бордин ДС, Лямина СВ, Дичева ДТ, Фоменко АК, Багдасарян АС. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.
- Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, Lyamina SV, Dicheva DT, Fomenko AK, Bagdasarian AS. Effectiveness of Rebamipide as a part of the Helicobacter pylori eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.
75. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Кучерявый ЮА, Абдулхаков СР, Алексеева ОП и др. H. pylori-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(3):7–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Kucheryavyy YuA, Abdulkhakov SR, Alekseeva OP et al. H. pylori-Associated Gastritis, Gastritis after H. pylori Eradication and H. pylori-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):7–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов

Написание текста – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов

Редактирование – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов

Contribution of authors:

Concept of the article – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Aleksey A. Samsonov

Text development – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Aleksey A. Samsonov

Editing – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Aleksey A. Samsonov

Approval of the final version of the article – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Aleksey A. Samsonov

Информация об авторах:

Овсепян Мария Александровна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; proped2022@gmail.com

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Самсонов Алексей Андреевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; aleksey.samsonov@gmail.com

Information about the authors:

Mariia A. Ovsepiyan, Teaching Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; proped2022@gmail.com

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Aleksey A. Samsonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; aleksey.samsonov@gmail.com

Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и болезни Паркинсона

Д.И. Трухан^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Н.В. Коншу^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5207-5261>, nadiaz@mail.ru

П.О. Могилина⁴, <https://orcid.org/0009-0001-1127-0917>, mogilina.poly@mail.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Клиника «К+31»; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

³ АО «Медицина» (клиника академика Ройтберга); 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10

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

Резюме

Исследования и публикации последнего десятилетия кардинально меняют традиционные медицинские представления и наше понимание о возможной взаимосвязи/коморбидности органов и систем организма. Множество исследований посвящено изучению связи микробиома кишечника и различных заболеваний. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и болезнь Паркинсона (БП) – хронические воспалительные заболевания, которые все чаще поражают миллионы людей во всем мире, представляя собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 01.04.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь ВЗК и БП. Эпидемиологические исследования и метаанализы демонстрируют наличие взаимосвязи между воспалительными заболеваниями кишечника и болезнью Паркинсона. К возможным механизмам этой связи относятся изменения кишечной микробиоты, взаимодействие по оси «кишечник – мозг», общие молекулярно-генетические механизмы. Наиболее интересным примером является LRRK2 (лейцин-богатая повторная киназа 2), первоначально идентифицированная как причинный ген при болезни Паркинсона, затем было установлено ее участие в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Представленный обзор предполагает необходимость проведения дальнейших проспективных исследований для уточнения взаимосвязи между воспалительными заболеваниями кишечника и болезнью Паркинсона. Обзор подчеркивает важность междисциплинарных подходов в понимании системных последствий изменения кишечной микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника и их потенциального влияния на здоровье мозга. Модуляция микробиома кишечника с учетом их возможного влияния на болезнь Паркинсона имеет перспективный потенциал для улучшения профилактики и лечения с помощью инновационных терапевтических стратегий, особенно у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: микробиом кишечника, ось «кишечник – мозг», язвенный колит, болезнь Крона, междисциплинарный подход

Для цитирования: Трухан ДИ, Коншу НВ, Могилина ПО. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и болезни Паркинсона. *Медицинский совет*. 2025;19(5):89–95. <https://doi.org/10.21518/ms2025-170>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidity of inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease

Dmitry I. Trukhan^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Nadezhda V. Konshu^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5207-5261>, nadiaz@mail.ru

Polina O. Mogilina⁴, <https://orcid.org/0009-0001-1127-0917>, mogilina.poly@mail.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² K+31 Clinic; 42, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia

³ JSC Medicina (Academician Roytberg's Clinic); 10, 2nd Tverskaya-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia

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

Abstract

The research and publications of the last decade have radically changed traditional medical concepts and our understanding of the possible interrelationship/comorbidity of organs and body systems. A lot of research is devoted to studying the relationship between the gut microbiome and various diseases. Inflammatory bowel disease (IBD) and Parkinson's disease (PD) are chronic inflammatory diseases that are increasingly affecting millions of people worldwide, posing a major public health challenge. We searched the Pubmed and Scopus information databases for articles published before 04/01/2025 that examined the relationship between IBD and PD. Epidemiological studies and meta-analyses demonstrate the relationship between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease. Possible mechanisms of this relationship include changes in the intestinal microbiota, interaction along the gut-brain axis, and common molecular genetic

mechanisms, the most interesting example being LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2), which was initially identified as a causative gene in Parkinson's disease, and then its involvement in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases was established. The presented review suggests the need for further prospective studies to clarify the relationship between inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease. The review highlights the importance of interdisciplinary approaches in understanding the systemic consequences of changes in the gut microbiota in inflammatory bowel diseases and their potential impact on brain health. The modulation of the gut microbiome, taking into account their possible impact on Parkinson's disease, has a promising potential for improving prevention and treatment through innovative therapeutic strategies, especially in comorbid patients.

Keywords: gut microbiome, gut-brain axis, ulcerative colitis, Crohn's disease, interdisciplinary approach

For citation: Trukhan DI, Konshu NV, Mogilina PO. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-170>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Исследования и публикации последнего десятилетия кардинально меняют традиционные медицинские представления и наше понимание о возможной взаимосвязи/коморбидности органов и систем организма.

Множество исследований посвящено изучению связи микробиома кишечника и различных заболеваний. В библиометрическом анализе [1] китайских ученых был проведен расширенный поиск в Web of Science Core Collection на основе термина “gut microbiome” и его синонимов. Всего из базы данных авторами было извлечено 29 870 статей и 13 311 обзоров. Текущие исследования микробиома кишечника в основном сосредоточены на желудочно-кишечных заболеваниях [1], таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), относящиеся к глобальным заболеваниям XXI в. [2, 3]. БК – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [4]. ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [5].

В последнее время также растет число внекишечных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона (БП), связанных с изменением кишечного микробиома [1].

БП – мультисистемное нейродегенеративное заболевание, при котором развиваются моторные и немоторные нарушения [6, 7]. БП является вторым по распространенности неврологическим расстройством, поражающим двигательную систему, у людей среднего и пожилого возраста, характеризующимся агрегацией α -синуклеина и потерей дофаминергических нейронов [8, 9]. Распространенность БП среди лиц старше 65 лет достигает 1–2% [6].

По запросу в базе Pubmed “brain and intestines” на 01.04.2025 нами найдено 29 624 результата, по запросу “Parkinson's disease” и “intestines” – 2 096 результатов. С учетом большого количества источников мы конкретизировали цель обзора и провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 01.04.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь ВЗК и БП.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ОСЬ «КИШЕЧНИК – МОЗГ»

В первую очередь рассмотрим механизмы возможной связи БП и микробиоты кишечника. Установлено, что БП вызывается аномальной агрегацией фибрилл α -синуклеина, называемых тельцами Леви, в центральной нервной системе (ЦНС). Фибриллы α -синуклеина начинаются от дорсального ядра блуждающего нерва и восходят к голубоватому (голубому) пятну (лат. *locus coeruleus*) и черной субстанции (ЧС) [10], что сопровождается потерей дофаминергических нейронов в компактной части ЧС [11]. Даже у здоровых пожилых людей без двигательных или когнитивных нарушений фибриллы α -синуклеина часто наблюдаются в мозге и иногда в кишечном нервном сплетении [10]. Наличие агрегатов α -синуклеина в ЧС и энтеральной нервной системе (ЭНС) привлекло внимание к возможности корреляции между БП и микробиотой кишечника [11]. Энтероэндокринные клетки имеют прямой синапс к афферентным волокнам блуждающего нерва, а ядро блуждающего нерва имеет синаптические пути к ЧС и полосатому телу. Кишечные бактерии могут участвовать в образовании фибрилл кишечного α -синуклеина [10].

Ось «кишечник – мозг» представляет собой динамическую двунаправленную коммуникационную систему связи, которая объясняет, как через блуждающий нерв микробиота кишечника может влиять на ЦНС, включая функции мозга, связанные с ЭНС, а также как ЦНС может изменять кишечную секрецию, энтероэндокринные и иммунные реакции [11]. Изменение микробиоценоза кишечника увеличивает уровень короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и других метаболитов [12], воздействуя на нейроэндокринную систему и модулируя концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), серотонина и других нейротрансмиттеров. Он также изменяет вагусную и кишечную сигнализацию, влияя на мозг и поведение путем активации микроглии и системных цитокинов [9].

Токсины кишечных микробов могут способствовать агрегации α -синуклеина в ЭНС [13]. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы из-за избыточного роста кишечных бактерий или нарушенного микробиоценоза кишечника и повышенной проницаемости кишечника может способствовать системному воспалению, в то время как активация кишечных глиальных

клеток и кишечных нейронов может способствовать α -синуклеинопатии [13]. Ось «кишечник – мозг» может участвовать в развитии нейровоспаления и нейродегенерации посредством различных механизмов, включая регуляцию иммунной функции, выработку микробных метаболитов, а также модуляцию растворимых факторов организма хозяина [14, 15].

Взаимодействие оси «мозг – кишечник» в значительной степени модулируется микробиотой кишечника через иммунологические, нейроэндокринные и прямые нейронные механизмы [16, 17]. Дисрегуляция оси «мозг – кишечник» при БП может быть связана с желудочно-кишечными проявлениями, часто предшествующими двигательным нарушениям, а также с патогенезом самой БП, что подтверждает гипотезу о том, что патологический процесс распространяется из кишечника в мозг. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы в результате дисбиоза кишечника и/или избыточного роста бактерий в тонком кишечнике и повышенной проницаемости кишечника [18, 19] может вызывать системное воспаление, в то время как активация энтеральных нейронов и энтеральных глиальных клеток может способствовать началу неправильного свертывания α -синуклеина [20]. Различные микроорганизмы, населяющие ЖКТ, и прежде всего микробиота кишечника, могут влиять на патофизиологию ЦНС через неврологические, эндокринные и иммунные пути, вовлеченные в ось «кишечник – мозг» [21, 22]. При БП желудочно-кишечные симптомы часто предшествуют началу моторных и немоторных проявлений, а изменения в составе микробиоты кишечника сопровождают патогенез заболевания [23–25]. В толстой кишке пациентов с БП обнаружено большое количество цитокинов и воспалительных маркеров [26].

Японские ученые [10] отмечают, что непараметрический метаанализ кишечной микробиоты при БП в 5 странах, а также изучение других отчетов из других стран показывают, что при БП увеличивается количество бактерий *Akkermansia*, разрушающих муцин, и уменьшается количество бактерий, продуцирующих КЦЖК. Оба варианта дисбиоза увеличивают кишечную проницаемость, что в дальнейшем облегчает воздействие на энтеральное нервное сплетение токсинов, таких как липополисахариды и пестициды, что приводит к аномальной агрегации фибрилл α -синуклеина. Снижение КЦЖК угнетает функции регуляторных Т-клеток и не подавляет нейровоспаление.

Микробиом кишечника является ключевым компонентом оси «кишечник – мозг», изменения в его составе были связаны с дисфункцией оси «кишечник – мозг» и воспалением и дегенерацией ЦНС [17]. Воспалительные реакции, проявляющиеся глиальными реакциями, инфильтрацией Т-клеток и повышенной экспрессией воспалительных цитокинов, а также других токсических медиаторов, полученных из активированных глиальных клеток, в настоящее время признаются основными признаками БП [27]. Через ось «кишечник – мозг» микробиом кишечника влияет на нейровоспаление, синтез

нейротрансмиттеров, функцию митохондрий и целостность кишечного барьера, что способствует развитию и прогрессированию заболевания [14]. Микробиом кишечника также может оказывать значимое влияние на неврологические показатели, такие как обучение, память и когнитивные способности [13].

ВЗК представляют собой хронические воспалительные состояния, характеризующиеся микробным дисбиозом и гипериммуновоспалительными реакциями [4, 5]. В настоящее время нарушениям проницаемости кишечного барьера отводится ключевая роль в патогенезе ВЗК [18, 19]. Итальянские ученые предлагают рассматривать многогранную двунаправленную систему связи между ЖКТ и мозгом как ось «микробиота – кишечник – мозг» с учетом ключевой роли микробиоты кишечника в поддержании локального и системного гомеостаза и участии в патогенезе ВЗК и взаимосвязи ВЗК и БП [28].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В обзоре бельгийских ученых [29] отмечается, что несколько генетических локусов являются общими для ВЗК и БП с аналогичным направлением влияния на риск обоих заболеваний. Наиболее интересным примером является LRRK2 (лейцин-богатая повторная киназа 2), первоначально идентифицированная как причинный ген при БП, затем было установлено ее участие в патогенезе ВЗК. LRRK2 – это большая многодоменная протеинкиназа, которая фосфорилирует определенное подмножество из ~65 человеческих Rab GTPases, которые являются главными регуляторами секреторных и эндоцитарных путей. Активирующие мутации в LRRK2 представляют собой наиболее распространенную причину моногенной БП [30].

С момента своего открытия LRRK2 интенсивно изучалась в нейронах, несмотря на многочисленные линии доказательств, показывающих, что LRRK2 высоко экспрессируется в иммунных клетках [31]. Основываясь на том факте, что более высокие уровни LRRK2 обнаруживаются в воспаленной толстой ткани у пациентов с БП [31] и в стимулированной ткани толстого кишечника у пациентов с ВЗК [32], а также в периферических иммунных клетках у пациентов со спорадической БП, по сравнению с соответствующим контролем [31, 32], можно предполагать, что LRRK2 регулирует воспалительные процессы. Таким образом, LRRK2 может находиться на перекрестке, где воспаление кишечника и более высокие уровни LRRK2 при ВЗК могут быть биомаркером повышенного риска БП [31, 32].

Международная группа [33] ученых отмечает, что исследование генетической основы коморбидности ВЗК-БП путем изучения редких генетических вариантов с высоким уровнем воздействия может способствовать выявлению новых общих генетических факторов, лежащих в основе этой коморбидности. В американо-японском исследовании [34] ретроспективно исследовали сопутствующую болезнь Крона в когорте из 876 пациентов

с БП, основываясь на наблюдении, что LRRK2 является общим генетическим фактором риска. Исследователи выявили 2 пациентов с БК: это число соответствовало числу случаев, ожидаемых в общей популяции.

В китайском исследовании [35] менделевской рандомизации (MR) изучали причинно-следственные эффекты ВЗК на БП. Сводные статистические данные по ВЗК, ЯК и БК были получены из метаанализа геномного ассоциативного исследования (GWAS), в который вошли международный генетический консорциум по ВЗК и британский генетический консорциум по ВЗК ($n = 59\,957$). Генетические варианты, связанные с крупнейшим метаанализом GWAS БП ($n = 1\,474\,097$), использовались в качестве инструментальных переменных. Авторы использовали несколько методов MR, включая методы обратного взвешивания дисперсии (IVW), взвешенной медианы (WM), регрессии MR-Эггера, взвешенной моды и метода надежной скорректированной оценки профиля (RAPS), чтобы оценить влияние генетически предполагаемой БП на ВЗК. Результаты методов IVW, WM и RAPS показали, что генетически предполагаемая БП была значительно связана с повышенным риском ЯК (отношение шансов $[OR]_{IVW} = 1,068$, $OR_{WM} = 1,107$, $OR_{RAPS} = 1,069$, все $P < 0,05$). Кроме того, авторы обнаружили, что имелись значительные ассоциации генетически предполагаемой БП с БК ($OR_{IVW} = 1,064$, $OR_{RAPS} = 1,065$, все $P < 0,05$) и ВЗК ($OR_{IVW} = 1,062$, $OR_{RAPS} = 1,063$, все $P < 0,05$) с использованием метода IVW и RAPS [35].

Шведские ученые [36] обнаружили для БК и ЯК статистически значимые генетические корреляции с БП (БК: $r_g = 0,06$, $P = 0,01$; ЯК: $r_g = 0,06$, $P = 0,03$). В общей сложности 1 290 вариантов в 27 независимых геномных локусах были обнаружены для ассоциации с БП и БК при коэффициенте ложных срабатываний менее 0,01, а 1 359 вариантов в 15 локусах были плеiotропными по отношению к БП и ЯК.

В китайском исследовании [37] профили экспрессии генов БП (GSE6613) и БК (GSE119600) были загружены из базы данных Gene Expression Omnibus (GEO) и были идентифицированы как общие дифференциально экспрессируемые гены (DEG) между двумя заболеваниями. Затем авторами были проведены генетические анализы, включая анализ функционального обогащения, сеть белок-белковых взаимодействий, идентификацию основных генов и клинический корреляционный анализ. В результате было обнаружено 178 общих DEG (113 генов с повышенной экспрессией и 65 генов с пониженной экспрессией) между БП и БК.

В недавнем китайском исследовании [38] авторы сконструировали генный маркер для диагностики заболеваний и идентифицировали пять важных генов (*BTK*, *NCF2*, *CRH*, *FCGR3A* и *SERPINA3*). С помощью анализа номограмм и дерева решений ученые обнаружили, что как для ВЗК, так и для БП требуются только уровни экспрессии *BTK* и *NCF2* для точного различения.

Таким образом, проведенные генетические исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между ВЗК и БП на генетическом уровне.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТААНАЛИЗЫ

В датском общенациональном когортном исследовании (1977–2014 гг.) показано, что ВЗК увеличивают риск БП [39]. Когорта состояла из всех лиц с диагнозом «ВЗК» в Дании в период с 1977 по 2014 г. ($n = 76\,477$) и лиц без ВЗК из общей популяции, которые были сопоставимы по полу, возрасту и жизненному статусу ($n = 7\,548\,259$). У пациентов с ВЗК риск развития БП был на 22% выше, чем у лиц без ВЗК (отношение рисков $[HR] = 1,22$; 95% доверительный интервал $[ДИ] 1,09–1,35$). Повышенный риск присутствовал независимо от возраста на момент постановки диагноза «ВЗК», пола или продолжительности наблюдения. Повышенный риск БП был значительно выше среди пациентов с ЯК ($HR = 1,35$; 95% ДИ $1,20–1,52$) и не имел существенных различий среди пациентов с болезнью Крона ($HR = 1,12$; 95% ДИ $0,89–1,40$).

В общенациональном шведском когортном исследовании отмечено, что ВЗК связаны с повышенным риском развития БП [40]. Для оценки заболеваемости и относительного риска развития (RR) БП в когорте взрослых с ВЗК авторы включили всех пациентов с ВЗК ($n = 39\,652$) в шведский национальный регистр пациентов в период с 2002 по 2014 г. (ЯК, $n = 24\,422$; БК, $n = 11\,418$; неклассифицированные ВЗК, $n = 3\,812$). Каждый пациент с ВЗК был сопоставлен по полу, возрасту, году и месту жительства с 10 референтными лицами ($n = 396\,520$). В группе ВЗК было зарегистрировано 103 случая возникновения БП и отмечено повышение относительного риска для ЯК ($RR 1,3$ 95% ДИ $1,0–1,7$; $P = 0,04$) и БК ($RR 1,1$; 95% ДИ $0,7–1,7$). В анализе «случай – контроль» у пациентов с ВЗК была более высокая вероятность наличия распространенного БП на момент постановки диагноза «ВЗК», чем у соответствующих контрольных групп, с отношением шансов (OR) $1,4$ (95% ДИ $1,2–1,8$) у всех пациентов с ВЗК, OR $1,4$ (95% ДИ $1,1–1,9$) для ЯК и OR $1,6$ (95% ДИ $1,1–2,3$) для пациентов с БК.

Связь ВЗК с повышенным риском развития БП продемонстрирована и в общенациональном тайваньском ретроспективном когортном исследовании [41]. В общенациональной когорте населения из 23,22 млн застрахованных жителей Тайваня в возрасте ≥ 20 лет авторы сравнили людей с диагнозом «ВЗК» в период с 2000 по 2011 г. ($n = 8\,373$) с людьми без ВЗК. В когорте ВЗК было связано с повышенной частотой БП (отношение рисков $[HR] = 1,43$, 95% ДИ $1,15–1,79$). Риск был самым высоким среди лиц с болезнью Крона (скорректированное отношение рисков $[aHR] = 1,40$, 95% ДИ $1,11–1,77$). В многофакторной модели риск БП был повышен для мужчин ($aHR = 1,28$, 95% ДИ $1,05–1,56$) и выше для пациентов с гипертонией ($aHR = 1,72$, 95% ДИ $1,33–2,24$), ишемической болезнью сердца ($aHR = 1,31$, 95% ДИ $1,04–1,66$) или депрессией ($aHR = 2,51$, 95% ДИ $1,82–3,46$).

Южнокорейское общенациональное популяционное исследование показало, что пациенты с ВЗК подвержены повышенному риску БП [42]. Авторы сравнили

38 861 пациента с ВЗК с соответствующими по возрасту и полу лицами без ВЗК в соотношении 1:3. Частота возникновения БП среди пациентов с ВЗК составила 49 на 100 000 человеко-лет. Риск развития БП у пациентов с ВЗК был значительно выше, чем в контрольной группе, даже после поправки на использование медицинской помощи (aHR = 1,87; $P < 0,001$). По сравнению с контрольной группой риск БП был значительно выше у пациентов с БК (aHR = 2,23; $P = 0,023$) и ЯК (aHR, 1,85; $P < 0,001$). Использование глюкокортикостероидов показало профилактический эффект в отношении развития БП у пациентов с БК (aHR = 0,08; $P < 0,001$).

В метаанализе китайских хирургов [43] общий риск БП при ВЗК был значительно выше, чем в контрольной группе (RR = 1,41, 95% ДИ 1,19–1,66). Так, при БК отмечалось увеличение риска БП на 28% по сравнению с контрольной группой (RR = 1,28, 95% ДИ 1,08–1,52), а при ЯК – на 30% (RR = 1,30, 95% ДИ 1,15–1,47). Китайские неврологи провели поиск в базах данных PubMed, Embase и Cochrane, чтобы найти обсервационные исследования ВЗК и БП, опубликованные с момента их создания по октябрь 2019 г. [44]. В окончательный анализ были включены девять обсервационных исследований с участием 12 177 520 пациентов. Общий риск БП был значительно выше у пациентов с ВЗК, чем в общей популяции (aHR = 1,24, 95% ДИ 1,15–1,34, $P < 0,001$). Метаанализ временной связи показал, что заболеваемость ВЗК была значительно выше до (aHR = 1,26, 95% ДИ 1,18–1,35, $P < 0,001$) и после (aHR 1,40, 95% ДИ 1,20–1,80, $P < 0,001$) диагностики БП. Объединенный риск развития БП у пациентов с ЯК (aHR = 1,25, 95% ДИ 1,13–1,38, $P < 0,001$) или БК (aHR = 1,33, 95% ДИ: 1,21–1,45, $P < 0,01$) был значительно увеличен. У пациентов с ВЗК старшего возраста (>65 лет) (aHR = 1,32, 95% ДИ 1,17–1,48) риск был выше, чем у пациентов младшего возраста (≤ 65 лет) (aHR 1,24, 95% ДИ 1,08–1,42).

Китайские неврологи в систематическом обзоре и метаанализе изучали связь между БП и аутоиммунными заболеваниями, в т. ч. и с ВЗК [45]. Поиск проводился авторами в четырех электронных базах данных (PubMed, Embase, Web of Science Core Collection и MEDLINE) с даты создания

каждой базы данных до 12 декабря 2022 г. Всего было включено 46 наблюдательных исследований с участием 873 643 пациентов и 13 402 821 контрольной группы; в конечном итоге в метаанализ было включено 38 исследований. Авторами отмечен повышенный риск БП в сочетании с ВЗК (OR = 1,30, 95% ДИ 1,18–1,45), БК (OR = 1,30, 95% ДИ 1,20–1,42), ЯК (OR = 1,31, 95% ДИ 1,14–1,50).

В лечении коморбидных пациентов предпочтительное применение лекарственных препаратов с многоцелевым/мультиадресным действием [46]. Одной из перспективных групп препаратов у коморбидных пациентов с ВЗК и БП являются пробиотики. Первые результаты клинических исследований, изучавшие микробиом-таргетную терапию БП, показали обнадеживающие результаты [22, 47] и позволяют рассматривать пробиотические добавки в качестве перспективного вспомогательного терапевтического метода для лечения БП [48, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические исследования и метаанализы демонстрируют наличие взаимосвязи между ВЗК и БП. К возможным механизмам этой связи относятся изменения кишечной микробиоты, взаимодействие по оси «кишечник – мозг», общие молекулярно-генетические механизмы.

Представленный обзор предполагает необходимость проведения дальнейших проспективных исследований для уточнения взаимосвязи между ВЗК и БП. Обзор подчеркивает важность междисциплинарных подходов в понимании системных последствий изменения кишечной микробиоты при ВЗК и их потенциального влияния на здоровье мозга. Модуляция микробиома кишечника, с учетом его возможного влияния на БП, имеет перспективный потенциал для улучшения профилактики и лечения с помощью инновационных терапевтических стратегий, особенно у коморбидных пациентов.

Поступила / Received 01.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2025
Принята в печать / Accepted 15.04.2025



Список литературы / References

- Huang Z, Liu K, Ma W, Li D, Mo T, Liu Q. The gut microbiome in human health and disease – Where are we and where are we going? A bibliometric analysis. *Front Microbiol.* 2022;13:1018594. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1018594>.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение.* СПб.: СпецЛит; 2022. 222 с.
- Абдугалиева ДИ, Абдулхаков РА, Адамян ЛВ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Александров ТЛ и др. *Болезнь Крона: клинические рекомендации.* 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/176_2.
- Абдугалиева ДИ, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Белоусова ЕА и др. *Язвенный колит: клинические рекомендации.* 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/193_2.
- Алферова ВВ, Амосова НА, Богданов РР, Бриль ЕВ, Васенина ЕЕ, Гехт АБ и др. *Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма: клинические рекомендации.* 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/716_1.
- Costa HN, Esteves AR, Empadinhas N, Cardoso SM. Parkinson's Disease: A Multisystem Disorder. *Neurosci Bull.* 2023;39(1):113–124. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00934-6>.
- Dogra N, Mani RJ, Katara DP. The Gut-Brain Axis: Two Ways Signaling in Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(2):315–332. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01066-7>.
- Raj K, Singh S, Chib S, Mallan S. Microbiota-Brain-Gut-Axis Relevance to Parkinson's Disease: Potential Therapeutic Effects of Probiotics. *Curr Pharm Des.* 2022;28(37):3049–3067. <https://doi.org/10.2174/1381612828666221003112300>.
- Hirayama M, Ohno K. Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab.* 2021;77(2):28–35. <https://doi.org/10.1159/000518147>.
- Moustafa SA, Mohamed S, Dawood A, Azar J, Elmorsy E, Rizk NAM, Salama M. Gut brain axis: an insight into microbiota role in Parkinson's disease. *Metab Brain Dis.* 2021;36(7):1545–1557. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00808-2>.
- Zheng SY, Li HX, Xu RC, Miao WT, Dai MY, Ding ST, Liu HD. Potential roles of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease. *Ageing Res Rev.* 2021;69:101347. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101347>.
- Dogra N, Mani RJ, Katara DP. The Gut-Brain Axis: Two Ways Signaling in Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(2):315–332. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01066-7>.

14. Stolzer I, Scherer E, Süß P, Rothhammer V, Winner B, Neurath MF, Günther C. Impact of Microbiome-Brain Communication on Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14925. <https://doi.org/10.3390/ijms241914925>.
15. Mahbub NU, Islam MM, Hong ST, Chung HJ. Dysbiosis of the gut microbiota and its effect on α -synuclein and prion protein misfolding: consequences for neurodegeneration. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1348279. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1348279>.
16. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016;167(6):1469–1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>.
17. Ghezzi L, Cantoni C, Rotondo E, Galimberti D. The Gut Microbiome-Brain Crosstalk in Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines.* 2022;10(7):1486. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071486>.
18. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
19. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бакулина НВ и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):6–22. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bakulina NV et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(8):6–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
20. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(37):10609–10620. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10609>.
21. Zhang X, Tang B, Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener.* 2023;12(1):59. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00392-8>.
22. Zheng Y, Bonfili L, Wei T, Eleuteri AM. Understanding the Gut-Brain Axis and Its Therapeutic Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nutrients.* 2023;15(21):4631. <https://doi.org/10.3390/nu15214631>.
23. Carmona-Abellan M, Rodríguez-Lago I, Cabriada JL, Gómez-Esteban JC. The relationship between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: true or fiction? *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(7):886–889. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1641739>.
24. Varesi A, Campagnoli LIM, Fahmideh F, Pierella E, Romeo M, Ricevuti G et al. The Interplay between Gut Microbiota and Parkinson's Disease: Implications on Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12289. <https://doi.org/10.3390/ijms232012289>.
25. Berthouze E, Lazarevic V, Zekeridou A, Castro M, Debove I, Aybek S et al. Oral and intestinal dysbiosis in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2023;179(9):937–946. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.12.010>.
26. Rolli-Derkinderen M, Leclair-Visonneau L, Bourreille A, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P. Is Parkinson's disease a chronic low-grade inflammatory bowel disease? *J Neurol.* 2020;267(8):2207–2213. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09321-0>.
27. Brudek T. Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease. Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2):S331–S344. <https://doi.org/10.3233/JPD-191729>.
28. Banfi D, Moro E, Bosi A, Bistoletti M, Cerantola S, Crema F et al. Impact of Microbial Metabolites on Microbiota-Gut-Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1623. <https://doi.org/10.3390/ijms22041623>.
29. Lee HS, Lobbastael E, Vermeire S, Sabino J, Cleynen I. Inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: common pathophysiological links. *Gut.* 2021;70(2):408–417. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322429>.
30. Alessi DR, Pfeffer SR. Leucine-Rich Repeat Kinases. *Annu Rev Biochem.* 2024;93(1):261–287. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030122-051144>.
31. Herrick MK, Tansey MG. Is LRRK2 the missing link between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease? *NPI Parkinsons Dis.* 2021;7(1):26. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00170-1>.
32. Lashgari NA, Roudsari NM, Niknejad A, Shamsnia HS, Shayan M, Shalmani LM et al. LRRK2; Communicative Role in the Treatment of Parkinson's Disease and Ulcerative Colitis Overlapping. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2024;23(10):1177–1188. <https://doi.org/10.2174/0118715273270874231205050727>.
33. Kars ME, Wu Y, Stenson PD, Cooper DN, Burisch J, Peter I, Itan Y. The landscape of rare genetic variation associated with inflammatory bowel disease and Parkinson's disease comorbidity. *Genome Med.* 2024;16(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01335-2>.
34. Fujioka S, Curry SE, Kennelly KD, Tacik P, Heckman MG, Tsuboi Y et al. Occurrence of Crohn's disease with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;37:116–117. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.01.013>.
35. Cui G, Li S, Ye H, Yang Y, Huang Q, Chu Y et al. Are neurodegenerative diseases associated with an increased risk of inflammatory bowel disease? A two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2022;13:956005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.956005>.
36. Kang X, Ploner A, Wang Y, Ludvigsson JF, Williams DM, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Genetic overlap between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease. *Brain Commun.* 2023;5(1):fcad002. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad002>.
37. Zheng H, Qian X, Tian W, Cao L. Exploration of the Common Gene Characteristics and Molecular Mechanism of Parkinson's Disease and Crohn's Disease from Transcriptome Data. *Brain Sci.* 2022;12(6):774. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060774>.
38. Sun Q, Li YJ, Ning SB. Investigating the molecular mechanisms underlying the co-occurrence of Parkinson's disease and inflammatory bowel disease through the integration of multiple datasets. *Sci Rep.* 2024;14(1):17028. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67890-1>.
39. Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T. Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977–2014. *Gut.* 2019;68(1):18–24. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315666>.
40. Weimers P, Halfvarson J, Sachs MC, Saunders-Pullman R, Ludvigsson JF, Peter I et al. Inflammatory Bowel Disease and Parkinson's Disease: A Nationwide Swedish Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1):111–123. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy190>.
41. Lin JC, Lin CS, Hsu CW, Lin CL, Kao CH. Association Between Parkinson's Disease and Inflammatory Bowel Disease: a Nationwide Taiwanese Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1049–1055. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000735>.
42. Park S, Kim J, Chun J, Han K, Soh H, Kang EA et al. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are at an Increased Risk of Parkinson's Disease: A South Korean Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med.* 2019;8(8):1191. <https://doi.org/10.3390/jcm8081191>.
43. Zhu F, Li C, Gong J, Zhu W, Gu L, Li N. The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(1):38–42. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.09.017>.
44. Zhu Y, Yuan M, Liu Y, Yang F, Chen WZ, Xu ZZ et al. Association between inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Neural Regen Res.* 2022;17(2):344–353. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.317981>.
45. Li M, Wan J, Xu Z, Tang B. The association between Parkinson's disease and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1103053. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1103053>.
46. Трухан ДИ, Коншу НВ. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача.* 2019;2(2):10–18. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2019/spv2019_2.
Trukhan DI, Konshu NV. Rational pharmacotherapy in internal diseases clinic through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2019;2(2):10–18. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2019/spv2019_2.
47. Kerstens R, Joyce P. The Gut Microbiome as a Catalyst and Emerging Therapeutic Target for Parkinson's Disease: A Comprehensive Update. *Biomedicines.* 2024;12(8):1738. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081738>.
48. Thangaleela S, Sivamaruthi BS, Kesika P, Bharathi M, Chaiyasut C. Role of the Gut-Brain Axis, Gut Microbial Composition, Diet, and Probiotic Intervention in Parkinson's Disease. *Microorganisms.* 2022;10(8):1544. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10081544>.
49. Li S, Zhao L, Xiao J, Guo Y, Fu R, Zhang Y, Xu S. The gut microbiome: an important role in neurodegenerative diseases and their therapeutic advances. *Mol Cell Biochem.* 2024;479(9):2217–2243. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04853-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан

Написание текста – Д.И. Трухан

Обзор литературы – Д.И. Трухан, Н.В. Коншу, П.О. Могилина

Анализ материала – Д.И. Трухан, Н.В. Коншу, П.О. Могилина

Редактирование – Д.И. Трухан, Н.В. Коншу

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitry I. Trukhan**

Text development – **Dmitry I. Trukhan**

Literature review – **Dmitry I. Trukhan, Nadezhda V. Konshu, Polina O. Mogilina**

Material analysis – **Dmitry I. Trukhan, Nadezhda V. Konshu, Polina O. Mogilina**

Editing – **Dmitry I. Trukhan, Nadezhda V. Konshu**

Approval of the final version of the article – **Dmitry I. Trukhan**

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Коншу Надежда Вячеславовна, к.м.н., врач-ревматолог, Клиника «К+31»; 19415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42; врач-ревматолог, АО «Медицина» (клиника академика Ройтберга); 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10; nadiaz@mail.ru

Могилina Полина Олеговна, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mogilina.poly@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Nadezhda V. Konshu, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, K+31 Clinic; 42, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia; Rheumatologist, JSC Medicina (Academican Roytberg's Clinic); 10, 2nd Tverskaya-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia; nadiaz@mail.ru

Polina O. Mogilina, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mogilina.poly@mail.ru

Опыт деинтенсификации лечения сахарного диабета с помощью российского препарата семаглутида

Д.У. Аллабердина, <https://orcid.org/0000-0001-7158-6676>, Dallaberdina@mail.ru

Республиканская клиническая больница №2; 450077, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Пушкина, д. 99

Резюме

Современная концепция лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) включает оптимизацию управления метаболическим здоровьем, в первую очередь гликемией и массой тела, а также профилактику развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической болезни почек (ХБП), метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). Снижение жировой массы способствует стойкой компенсации углеводного и липидного обмена, контролю АД и снижению кардиоваскулярного риска, ХБП и МАЗБП. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1Ар) являются высокоэффективным классом препаратов для лечения пациентов с СД2 как за счет повышения эффективности и безопасности контроля уровня гликемии, так и за счет дополнительного положительного влияния на сердечно-сосудистую систему и массу тела. В исследованиях выявлены многочисленные положительные плеiotропные эффекты семаглутида, что позволяет более качественно управлять СД2. Впервые в 2019 г. в российских клинических рекомендациях и Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом была внесена информация о доказанном приоритетном лечении СД2 с ССЗ атеросклеротического генеза препаратами класса ГПП-1Ар. Разработка отечественного воспроизведенного препарата Семавик® позволила повысить доступность препаратов семаглутида в Российской Федерации, расширить возможности патогенетически обоснованной терапии, обеспечивающей кардиометаболические и другие плеiotропные преимущества у пациентов с СД2. В данном клиническом примере представлены результаты эффективности и безопасности применения российского семаглутида Семавик® у пациентки, длительно страдающей некомпенсированным СД2, имеющей морбидное ожирение и получающей инсулинотерапию. На фоне добавления к терапии отечественного ГПП-1Ар достигнута значительная положительная динамика гликемии и других метаболических показателей, снижения массы тела, улучшения показателей объективного обследования. Назначение отечественного семаглутида позволило провести деинтенсификацию инсулинотерапии в виде ее отмены. Применение отечественного семаглутида показывает и доказывает его эффективность не только в достижении целевых значений уровня глюкозы крови, но и в снижении массы тела, нормализации липидного профиля.

Ключевые слова: клинический случай, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, семаглутид, деинтенсификация

Для цитирования: Аллабердина ДУ. Опыт деинтенсификации лечения сахарного диабета с помощью российского препарата семаглутида. *Медицинский совет.* 2025;19(5):96–101. <https://doi.org/10.21518/ms2025-164>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Russian-made pharmaceutical semaglutide in the experience of de-intensification of diabetes mellitus treatment: A clinical case

Diana U. Allaberdina, <https://orcid.org/0000-0001-7158-6676>, Dallaberdina@mail.ru

Republican Clinical Hospital No. 2; 99, Pushkin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450077, Russia

Abstract

The actual concept of type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment includes optimizing the management of metabolic health, primarily glycemia and body weight, as well as preventing the development of cardiovascular diseases (CVD), chronic kidney disease (CKD), and metabolically associated fatty liver disease (MAFLD). Reduction of fat mass contributes to stable compensation of carbohydrate and lipid metabolism, control of blood pressure and reduction of cardiovascular risk, CKD and MAFLD. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1Ar) receptor agonists are a highly effective class of drugs for the treatment of patients with T2DM, both by increasing the effectiveness and safety of glycemic control, and by having additional positive effects on the cardiovascular system and body weight. Studies have revealed numerous positive pleiotropic effects of semaglutide, which allows for better management of type 2 diabetes. For the first time in 2019 The Russian clinical guidelines and Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus included information on the proven priority treatment of T2DM with CVD of atherosclerotic origin with GLP-1Ar class drugs. The development of a domestically reproduced drug, Semavik®, has made it possible to increase the availability of semaglutide preparations in the Russian Federation and expand the possibilities of pathogenetically based therapy providing cardiometabolic and other pleiotropic benefits in patients with T2DM. This clinical example presents the results of the efficacy and safety of the Russian semaglutide Semavik® in a patient suffering from long-term uncompensated T2DM, morbid obesity and receiving insulin therapy. Against the background of the addition of domestic GLP-1Ar to therapy, significant positive dynamics of glycemia and other metabolic parameters, weight loss, and improvement in objective examination indicators were achieved. The appointment of a domestic semaglutide made it possible to de-intensify insulin therapy in the form of its cancellation. The use of domestic semaglutide shows and proves its effectiveness not only in achieving the target values of blood glucose levels, but also in reducing body weight and normalizing the lipid profile.

Keywords: clinical case, type 2 diabetes mellitus, obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, semaglutide, de-intensification

For citation: Allaberdina DU. Russian-made pharmpreparation semaglutide in the experience of de-intensification of diabetes mellitus treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-164>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – неинфекционное социально-значимое заболевание, которое является глобальной проблемой современного мира медицинского и социально-этического характера в связи с прогрессирующим ростом распространенности и масштабного медико-социального ущерба, обусловленного тяжестью осложнений, риском инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. В РФ, как и в других странах мира, отмечается прирост распространенности СД эпидемического характера: с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [1]. Прирост количества пациентов с СД за период 2009–2023 гг. составил 74,5%; общее количество СД в РФ на 01.01.2024 насчитывает 5 547 879 человек, из них подавляющее большинство – 5 168 374 взрослых с СД2. Ожирение и СД2 имеют общие ключевые патофизиологические механизмы. Их объединяет высокий риск метаболических осложнений: дислипидемии, обструктивного апноэ во сне, МАЖБП, а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [2]. Установлено, что инициатором и катализатором полифункциональных нарушений служит именно ожирение. Как следствие, в последние годы глюкозоцентричная стратегия терапии СД2 сменилась на органопротективную и расширились терапевтические горизонты [3].

ОПИСАНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Снижение массы тела является неотъемлемой частью стратегии управления СД2 [4]. Модификация образа жизни в виде монотерапии обеспечивает клинически значимое снижение массы тела лишь у небольшой категории больных, бариатрическая и метаболическая хирургия сопряжены с определенными ограничениями и нежелательными явлениями. Успехи в изучении патогенеза ожирения способствуют разработке и внедрению в клиническую практику инновационных технологий для борьбы с пандемией ожирения и СД2. С появлением в клинической практике агонистов рецепторов ГПП-1 (ГПП-1Ар) была открыта новая эра в лечении этих заболеваний [5].

ГПП-1Ар имеют высокий потенциал сахароснижающей активности, глюкозозависимым образом стимулируя секрецию инсулина, снижая секрецию глюкагона и задерживая опорожнение желудка; а также способствуют снижению массы тела за счет действия на ЦНС. Накопленные данные о благоприятном влиянии этого класса препаратов на коморбидности СД2 за счет целого рядаплейотропных эффектов существенно повысили их значимость для лечения пациентов с метаболическими осложнениями. ГПП-1Ар могут применяться не только в терапии, но и в качестве первичной профилактики осложнений СД2.

Бесспорным лидером в данной группе по сахароснижающему действию и снижению массы тела среди препаратов, зарегистрированных в РФ, является семаглутид [6]. Он относится к аналогам нативного человеческого ГПП-1 и обладает высокой (94%) степенью структурной гомологии с ним. Пролонгированное воздействие позволяет вводить препарат 1 раз в нед. Фармакотерапия семаглутидом в сочетании с изменением образа жизни направлена на достижение клинически значимой потери веса у пациентов с СД2 и долгосрочное поддержание результата.

Воспроизведенный препарат российской компании «Герофарм», содержащий семаглутид, был зарегистрирован в России в конце 2023 г., что позволило увеличить доступность такого инновационного инкретин-направленного лечения СД2 в Российской Федерации. На сегодня показана высокая степень сопоставимости биоэквивалента препарата сравнения в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ [7]. Внедрение в клиническую практику первого российского семаглутида Семавик® расширяет возможности назначения патогенетически обоснованной терапии, обеспечивающей дополнительные кардиометаболические и другие плейотропные преимущества у пациентов с СД2 [8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В статье приведен клинический случай опыта применения семаглутида российского производства – препарата Семавик®.

Пациентка Л. 47 лет в сентябре 2024 г. обратилась к эндокринологу в связи с неудовлетворительными параметрами углеводного обмена и с целью коррекции сахароснижающей терапии. На момент осмотра предъявляла жалобы на периодическую жажду и сухость во рту, постоянно повышенный уровень глюкозы крови в диапазоне 11–15 ммоль/л натощак, повышенный аппетит, трудности в снижении веса (за 4 года прибавила 15 кг), одышку при незначительной физической нагрузке, слабость.

Из анамнеза известно, что вышеописанные жалобы беспокоят в течение 2 лет. Избыточный вес отмечает с 28 лет, повышение артериального давления – с 34 лет. Также из анамнеза известно, что наследственность пациентки отягощена по СД2 по материнской линии. СД2 был выявлен в возрасте 37 лет. В дебюте заболевания был рекомендован прием метформина в дозе 1700 мг/сут, который пациентка принимала с 2014 по 2018 г. В 2018 г. была проведена коррекция сахароснижающей терапии: назначен прием гликлазида МВ 120 мг/сут и увеличена доза метформина до 2000 мг/сут. На фоне применения вышеуказанной терапии у пациентки сохранялась гипергликемия до 14 ммоль/л, в связи с чем она повторно обратилась к эндокринологу. Была госпитализирована в эндокринологическое отделение,

где была инициирована инсулинотерапия: в результате проведенной титрации пациентка стала принимать инсулин детемир по 12 ЕД 2 раза в сут. На фоне применения комбинированной терапии были достигнуты целевые значения уровня глюкозы крови. Однако спустя 2 года после перенесенной коронавирусной инфекции в связи с нарастающей гипергликемией пациентка самостоятельно стала постепенно увеличивать дозы инсулина, и к моменту обращения за медицинской помощью получала инсулин детемир по 28 ед. 2 раза в сут, гликлазид МВ 120 мг/сут и метформин 2000 мг/сут. Пациентка также принимала индапамид 2,5 мг/сут, периндоприл 8 мг/сут, розувастатин 10 мг/сут.

При объективном осмотре на момент первичной консультации рост – 165 см, масса тела – 113 кг, при расчете индекса массы тела (ИМТ) составил 41,5 кг/м², что соответствует ожирению 3-й степени (морбидное ожирение). Окружность талии – 123 см.

При лабораторном обследовании в августе 2024 г. в клиническом анализе крови показатели находились в пределах референсного диапазона. В биохимическом анализе крови выявлены гипергликемия натощак до 10,41 ммоль/л, повышение уровня HbA1c до 9,4%. Уровень С-пептида повышен до 6,91 нг/мл, также выявлен повышенный уровень мочевой кислоты до 399,9 мкмоль/л и печеночных трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 45 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 41 ЕД/л. Уровни креатинина, ферментов поджелудочной железы были в пределах референсных значений: креатинин – 80 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI (2009) – 76 мл/мин, что соответствовало ХБП 2-й стадии, амилаза – 47,1 МЕ/л, липаза – 39,3 МЕ/л.

В липидограмме отмечалось повышение уровня общего холестерина до 6,0 ммоль/л за счет его атерогенных фракций: липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 2,9 ммоль/л, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) – 1,2 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 2,3 ммоль/л.

В общем анализе мочи выявлена глюкозурия, остальные показатели не выходили за пределы верхней границы нормы.

При УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены гепатомегалия, жировой гепатоз, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы (по типу жировой инфильтрации).

С пациенткой была проведена беседа о необходимости соблюдения принципов рационального питания и регулярной дозированной физической активности. Проведена коррекция (деинтенсификация) сахароснижающей терапии – назначен семаглутид Семавик® в дозировке 0,25 мг в нед. подкожно с последующим повышением дозировки через 4 нед. до 0,5 мг в нед., еще через 4 нед. – до 1 мг в нед., с одновременным снижением доз инсулинотерапии с последующей ее отменой. Также был отменен препарат гликлазид МВ и назначен дапаглифлозин 10 мг/сут.

На фоне лечения пациентка отметила снижение аппетита, значительное уменьшение тяги к сладкому и постепенное снижение массы тела, что привело к снижению доз гипотензивных препаратов. В октябре на фоне проведения непрерывного мониторингирования глюкозы и применения

0,5 мг семаглутида было инициировано постепенное снижение дозы инсулина детемира (рисунок). В ноябре 2024 г. пациентке было рекомендовано увеличить дозировку семаглутида до 1 мг и отменить инсулинотерапию.

В качестве дообследования рекомендовано проведение биоимпедансного исследования, дуплексного сканирования (УЗДГ – ультразвуковая доплерография) брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей и консультация офтальмолога.

Через 3 мес., в декабре 2024 г., при повторном обращении пациентка представила дневник самоконтроля гликемии с уровнем глюкозы крови натощак в диапазоне от 6,5 до 8,2 ммоль/л, через 2 ч после приема пищи – от 7,6 до 9,0 ммоль/л. Пациентка выполнила данные ранее рекомендации по дополнительному обследованию. По УЗДГ БЦА выявлены атеросклеротические бляшки правой общей сонной артерии со стенозом до 25%. Также пациентка была осмотрена офтальмологом: выявлена непролиферативная диабетическая ретинопатия.

В феврале 2025 г. пациентка повторно явилась на прием. С учетом хорошей переносимости препарата (отсутствие побочных эффектов) принято решение об увеличении дозы семаглутида до 1,7 мг.

Контрольное обследование и повторная консультация эндокринолога состоялись в марте 2025 г. При расспросе пациентка отмечала улучшение общего самочувствия, повысилась толерантность к физической нагрузке, исчезла сухость во рту. Пациентка стала активнее придерживаться принципов рационального питания, в том числе рекомендованного 3-разового режима питания. До проведения коррекции терапии пациентке было сложно соблюдать рекомендации по изменению пищевого поведения: постоянно повышенный аппетит сопровождался частыми перекусами в течение дня, интервалы в приеме пищи были менее 2 ч. На фоне получаемой терапии уровень гликемии натощак был в диапазоне от 6,2 до 7,5 ммоль/л, через 2 ч после приема пищи – от 7,1 до 8,8 ммоль/л.

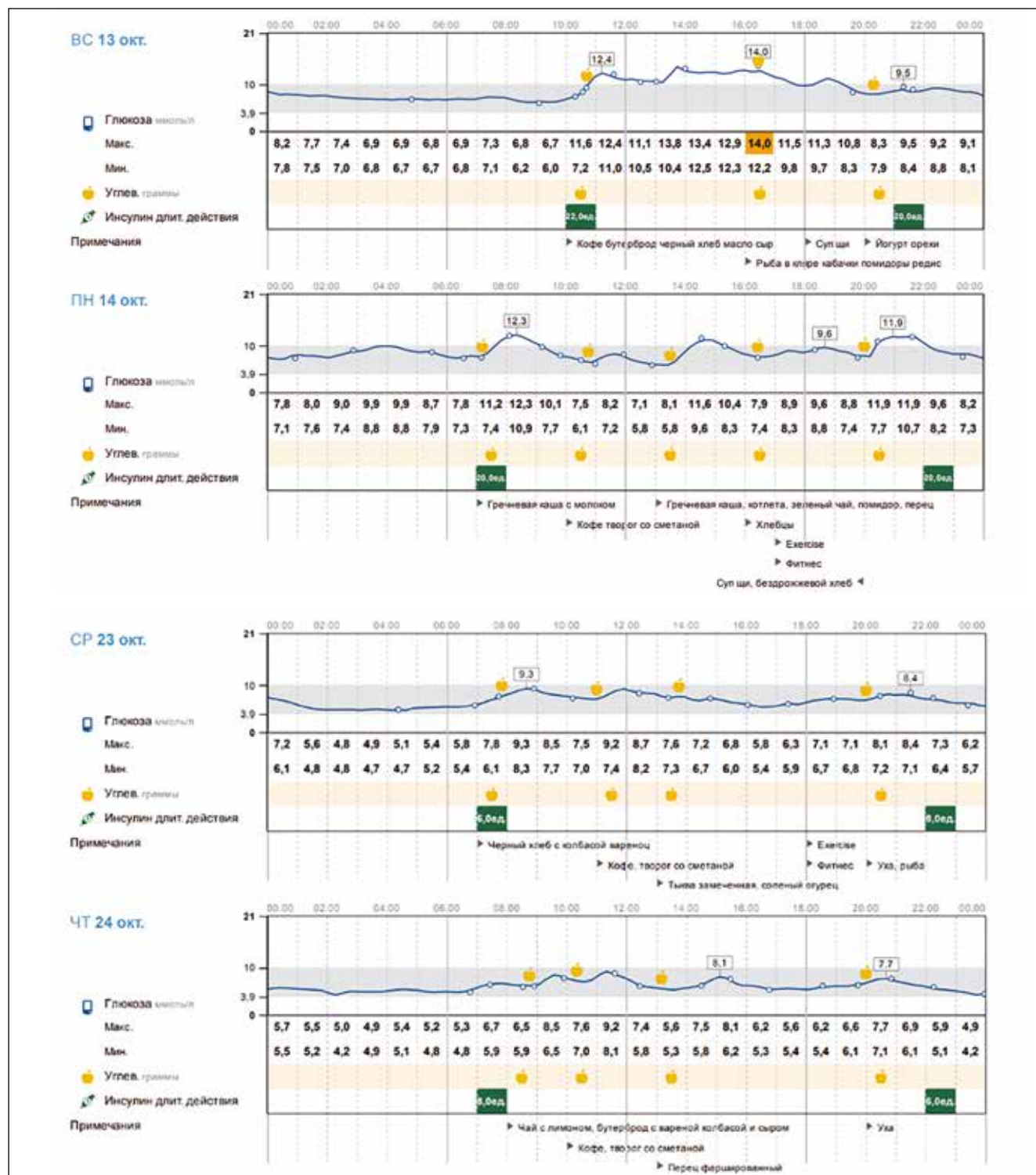
При объективном осмотре наблюдалось снижение массы тела до 106 кг (-8 кг за 3 мес., уменьшение окружности талии до 119 см (-5 см от исходной).

Лабораторно отмечалось снижение уровня HbA1c до 7,7%, снижение активности стеатогепатита. Показатели ферментов поджелудочной железы оставались в пределах референсных значений. На фоне снижения массы тела снизился уровень мочевой кислоты (таблица). Значительно улучшились показатели липидного спектра: уровень общего холестерина снизился до 5,7 ммоль/л, также отмечалось снижение уровня ЛПНП до 2,1 ммоль/л и уровня ТГ до 1,8 ммоль/л.

С учетом результатов лабораторных исследований, дневника самоконтроля глюкозы крови терапия семаглутидом продолжена в дозировке 1,7 мг в нед. (с дальнейшим решением вопроса об увеличении дозы до 2,4 мг) в сочетании с пролонгированной формой метформина 2000 мг/сут и дапаглифлозином 10 мг/сут. В связи с тем что не были достигнуты целевые значения ЛПНП, принято решение увеличить дозу розувастатина до 20 мг/сут. Контроль лабораторных показателей, а также УЗИ органов

● **Рисунок.** Данные непрерывного мониторинга глюкозы в ходе деинтенсификации на фоне постепенного снижения дозы инсулина детемира

● **Figure.** Data of continuous glucose monitoring during the process of de-intensification while gradually lowering insulin detemir doses



брюшной полости, проведение биоимпедансного исследования запланированы через 3 мес.

Таким образом, на фоне лечения качество жизни пациентки значительно улучшилось. Отмечена безопасность препарата Семавик® при длительном применении. Побочных нежелательных явлений не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная концепция лечения СД2 включает оптимизацию управления гликемией и массой тела. Снижение жировой массы способствует стойкой компенсации углеводного и липидного обмена, контролю АД и снижению

- **Таблица.** Клиническая характеристика пациентки до и после деинтенсификации
- **Table.** Clinical characteristics of the female patient before and after de-intensification

Показатель	До деинтенсификации	Через 3 мес. постепенной деинтенсификации
Масса тела, кг	113	105
HbA1c, %	9,4	7,7
АЛТ, Ед/л	45	40
АСТ, Ед/л	41	37
Мочевая кислота, ммоль/л	399,9	316,7
Холестерин общий, ммоль/л	6,0	5,7
ЛПНП, ммоль/л	2,9	2,1
ТГ, ммоль/л	2,3	1,8
Суточная доза инсулина детемира, ед	56	0
Другие сахароснижающие препараты	Метформин 2000 мг Гликлазид МВ 120 мг	Метформин 2000 мг Дапаглифлозин 10 мг

кардиоваскулярного риска и ХБП. ГПП-1Ар являются высокоэффективным классом препаратов для лечения пациентов с СД2 [9]. Они обеспечивают эффективный контроль уровня глюкозы, одновременно способствуя снижению массы тела за счет воздействия на аппетит и опорожнение желудка, кроме того, снижают риск сердечно-сосудистых событий. Все преимущества препаратов данного класса отражены в многочисленных клинических рекомендациях [10–12].

Широкое внедрение ГПП-1Ар способствовало тому, что в настоящее время данный класс препаратов стал предпочтительным для лечения СД2 без дефицита инсулина. Лучшие представители этого класса способны снижать уровень глюкозы в плазме, сопоставимый с режимами инсулинотерапии, но с меньшим риском гипогликемии и дополнительным преимуществом потери веса. Возможность предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском вновь подчеркнула особые преимущества, которые АР ГПП-1 могут генерировать в терапии СД2 [13]. В связи с этим АР ГПП-1 рекомендуются в качестве предпочтительной первой инъекционной терапии для снижения уровня глюкозы при СД2, в том числе до лечения инсулином. И в настоящее время нецелесообразной признается необоснованная или избыточная инсулинотерапия (особенно с применением высоких доз) у пациентов с СД2 [14].

В одном из литературных обзоров, содержащих рекомендации по безопасному и эффективному началу применения ГПП-1Ар у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, было отмечено, что инициирование ГПП-1Ар может снизить потребность в инсулине и позволить деинтенсифицировать антигипергликемическую терапию за счет сокращения или прекращения инсулинотерапии. Продемонстрировано, что

упрощенный режим повышает приверженность к лечению, снижает гликемическую вариабельность, а также, способствуя снижению массы тела и риска сердечно-сосудистых заболеваний, улучшает общее управление гликемией и качество жизни. При этом в начале применения ГПП-1Ар важным представляется постоянный контроль уровня глюкозы в крови с помощью ее непрерывного мониторинга и координация тщательного наблюдения для повторной оценки гликемических тенденций с учетом индивидуальных реакций пациента, поскольку изложенные рекомендации являются только отправной точкой для принятия решений [15].

Другими авторами в ретроспективном обзоре историй болезни взрослых пациентов с СД2, которым была начата терапия ГПП-1Ар и/или ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа оценивалось влияние междисциплинарной медицинской помощи, направленной на отмену назначения инсулина. Так, из 60 пациентов, получавших инсулинотерапию, у 46,6% были отменены назначения инсулина на фоне среднего снижения гликированного гемоглобина (HbA1c) на 2,9% [16].

Немаловажно, что в одном из последних исследований у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих ГПП-1Ар, в частности семаглутид, ниже риск развития 10 видов рака, связанных с ожирением, чем у больных, получающих инсулинотерапию и другие препараты для лечения СД2. Полученные результаты предварительно подтверждают потенциальную пользу ГПП-1Ар для профилактики рака в группах высокого риска [17].

По данным обновленных стандартов медицинской помощи при сахарном диабете ADA 2025 г. ГПП-1Ар являются одним из предпочтительных классов для лечения СД2 без дефицита инсулина. Эксперты АДА также делают акцент на важности продолжения терапии снижения массы тела после достижения установленных целей.

Разработка отечественного воспроизведенного препарата Семавик® позволила повысить доступность препаратов семаглутида в Российской Федерации, увеличить возможности патогенетически обоснованной терапии, обеспечивающей дополнительные кардиометаболические и другие плейотропные преимущества у пациентов с СД2.

В данном клиническом примере представлены результаты эффективности и безопасности применения российского семаглутида Семавик® у пациентки, длительно страдающей некомпенсированным СД2, имеющей морбидное ожирение, получающей инсулинотерапию в составе комбинированного лечения. На фоне добавления к терапии отечественного ГПП-1Ар достигнута значительная положительная динамика гликемии и других метаболических показателей, снижения массы тела, улучшения показателей объективного обследования. Назначение отечественного семаглутида позволило провести деинтенсификацию инсулинотерапии в виде ее отмены в рамках гравитационной концепции – перехода от приема проэргетических препаратов к антиэргетическим. Применение отечественного семаглутида показывает и доказывает его эффективность не только в достижении целевых значений уровня глюкозы крови, но и в снижении массы тела, нормализации липидного профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным многочисленных рандомизированных исследований и по результатам реальной клинической практики, применение семаглутида в комплексной терапии и управлении СД2 приводит к значительному улучшению гликемического контроля, снижению массы тела, а также позволяет в долгосрочной перспективе улучшать контроль заболевания на основе принципа многофакторного подхода к терапии СД2 как стратегии снижения

сердечно-сосудистого риска. Появление на российском фармацевтическом рынке первого отечественного препарата семаглутида (Семавик®, ООО «Герофарм») расширяет возможности для осуществления доступной современной патогенетической терапии пациентов с СД2 и ожирением, оптимизируя управление кардиометаболическим здоровьем.



Поступила / Received 20.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025

Принята в печать / Accepted 12.04.2025

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Видулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Кутакова ДВ, Мокрышева НГ. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):4–17. <https://doi.org/10.14341/DM13292>.
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Kutakova DV, Mokrysheva NG. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):4–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13292>.
3. Sztanek F, Tóth LI, Pető A, Hernyák M, Diószegi Á, Harangi M. New Developments in Pharmacological Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes-Beyond and within GLP-1 Receptor Agonists. *Biomedicine*. 2024;12(6):1320. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12061320>.
4. Занозина ОВ, Сорокина ЮА, Калугина ЕВ, Жук СД, Пластова НН, Тарадайко НЮ и др. Опыт применения российского препарата семаглутида в реальной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(52):6–12. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/opyt_primeneniya_rossiyskogo_preparata_semaglutida_v_realnoy_klinicheskoy_praktike.html.
5. Zanozina OV, Sorokina YuA, Kalugina YeV, Zhuk SD, Plastova NN, Taradayko NYu et al. Russian-Made Preparation Semaglutide in True Clinical Practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(52):6–12. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/opyt_primeneniya_rossiyskogo_preparata_semaglutida_v_realnoy_klinicheskoy_praktike.html.
6. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022;399(10322):394–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X).
7. Романцова ТИ. Инновационные подходы к лечению ожирения: от фармакотерапии к наномедицине. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(4):389–404. <https://doi.org/10.14341/omet13184>.
8. Romantsova TI. Innovative approaches to the treatment of obesity: from pharmacotherapy to nanomedicine. *Obesity and Metabolism*. 2024;21(4):389–404. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet13184>.
9. Канавец НС, Реброва ДВ. Клинические случаи ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа с применением арГПП-1. *Фарматека*. 2024;(8):124–132. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.8.124-132>.
10. Kanavets NS, Rebrova DV. Clinical cases of management of patients with type 2 diabetes mellitus using GLP-1 receptor agonists. *Farmateka*. 2024;(8):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.8.124-132>.
11. Носков СМ, Арефьева АН, Банко ВВ, Радаева КС, Гевен МЛ, Арчакова ОА и др. Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики. *Медицинский совет*. 2024;18(16):216–222. <https://doi.org/10.21518/ms2024-346>.
12. Noskov SM, Arefeva AN, Banko VV, Radaeva KS, Gefen ML, Archakova OA et al. Semaglutide for the treatment of obesity: Results of two open randomized pharmacokinetic studies. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(16):216–222. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-346>.
13. Демидова ТЮ, Ушанова ФО, Богачева ТЛ. Семаглутид в терапии сахарного диабета 2 типа: обзор накопленных данных от идеи создания до настоящего времени. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(3):13–28. <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-11>.
14. Demidova Tyu, Ushanova FO, Bogacheva TL. Semaglutide in type 2 diabetes management: review of current evidence from concept to date. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(3):13–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-11>.
15. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524–536. <https://doi.org/10.1111/dom.12849>.
16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S111–S127. <https://doi.org/10.2337/dc23-S007>.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.
18. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.
19. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>.
20. Левит Ш, Торбан Н, Боаз М, Вейчман М, Азурі І, Маністерський Ю і др. Гравіцентричний підхід к ліченню діабета другого типу. Прогнозування успіха. Підтвердження концепції. *Формули Фармації*. 2020;2(2):48–60. <https://doi.org/10.17816/phf34728>.
21. Levit S, Torban N, Boaz M, Weichman M, Azuri I, Manisterski Y et al. Gravitentric approach to Type 2 Diabetes therapy. The success prediction. A proof-of-concept. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(2):48–60. <https://doi.org/10.17816/phf34728>.
22. Van Dril E, Allison M, Schumacher C. Deprescribing in type 2 diabetes and cardiovascular disease: Recommendations for safe and effective initiation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients on insulin therapy. *Am Heart J Plus*. 2022;17:100163. <https://doi.org/10.1016/j.jahjo.2022.100163>.
23. Champion M, Wills Avila G, Garcia AE, Álvarez Delgado FM, Valdez CA. Impact of Initiating a GLP1 Agonist and/or SGLT2 Inhibitor Therapy on De-Escalation and Discontinuation of Insulin and Diabetes Control When Managed by an Interprofessional Collaborative Team. *J Prim Care Community Health*. 2024;15:21501319241231398. <https://doi.org/10.1177/21501319241231398>.
24. Wang L, Xu R, Kaelber DC, Berger NA. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024;7(7):e2421305. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21305>.

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 авторе:

Аллабердина Диана Ураловна, к.м.н., доцент, врач-эндокринолог, Республиканская клиническая больница №2; 450077, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Пушкина, д. 99; Dallaberdina@mail.ru

Information about the author:

Diana U. Allaberdina, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Associate Professor, Republican Clinical Hospital No. 2; 99, Pushkin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450077, Russia; Dallaberdina@mail.ru

Эффективность метформина у пациентки с предиабетом в рамках прегравидарной подготовки

Г.А. Батрак[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>, gbatrak@mail.ru

М.В. Жабурина, <https://orcid.org/0000-0003-4028-0708>

Н.В. Батрак, <https://orcid.org/0000-0002-5230-9961>

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

Резюме

Предиабет нередко выявляется у женщин молодого возраста, планирующих беременность. Проведена оценка эффективности метформина в нормализации метаболических и гормональных показателей у женщины с предиабетом. Пациентка Н. 33 лет с ожирением и повышением артериального давления (АД) планирует беременность. Ожирение 6 лет, в течение года прибавка веса 7 кг, нарушение менструального цикла, АД до 150/90 мм рт. ст. Окружность талии (ОТ) 98 см, окружность бедер (ОБ) 86, ОТ/ОБ 1,1, рост 166 см, вес 84 кг, индекс массы тела (ИМТ) 30,5 кг/м², АД 140/85 мм рт. ст., глюкоза венозной плазмы 6,2 ммоль/л. У пациентки гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и дислипидемия. На фоне гипокалорийной диеты и расширения физической активности назначен метформин 1000 мг с оценкой метаболических и гормональных нарушений через 6 и 12 мес. Через 12 мес. вес 69 кг (-15 кг), ОТ 77 см (-13 см), ИМТ 25 кг/м² (-5,5 кг/м²), HOMA-IR 0,87 (-4,83), АД 110/70 мм рт. ст., ТГ 0,9 ммоль/л (-1,0), ХС ЛПНП 1,7 ммоль/л (-1,6), ХС ЛПВП 1,3 ммоль/л (+0,4), глюкоза венозной плазмы 4,0 ммоль/л, инсулин 4,9 мкЕд/мл. Нормализация гормонов: ЛГ 5,7, ФСГ 3,8 МЕ/л, ЛГ/ФСГ 1,5, тестостерон 1,2 нмоль/л. Регулярный менструальный цикл через 6 мес. Метформин 1000 мг/сут у пациентки молодого возраста с предиабетом на фоне гипокалорийной диеты и расширения физических нагрузок эффективно снизил массу тела, нормализовал индекс инсулинорезистентности, метаболические и гормональные показатели, необходимые для планирования беременности.

Ключевые слова: предиабет, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, индекс HOMA-IR, метформин

Для цитирования: Батрак ГА, Жабурина МВ, Батрак НВ. Эффективность метформина у пациентки с предиабетом в рамках прегравидарной подготовки. *Медицинский совет*. 2025;19(5):102–106. <https://doi.org/10.21518/ms2025-156>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of metformin in a patient with prediabetes in the framework of pregravidity preparation

Galina A. Batrak[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>, gbatrak@mail.ru

Maria V. Zhaburina, <https://orcid.org/0000-0003-4028-0708>

Natalia V. Batrak, <https://orcid.org/0000-0002-5230-9961>

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

Abstract

Prediabetes is often detected in young women planning pregnancy. The effectiveness of metformin in normalizing metabolic and hormonal parameters in a woman with prediabetes was assessed. Patient H., 33 years old, with obesity and high blood pressure (BP), is planning pregnancy. Obesity for 6 years, weight gain of 7 kg during the year, menstrual cycle irregularities, BP up to 150/90 mm Hg. Waist circumference (WC) 98 cm, hip circumference (HC) 86, WC/HC 1.1, height 166 cm, weight 84 kg, body mass index (BMI) 30.5 kg/m², BP 140/85 mm Hg, venous plasma glucose 6.2 mmol/L. The patient has hyperinsulinemia, insulin resistance and dyslipidemia. Against the background of a hypocaloric diet and increased physical activity, metformin 1000 mg was prescribed with an assessment of metabolic and hormonal disorders after 6 and 12 months. After 12 months, weight was 69 kg (-15 kg), WC 77 cm (-13 cm), BMI 25 kg/m² (-5.5 kg/m²), HOMA-IR 0.87 (-4.83), BP 110/70 mmHg, TG 0.9 mmol/L (-1.0), LDL-C 1.7 mmol/L (-1.6), HDL-C 1.3 mmol/L (+0.4), venous plasma glucose 4.0 mmol/L, insulin 4.9 μU/mL. Normalization of hormones: LH 5.7, FSH 3.8 IU/L, LH/FSH 1.5, testosterone 1.2 nmol/L. Regular menstrual cycle after 6 months. Metformin 1000 mg per day in a young patient with prediabetes against the background of a hypocaloric diet and increased physical activity effectively reduced body weight, normalized the insulin resistance index, metabolic and hormonal parameters necessary for pregnancy planning.

Keywords: prediabetes, abdominal obesity, insulin resistance, HOMA-IR index, metformin

For citation: Batrak GA, Zhaburina MV, Batrak NV. Efficacy of metformin in a patient with prediabetes in the framework of pregravidity preparation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-156>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологического исследования NATION, распространенность предиабета в российской популяции достаточно высокая – 19,3% [1, 2]. Его частота среди людей с избыточной массой тела составляет 18,6%, у лиц с ожирением – 33,1%. Предиабет закономерно трансформируется в сахарный диабет (СД) 2-го типа и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3–5]. Предиабет в последнее время значимо чаще выявляется у женщин репродуктивного возраста, что делает это заболевание социально и экономически значимым [6, 7]. У женщин, планирующих беременность на стадии предиабета, необходимо профилактировать СД2. СД2 и ожирение тесно связаны с осложнениями беременности: ранним и поздним угрожающими выкидышами, истмико-цервикальной недостаточностью, рвотой беременных, анемией, хронической и гестационной артериальной гипертензией, умеренной и тяжелой преэклампсией, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, плацентарной недостаточностью [8]. При СД2 высокий риск развития осложнений для плода: синдром задержки роста плода, патологическая и недостаточная прибавка массы тела, диабетическая фетопатия плода в виде макросомии, двойного контура головки/туловища плода, гепатомегалии, спленомегалии, пиелозктазия почек плода, врожденные пороки развития плода, внутриутробная смерть плода, а также дородовое излитие околоплодных вод, клинически узкий таз, оперативное родоразрешение, преждевременные роды и, как следствие, невысокая оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин. В долгосрочной перспективе как у матерей, так и у их детей повышается риск метаболических заболеваний [8].

Основными стратегиями ведения пациенток с предиабетом в период прегравидарной подготовки в целях профилактики СД2 являются модификация образа жизни и фармакологическая коррекция веса и инсулинорезистентности (ИР). Абдоминальное ожирение (АО) в составе метаболического синдрома сопровождается комплексом метаболических нарушений, включающим ИР, компенсаторную гиперинсулинемию, дислипидемию, гипергликемию [9, 10]. Сочетание подобных нарушений приводит к развитию СД2 [3, 11].

Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и абдоминально-висцеральная жировая ткань играют ведущую роль в основе патогенеза дислипидемии и гипергликемии при абдоминальном ожирении [12, 13]. Улучшение чувствительности к инсулину, снижение гиперинсулинемии при ожирении предотвращает прогрессирование метаболических нарушений и их клиническую манифестацию.

В настоящее время распространенность предиабета принимает масштабы эпидемии, поэтому требует массовых и безотлагательных мер в борьбе с этим недугом [14].

Представляет интерес на фоне немедикаментозного лечения применение препарата метформина, основным механизмом действия которого является повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и увеличение скорости поступления глюкозы в ткани [1]. Метформин, согласно зарегистрированным показаниям в РФ,

может быть использован для профилактики перехода предиабета в СД2 [15, 16]. Имеются исследования по применению метформина у пациентов, в т. ч. женщин репродуктивного возраста, с абдоминальным ожирением и ИР, гиперинсулинемией, дислипидемией без СД2 [2, 15, 17].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н. 33 лет, медсестра. Обратилась с жалобами на избыточную массу тела, одышку инспираторного характера при ходьбе и при подъеме по лестнице, слабость и потливость, головные боли, связанные с повышением артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст., нарушение менструального цикла. Планирует беременность.

Из анамнеза заболевания: ожирение в течение 6 лет, прибавка веса за последний год 7 кг. Увеличение массы тела связывает с малоподвижным образом жизни. Повышение АД до 140/90 мм рт. ст., но антигипертензивную терапию регулярно не получает, при подъемах АД применяет периндоприл 5 мг и индапамид 1,25 мг в фиксированной комбинации. В течение года на фоне прибавки веса отмечает нарушение менструального цикла в виде опсоменореи. Менструации с 12 лет, нерегулярные через 28–30 дней. Первая беременность протекала без осложнений, уровень глюкозы венозной плазмы не достигал диагностических критериев гестационного сахарного диабета, вес ребенка при рождении 4100 г.

Из анамнеза заболевания: у близких родственников по материнской линии ожирение и СД2.

При осмотре: кожные покровы обычной окраски, на задней поверхности шеи и в подмышечных впадинах участки гиперпигментации *Acantosis nigricans*, стрии отсутствуют. Ожирение по абдоминальному типу, окружность талии (ОТ) 98 см, окружность бедер (ОБ) 86, ОТ/ОБ 1,1, рост 166 см, вес 84 кг, индекс массы тела (ИМТ) 30,5 кг/м². Единичные волосы над верхней губой и области передней брюшной стенки. Галактореи не выявлено.

Щитовидная железа при пальпации эластической консистенции, безболезненная, не увеличена, узлов не определяется. При осмотре грудная клетка симметрично участвует в акте дыхания, число дыхательных движений 18 в минуту, перкуторно легочный звук, дыхание везикулярное. Пульс 72 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 140/85 мм рт. ст. Границы сердца не изменены, тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 72 в минуту. Язык влажный, не обложен. Живот мягкий, увеличен в размере за счет подкожно-жировой клетчатки, безболезненный при пальпации, стул регулярный. Мочеиспускание не нарушено, отеков нет. В *таблице* представлены лабораторные показатели исходно и на фоне терапии метформином в течение 6 и 12 мес. Гормональное исследование выполнено на 2–3-й день цикла, показатели общеклинического анализа крови и мочи без патологических отклонений.

На фоне рациональной диеты, активных физических нагрузок и применения метформина в дозе 1000 мг/сут 6–12 мес. отмечается значительная положительная динамика улучшения углеводного и липидного обмена, а также же гормональных показателей.

● **Таблица.** Лабораторные показатели исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения

● **Table.** Laboratory parameters at baseline, after 6 and 12 months of observation

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Референсные значения
Глюкоза венозной плазмы, ммоль/л	6,2	4,3	4,0	$\geq 6,1 < 7,0$
HbA1c, %	6,1	5,9	5,6	$\leq 6,0$
Инсулин, мкЕд/мл,	21,9	6,9	6,2	5,5–10
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR	5,7	1,3	0,87	2,7
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,3	2,1	1,7	1,71–3,5
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,9	1,2	1,3	$> 0,9$
Триглицериды, ммоль/л	1,9	1,2	0,9	0,41–1,8
Тиреотропный гормон гипофиза, мМЕ/мл	2,5	2,5	2,5	0,4–4,2
Лютеинизирующий гормон	11,9	7,7	5,7	2,4–12,6
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	6,3	5,1	3,8	3,5–12,5
Соотношение ЛГ/ФСГ	1,9	1,5	1,5	$< 2,5$
Кортизол, нмоль/л	346	349	450	140–700
Пролактин, мМЕ/л	178	251	239	102–496
Тестостерон, нмоль/л	3,8	1,7	1,2	0,49–1,72

Данные инструментального обследования: ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС 80 уд/мин, ЭОС влево, признаки гипертрофии левого желудочка.

По данным УЗИ органов малого таза – картина синдрома поликистозных яичников. Консультация гинеколога: синдром поликистозных яичников. Нарушение менструального цикла по типу опсоменореи.

Основной диагноз «Абдоминально-висцеральное ожирение 1-й степени. Гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность».

Осложнения основного заболевания: предиабет. Гиперлипидемия. Артериальная гипертензия 1-й степени. Синдром поликистозных яичников.

Лечение. Рекомендована гипокалорийная диета и расширение физической активности: ходьба пешком ежедневно в течение 1 ч. На фоне гипокалорийной диеты в течение месяца (калорийность рациона 1200 ккал, 25% жиры, 20% белки, 55% углеводы) пациентке с высоким уровнем инсулинорезистентности дополнительно назначен метформин в дозе 1000 мг 1 раз в сутки. В результате комплексного лечения АО метформином 1000 мг/сут на фоне соблюдения рационального питания у пациентки с АО и высокой степенью ИР достигнуто стойкое снижение антропометрических показателей (окружность талии, масса тела) и ИР, нормализация метаболических нарушений (улучшение липидного спектра крови и показателей гликемии).

В течение первого месяца терапии снижение веса на 1,0 кг, окружность талии на 1 см; в течение третьего месяца снижение веса на 1,4 кг, окружности талии на 2 см. Рекомендовано продолжить прием метформина в течение 6 мес.

Через 6 мес.: окружность талии 78 см, вес 81,5 кг, ИМТ 29,6 кг/м², АД 120/80 мм рт. ст. Появилась цикличность менструального цикла.

Через 12 мес. лечения метформином в дозе 1000 мг/сут достигнуто стойкое снижение веса до 69 кг и окружности талии до 77 см, ИМТ 25 кг/м², АД 110/70 мм рт. ст. В период применения метформина побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта не отмечалось.

На фоне терапии метформином 1000 мг/сут через 12 мес. у пациентки зарегистрировано снижение окружности талии на 13 см, индекса массы тела – на 5,5 кг/м², индекса инсулинорезистентности HOMA-IR – на 4,83. При этом отмечалось снижение уровня ТГ на 1 ммоль/л, повышение уровня ХС ЛПВП на 0,4 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПНП на 1,6 ммоль/л. Выявлено снижение уровня свободного тестостерона на 2,6 нмоль/л и соотношения ЛГ/ФСГ на 0,4. Уже к 6-му мес. восстановился регулярный менструальный цикл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Абдоминальное ожирение – основной компонент метаболического синдрома, сопровождается комплексом метаболических нарушений, включающим ИР, компенсаторную гиперинсулинемию, дислипидемию, гипергликемию [9, 10]. Основными стратегиями ведения пациентов с предиабетом в период прегравидарной подготовки в целях профилактики СД2 является модификация образа жизни и фармакологическая коррекция веса и ИР [8]. Улучшение чувствительности к инсулину, снижение гиперинсулинемии при ожирении предотвращает прогрессирование метаболических нарушений и их клиническую манифестацию. У пациентов с ожирением только диетотерапия в большинстве случаев не является эффективной [5, 8, 10]. Представляет интерес на фоне немедикаментозного лечения применение препарата метформина, основным механизмом действия которого является повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и увеличение скорости поступления глюкозы в ткани [1]. Метформин, согласно зарегистрированным показаниям в РФ, может быть использован для профилактики перехода предиабета в СД2 [15, 16]. Имеются исследования по применению метформина у пациентов, в т. ч. женщин репродуктивного возраста, с АО и ИР, гиперинсулинемией, дислипидемией без СД2 [2, 15, 17].

Дополнительное назначение метформина приводит к существенному улучшению показателей веса, липопротеидов и глюкозы плазмы, положительная динамика наблюдалась и относительно гиперинсулинемии. Патогенетический подход, включающий диетотерапию и назначение метформина, позволяет добиться стойкого снижения АО и метаболических нарушений, при этом повышается чувствительность тканей к инсулину и нормализуется выработка инсулина поджелудочной железой [9, 10].

У пациентки с артериальной гипертензией через 6 мес. приема метформина отмечалось снижение АД. Данный эффект, вероятно, обусловлен воздействием метформина на ИР (один из возможных механизмов повышения АД у больных с абдоминальным ожирением), подтверждаемым рядом исследователей [18, 19]. У пациентки отмечалась хорошая переносимость препарата, диспепсические явления не отмечались. Как отмечалось ранее, под влиянием метформина повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается глюконеогенез и увеличивается гликогенез в печени, уменьшается всасывание глюкозы в кишечнике [1, 19–21], что и обуславливает большую эффективность добавления метформина по сравнению с монотерапией диетой в воздействии на уровень инсулина и показатели регуляции углеводного обмена. метформин в сочетании с гипокалорийной диетотерапией способствует более быстрой нормализации метаболических нарушений, наблюдаемых при АО по сравнению с монотерапией диетой [1, 9, 10]. Это влияние осуществлялось в результате самостоятельного воздействия метформина на липидный обмен [1, 3, 17, 22] и опосредованного – через уменьшение ИР и гиперинсулинемии. По данным литературы, метформин также оказывает влияние на уровень свободных жирных кислот, снижая обмен свободных жирных кислот и их окисление [23]. Таким образом, метформин воздействует на всю совокупность корригируемых факторов, определяющих суммарный риск СД2 и ССЗ [23]. Как свидетельствуют данные клинических наблюдений и научной литературы, применение лишь немедикаментозной терапии у больных с АО и дислипидемией не всегда приводит к снижению гиперинсулинемии, нормализации или улучшению показателей углеводного и липидного обмена, восстановлению репродуктивной функции [24]. В связи с этим рациональным представляется применение метформина в комплексе

с традиционными немедикаментозными методами лечения у пациентов с АО и высоким суммарным риском ССЗ, поскольку лечение таких больных должно быть направлено не столько на нормализацию массы тела, сколько на устранение таких факторов риска, как ИР, гиперинсулинемия и дислипидемия [25, 26]. Препарат также показан пациентам с АО, если диетотерапия в течение 6 мес. не приводит к улучшению метаболических показателей [27].

Поликистоз яичников нередко сопровождается развитием инсулинорезистентности, характеризуется высоким уровнем тестостерона и инсулина, сопровождается увеличением аппетита и развитием ожирения, нарушением в дальнейшем углеводного обмена и развитием предиабета. Так как предиабет все чаще выявляется у женщин, планирующих беременность, данное заболевание приобретает особое значение [6, 7]. Основными стратегиями ведения пациенток с предиабетом в период прегравидарной подготовки для профилактики СД2 являются модификация образа жизни и фармакологическая коррекция веса и инсулинорезистентности (ИР), при этом препаратом выбора является метформин [1, 9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия метформином в дозе 1000 мг/сут на фоне рационального питания у пациентки с предиабетом позволяет достигнуть стойкого снижения антропометрических показателей (объем талии, масса тела) и инсулинорезистентности, нормализации метаболических нарушений (улучшение липидного спектра крови и показателей гликемии), а также улучшения гормональных показателей для планирования беременности.



Поступила / Received 28.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2025

Принята в печать / Accepted 18.03.2025

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 11-й выпуск. М.; 2023. 236 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/2023_alg_sum.pdf.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2008;14(7):933–946. <https://doi.org/10.4158/EP14.7.933>.
- Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Дедов ИИ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет 2-го типа: клинические рекомендации против реальной клинической практики. *Терапевтический архив*. 2023;95(10):833–838. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.10.202424>. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Dedov II, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus type 2: National Russian guidelines vs real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(10):833–838. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.10.202424>.
- 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 LY, Shepel RN, Rakovskaya YuS, Samoylov 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>.
- Овсянникова АК, Зубарева ДЮ. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста. *Медицинский совет*. 2022;(10):57–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X2022-16-10-57-61>. Ovsyannikova AK, Zubareva DY. Features of the course of type 2 diabetes mellitus in young people. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(10):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X2022-16-10-57-61>.
- Magliano DJ, Sacre JW, Harding JL, Gregg EW, Zimmet PZ, Shaw JE. Young-onset type 2 diabetes mellitus – implications for morbidity and mortality. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(6):321–331. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0334-z>.
- Батрак ГА, Батрак НВ. Течение беременности и родов у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(9):57–61. <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.9.00479>. Batrak GA, Batrak NV. Course of pregnancy and labor in women with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Clinical Review for General Practice*. 2024;5(9):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.9.00479>.
- Tang O, Matsushita K, Coresh J, Sharrett AR, McEvoy JW, Windham BG et al. Mortality Implications of Prediabetes and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2020;43(2):382–388. <https://doi.org/10.2337/dc19-1221>.
- Бирюкова ЕВ, Шинкин МВ, Старшинова АА. Предиабет – актуальная медицинская проблема современности. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(12):42–50. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-42-50>. Biryukova EV, Shinkin MV, Starshinova AA. Prediabetes is an urgent medical and social problem of our time. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(12):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-42-50>.

11. Lu J, He J, Li M, Tang X, Hu R, Shi L et al. Predictive Value of Fasting Glucose, Postload Glucose, and Hemoglobin A1c on Risk of Diabetes and Complications in Chinese Adults. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1539–1548. <https://doi.org/10.2337/dc18-1390>.
12. Моргунова ТБ, Гликина ИВ, Фадеев ВВ. Предиабет: проблемы и пути решения. *Медицинский совет*. 2021;(12):220–227. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-220-227>.
Morgunova TB, Glinkina IV, Fadeev VV. Prediabetes: challenges and opportunities. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(12):220–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-220-227>.
13. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>.
14. Wang T, Lu J, Su Q, Chen Y, Bi Y, Mu Y et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Major Cardiovascular Events in Patients With Prediabetes and Diabetes. *JAMA Cardiol*. 2019;4(9):874–883. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2499>.
15. Аметов АС, Демидова ТЮ, Мкртумян АМ, Дудинская ЕН, Сизова ЕЕ. Вызов современной эндокринологии: поиски комбинированной терапии в условиях инсулинорезистентности (лекция). *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(1):60–69. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69>.
Ametov AS, Demidova TYu, Mkrtyunyan AM, Dudinskaya EN, Sizova EE. Challenge in modern endocrinology: search for combined treatment on the back of insulin resistance (lecture). *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(1):60–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69>.
16. Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Tsuji H, Saito K, Hsieh SD et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet Med*. 2012;29(9):e279–85. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03686.x>.
17. DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *BMJ*. 1998;317(7155):371–375. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7155.371>.
18. Hubbard D, Colantonio LD, Tanner RM, Carson AP, Sakhuja S, Jaeger BC et al. Prediabetes and Risk for Cardiovascular Disease by Hypertension Status in Black Adults: The Jackson Heart Study. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2322–2329. <https://doi.org/10.2337/dc19-1074>.
19. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and cardiovascular disease: pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):33–50. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.001>.
20. Kanat M, Mari A, Norton L, Winnier D, DeFronzo RA, Jenkinson C et al. Distinct β -cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2012;61(2):447–453. <https://doi.org/10.2337/db11-0995>.
21. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*. 2013;56(2):284–293. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2752-5>.
22. Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):600–608. <https://doi.org/10.1111/jdi.12610>.
23. 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>.
24. 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>.
Batrak GA, Batrak NV, Zhaburina MV. Type 2 diabetes mellitus: course and outcomes of pregnancy on the example of a clinical case. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(23):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-549>.
25. Perreault L, Tempresa M, Mather KJ, Horton E, Kitabchi A, Larkin M et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2622–2631. <https://doi.org/10.2337/dc14-0656>.
26. Perreault L, Pan Q, Schroeder EB, Kalyani RR, Bray GA, Dagogo-Jack S et al. Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). *Diabetes Care*. 2019;42(9):1809–1815. <https://doi.org/10.2337/dc19-0244>.
27. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.А. Батрак
 Концепция и дизайн исследования – Н.В. Батрак
 Написание текста – Г.А. Батрак, М.В. Жабурина
 Сбор и обработка материала – М.В. Жабурина, Н.В. Батрак
 Обзор литературы – Н.В. Батрак
 Анализ материала – Г.А. Батрак
 Редактирование – Н.В. Батрак

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina A. Batrak
 Study concept and design – Natalia V. Batrak
 Text development – Galina A. Batrak, Maria V. Zhaburina
 Collection and processing of material – Maria V. Zhaburina, Natalia V. Batrak
 Literature review – Natalia V. Batrak
 Material analysis – Galina A. Batrak
 Editing – Natalia V. Batrak

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
Жабурина Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8
Батрак Наталия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и медицинской генетики, 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
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
Natalia 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

Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические механизмы и клинические последствия

А.Р. Волкова , <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>, volkovaa@mail.ru

Ю.Ш. Халимов, <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>, yushkha@gmail.com

О.Д. Дыгун, <https://orcid.org/0000-0001-8991-0323>, dod.90@mail.ru

Б.Г. Лукичев, <https://orcid.org/0000-0001-6279-6567>, borislukichev@inbox.ru

Е.В. Волкова, <https://orcid.org/0000-0002-3393-0218>, volkovaelena08@mail.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Субклинический гипотиреоз (СГ) – это состояние, характеризующееся повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных концентрациях свободного тироксина. В последние годы обсуждается его влияние на сердечно-сосудистую систему, поскольку даже умеренный дефицит тиреоидных гормонов может способствовать развитию дислипидемии, артериальной гипертензии и атеросклероза. В статье проведен анализ современных данных о патофизиологических механизмах, связывающих СГ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также рассмотрены ключевые аспекты диагностики и терапии данного состояния. Показано, что СГ ассоциирован с изменениями липидного профиля, включая повышение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, что способствует прогрессированию атеросклероза. Также СГ может приводить к эндотелиальной дисфункции и изменению структурно-функционального состояния миокарда, увеличивая риск сердечно-сосудистых событий. Лечение левотироксином (L-T₄) улучшает липидный профиль и сосудистую функцию, однако его влияние на кардиоваскулярные исходы остается предметом дискуссий. Учитывая потенциальные сердечно-сосудистые риски, пациенты с СГ требуют индивидуального подхода к диагностике и лечению. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено множество различных препаратов L-тироксина, однако L-тироксин Берлин-Хеми обладает рядом ключевых преимуществ. Одним из важных отличий этого препарата является отсутствие лактозы в составе, что делает его оптимальным выбором для пациентов с лактозной непереносимостью. Данный препарат сочетает в себе отсутствие лактозы, высокую стабильность, удобство хранения и надежную защиту от внешних факторов, что делает его оптимальным выбором для длительной терапии гипотиреоза. Для уточнения оптимальной тактики ведения необходимы дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, тиреотропный гормон, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, левотироксин, заместительная терапия

Для цитирования: Волкова АР, Халимов ЮШ, Дыгун ОД, Лукичев БГ, Волкова ЕВ. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические механизмы и клинические последствия. *Медицинский совет*. 2025;19(5):107–112. <https://doi.org/10.21518/ms2025-160>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Subclinical hypothyroidism and cardiovascular diseases: Pathogenetic mechanisms and clinical implications

Anna R. Volkova , <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>, volkovaa@mail.ru

Yurii Sh. Khalimov, <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>, yushkha@gmail.com

Olga D. Dygun, <https://orcid.org/0000-0001-8991-0323>, dod.90@mail.ru

Boris G. Lukichev, <https://orcid.org/0000-0001-6279-6567>, borislukichev@inbox.ru

Elena V. Volkova, <https://orcid.org/0000-0002-3393-0218>; volkovaelena08@mail.ru

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Subclinical hypothyroidism (SH) is a condition characterized by an elevated level of thyroid-stimulating hormone (TSH) with normal concentrations of free thyroxine. In recent years, its impact on the cardiovascular system has been actively discussed, as even a moderate deficiency of thyroid hormones may contribute to the development of dyslipidemia, arterial hypertension, and atherosclerosis. This article analyzes current data on the pathophysiological mechanisms linking SH to cardiovascular diseases and reviews key aspects of diagnosis and therapy for this condition. It has been shown that SH is associated with alterations in lipid profiles, including increased levels of total cholesterol and low-density lipoproteins, which contribute to the progression of atherosclerosis. SH may also lead to endothelial dysfunction and structural and functional changes in the myocardium, increasing the risk of cardiovascular events. Treatment with levothyroxine (L-T₄) improves lipid profiles and vascular function; however, its effect on cardiovascular outcomes remains a subject of debate. Given the potential cardiovascular risks, patients with SH require an individualized approach to diagnosis and treatment. L-T₄ replacement therapy may be appropriate

in cases where TSH levels exceed 10 mIU/L or when cardiovascular risk factors are present. Currently, there are many different L-thyroxine medications available on the pharmaceutical market; however, L-thyroxine Berlin-Chemie has a number of key advantages. One of the important distinctions of this medication is the absence of lactose in its composition, making it an optimal choice for patients with lactose intolerance. This medication combines the absence of lactose, high stability, convenience of storage, and reliable protection against external factors, making it an ideal choice for long-term therapy of hypothyroidism. Further clinical research is needed to determine the optimal management strategy.

Keywords: subclinical hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, cardiovascular diseases, dyslipidemia, arterial hypertension, endothelial dysfunction, atherosclerosis, levothyroxine, replacement therapy

For citation: Volkova AR, Khalimov YuSh, Dygun OD, Lukichev BG, Volkova EV. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular diseases: Pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(5):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-160>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Субклинический гипотиреоз (СГ) – это состояние, характеризующееся повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных концентрациях свободного тироксина (T_4). Распространенность СГ варьирует от 4 до 20% в популяции, увеличиваясь с возрастом и чаще встречаясь у женщин. Долгое время СГ считался относительно доброкачественным состоянием, не требующим активного лечения. Однако в последние десятилетия появились данные о его возможном влиянии на метаболизм, сердечно-сосудистую систему и общий прогноз пациентов.

Связь между СГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) обусловлена несколькими механизмами. Исследования показывают, что даже умеренный дефицит тиреоидных гормонов может способствовать развитию дислипидемии, артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и нарушений сердечного ритма. Кроме того, отмечено, что пациенты с СГ имеют повышенный риск сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда и инсульт, особенно при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л.

Тем не менее, вопросы диагностики, клинической значимости и необходимости лечения СГ остаются предметом научных дискуссий. Одним из ключевых аспектов является целесообразность назначения заместительной терапии левотироксином ($L-T_4$) у пациентов с СГ и сердечно-сосудистыми факторами риска. Несмотря на наличие данных о благоприятном влиянии $L-T_4$ на липидный профиль, артериальное давление и сердечную функцию, результаты крупных клинических исследований неоднозначны.

Настоящий обзор посвящен анализу влияния СГ на сердечно-сосудистую систему, обсуждению патофизиологических механизмов, связывающих эти состояния, а также оценке современных подходов к ведению пациентов с СГ в контексте сердечно-сосудистых рисков.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВЯЗИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Дислипидемия при субклиническом гипотиреозе и механизмы ее развития

Распространенность СГ среди пациентов с дислипидемией составляет примерно 11,1% [1]. СГ оказывает значительное влияние на липидный обмен, способствуя

развитию дислипидемии, которая, в свою очередь, увеличивает риск ССЗ. Изменения в липидном профиле при СГ обусловлены комплексным взаимодействием тиреоидных гормонов, ТТГ и дополнительных регуляторных факторов, влияющих на метаболизм липидов. Гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в регуляции липидного обмена, воздействуя на процессы синтеза, трансформации и клиренса холестерина. T_4 и трийодтиронин (T_3) участвуют в экспрессии печеночных рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), ускоряя их катаболизм. При СГ наблюдается снижение концентрации тиреоидных гормонов, что приводит к замедлению утилизации ЛПНП и, как следствие, к их накоплению в крови. Это изменение способствует развитию гиперхолестеринемии и прогрессированию атеросклеротических процессов [2, 3].

Помимо влияния тиреоидных гормонов, в процессах липидного обмена участвует и ТТГ. Исследования показывают, что ТТГ может модулировать липидный обмен напрямую, независимо от уровней T_4 и T_3 . Повышенные концентрации ТТГ при СГ ассоциированы с увеличением синтеза холестерина в печени и снижением экспрессии рецепторов ЛПНП, что усугубляет дислипидемию [3].

У пациентов с СГ наблюдается значительное повышение уровня гомоцистеина. Уровень гомоцистеина положительно коррелирует с уровнем инсулинорезистентности, что может способствовать атерогенезу и повышенному риску ССЗ [4, 5]. Помимо традиционных путей, в регуляции липидного обмена при гипотиреозе задействованы дополнительные биохимические факторы. В их число входят протеиновые конвертазы, ангиопоэтиноподобные белки и факторы роста фибробластов, которые могут оказывать влияние на метаболизм липидов, способствуя повышению уровня ЛПНП и триглицеридов [2, 3].

Одним из наиболее выраженных изменений при СГ является рост концентрации общего холестерина и ЛПНП, что увеличивает риск формирования атеросклеротических бляшек [4, 6]. Хотя значительного снижения липопротеинов высокой плотности при СГ не отмечается, их функциональная активность может снижаться, что нарушает процессы обратного транспорта холестерина и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [6].

Таким образом, дислипидемия при СГ обусловлена снижением уровня тиреоидных гормонов, независимым

влиянием ТТГ и воздействием дополнительных регуляторных факторов. Эти изменения в липидном профиле могут способствовать развитию атеросклероза и увеличению риска ССЗ. С учетом этого пациенты с СГ требуют тщательного мониторинга липидного обмена и индивидуального подхода к коррекции выявленных нарушений.

Артериальная гипертензия при субклиническом гипотиреозе и механизмы ее развития

СГ связан с повышенным риском развития артериальной гипертензии (АГ) и других ССЗ [7]. В одном из исследований было установлено, что 48,7% пациентов с СГ имели гипертензию [8]. Механизмов развития АГ при СГ несколько. СГ ассоциируется с ухудшением функции эндотелия, что проявляется увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии и снижением способности к дилатации, что может способствовать развитию гипертензии [9]. У пациентов с СГ наблюдаются нарушения липидного профиля, включая повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, что может способствовать развитию атеросклероза и АГ [9, 10]. Также СГ связан с повышенным риском развития метаболического синдрома, который включает в себя такие компоненты, как ожирение, гипертензия и дислипидемия [11]. Исследования показывают, что у женщин среднего возраста с СГ повышен риск развития АГ, в то время как у женщин пожилого возраста такой связи не наблюдается [12]. Следовательно, СГ способствует развитию гипертензии через механизмы, связанные с дисфункцией эндотелия, дислипидемией и метаболическим синдромом. Эти факторы увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, что подчеркивает важность мониторинга и управления состоянием у пациентов с СГ.

Эндотелиальная дисфункция при субклиническом гипотиреозе и механизмы ее развития

Исследования подтверждают связь СГ с эндотелиальной дисфункцией. Однако точная распространенность ЭД среди пациентов с СГ остается недостаточно изученной. Основные патофизиологические механизмы включают изменения в толщине стенок артерий и их жесткости, а также нарушение функции эндотелия. У пациентов с СГ наблюдается значительное увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии и жесткости артерий, что оценивается по скорости пульсовой волны [9, 13]. Эти изменения указывают на субклинический атеросклероз и повышенный риск ССЗ. СГ ассоциируется с уменьшением дилатации, индуцированной потоком, и дилатации, индуцированной глицерилтринитратом, что свидетельствует о нарушении эндотелиальной функции [9, 13]. Это может быть связано с повышенным уровнем ТТГ, который влияет на сосудистую функцию. У пациентов с СГ также наблюдаются повышенные уровни диастолического и систолического артериального давления, триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, что может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции [9]. Таким образом, СГ связан

с эндотелиальной дисфункцией через механизмы, включающие утолщение и жесткость артериальных стенок, а также нарушение эндотелиальной функции. Эти изменения могут быть обусловлены повышенным уровнем ТТГ и сопутствующими факторами, такими как гипертензия и дислипидемия.

Изменения в структуре и функции миокарда при субклиническом гипотиреозе и механизмы их развития

СГ может вызывать изменения в структуре и функции миокарда и способствовать развитию сердечной недостаточности. СГ может вызывать изменения в морфологии и функции сердечно-сосудистой системы, включая изменения формы и структуры кардиомиоцитов, а также нарушение как систолической, так и диастолической функций [14–16]. СГ может способствовать эндотелиальной дисфункции и дислипидемии, что увеличивает риск атерогенеза и ишемической болезни сердца (ИБС) [14, 17]. Исследования показывают, что СГ связан с увеличением массы левого желудочка и изменениями в текстуре миокарда, которые могут быть ранними признаками повреждения миокарда [15, 16]. У пациентов с СГ наблюдается удлинение времени изоволюмической релаксации и снижение циклического вариационного индекса, что указывает на нарушение диастолической функции [16, 18]. У пациентов с СГ наблюдаются повышенные уровни биомаркеров, указывающих на диастолическую перегрузку и некроз миокарда [19].

Факторы сердечно-сосудистого риска и субклинический гипотиреоз

СГ связан с повышенными сердечно-сосудистыми рисками, однако влияние варьируется в зависимости от возраста и других факторов риска. СГ ассоциируется с увеличением риска ИБС и атеросклероза, особенно при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л (*рис. 1*) [12, 20–22].

В отечественном исследовании [23] было выявлено, что СГ ассоциирован с ИБС, АГ и ССЗ в целом (*рис. 2*). Также была проведена оценка диапазонов уровня ТТГ, связанных с ССЗ, и установлено, что повышение ТТГ до 6,68 мМЕ/л, вероятно, не сопряжено с повышенным сердечно-сосудистым риском и не требует активного лечения.

Метаболические нарушения, такие как гиперлипидемия и артериальная гипертензия, также ассоциированы с СГ [24]. СГ может быть связан с повышенным риском сердечной недостаточности и общей смертности, особенно у лиц с высоким риском ССЗ [25–27]. У лиц младше 65 лет СГ чаще ассоциируется с повышенным риском ССЗ и смертности [20, 21]. У пожилых людей (старше 65 лет) влияние СГ на ССЗ менее выражено, и в некоторых случаях может наблюдаться даже снижение смертности [20, 28].

Терапия левотироксином и сердечно-сосудистые исходы

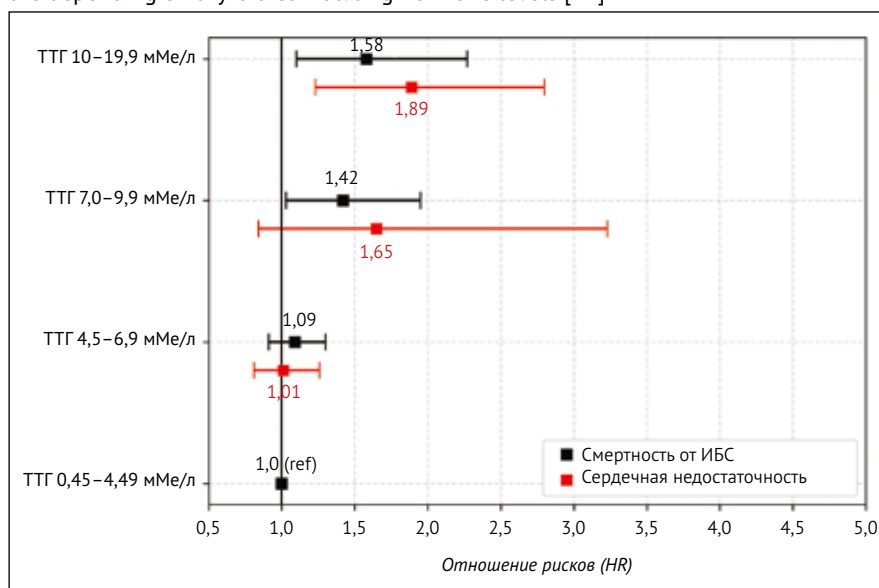
Лечение СГ левотироксином (L-T₄) и его влияние на сердечно-сосудистые исходы являются предметом активных исследований. Вопрос о том, снижает ли терапия

L-T₄ риск сердечно-сосудистых событий, остается неоднозначным. Лечение L-T₄ может незначительно снижать риск крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СГ, однако результаты могут быть обусловлены остаточным смещением факторов [29]. В некоторых исследованиях не было обнаружено значительного изменения риска сердечно-сосудистых исходов у пожилых пациентов [30, 31]. Лечение L-T₄ может быть более эффективным для снижения риска ИБС у более молодых пациентов (до 65 лет), но не оказывает значительного влияния в выборке пациентов пожилого возраста [32, 33]. L-T₄ может улучшать некоторые показатели сердечной функции, такие как сердечный выброс и фракция выброса левого желудочка, но не оказывает значительного влияния на морфологические изменения сердца [34, 35]. Международные рекомендации подчеркивают необходимость индивидуального подхода к лечению, учитывая возраст пациента, уровень ТТГ, симптомы и риск ССЗ [36].

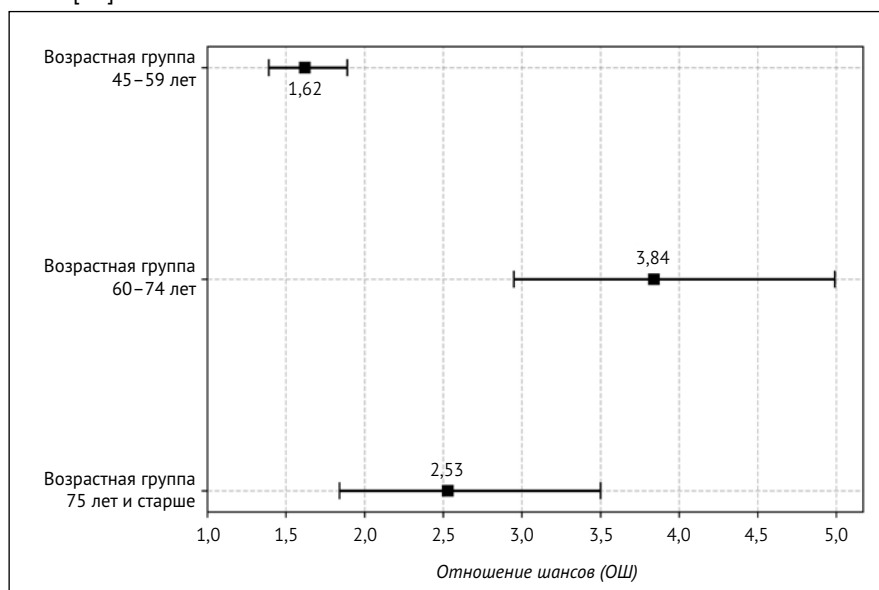
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СГ представляет собой распространенное эндокринное нарушение, которое может оказывать значительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Современные исследования подтверждают, что СГ ассоциирован с дислипидемией, АГ, эндотелиальной дисфункцией и изменениями в структуре миокарда, что увеличивает риск ССЗ. Особенно выраженное влияние наблюдается при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л, в то время как у пациентов с умеренно повышенными значениями ТТГ (до 7 мМЕ/л) риск кардиоваскулярных осложнений остается предметом научных дискуссий. Несмотря на убедительные доказательства взаимосвязи между СГ и повышенным сердечно-сосудистым риском, необходимость и целесообразность заместительной терапии L-T₄ остаются спорными. Хотя лечение L-T₄ демонстрирует положительное влияние на липидный профиль и артериальное давление, его влияние на клинические исходы, такие как частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности, остается не до конца изученным. Данные исследований свидетельствуют о том, что заместительная терапия может быть особенно полезна у молодых пациентов и при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л,

● **Рисунок 1.** Отношение рисков (HR) смертности от ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности в зависимости от уровня тиреотропного гормона [22]
● **Figure 1.** Hazard ratio (HR) for mortality from ischemic heart disease and heart failure depending on thyroid-stimulating hormone levels [22]



● **Рисунок 2.** Влияние субклинического гипотиреоза на риск сердечно-сосудистых заболеваний [23]
● **Figure 2.** Impact of subclinical hypothyroidism on the risk of cardiovascular diseases [23]



в то время как у пожилых людей эффективность терапии менее очевидна. Таким образом, ведение пациентов с СГ должно основываться на индивидуальном подходе, учитывающем возраст, уровень ТТГ, наличие симптомов и сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных стратегий диагностики и лечения СГ, направленных на снижение сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза пациентов.



Поступила / Received 20.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2025
Принята в печать / Accepted 01.04.2025

Список литературы / References

- Willard DL, Leung AM, Pearce EN. Thyroid Function Testing in Patients With Newly Diagnosed Hyperlipidemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):287. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12188>.
- Liu H, Peng D. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2022;11(2):e210002. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0002>.
- Su X, Chen X, Peng H, Song J, Wang B, Wu X. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(3):326–339. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2021.6606>.
- Волкова АР, Красильникова ЕИ, Дора СВ, Беркович ОА, Дыгун ОД. Тиреоидный статус и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014;(2):32–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sfewrx>. Volkova AR, Krasilnikova EI, Dora SV, Berkovich OA, Dygun OD. Thyroid status and severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2014;(2):32–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sfewrx>.
- Ebrahimpour A, Vaghari-Tabari M, Quijé D, Moein S, Moazezi Z. Direct correlation between serum homocysteine level and insulin resistance index in patients with subclinical hypothyroidism: Does subclinical hypothyroidism increase the risk of diabetes and cardiovascular disease together? *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(6):863–867. <https://doi.org/10.1016/J.DS.2018.05.002>.
- Hussain A, Elmahdawi AM, Elzeraidi NEH, Nouh F, Algathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Cureus.* 2019;11(11):e6173. <https://doi.org/10.7759/cureus.6173>.
- Волкова АР, Беркович ОА, Дора СВ, Дыгун ОД. Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(4):409–415. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415>. Volkova AR, Berkovich OA, Dora SV, Dygun OD. Subclinical hypothyroidism and hypertension risk in patients with coronary artery disease. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2015;21(4):409–415. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415>.
- Wang X, Wang H, Yan L, Yang L, Xue Y, Yang J, и др. The Positive Association between Subclinical Hypothyroidism and Newly-Diagnosed Hypertension Is More Explicit in Female Individuals Younger than 65. *Endocrinol Metab.* 2021;36(4):778–789. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1101>.
- Gong N, Gao C, Chen X, Fang Y, Tian L. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2019;51(11):691–702. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9564>.
- Delitala AP, Scuteri A, Maioli M, Mangatía P, Vilardi L, Erre GL. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med.* 2019;110(6):530–545. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806-19.06292-X>.
- Ding X, Zhao Y, Zhu CY, Wu LP, Wang Y, Peng ZY et al. The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: an update meta-analysis of observational studies. *Endocr J.* 2021;68(9):1043–1056. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0796>.
- Kim J, Prasitlunkum N, Randhawa S, Banerjee D. Association between Subclinical Hypothyroidism and Incident Hypertension in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(15):3318. <https://doi.org/10.3390/jcm10153318>.
- Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, Zou X. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep.* 2018;8(1):4579. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22897-3>.
- Triggiani V, Giagulli AV, De Pergola G, Licchelli B, Guastamacchia E, Iacoviello M. Mechanisms Explaining the Influence of Subclinical Hypothyroidism on the Onset and Progression of Chronic Heart Failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2016;16(1):2–7. <https://doi.org/10.2174/1871530316666151218151319>.
- Akin A, Unal E, Yildirim R, Ture M, Balik H, Haspolat YK. Left and right ventricular functions may be impaired in children diagnosed with subclinical hypothyroidism. *Sci Rep.* 2020;10(1):19711. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76327-4>.
- Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, Bertini A, Caraccio N, Valenti G et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(9):832–840. <https://doi.org/10.1067/mje.2000.106397>.
- Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):39–55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174>.
- Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1110–1115. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7291>.
- Barasch E, Gottdiener J, Buzkova P, Cappola A, Shah S, DeFilippi C et al. Association of Thyroid Dysfunction in Individuals ≥ 65 Years of Age With Subclinical Cardiac Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(10):e1847–e1856. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae001>.
- Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, Caraccio N, Monzani F. Is Subclinical Hypothyroidism a Cardiovascular Risk Factor in the Elderly? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2256–2266. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3818>.
- Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(7):541–551. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.028>.
- Gencer B, Rodondi N. Should we screen for hypothyroidism in patients with cardiovascular disease? *Eur Heart J.* 2016;37(26):2066–2068. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv694>.
- Волкова АР, Дыгун ОД, Жданова ОН, Лукичев БГ, Белякова ЛА, Середа ЕМ. Выявляемость субклинического гипотиреоза и уровня тиреотропного гормона, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных многопрофильного госпиталя Северо-Западного региона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(2):174–179. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-2-174-179>. Volkova AR, Dygun OD, Zhdanova ON, Lukichev BG, Belyakova LA, Sereda EM. Detectability of subclinical hypothyroidism and thyroid-stimulating hormone levels associated with cardiovascular diseases in patients of North-West region hospital. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(2):174–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-2-174-179>.
- Duntas L, Biondi B. New insights into subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(1):27–34. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270068>.
- Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid.* 2018;28(9):1101–1110. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0414>.
- Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1920745. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20745>.
- Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008;125(1):41–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.02.027>.
- Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):533–540. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2180>.
- Yu OHY, Filliter C, Filion KB, Platt RW, Grad R, Renoux C. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Adverse Cardiovascular Events. *Thyroid.* 2024;34(10):1214–1224. <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0227>.
- Andersen MN, Olsen AMS, Madsen JC, Kristensen SL, Faber J, Torp-Pedersen C et al. Long-term outcome in levothyroxine treated patients with subclinical hypothyroidism and concomitant heart disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4170–4177. <https://doi.org/10.1210/JC.2016-2226>.
- Zijlstra LE, Jukema JW, Westendorp RGJ, Du Puy RS, Poortvliet RKE, Kearney PM et al. Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials. *Front Endocrinol.* 2021;12:674841. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.674841>.
- Andersen MN, Olsen AMS, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Selmer C. Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0129793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129793>.
- Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SHS. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):811–817. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1159>.
- Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, Feller M, Collet TH, Delgiovane et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med.* 2020;133(7):848–856.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.01.018>.
- Wang X, Wang H, Li Q, Wang P, Xing Y, Zhang F et al. Effect of Levothyroxine Supplementation on the Cardiac Morphology and Function in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(9):2674–2683. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac417>.
- Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol.* 2020;11:591588. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591588>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Р. Волкова, Ю.Ш. Халимов

Анализ материала – А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, Б.Г. Лукичев, Е.В. Волкова

Написание текста – А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, Б.Г. Лукичев, Е.В. Волкова

Редактирование – А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Р. Волкова, Ю.Ш. Халимов

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna R. Volkova, Yuri Sh. Khalimov

Material analysis – Anna R. Volkova, Olga D. Dygun, Boris G. Lukichev, Elena V. Volkova

Text development – Anna R. Volkova, Olga D. Dygun, Boris G. Lukichev, Elena V. Volkova

Editing – Anna R. Volkova, Olga D. Dygun

Approval of the final version of the article – Anna R. Volkova, Yuri Sh. Khalimov

Информация об авторах:

Волкова Анна Ральфовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени акад. Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; volkovaa@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени акад. Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; yushkha@gmail.com

Дыгун Ольга Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени акад. Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; dod.90@mail.ru

Лукичев Борис Геннадьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой имени акад. М.Д. Тужинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; borislukichev@inbox.ru

Волкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени акад. Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; volkovaelena08@mail.ru

Information about the authors:

Anna R. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with Course of Endocrinology, Cardiology with Clinic named after Acad. G.F. Lang, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; volkovaa@mail.ru

Yurii Sh. Khalimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Endocrinologist of the Committee on Health of the Government of Saint Petersburg, Head of the Department of Faculty Therapy with Course of Endocrinology, Cardiology with Clinic named after Acad. G.F. Lang, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; yushkha@gmail.com

Olga D. Dygun, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Course of Endocrinology, Cardiology with Clinic named after Acad. G.F. Lang, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; dod.90@mail.ru

Boris G. Lukichev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with Clinic named after Acad. M.D. Tushinsky, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; borislukichev@inbox.ru

Elena V. Volkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Course of Endocrinology, Cardiology with Clinic named after Acad. G.F. Lang, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; volkovaelena08@mail.ru

Применение опросника AMS для скрининга гипогонадизма у мужчин с ревматоидным артритом

Т.С. Паневин^{1,2✉}, tarasel@list.ru, Е.Г. Зоткин¹, И.С. Дыдыкина¹, А.С. Потапова¹, С.И. Глухова¹, М.В. Черкасова¹, М.Е. Диатроптов¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

Резюме

Введение. Доля мужчин с ревматоидным артритом (РА) достигает 25%. С учетом ранее выявленной высокой частоты снижения тестостерона у мужчин с РА актуальным является вопрос клинической диагностики гипогонадизма.

Цель. Оценить эффективность опросника возрастных симптомов мужчины (Aging Males Symptoms – AMS) для диагностики гипогонадизма среди пациентов с РА.

Материалы и методы. В одномоментное сплошное исследование включено 78 мужчин с РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Пациентам выполнено определение уровня общего тестостерона. Для скрининга клинических признаков дефицита тестостерона все исследуемые мужчины заполняли опросник AMS. Был выполнен корреляционный анализ между баллами AMS с уровнем тестостерона и клинико-лабораторными показателями РА. Проведен ROC-анализ чувствительности и специфичности опросника AMS в сравнении с лабораторной диагностикой гипогонадизма.

Результаты. Андрогенодефицит по результатам проведенного анкетирования заподозрен у 70,5%. Гипогонадизм (снижение уровня тестостерона < 12,0 нмоль/л) выявлен у 33,3% пациентов. Выявлена значимая отрицательная корреляция между общим баллом опросника AMS и всеми тремя подгруппами вопросов с уровнем общего тестостерона. Отмечена умеренная корреляция между возрастом и сексуальными симптомами опросника. Индекс DAS28, число припухших суставов и уровень С-реактивного белка значимо положительно коррелировали с общим баллом по AMS, а также по его соматическому и психологическому компонентам. При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой составила 0,728 (95% ДИ 0,604–0,851; $p < 0,001$). Пороговое значение по опроснику AMS в точке cut-off составило 38,5 балла. Чувствительность и специфичность модели составили 75,0% и 69,2%. Диагностическая точность опросника составила 51,3%, предсказательная ценность положительного результата – 39,3%, предсказательная ценность отрицательного результата – 81,8%.

Выводы. Опросник AMS может быть эффективен для диагностики симптомов андрогенодефицита у мужчин с РА, однако значимый вклад на сумму баллов вносит активность РА, что увеличивает пороговое значение, при котором опросник показывает удовлетворительную чувствительность и специфичность.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тестостерон, гипогонадизм, андрогенодефицит, AMS, опросник, иммуновоспаление, репродуктивное здоровье

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме №125020301268-4 «Персонализация лечения ревматоидного артрита, направленного на поддержание стойкой ремиссии с учетом клинических и молекулярно-биологических предикторов ответа на базисную терапию».

Для цитирования: Паневин ТС, Зоткин ЕГ, Дыдыкина ИС, Потапова АС, Глухова СИ, Черкасова МВ, Диатроптов МЕ. Применение опросника AMS для скрининга гипогонадизма у мужчин с ревматоидным артритом. *Медицинский совет.* 2025;19(5):113–119. <https://doi.org/10.21518/ms2025-059>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of the AMS questionnaire to hypogonadism screening in men with rheumatoid arthritis

Taras S. Panevin^{1,2✉}, tarasel@list.ru, Evgeniy G. Zotkin¹, Irina S. Dydykina¹, Alena S. Potapova¹, Svetlana I. Glukhova¹, Mariya V. Cherkasova¹, Mikhail E. Diatroptov¹

¹ Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia

Abstract

Introduction. The proportion of men with rheumatoid arthritis (RA) reaches 25%. Given the previously identified high frequency of decreased testosterone in men with RA, the issue of clinical diagnosis of hypogonadism is relevant.

Aim. To evaluate the effectiveness of the Aging Male Symptoms (AMS) questionnaire for diagnosing hypogonadism among patients with RA.

Materials and methods. A cross-sectional continuous study included 78 men with RA who were undergoing inpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The patients underwent determination of their total testosterone levels. All men completed the AMS questionnaire to screen for clinical signs of testosterone deficiency. A correlation analysis was performed between the AMS scores with the testosterone level and clinical and laboratory parameters of RA. ROC analysis of the sensitivity and specificity of the AMS questionnaire was performed in comparison with laboratory diagnostics of hypogonadism.

Results. Based on the results of the questionnaire, androgen deficiency was suspected in 70.5%. Hypogonadism (decreased testosterone levels < 12.0 nmol/l) was detected in 33.3% of patients. A significant negative correlation was found between the total score of the AMS questionnaire and all three subgroups of questions with the level of total testosterone. A moderate correlation was noted between age and the sexual symptoms of the questionnaire. The DAS28 index, the number of swollen joints and the level of C-reactive protein significantly positively correlated with the total score of the AMS, as well as with its somatic and psychological components. When conducting the ROC analysis, the area under the ROC curve was 0.728 (95% CI 0.604–0.851; $p < 0.001$). The threshold value for the AMS questionnaire at the cut-off point was 38.5 points. The sensitivity and specificity of the model were 75.0% and 69.2%. The diagnostic accuracy of the questionnaire was 51.3%, the positive predictive value was 39.3%, and the negative predictive value was 81.8%.

Conclusion. The AMS questionnaire can be effective for diagnosing androgen deficiency symptoms in men with RA, but RA activity makes a significant contribution to the score, which increases the threshold value at which the questionnaire shows satisfactory sensitivity and specificity.

Keywords: rheumatoid arthritis, testosterone, hypogonadism, androgen deficiency, AMS, questionnaire, immunoinflammation, reproductive health

Acknowledgments. This work was performed as part of state assignment No 125020301268-4 on personalization of rheumatoid arthritis therapy intended to sustain stable remission with due account for clinical and molecular biomarkers predicting response to the backbone therapy

For citation: Panevin TS, Zotkin EG, Dydykina IS, Potapova AS, Glukhova SI, Cherkasova MV, Diatropov ME. Use of the AMS questionnaire to hypogonadism screening in men with rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(5):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-059>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным иммуновоспалительным ревматическим заболеванием (ИВРЗ), встречающимся у 0,5–1% населения и приводящим к серьезным социально-экономическим последствиям и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. В структуре заболеваемости РА преобладают женщины, вместе с тем доля мужчин вне зависимости от возраста достигает 25%. В связи с этим актуальными для изучения являются репродуктивные аспекты, связанные с возрастным дефицитом половых гормонов (андрогенодефицитом, гипогонадизмом).

Гипогонадизм у мужчин – это синдром, обусловленный низким уровнем тестостерона, который может оказывать негативное воздействие на репродуктивную систему, а также сопровождать развитие кардиометаболических нарушений, ухудшая качество жизни. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьирует от 5%, однако наличие хронических заболеваний, в первую очередь ожирения и СД, приводит к увеличению частоты до 30% [2]. Диагностика гипогонадизма основывается на клинической симптоматике, включающей сексуальные, общесоматические и психологические нарушения, а также на результатах гормонального анализа крови. Пороговым значением общего тестостерона у мужчин является $< 12,0$ нмоль/л. Для скрининга андрогенодефицита в рутинной клинической практике симптомов могут быть использованы различные опросники, в т. ч. опросник возрастных симптомов мужчины (Aging Males Symptoms – AMS) [3].

Предполагается, что наличие хронического ИВРЗ может быть фактором, увеличивающим вероятность синдрома гипогонадизма, и, наоборот, наличие некомпенсированного дефицита тестостерона увеличивает риск ИВРЗ

и способствует более тяжелому его течению [4]. В предыдущих исследованиях показана высокая частота андрогенодефицита при ИВРЗ [5]. Так, при РА она составила 24,1%, что актуализирует вопрос скрининга гипогонадизма у мужчин с ИВРЗ [6].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность опросника возрастных симптомов мужчины (Aging Males Symptoms – AMS) для диагностики гипогонадизма среди пациентов с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование 78 мужчин с достоверным диагнозом «РА» (соответствующим критериям ACR/EULAR 2010 г.), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2022 г. по сентябрь 2024 г. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе применения андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, а также прием препаратов тестостерона или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного тестостерона.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для скрининга дефицита тестостерона все исследуемые мужчины заполняли опросник возрастных симптомов мужчины (AMS), который состоит из 17 вопросов. Опросник включает вопросы, оценивающие соматические (вопросы 1–5, 9, 10), психологические (вопросы 6–8, 11, 13) и сексуальные (12, 14–17) симптомы, которые могут быть обусловлены андрогенодефицитом. Подозрение на гипогонадизм фиксировалось при наличии > 26 баллов. При наличии 27–36 баллов выраженность симптомов

оценивалась как легкая, при 37–49 – умеренная, при наборе 50 и более баллов – как выраженная.

Лабораторная диагностика гипогонадизма проводилась путем определения уровня тестостерона на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys Testosterone II Elecsys and cobas e analyzers/TESTO II (Roche Diagnostics GmbH).

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). Для изучения взаимосвязи показателей и других количественных показателей проводился корреляционный анализ по Спирмену или Пирсону в зависимости от нормальности распределения показателя. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

При изучении валидности опросника AMS для определения оптимального количества баллов (порогового значения), распознающих андрогенодефицит у пациентов с РА, использована ROC-модель. Критерием выбора порога отсечения (Cut_off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: $\text{Cut_off} = \max(\text{Se} + \text{Sp})$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов с РА составил $54,2 \pm 11,2$ года. Медиана длительности заболевания – около 5,5 года. Гипогонадизм (снижение уровня тестостерона менее 12,0 нмоль/л) выявлен у 33,3% пациентов. Большинство пациентов (75%) имели развернутую стадию заболевания, характеризовались высокой или умеренной активностью РА. Большая часть пациентов была позитивна по РФ и АЦЦП. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

Средний общий балл по опроснику AMS составил $35,9 \pm 12,4$. Легкие симптомы андрогенодефицита выявлены у 23,1%, умеренные – у 32,0%, тяжелые – у 15,4%, а в целом симптомы андрогенодефицита по результатам проведенного анкетирования выявлены у 70,5% (*табл. 2*). При проведении корреляционного анализа (*табл. 3*) выявлена значимая отрицательная корреляция между общим баллом опросника AMS и всеми тремя подгруппами вопросов с уровнем общего тестостерона. Отмечена умеренная корреляция между возрастом и сексуальными нарушениями. Положительная корреляционная ассоциация была выявлена между общим баллом по AMS, а также по его соматическому и психологическому компонентам, с индексом DAS28, числом припухших суставов и уровнем С-реактивного белка.

При проведении ROC-анализа (*рис. 1*) площадь под кривой составила 0,728 (95% ДИ 0,604–0,851; $p < 0,001$). При достижении легкой степени андрогенодефицита (27 баллов), согласно опроснику AMS, чувствительность и специфичность составили 38,5% и 84,6% соответственно. При достижении умеренно выраженного (37 баллов) – 73,1% и 69,2%,

● **Таблица 1.** Подробная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients enrolled in the study

Показатель	Среднее $\pm$ SD, Медиана [Q25; Q75], %
Возраст (лет)	$54,2 \pm 11,2$
Стаж РА (лет)	$5,5 [3,0; 10,8]$
Стадия РА	
• очень ранняя	0,0%
• ранняя	5,3%
• развернутая	75,0%
• поздняя	19,7%
DAS28 (балл)	$5,19 \pm 1,22$
Активность РА	
• ремиссия	0,0%
• низкая	6,4%
• умеренная	30,8%
• высокая	62,8%
ЧБС	$8,0 [5,0; 12,0]$
ЧПС	$5,0 [2,0; 8,8]$
Эрозивный артрит	71,8%
Рентгенологическая стадия	
• 1	6,4%
• 2	62,8%
• 3	21,8%
• 4	9,0%
Доза метотрексата (мг/нед)	$20,0 [15,0; 20,0]$
Доза метилпреднизолона (мг/сут)	$4,0 [4,0; 8,0]$
Функциональный класс	
• I	2,6%
• II	76,3%
• III	21,1%
• IV	0,0%
Сахарный диабет	5,1%
Артериальная гипертензия	47,4%
ИМТ (кг/м ²)	$28,0 \pm 4,4$
• избыток массы тела	25,6%
• ожирение 1-й степени	33,3%
• ожирение 2-й степени	9,0%
• ожирение 3-й степени	1,3%
Остеопороз	6,5%
Гемоглобин (г/л)	$140,5 [129,2; 151,0]$
СОЭ (мм/ч)	$24,5 [14,0; 59,5]$
Глюкоза (ммоль/л)	$5,3 [4,8; 5,7]$
Креатинин (мкмоль/л)	$77,0 [72,0; 87,0]$
СКФ (по CKD-EPI, мл/мин/1,73)	$101,0 [96,0; 109,0]$
Мочевая кислота (мкмоль/л)	$327,2 \pm 100,5$
С-реактивный белок (мг/л)	$9,6 [4,3; 33,9]$
Антинуклеарный фактор (титр)	$320,0 [0,0; 320,0]$
Ревматоидный фактор (ед/л)	$86,1 [10,6; 365,5]$
Серопозитивность	79,5%
АЦЦП	$92,4 [7,0; 234,3]$
АЦЦП-позитивность	74,0%
Общий холестерин (ммоль/л)	$4,7 \pm 1,1$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,6 \pm 0,5$

Примечание: РА – ревматоидный артрит, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам.

● **Таблица 2.** Характеристика частоты и симптомов андрогенодефицита

● **Table 2.** Characteristics of frequency and symptoms of androgen deficiency

Показатель	Среднее $\pm$ SD, Медиана [Q25; Q75], %
Общий тестостерон (нмоль/л)	16,4 [11,4; 19,8]
Гипогонадизм (общий тестостерон < 12,0)	33,3%
AMS (общий балл)	35,0 [26,0; 43,5]
Соматические симптомы AMS (балл)	18,0 $\pm$ 6,1
Психологические симптомы AMS (балл)	7,0 [5,0; 11,0]
Сексуальные симптомы AMS (балл)	9,0 [7,0; 13,0]
Андрогенодефицит по AMS	70,5%
Легкая тяжесть андрогенодефицита	23,1%
Умеренная тяжесть андрогенодефицита	32,0%
Тяжелый андрогенодефицит	15,4%

а при тяжелом (более 50 баллов) – 92,3% и 30,8%. Пороговое значение баллов по опроснику AMS в точке cut-off – 38,5 (рис. 2). Чувствительность и специфичность модели составили 75,0% и 69,2%. Диагностическая точность опросника составила 51,3%, предсказательная ценность положительного результата – 39,3%, предсказательная ценность отрицательного результата – 81,8%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что некомпенсированный гипогонадизм у мужчин, а также прием андрогендепривационной терапии сопровождался увеличением риска развития РА [7]. Провоспалительные цитокины (в первую очередь фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)) могут оказывать влияние на синтез тестостерона и его превращение в эстрогены за счет модуляции активности соответствующих ферментов стероидогенеза. Также показана активация путей, реализующих механизмы аутовоспаления (NF- κ B) при снижении уровня тестостерона, а применение тестостерона оказывает ингибирующий эффект на продукцию интерлейкинов-1 β , -6 и ФНО- α [8]. Кроме того, отмечена взаимосвязь дефицита тестостерона и развития абдоминального ожирения, а также нарушений липидного и углеводного обмена, наличие которых может затруднять достижение ремиссии РА [9].

Опросник возрастных симптомов у мужчин (AMS) был разработан в 1999 г. в первую очередь для оценки тяжести возможных симптомов андрогенодефицита в динамике, а также на фоне применения тестостеронзаместительной терапии [10]. AMS был разработан в значительной мере из-за отсутствия стандартизированной шкалы не только для измерения наличия возрастных симптомов, но и для оценки тяжести этих симптомов и их влияния на качество жизни. Оценка по опроснику AMS проводится по 17 вопросам, каждый из которых, в зависимости от выраженности симптома, может быть оценен

● **Таблица 3.** Корреляция основных количественных показателей с уровнем тестостерона

● **Table 3.** Correlation between primary quantitative values and testosterone levels

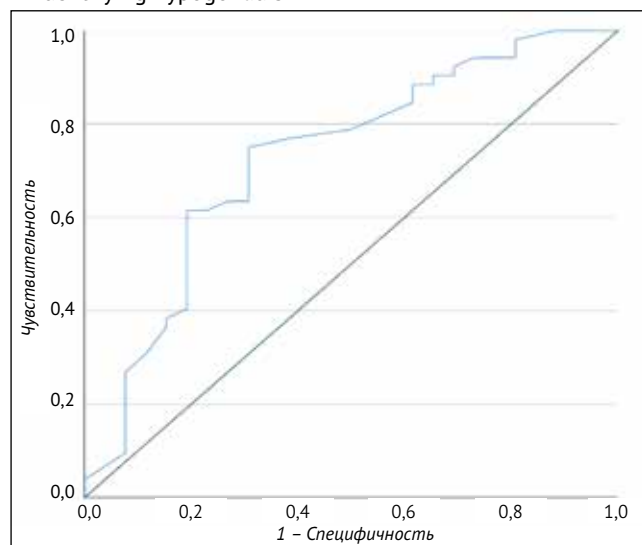
Показатель	AMS	Соматические	Психологические	Сексуальные
Тестостерон	-0,45 $p < 0,001^*$	-0,44 $p < 0,001^*$	-0,33 $p = 0,003^{**}$	-0,25 $p = 0,027^{**}$
Возраст	0,1 $p = 0,4$	0,08 $p = 0,5$	-0,18 $p = 0,1$	0,36 $p = 0,001^{**}$
Стаж РА	0,04 $p = 0,7$	-0,05 $p = 0,6$	0,07 $p = 0,5$	0,11 $p = 0,3$
Стадия РА	-0,01 $p = 0,9$	-0,05 $p = 0,7$	-0,01 $p = 0,9$	0,01 $p = 0,9$
Активность РА	0,2 $p = 0,076$	0,22 $p = 0,053$	0,14 $p = 0,25$	0,1 $p = 0,4$
Rg-стадия РА	-0,17 $p = 0,126$	-0,20 $p = 0,082$	-0,19 $p = 0,09$	-0,09 $p = 0,4$
ФН (класс)	-0,13 $p = 0,3$	-0,08 $p = 0,5$	-0,09 $p = 0,4$	-0,2 $p = 0,076$
DAS28	0,37 $p = 0,001^*$	0,39 $p < 0,001^*$	0,23 $p = 0,045^{**}$	0,18 $p = 0,12$
ЧБС	0,36 $p = 0,001^*$	0,35 $p = 0,001^*$	0,14 $p = 0,2$	0,22 $p = 0,053$
ЧПС	0,38 $p = 0,001^*$	0,42 $p < 0,001^*$	0,27 $p = 0,022^{**}$	0,13 $p = 0,3$
Метотрексат (доза)	0,03 $p = 0,8$	0,05 $p = 0,7$	0,06 $p = 0,7$	-0,09 $p = 0,6$
Метилпреднизолон (доза)	0,17 $p = 0,3$	0,24 $p = 0,2$	0,25 $p = 0,1$	0,08 $p = 0,6$
ИМТ	0,07 $p = 0,5$	0,04 $p = 0,7$	0,10 $p = 0,4$	0,04 $p = 0,7$
Гемоглобин	-0,05 $p = 0,6$	-0,09 $p = 0,4$	0,12 $p = 0,3$	-0,01 $p = 0,9$
СОЭ	0,17 $p = 0,1$	0,2 $p = 0,07$	0,07 $p = 0,6$	0,07 $p = 0,6$
СРБ	0,33 $p = 0,004^{**}$	0,35 $p = 0,002^{**}$	0,23 $p = 0,042^{**}$	0,17 $p = 0,1$
Глюкоза	0,06 $p = 0,6$	0,11 $p = 0,3$	0,04 $p = 0,7$	0,02 $p = 0,8$
СКФ (CKDEPI)	0,05 $p = 0,6$	0,05 $p = 0,6$	0,24 $p = 0,034^{**}$	-0,12 $p = 0,3$
Мочевая кислота	0,02 $p = 0,8$	0,01 $p = 0,9$	0,08 $p = 0,5$	-0,01 $p = 0,9$
Общий холестерин	-0,09 $p = 0,4$	-0,08 $p = 0,5$	-0,08 $p = 0,4$	-0,02 $p = 0,8$
Триглицериды	0,08 $p = 0,7$	0,1 $p = 0,6$	0,21 $p = 0,3$	0,05 $p = 0,8$
Титр АНФ	-0,03 $p = 0,8$	-0,05 $p = 0,8$	0,02 $p = 0,9$	-0,02 $p = 0,9$
Титр РФ	-0,09 $p = 0,5$	-0,2 $p = 0,1$	0,01 $p = 0,9$	-0,02 $p = 0,9$
Титр АЦЦП	0,04 $p = 0,8$	-0,08 $p = 0,5$	-0,01 $p = 0,9$	0,21 $p = 0,1$

*Значимая связь по Пирсону; **Значимая связь по Спирмену.

Примечание: РА – ревматоидный артрит, ФН – функциональная недостаточность, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ИМТ – индекс массы тела, СРБ – С-реактивный белок, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам.

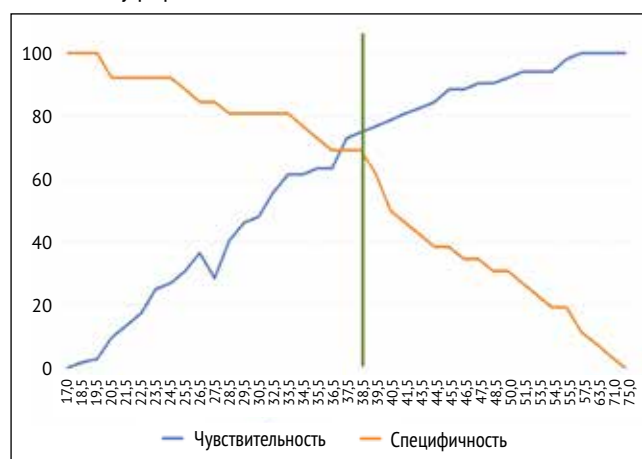
● **Рисунок 1.** ROC-модель эффективности опросника AMS в диагностике гипогонадизма

● **Figure 1.** ROC model of AMS questionnaire efficacy in identifying hypogonadism



● **Рисунок 2.** Чувствительность и специфичность опросника AMS в исследуемой выборке

● **Figure 2.** Sensitivity and specificity of the AMS questionnaire in the study population



от 1 (нет) до 5 (крайне тяжелая) баллов [11]. Чувствительность опросника AMS составляет 83–96%, а специфичность – 24–39%, что сопоставимо с другим опросником для выявления дефицита тестостерона – ADAM [11, 12]. Как и другие опросники (ADAM, МИЭФ-5), AMS переведен на различные языки и используется для скрининга симптомов гипогонадизма [13].

Было показано, что общий балл по AMS коррелирует с тяжестью симптомов, отражающих андрогенодефицит [14]. В некоторых исследованиях не удалось выявить ассоциацию с уровнем тестостерона [15], в то время как в других исследованиях показана значимая отрицательная корреляция баллов AMS со свободным, биодоступным и общим тестостероном [12, 16]. Было показано отсутствие корреляции соматического и психологического компонентов опросника с уровнем общего и свободного тестостерона, однако для вопросов, касающихся сексуальной

сферы, отмечена значимая отрицательная ассоциация с уровнем андрогенов [12, 17].

Многие симптомы, оцениваемые AMS, могут быть связаны не только с гипогонадизмом, но и с соматическими заболеваниями, а также расстройствами тревожно-депрессивного спектра, что может затруднять его использование при ИВРЗ [18, 19]. В нашем исследовании была показана ассоциация между соматической и психологической составляющими опросника и показателями, отражающими воспалительную активность РА. Большинство пациентов характеризовалось высокой или умеренной активностью РА, что могло исказить результаты AMS. Следует отметить общую эффективность опросника AMS в исследуемой выборке по результатам ROC-анализа, однако точка cut-off с наиболее высоким значением чувствительности и специфичности составила 38,5 балла, что соответствует «умеренной тяжести» гипогонадизма по опроснику AMS.

В доступной литературе удалось найти лишь одно исследование, посвященное применению опросника AMS у больных РА. В исследовании А.А. Кондрашова среди 96 пациентов с РА в возрасте 50–70 лет, по данным лабораторного обследования, у 13,6% выявлено снижение уровня общего тестостерона менее 12 нмоль/л. Использование опросника AMS среди пациентов с РА выявило «андрогенодефицит» в 87,5% случаев. При проведении корреляционного анализа между данными опросника AMS и активностью заболевания по DAS28 была выявлена умеренная прямая корреляционная связь ($r = 0,324$, $p = 0,001$). При сравнении отдельных компонентов опросника с активностью заболевания имела умеренная прямая корреляционная связь с соматическими симптомами ($r = 0,451$, $p < 0,001$) и слабая прямая корреляция с психологическими симптомами ($r = 0,213$, $p = 0,037$), в то время как связи с сексуальными симптомами, которые являются наиболее значимыми симптомами гипогонадизма, установлено не было ($p = 0,5$). Значение опросника AMS имело умеренную корреляционную связь с функциональным индексом по HAQ ($r = 0,364$, $p < 0,001$) преимущественно за счет суммы баллов, определяющих соматические симптомы, а также корреляцию с опросником SF-36¹.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что опросник AMS может быть информативен для выявления андрогенодефицита у больных РА, однако часть вопросов, входящих в него, являются симптомами, характерными для клинической картины РА. Вероятно, что для решения вопроса о необходимости лабораторного скрининга уровня тестостерона необходимо использовать более высокий балл по опроснику AMS у пациентов с РА.

Поступила / Received 29.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2025
Принята в печать / Accepted 20.02.2025

¹ Кондрашов А.А. Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клиничко-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса: автореф. дис. ... к-та мед. наук. М.: 2022. 28 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/010111013215>.

Список литературы / References

- Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Роживанов РВ, Камалов АА, Мкртумян АМ и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496–507. <https://doi.org/10.14341/omet12817>.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtyumyan AM et al. Draft of Russian clinical practice guidelines "Male hypogonadism". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):496–507. (In Russ.) <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.07.017>.
- Zheng JB, Liang QF, Li JH, Zhan SC, Yu XH, Zhao J et al. Longitudinal Trends of AMS and IIEF-5 Scores in Randomly-Selected Community Men 40 to 80 Years Old: Preliminary Results. *J Sex Med*. 2019;16(10):1567–1573. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.07.017>.
- Паневин ТС, Роживанов РВ, Насонов ЕЛ. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):429–443. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.05.202199>.
- Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(5):429–433. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.05.202199>.
- Паневин ТС, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ, Авдеева АС, Глухова СИ. Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных заболеваниях суставов: частота и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2024;96(5):486–493. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202704>.
- Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Avdeeva AS, Glukhova SI. Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases: Frequency and clinical characteristics. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(5):486–493. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202704>.
- Паневин ТС, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ, Диатроптов МЕ, Глухова СИ, Самаркина ЕЮ. Клинико-лабораторные особенности ревматоидного артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(3):98–104. <https://doi.org/10.14341/probl13373>.
- Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Diatroptov ME, Glukhova SI, Samarkina EY. Clinical and laboratory features of rheumatoid arthritis in men depending on testosterone levels. *Problemy Endokrinologii*. 2024;70(3):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13373>.
- Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, Urban RJ, Sharma G, Sheffield-Moore M et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2983–2987. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3330-x>.
- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313–3318. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031069>.
- Zarotsky V, Huang MY, Carman W, Morgentaler A, Singhal PK, Coffin D, Jones TH. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*. 2014;2(6):819–834. <https://doi.org/10.1111/andr.274>.
- Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:15. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-15>.
- Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai DM. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. 2004;46(1):80–87. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.01.009>.
- Morley JE, Perry HM, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas*. 2006;53(4):424–429. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.07.004>.
- Conway K, Heinemann LA, Giroulet C, Johannes EJ, Myon E, Taieb C, Raynaud JP. Harmonized French version of the Aging Males' Symptoms Scale. *Aging Male*. 2003;6(2):106–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12898795>.
- Rosen RC, Araujo AB, Connor MK, Elstad EA, McGraw SA, Guay AT et al. Assessing symptoms of hypogonadism by self-administered questionnaire: qualitative findings in patients and. *Aging Male*. 2009;12(2-3):77–85. <https://doi.org/10.1080/13685530903184043>.
- Kang J, Ham BK, Oh MM, Kim JJ, Moon du G. Correlation between serum total testosterone and the AMS and IIEF questionnaires in patients with erectile dysfunction with testosterone deficiency syndrome. *Korean J Urol*. 2011;52(6):416–420. <https://doi.org/10.4111/kju.2011.52.6.416>.
- Clapauch R, Braga DJ, Marinheiro LP, Buksman S, Schrank Y. Risk of late-onset hypogonadism (andropause) in Brazilian men over 50 years of age with osteoporosis: usefulness of screening questionnaires. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(9):1439–1447. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000900006>.
- Basar MM, Aydin G, Mert HC, Keles I, Caglayan O, Orkun S, Batislam E. Relationship between serum sex steroids and Aging Male Symptoms score and International Index of Erectile Function. *Urology*. 2005;66(3):597–601. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2005.03.060>.
- Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Зельтун АЕ и др. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):8–18. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000207>.
- Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zeltyn AE et al. Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: results of five-year follow-up. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(5):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000207>.
- Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318–327. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-318-327>.
- Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318–327. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-318-327>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.С. Паневин

Концепция и дизайн исследования – Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин, И.С. Дыдыкина

Написание текста – Т.С. Паневин, А.С. Потапова

Сбор и обработка материала – Т.С. Паневин, А.С. Потапова, М.Е. Диатроптов

Обзор литературы – Т.С. Паневин, М.В. Черкасова

Анализ материала – Т.С. Паневин, С.И. Глухова, М.В. Черкасова, М.Е. Диатроптов

Статистическая обработка – Т.С. Паневин, С.И. Глухова

Редактирование – Е.Г. Зоткин, И.С. Дыдыкина

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин, И.С. Дыдыкина

Contribution of authors:

Concept of the article – Taras S. Panevin

Study concept and design – Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin, Irina S. Dydykina

Text development – Taras S. Panevin, Alena S. Potapova

Collection and processing of material – Taras S. Panevin, Alena S. Potapova, Mikhail E. Diatroptov

Literature review – Taras S. Panevin, Mariya V. Cherkasova

Material analysis – Taras S. Panevin, Svetlana I. Glukhova, Mariya V. Cherkasova, Mikhail E. Diatroptov

Statistical processing – Taras S. Panevin, Svetlana I. Glukhova

Editing – Evgeniy G. Zotkin, Irina S. Dydykina

Approval of the final version of the article – Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin, Irina S. Dydykina

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; tarasel@list.ru

Зоткин Евгений Германович, д.м.н., первый заместитель директора, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; ezotkin@mail.ru

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>; dydykina_is@mail.ru

Потапова Алена Сергеевна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>; potapovamedsar@yandex.ru

Глухова Светлана Ивановна, к.ф.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; sveglukhova@yandex.ru

Черкасова Мария Владимировна, к.б.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>; maricherk@yandex.ru

Диатроптов Михаил Евгеньевич, д.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>; diatrom@inbox.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Associate Professor of Intermediate Level and Polyclinic Therapy Department with Endocrinology Course, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; tarasel@list.ru

Evgeniy G. Zotkin, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; ezotkin@mail.ru

Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>; dydykina_is@mail.ru

Alena S. Potapova, Junior Researcher, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>; potapovamedsar@yandex.ru

Svetlana I. Glukhova, Cand. Sci. (Phys-Math.), Senior Researcher, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; sveglukhova@yandex.ru

Mariya V. Cherkasova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>; maricherk@yandex.ru

Mikhail E. Diatropov, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>; diatrom@inbox.ru

Антропометрические показатели как маркеры саркопении

О.В. Добровольская , <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>, olgavdobr@mail.ru

М.В. Козырева, <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>, doginya@yandex.ru

Н.В. Демин, <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>, deminick@rambler.ru

Н.В. Торопцова, <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>, torop@irramn.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Введение. Редкое выявление саркопении (СП) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) связано с низкой информативностью имеющихся скрининговых методов, тестов оценки мышечной силы и ограниченной доступностью методов инструментального определения состава тела. Поэтому требуется разработка доступных методов скрининга СП с хорошей чувствительностью и специфичностью.

Цель. Установить чувствительность и специфичность измерения окружности плеча и голени как методов оценки мышечной массы в сравнении с данными, полученными с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual X-ray absorptiometry, DXA) для скрининга СП у женщин с РА.

Материалы и методы. Обследована 201 женщина (средний возраст $59,3 \pm 9,0$ года) с подтвержденным диагнозом РА. Всем пациенткам проведено стандартное клиническое обследование, а также измерены окружности плеча, голени, выполнен анализ состава тела с помощью DXA. Чувствительность и специфичность антропометрических показателей для скрининга СП определены с использованием ROC-анализа.

Результаты. С помощью DXA определен аппендикулярный мышечный индекс (АМИ). АМИ $< 5,5 \text{ кг/м}^2$ выявлен у 37 (18,4%) пациенток. Окружности плеча и голени прямо коррелировали с АМИ ($r = 0,56$ и $r = 0,52$ соответственно, $p < 0,001$). Окружности плеча $\leq 26,0$ см и голени $\leq 33,8$ см обладали оптимальным соотношением чувствительности и специфичности для скрининга низкой мышечной массы (67,6 и 84,2% соответственно – для окружности плеча; 73,0 и 76,2% соответственно – для окружности голени). Площадь под кривой для окружности плеча составила 0,822 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,762–0,873, $p < 0,001$); для окружности голени – 0,789 (95% ДИ 0,762–0,844, $p < 0,001$). Одновременное использование обоих показателей обеспечило чувствительность 62,2% и специфичность 90,2%.

Выводы. У больных РА для скрининга СП можно использовать показатели окружности плеча или голени с сопоставимой диагностической значимостью. Использование двух измерений одновременно не улучшило диагностическую точность скрининга СП. Необходима дальнейшая оценка легкодоступных методик для скрининга СП.

Ключевые слова: антропометрия, окружность плеча, окружность голени, саркопения, состав тела, чувствительность, специфичность, ревматоидный артрит

Для цитирования: Добровольская ОВ, Козырева МВ, Демин НВ, Торопцова НВ. Антропометрические показатели как маркеры саркопении. *Медицинский совет.* 2025;19(5):120–125. <https://doi.org/10.21518/ms2025-149>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anthropometric parameters as marker of sarcopenia

Olga V. Dobrovolskaya , <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>, olgavdobr@mail.ru

Maria V. Kozyreva, <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>, doginya@yandex.ru

Nikolay V. Demin, <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>, deminick@rambler.ru

Natalia V. Toroptsova, <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>, torop@irramn.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. The rare detection of sarcopenia (SP) in patients with rheumatoid arthritis (RA) is associated with the low informative value of available screening methods and muscle strength assessing, and limited availability of instrumental body composition determination. Therefore, it is necessary to develop affordable screening methods for SP with good sensitivity and specificity.

Aim. To establish the sensitivity and specificity of mid-upper arm circumference (MUAC) and calf circumference (CC) measurements as methods for assessing muscle mass in comparison with data obtained using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for detection of SP in women with RA.

Materials and methods. 201 women (mean age 59.3 ± 9.0 years) with confirmed RA were examined by a standard clinical examination, as well as measurement of MUAC and CC. Body composition analysis using DXA was done. The sensitivity and specificity of anthropometric indicators for SP screening were determined using ROC-analysis.

Results. The appendicular muscle index (AMI) was determined using DXA. AMI $< 5.5 \text{ kg/m}^2$ was detected in 37 (18.4%) patients. MUAC and CC had a direct correlation with AMI ($r = 0.56$ and $r = 0.52$, respectively, $p < 0.001$). MUAC ≤ 26.0 cm and CC ≤ 33.8 cm were determined, which had the optimal ratio of sensitivity and specificity for low muscle mass screening (67.6% and 84.2%, respectively, for MUAC; 73.0% and 76.2%, respectively, for CC). The area under the curve (AUC) for the MUAC was 0.822 (95% confidence interval (CI) 0.762–0.873, $p < 0.001$), and for the CC – 0.789 (95% CI 0.762–0.844, $p < 0.001$). Simultaneous use of the both indicators had a sensitivity of 62.2% and a specificity of 90.2%.

Conclusions. In patients with RA, MUAC or CC had comparable diagnostic significance and can be used for SP screening. Simultaneous use of two measurements did not improve the diagnostic value. Further evaluation of available screening methods is needed.

Keywords: anthropometry, mid-upper arm circumference, calf circumference, sarcopenia, body composition, sensitivity, specificity, rheumatoid arthritis

For citation: Dobrovolskaya OV, Kozyreva MV, Demin NV, Toropectsova NV. Anthropometric parameters as marker of sarcopenia. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):120–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-149>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Саркопения (СП), характеризующаяся прогрессирующей потерей мышечной силы и массы, становится все более важной проблемой не только в гериатрии, где рассматриваются вопросы первичной (возрастной) СП, но и в других клинических дисциплинах, где внимание уделяется вторичной СП, развивающейся вследствие различных хронических заболеваний. И если возрастание роли первичной СП в первую очередь связано с общим глобальным старением населения и увеличением ее распространенности, то значение вторичной СП определяется ее негативным влиянием на течение, риск госпитализации и исходы основных заболеваний. Распространенность первичной СП составляет, по данным различных авторов, 10–40% [1, 2]. Распространенность и частота СП при ревматических заболеваниях (РЗ) также варьирует в широких пределах, что связано и с этническими особенностями, и со спецификой различных исследований, в том числе с методом диагностики СП. Например, по результатам, представленным А.О. Сорокиной и соавт., частота СП, диагностированной с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual X-ray absorptiometry, DXA), у пациентов с РЗ (средний возраст 60 лет) составила: у больных с системной склеродермией – 34,8%, с ревматоидным артритом (РА) – 29,8%, с остеоартритом – 1,8% [3].

В патогенезе СП могут играть роль интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 β . Активность провоспалительных цитокинов повышается при многих РЗ, способствуя развитию вторичной СП [4], выявление которой представляет определенные затруднения, т. к. алгоритм диагностики СП, предложенный Европейской рабочей группой по изучению СП у пожилых людей 2-го созыва (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2), у пациентов, имеющих суставной синдром, обладает низкой чувствительностью и/или специфичностью из-за боли и ограничения объема движений. Так, в исследовании, проведенном в Научно-исследовательском институте ревматологии (НИИР) имени В.А. Насоновой, диагностическая точность скринингового опросника Sarcopenia Fast (SARC-F) составила 39%, динамометрии кистей и теста «Встать со стула», используемых для оценки мышечной силы, – 48 и 28% соответственно [5]. Следовательно, приобретает большое значение количественное определение мышечной массы. В реальной клинической практике с этой целью возможно использование биоимпедансного анализа (БИА) и DXA. При проведении исследования состава тела с помощью DXA, в отличие от БИА, наблюдается более высокая воспроизводимость результатов, т. к. точность БИА связана с состоянием самого пациента, факторами внешней среды, техническими характеристиками

и математическими алгоритмами, используемыми в аппаратуре для биоимпедансметрии. В то же время DXA лишена этих недостатков, она обеспечивает быструю и независимую количественную оценку мышечной массы при низкой лучевой нагрузке во время проведения исследований на современных денситометрах [6, 7]. Однако DXA не может быть выполнена всем пациентам с РЗ, поэтому актуален вопрос о легко и быстро выполняемом скрининговом методе оценки мышечной массы, обладающем достаточной чувствительностью и специфичностью.

В настоящее время нет единого мнения по поводу использования простых антропометрических показателей для скрининговой оценки мышечной массы. Например, эксперты EWGSOP2 указали, что антропометрические измерения могут использоваться только при невозможности выполнения инструментальной оценки мышечной массы [8]. С другой стороны, в рекомендациях Азиатской рабочей группы по саркопении (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) измерение окружности голени рассматривается как метод для выявления СП в реальной клинической практике [9]. Положительный эффект дополнения скринингового опросника SARC-F показателем окружности голени (SARC-CalF) может уменьшаться из-за отеков или ожирения [10]. Наряду с окружностью голени изучается возможность использования окружности плеча, что может быть полезно вследствие более редкой подверженности руки изменениям при отечном синдроме. F.-J. Hu et al. показали возможность использования окружности плеча как суррогатного маркера аппендикулярного мышечного индекса (АМИ) для диагностики СП у пожилых людей [11].

Целью нашего исследования было установить чувствительность и специфичность измерения окружности плеча и голени как методов оценки мышечной массы в сравнении с данными, полученными с помощью DXA, для выявления СП у женщин с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены женщины 40–75 лет с РА, подтвержденным на основании критериев ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) (2010), и подписавшие информированное согласие. Не включали пациентов, которым невозможно было провести исследование композиционного состава тела вследствие наличия эндопротезов и вертебральных металлоконструкций. Также «критериями не включения» являлись прочие РЗ, миопатии различного генеза, эндокринопатии и онкологические заболевания. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой, выполнено в рамках фундаментальной научной темы РК 125020501433-4.

Измерение окружности плеча и голени проводили в положении стоя со свободно опущенными руками с помощью неэластичной сантиметровой ленты с шагом 0,1 см. Лента размещалась вокруг середины плеча или в области визуального максимального объема голени без сдавления подлежащих тканей и свободно перемещалась по длине конечности для определения окружности наибольшего размера. Значение окружности плеча и голени находили как среднее арифметическое значений для двух верхних или нижних конечностей.

Количественно мышечную массу определяли при сканировании по программе «Все тело» с использованием аппарата DXA Lunar Prodigy (GE, США). Определяли аппендикулярную мышечную массу (АММ), представляющую собой сумму массы мышц конечностей, с последующим расчетом АМИ (АМИ = АММ (кг) / рост (м)²). Низкая мышечная масса определялась при АМИ < 5,5 кг/м². Оценивали общую жировую массу (ОЖМ), выраженную в %. Денситометрическим критерием ожирения являлся показатель ОЖМ ≥ 35%.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 64 (version 12, StatSoft Inc., США) и MedCalc® (version 23.1.3, MedCalc Software Ltd, Бельгия). Количественные непрерывные данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm CO$) или медиана и межквартильный размах (Me [Q25; Q75]) в зависимости от соответствия закону нормального распределения. Дискретные величины представлены в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Для оценки ассоциации между антропометрическими показателями и АМИ определены коэффициенты корреляции по Спирмену. Выполнено построение характеристических кривых (ROC-анализ) для определения чувствительности и специфичности показателей окружности плеча и голени по отношению к мышечной массе, определенной методом DXA. Рассчитана площадь под кривой (Area under the ROC curve (AUC)) и доверительный интервал (95% ДИ). Значение, соответствующее индексу Youden (J), принималось за оптимальную точку отсечения для скрининга низкой мышечной массы [12]. Статистическая значимость полагалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследована 201 пациентка, средний возраст 59 лет. Ожирение по индексу массы тела (ИМТ) выявлено у 23,9%, а по денситометрии – у 72,1% женщин. 86,1% пациенток находились в постменопаузальном периоде. Медиана длительности РА составила 8 лет. 89,6% обследованных лиц получали базисную противовоспалительную терапию, более половины участниц исследования (51,7%) принимали пероральные глюкокортикоиды. АМИ < 5,5 кг/м² отмечен у 18,7% пациенток (табл. 1).

Выявлены положительные корреляции между АМИ и окружностями плеча и голени, которые составили 0,56 и 0,52 соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях) (рис. 1, табл. 2). Анализ, выполненный в подгруппах <65 лет и ≥65 лет, показал, что корреляция между величиной АМИ и окружностью плеча у женщин моложе 65 лет

была более выражена, чем у лиц в старшей возрастной подгруппе (0,61 и 0,43 соответственно), но различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Коэффициенты корреляции АМИ и окружности голени у пациенток моложе 65 лет и лиц 65 лет и старше составили 0,53 и 0,47 ($p > 0,05$) соответственно (табл. 2).

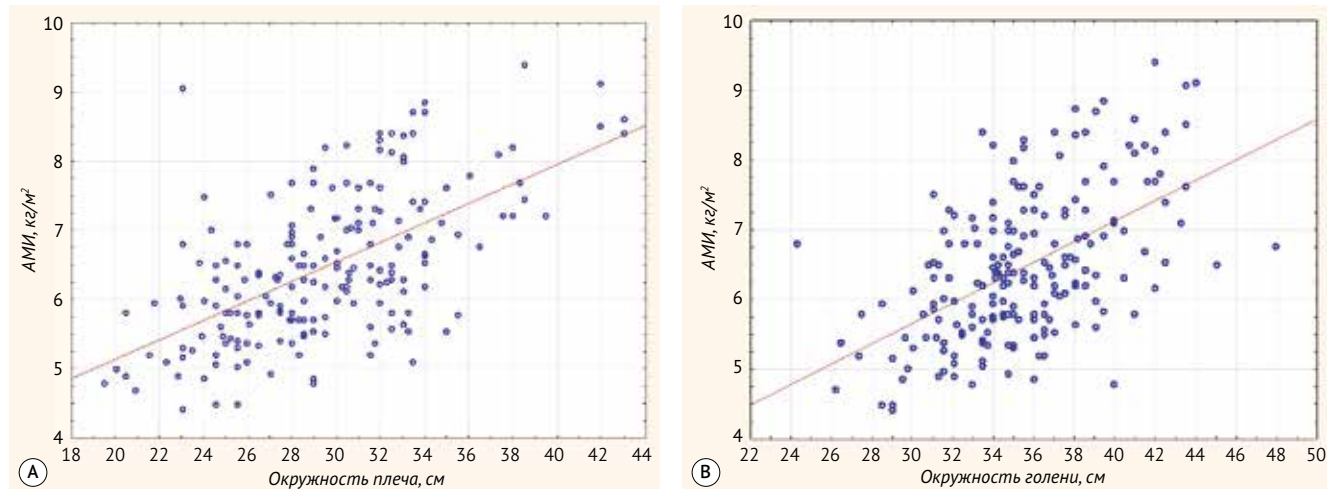
Также корреляционный анализ выполнен в подгруппах в зависимости от наличия ожирения по денситометрическому критерию (табл. 2). Оказалось, что корреляция между АМИ и окружностью плеча у женщин без ожирения была значимо больше, чем у пациенток с ожирением ($r = 0,75$ и $r = 0,52$ соответственно, $p = 0,015$). Различия в корреляции АМИ с окружностью голени в зависимости от наличия ожирения не установлено ($p > 0,05$).

● **Таблица 1.** Антропометрические, клинические и инструментальные показатели женщин с ревматоидным артритом
● **Table 1.** Anthropometric, clinical and instrumental characteristics of women with rheumatoid arthritis

Параметр	N = 201
Возраст, лет, $M \pm CO$	59,3 ± 9,0
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	26,4 [23,2; 29,8]
ИМТ < 18 кг/м ² , n (%)	5 (2,5)
18 ≤ ИМТ < 25 кг/м ² , n (%)	76 (37,8)
25 ≤ ИМТ < 30 кг/м ² , n (%)	72 (35,8)
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	48 (23,9)
Пременопауза, n (%)	28 (13,9)
Постменопауза, n (%)	173 (86,1)
Длительность постменопаузы, лет, Me [Q25; Q75]	12,5 [6,0; 18,0]
Падения в предшествующем году, n (%)	53 (26,4)
Количество падений, Me [Q25; Q75]	2 [1; 3]
Переломы, не связанные с травмой, в анамнезе, n (%)	55 (27,4)
Длительность РА, лет, Me [Q25; Q75]	8,0 [4,0; 14,0]
РФ+, n (%)	165 (82,1)
АЦЦП+, n (%)	151 (79,9)
(исследование АЦЦП выполнено у 189 человек)	
СОЭ, мм/ч, Me [Q25; Q75]	22 [13; 42]
СРБ, мг/л, Me [Q25; Q75]	5,8 [1,4; 17,7]
DAS28, балл, $M \pm CO$	5,06 ± 1,17
Терапия, n (%)	
БПВП и/или ГИБП	180 (89,6)
ГК	104 (51,7)
Окружность плеча, см, $M \pm CO$	
• справа	29,4 ± 4,3
• слева	29,3 ± 4,6
• средняя	29,4 ± 4,5
Окружность голени, см, $M \pm CO$	
• справа	35,4 ± 3,9
• слева	35,4 ± 3,9
• средняя	35,4 ± 3,9
АММ, кг, Me [Q25; Q75]	16,6 [14,8; 18,4]
АМИ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	6,3 [5,7; 7,1]
АМИ < 5,5 кг/м ² , n (%)	37 (18,4)
ОЖМ, %, $M \pm CO$	39,5 ± 6,4
ОЖМ > 35%, n (%)	145 (72,1)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAS28 – Disease Activity Score 28; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды; АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; ОЖМ – общая жировая масса.

● **Рисунок 1.** Ассоциация аппендикулярного мышечного индекса и окружности плеча (А) и голени (В)
 ● **Figure 1.** Association between the appendicular muscle mass index (AMMI) and arm (A) and calf (B) circumference



● **Таблица 2.** Корреляционный анализ антропометрических показателей и аппендикулярного мышечного индекса

● **Table 2.** Correlation analysis of anthropometric measures and AMMI

Характеристики	Плечо		Голень	
	r	p	r	p
Все пациенты	0,56	<0,001	0,52	<0,001
<65 лет	0,61	<0,001	0,53	<0,001
≥65 лет	0,43	0,001	0,47	<0,001
ОЖМ < 35%	0,75	<0,001	0,52	<0,001
ОЖМ ≥ 35%	0,52	<0,001	0,51	<0,001

Примечание. ОЖМ – общая жировая масса.

ROC-кривые, характеризующие возможности скрининга низкой мышечной массы по антропометрическим показателям, представлены на рис. 2.

Прогностическая значимость окружности плеча и окружности голени была хорошей: AUC = 0,822 (95% ДИ 0,762–0,873) и AUC = 0,789 (95% ДИ 0,762–0,844) соответственно. Разница между площадями под ROC-кривыми была незначительной и составила 0,028 (95% ДИ -0,047–0,103, $p > 0,05$) (рис. 3).

Показатели окружности плеча и голени, соответствующие индексу Joden, составили ≤26 см (чувствительность – 67,6%, специфичность – 84,2%) и ≤33,8 см (чувствительность – 73,0%, специфичность – 76,2%) соответственно.

При одновременном использовании показателей окружности плеча и голени для скрининга СП чувствительность и специфичность выявления низкой мышечной массы составили 62,2 и 90,2% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

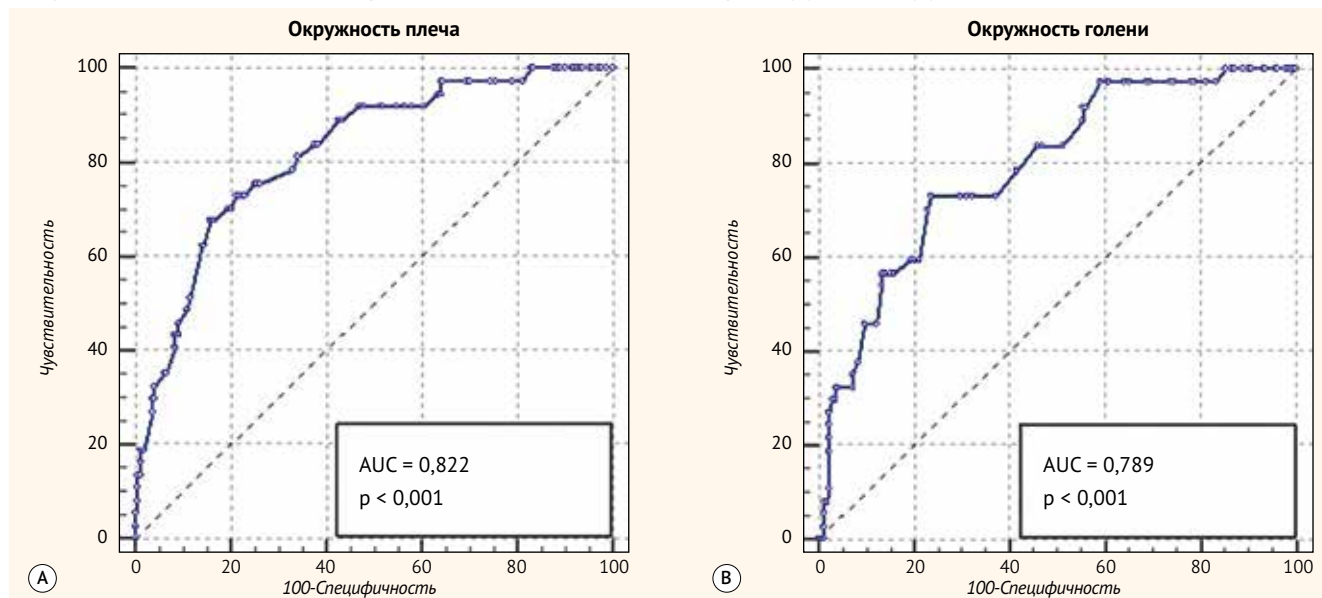
Определение антропометрических показателей является простой в исполнении и не требующей сложного дорогостоящего оборудования методикой, потенциально полезной для оценки мышечной массы. Чаще для скрининга СП используется окружность голени. Однако диагностическая способность этого показателя как предиктора низкой мышечной массы широко варьирует, по данным различных

исследований. Например, Y. Rolland et al. определили чувствительность (44,3%) и специфичность (91,4%) выявления СП для окружности голени ≤31 см [13]; соответствующие показатели, представленные P.O. Ukegbu et al., составили 100,0 и 93,3% при граничном значении окружности голени 30 см [14]. Авторы сделали противоположные выводы о возможности скрининга СП по этому антропометрическому показателю. По нашим данным, при указанных показателях окружности голени чувствительность и специфичность составили 32,4 и 92,7% и 29,7 и 97,0% соответственно. Оптимальным соотношением чувствительности и специфичности (73,0 и 76,2%) в обследованной нами когорте пациентов обладал показатель ≤33,8 см. Скрининговый метод должен обладать достаточной чувствительностью, однако, по данным проведенного ROC-анализа, увеличение чувствительности до 89,2% сопровождалось снижением специфичности до 44,5% при значении окружности голени ≤36 см, что не является приемлемым, т. к. более половины пациентов без СП потенциально будут направлены на инструментальное определение мышечной массы.

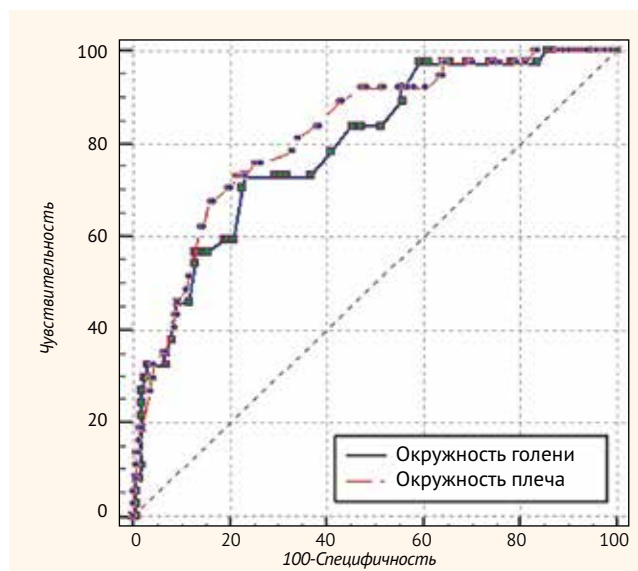
Мы провели дополнительный анализ взаимосвязи между окружностью голени и АМИ в зависимости от возраста и наличия ожирения по данным денситометрии. При сравнении коэффициентов корреляции в подгруппах <65 лет ($r = 0,53$) и ≥65 лет ($r = 0,47$) не установлено значимых различий. Также не выявлено различий в зависимости от наличия ожирения ($p > 0,05$). Наши данные соотносятся с результатами, показанными при субанализе базы данных NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006), в котором корреляция между АМИ и окружностью голени не зависела от возраста обследованных лиц [15]. Данные, аналогичные нашим, были представлены R. Kawakami et al., в исследовании которых ассоциация АМИ и окружности голени была сопоставимой в разных возрастных группах и не зависела от ОЖМ, измеренной с помощью DXA [16].

Окружность плеча часто используется как простой маркер мальнутриции в первичном звене медико-санитарной помощи. Данный показатель меньше зависит от задержки жидкости, в отличие от окружности голени [17]. Поэтому применение окружности плеча в качестве маркера низкой

- **Рисунок 2.** ROC-кривая скрининга низкой мышечной массы по величине окружности плеча (A) и голени (B)
 ● **Figure 2.** ROC curves for screening low muscle mass defined by using arm (A) and calf (B) circumference



- **Рисунок 3.** Сравнение окружности голени и плеча как маркера низкой мышечной массы
 ● **Figure 3.** Comparison of calf and arm circumference as a marker of low muscle mass



мышечной массы может быть более предпочтительным. В нашем исследовании AUC для окружности плеча и голени значимо не различалась (рис. 3) и для обоих антропометрических показателей находилась в диапазоне хорошей диагностической точности, при этом чувствительность показателя окружности плеча была меньше, а специфичность – выше, чем для окружности голени. В аналогичной по методике работе F.-J. Hu et al. [11], которые обследовали популяционную выборку лиц старше 50 лет, корреляция окружности плеча с АМИ у женщин была более сильной ($r = 0,70$), чувствительность и специфичность при окружности $\leq 27,5$ см были 82,4 и 74,1% соответственно, однако AUC (0,86) незначительно превышала AUC, полученную в нашем исследовании и достигавшую 0,822. В работе

бразильских авторов отмечена более высокая чувствительность и специфичность окружности плеча ≤ 27 см для выявления СП у пожилых людей (100 и 77% соответственно), однако в данном исследовании мышечная масса рассчитывалась с помощью уравнения антропометрического прогнозирования, а не оценивалась общепринятыми инструментальными методами [18].

При субанализе в зависимости от возраста и ожирения более высокая корреляция между АМИ и окружностью плеча была установлена в подгруппе женщин, не имевших ожирения по данным DXA. Однако ROC-анализ не выявил значимой разницы в диагностической точности по выявлению СП у этих пациенток. Совместное использование двух антропометрических показателей не увеличило диагностическую точность выявления СП (чувствительность – 62,2%, специфичность – 90,2%). В то же время сингапурские исследователи показали, что добавление показателя окружности плеча к скринингу с использованием анкеты SARC-F и измерением окружности голени обеспечивало лучшую диагностическую точность для выявления СП, особенно в группе лиц с ожирением [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное исследование показало сопоставимую диагностическую значимость измерения окружностей плеча и голени как простых и доступных методик для скрининга низкой мышечной массы у женщин с РА в российской популяции. Использование двух измерений одновременно не улучшило диагностическую точность выявления СП. Необходимо продолжение поиска простых диагностических методов с целью увеличения чувствительности скрининга при высоких значениях специфичности. MC

Поступила / Received 05.03.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2025
 Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Список литературы / References

- Weng SE, Huang YW, Tseng YC, Peng HR, Lai HY, Akishita M et al. The Evolving Landscape of Sarcopenia in Asia: A Systematic review and meta-analysis following the 2019 Asian working group for sarcopenia (AWGS) diagnostic criteria. *Arch Gerontol Geriatr*. 2025;128:105596. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105596>.
- Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, Celis-Morales C. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86–99. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12783>.
- Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487–494. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-487-494>.
Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487–494. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-487-494>.
- Díaz BB, González DA, Gannar F, Pérez MCR, de León AC. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2018;203:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.09.002>.
- Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Ефремова АО, Никитинская ОА. Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):678–682. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-678-682>.
Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Efremova AO, Nikitinskaya OA. Diagnostic value of the SARC-F questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):678–682. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-678-682>.
- Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(5):310–314. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000360>.
- Kendler DL, Borges JL, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):496–507. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.020>.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat J, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300–307.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>.
- Lim WS, Lim JP, Chew J, Tan AWK. Letter to the Editor: Influence of Obesity on Diagnostic Accuracy and Optimal Cutoffs for Sarcopenia Screening in Non-Frail Older Adults: A Comparison of SARC-F versus SARC-CalF. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(8):914–916. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1393-5>.
- Hu FJ, Liu H, Liu XL, Jia SL, Hou LS, Xia X, Dong BR. Mid-Upper Arm Circumference as an Alternative Screening Instrument to Appendicular Skeletal Muscle Mass Index for Diagnosing Sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1095–1104. <https://doi.org/10.2147/CIA.S311081>.
- Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32–35. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3).
- Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashemi F, Reynish W, Rivière D et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1120–1124. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51362.x>.
- Ukegbu PO, Kruger HS, Meyer JD, Nienaber-Rousseau C, Botha-Ravaye C, Moss SJ, Kruger MI. The association between calf circumference and appendicular skeletal muscle mass index of black urban women in Tlokweng City. *J Endocrinol Metab Diabetes S Afr*. 2018;23(3):86–90. <https://doi.org/10.1080/16089677.2018.1518825>.
- Santos LP, Gonzalez MC, Orlandi SP, Bielemann RM, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. New Prediction Equations to Estimate Appendicular Skeletal Muscle Mass Using Calf Circumference: Results From NHANES 1999–2006. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(8):998–1007. <https://doi.org/10.1002/jpen.1605>.
- Kawakami R, Miyachi M, Sawada SS, Torii S, Midorikawa T, Tanisawa K et al. Cut-offs for calf circumference as a screening tool for low muscle mass: WASEDA'S Health Study. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(10):943–950. <https://doi.org/10.1111/ggi.14025>.
- Akın S, Mucuk S, Öztürk A, Mazicioğlu M, Göçer Ş, Arguvanlı S, Şafak ED. Muscle function-dependent sarcopenia and cut-off values of possible predictors in community-dwelling Turkish elderly: calf circumference, midarm muscle circumference and walking speed. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(10):1087–1090. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.42>.
- Esteves CL, Ohara DG, Matos AP, Ferreira VTK, Iosimuta NCR, Pegorari MS. Anthropometric indicators as a discriminator of sarcopenia in community-dwelling older adults of the Amazon region: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):518. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01923-y>.
- Lee ST, Lim JP, Tan CN, Yeo A, Chew J, Lim WS. SARC-F and modified versions using arm and calf circumference: Diagnostic performance for sarcopenia screening and the impact of obesity. *Geriatr Gerontol Int*. 2024;24(Suppl. 1):182–188. <https://doi.org/10.1111/ggi.14758>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская
 Концепция и дизайн исследования – Н.В. Торопцова
 Написание текста – О.В. Добровольская
 Сбор и обработка материала – О.В. Добровольская, М.В. Козырева, Н.В. Демин
 Обзор литературы – О.В. Добровольская
 Анализ материала – О.В. Добровольская
 Редактирование – Н.В. Торопцова
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Добровольская, М.В. Козырева, Н.В. Демин, Н.В. Торопцова

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya
 Study concept and design – Natalia V. Toroptsova
 Text development – Olga V. Dobrovolskaya
 Collection and processing of material – Olga V. Dobrovolskaya, Maria V. Kozyreva, Nikolay V. Demin
 Literature review – Olga V. Dobrovolskaya
 Material analysis – Olga V. Dobrovolskaya
 Editing – Natalia V. Toroptsova
 Approval of the final version of the article – Olga V. Dobrovolskaya, Maria V. Kozyreva, Nikolay V. Demin, Natalia V. Toroptsova

Информация об авторах:

Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; olgavdobr@mail.ru
Козырева Мария Витальевна, младший научный сотрудник лаборатории остеопороза, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; doginya@yandex.ru
Демин Николай Викторович, младший научный сотрудник лаборатории остеопороза, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; deminick@rambler.ru
Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; torop@irramn.ru

Information about the authors:

Olga V. Dobrovolskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Osteoporosis Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; olgavdobr@mail.ru
Maria V. Kozyreva, Junior Researcher of the Osteoporosis Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; doginya@yandex.ru
Nikolay V. Demin, Junior Researcher of the Osteoporosis Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; deminick@rambler.ru
Natalia V. Toroptsova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Osteoporosis Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; torop@irramn.ru

Клинико-анамнестические особенности женщин с генитальным эндометриозом в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия

Т.А. Пономарева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>, rybaarbusova@icloud.com

О.Б. Алтухова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>, altuhova_o@bsu.edu.ru

И.В. Пономаренко¹, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Ю.В. Колесников^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0003-8999-627X>, kolesnikov_yu@bsu.edu.ru

М.И. Чурносков¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

² Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

Резюме

Введение. Генитальный эндометриоз входит в тройку лидеров среди гинекологических заболеваний и имеет высокую социальную значимость. По данным различных авторов, от 30 до 50% пациенток с эндометриозом страдают бесплодием. На сегодняшний день имеется множество теорий, описывающих возникновение эндометриоз-ассоциированного бесплодия, однако не существует прямых доказательств возникновения бесплодия вследствие эндометриоза.

Цель. Провести детальный анализ медико-биологических и клинико-анамнестических особенностей пациенток с генитальным эндометриозом в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия.

Материалы и методы. В данном исследовании участвовали 395 пациенток с генитальным эндометриозом (132 женщины с генитальным эндометриозом и сопутствующим бесплодием, 263 – с генитальным эндометриозом без бесплодия). Диагноз генитального эндометриоза установлен по результатам проведенного морфологического исследования после проведенного оперативного лечения.

Результаты. Установлено, что среди женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием преобладали пациентки раннего репродуктивного возраста (от 20 до 35 лет, 56,06%) с дефицитом массы тела. Для данной группы характерны более частая встречаемость острых тазовых болей (в 1,9 раза), предменструального синдрома (в 1,8 раза), запоров (в 1,3 раза), более раннее начало половой жизни (от 14 до 18 лет), чаще зарегистрировано проведение единственного аборта, выявлен более ранний возраст проведения искусственных абортов – от 20 до 30 лет, чаще регистрировались заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП) (в 2,7 раза), чем в группе без бесплодия. Оперативные вмешательства на яичниках в группе индивидуумов с генитальным эндометриозом и бесплодием встречались чаще в 3,2 раза, внематочные беременности – в 4 раза.

Выводы. Проведенное исследование позволило выявить значительные отличия медико-биологических и клинико-анамнестических характеристик пациенток с генитальным эндометриозом и сопутствующим бесплодием и без бесплодия, которые следует учитывать при клиническом ведении пациентов.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, факторы риска, бесплодие, клиническая картина, анамнез

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №5-25-00034.

Для цитирования: Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, Колесников ЮВ, Чурносков МИ. Клинико-анамнестические особенности женщин с генитальным эндометриозом в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия.

Медицинский совет. 2025;19(5):126–135. <https://doi.org/10.21518/ms2025-139>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and anamnestic features of women with genital endometriosis depending on the presence or absence of infertility

Tatiana A. Ponomareva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>, rybaarbusova@icloud.com

Oksana B. Altukhova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>, altuhova_o@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Yuri V. Kolesnikov^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0003-8999-627X>, kolesnikov_yu@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

¹ Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia

² St Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia

Abstract

Introduction. Genital endometriosis makes the “top three” gynecologic disorders and is of high social significance. According to various authors, from 30 to 50% of patients with endometriosis suffer from infertility. As of today, there are many theories describing the occurrence of endometriosis-associated infertility, however, there is no direct evidence of infertility due to endometriosis.

Aim. To carry out a detailed analysis of the medical-biological and clinical-anamnestic features of patients with genital endometriosis depending on the presence or absence of infertility.

Materials and methods. This study included 395 patients with genital endometriosis (132 women with genital endometriosis and concomitant infertility, 263 – with genital endometriosis without infertility). The diagnosis of genital endometriosis was established based on the results of morphological examination after surgical treatment.

Results. It was found that among women with genital endometriosis and infertility the patients of early reproductive age (from 20 to 35 years old, 56.06%) with body weight deficiency prevailed. This group was characterized by a higher incidence of acute pelvic pain (1.9 times), premenstrual syndrome (1.8 times), constipation (1.3 times), earlier sexual debut (14 to 18 years). A single abortion was more often recorded; an earlier age of artificially performed abortions – from 20 to 30 years, was revealed; sexually transmitted diseases (STDs) were registered more often (2.7 times) than in the group without infertility. Surgical interventions on ovaries in the group of individuals with genital endometriosis and infertility were 3.2 times more frequent, ectopic pregnancies – 4 times more frequent.

Conclusion. The conducted study allowed revealing significant differences in the biomedical and clinical-anamnestic characteristics of patients with genital endometriosis and concomitant infertility and without infertility, which should be taken into account in the clinical management of patients.

Keywords: genital endometriosis, risk factors, infertility, clinical picture, anamnesis

Acknowledgments. The study was supported by grant No. 5-25-00034 from the Russian Science Foundation.

For citation: Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, Kolesnikov YuV, Churnosov MI. Clinical and anamnestic features of women with genital endometriosis depending on the presence or absence of infertility. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(5):126–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-139>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Генитальный эндометриоз входит в тройку лидеров среди гинекологических заболеваний [1]. Данное заболевание имеет высокую медико-социальную значимость ввиду тяжести клинических проявлений и рецидивирующего течения [2]. Наиболее важными клиническими симптомами эндометриоза являются нарушения менструального цикла, аномальные маточные кровотечения, хроническая тазовая боль, связанная с менструальным циклом, бесплодие [3]. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие встречается у 30–50% пациенток с генитальным эндометриозом, а риск развития бесплодия у женщин с эндометриозом повышен в 4 раза [4]. Описано множество теорий, объясняющих его возникновение [5]. К ним относят: нарушение рецептивности эндометрия и его функциональную неполноценность при эндометриозе; снижение овариального резерва ввиду поражения ткани яичников эндометриозом; нарушение транспортной функции маточных труб в результате прорастания в их просвет эндометриозных гетеротопий или формирования спаечного процесса в малом тазу и др. [6]. Однако не существует прямых доказательств возникновения бесплодия вследствие эндометриоза [7]. Данные заболевания рассматриваются как параллельно возникающие, и конечные механизмы их этиопатогенеза до конца не ясны [7].

Известно, что ввиду гетерогенности клинических проявлений эндометриоза средняя задержка постановки диагноза эндометриоза составляет от 6 до 8 лет [8]. Часто бесплодие может являться единственным клиническим проявлением эндометриоза [9]. Поэтому прогнозирование, ранняя диагностика и изучение клинико-анамнестических особенностей генитального эндометриоза имеют решающее значение с точки зрения оценки фертильности женщин.

Цель исследования – провести детальный анализ медико-биологических и клинико-анамнестических особенностей пациенток с генитальным эндометриозом и сопутствующим бесплодием и без данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании участвовали 395 пациенток с генитальным эндометриозом (132 женщины с генитальным эндометриозом и сопутствующим бесплодием, 263 – с генитальным эндометриозом без бесплодия). Диагноз генитального эндометриоза установлен по результатам проведенного морфологического исследования после проведенного оперативного лечения. Перед включением в исследование пациентки подписывали информированное согласие на обработку персональных данных и их использование в научных целях. Специально разработанная анкета включала информацию о медико-биологических характеристиках, жалобах, менструальной, репродуктивной функциях обследуемых пациенток, а также сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваниях. Формирование исследуемых выборок проведено на базе перинатального центра ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (г. Белгород).

В ходе проведенного исследования был выполнен сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик исследуемых групп больных. Статистический анализ проводился с помощью программ Statistica и Microsoft Excel. Оценка статистической значимости выявленных различий между анализируемыми группами для количественных признаков проводилась с помощью U-критерия Манна – Уитни и критерия Краскела – Уоллиса, качественных параметров – по таблицам сопряженности 2 x 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для детального анализа пациентки с генитальным эндометриозом были разделены на две группы: женщины с генитальным эндометриозом и сопутствующим бесплодием (группа 1) – 132 пациентки (33,42%) и генитальным эндометриозом без бесплодия (группа 2) – 263 женщины (66,58%). Средний возраст пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием (34,07 года) оказался на 8,7 года меньше, чем у женщин второй группы (42,77 года, $p < 0,00001$) (табл. 1). Среди женщин с эндометриозом и бесплодием доля пациенток от 20 до 35 лет оказалась выше (56,06% – в 1-й группе и 18,63% – во 2-й группе), чем в группе женщин без бесплодия, где основную часть составили индивидуумы в возрасте более 35 лет (80,61%, $p < 0,00001$). Среди женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием чаще встречались жительницы городской местности (76,52%) в отличие от пациенток без бесплодия, среди которых данный показатель составил 60,46% ($p < 0,010$). У четверти женщин с генитальным эндометриозом как с бесплодием, так и без бесплодия регистрировалсяотягощенный семейный анамнез по эндометриозу и лейомиоме матки. Наличие эндометриоза в анамнезе у матерей встречалось в 6,6 раза чаще в 1-й группе пациенток, чем у женщин 2-й группы ($p = 0,010$).

При изучении распределения индивидуумов, в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), в данных группах выявлено, что дефицит массы тела встречался значительно более часто у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием (в 3,7 раза) в сравнении с группой женщин без бесплодия ($p = 0,002$). Напротив, избыточная масса тела более чем в 1,5 раза чаще встречалась у индивидуумов без бесплодия (68,06%, $p = 0,002$).

Анализ жалоб пациенток показал, что тазовые боли и дизурические расстройства в обеих исследуемых группах отмечались с приблизительно равной частотой. Для пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием характерно наличие острых тазовых болей, которые регистрировались в 2 раза чаще, чем в группе женщин без бесплодия ($p = 0,010$). Постоянные, ноющие, тазовые боли отмечены в 2,1 раза чаще во 2-й группе пациенток ($p = 0,010$). При сравнении выделенных групп выявлено, что предменструальный синдром чаще встречался у женщин 1-й группы – 34,09%, по сравнению с индивидуумами 2-й группы – 19,01% ($p = 0,010$). Также пациентки с генитальным эндометриозом и бесплодием в 1,3 раза чаще предъявляли жалобы на запоры ($p = 0,010$).

Анализ характера нарушений менструального цикла не выявил достоверных отличий в исследуемых группах (табл. 2). При исследовании репродуктивной функции у инфертильных пациенток в 55,3% случаев зарегистрировано более раннее начало половой жизни (от 14 до 18 лет). В группе индивидуумов с генитальным эндометриозом без бесплодия 70,72% женщин начали половую жизнь в возрасте от 19 до 24 лет ($p < 0,00001$). В группе пациенток с генитальным эндометриозом и сопутствующим бесплодием выявлено меньшее количество беременностей (в 3,3 раза, $p < 0,00001$), родов (в 4,8 раза, $p < 0,00001$) и искусственных абортов (в 4,1 раза, $p < 0,00001$), чем во 2-й группе.

При анализе количества проведенных абортов выявлено, что среди пациенток с бесплодием наибольшая доля приходится на женщин с единственным искусственным аборт в анамнезе (63,16%), в отличие от 2-й группы, где данный показатель составил 25,14% ($p < 0,00001$), в т. ч. и у пациенток с ранним началом половой жизни, где данный показатель составляет 72,73% и 5,08% в 1-й и 2-й группах

● **Таблица 1.** Медико-биологические характеристики больных генитальным эндометриозом в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия

● **Table 1.** Medical and biological characteristics of patients with genital endometriosis depending on the presence or absence of infertility

Показатели	Пациентки с бесплодием, n = 132, X ± SD/% (n) (группа 1)	Пациентки без бесплодия, n = 263, X ± SD/% (n) (группа 2)	p, сравнение групп
Возраст, лет	34,07 ± 6,55	42,77 ± 8,77	<0,00001
Распределение пациенток по возрасту: • менее 20 лет • 20–30 лет • 30–35 лет • более 35 лет	0 (0) 27,27 (36) 28,79 (38) 43,94 (58)	0,76 (2) 7,98 (21) 10,65 (28) 80,61 (212)	<0,00001
Рост, м	1,65 ± 0,06	1,65 ± 0,06	0,885
Вес, кг	56,75 ± 13,91	75,65 ± 13,66	<0,00001
ИМТ, кг/м ²	24,33 ± 4,68	27,88 ± 5,28	<0,00001
Распределение индивидуумов по ИМТ, % (n) • дефицит • нормальная • избыточная масса тела	8,33 (11) 51,52 (68) 40,15 (53)	2,28 (6) 29,66 (78) 68,06 (179)	0,002

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

● **Таблица 2.** Клинико-анамнестические характеристики больных генитальным эндометриозом в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия

● **Table 2.** Clinical characteristics of patients with and without infertility among patients with genital endometriosis

Показатели	Пациентки с бесплодием, n = 132, X ± SD/%(n) (группа 1)	Пациентки без бесплодия, n = 263, X ± SD/%(n) (группа 2)	p, сравнение групп
Клинические проявления			
Тазовые боли	65,18 (88)	60,76(158)	0,900
Характер тазовой боли:			
• острая	51,11 (69)	26,53 (69)	0,010
• схваткообразная	0	3,07 (8)	-
• ноющие, постоянные	14,07 (19)	31,15 (81)	0,010
Предменструальный синдром	33,33 (45)	20,76 (5)	0,010
Дизурические расстройства	8,14 (11)	9,61 (25)	0,900
Запоры	1,48 (20)	1,15 (3)	0,010
Менархе и менструальный цикл			
Возраст менархе, лет	13,17 ± 1,20	13,4 ± 1,43	0,170
Длительность менструального цикла (МЦ), дни	27,61 ± 2,19	27,73 ± 2,33	0,504
Распределение индивидуумов в зависимости от длительности МЦ, % (n)			
• пройоменорея (<21 дня)	0	2,67 (7)	0,764
• нормальная (21–35 дней)	97,73 (129)	96,19 (253)	
• опсоменорея (>35 дней)	2,27 (3)	1,14 (3)	
Длительность менструаций, дни	4,94 ± 1,28	5,2 ± 1,65	0,256
Распределение индивидуумов в зависимости от длительности менструации, % (n)			
• норма (3–6 дней)	84,84 (112)	80,60 (212)	0,381
• олигоменорея (<3 дней)	1,52 (2)	0	
• полименорея (>7 дней)	13,64 (18)	19,40 (51)	
Распределение индивидуумов в зависимости от характера менструации, % (n)			
• гипоменорея (<80 мл)	3,03 (4)	1,52 (4)	0,262
• умеренная (80–100 мл)	55,30 (73)	52,47 (138)	
• меноррагия (>100 мл)	41,67 (55)	46,01 (121)	
Показатели реализации репродуктивной функции			
Распределение индивидуумов по возрасту начала половой жизни, % (n)			
• до 14 лет	0	0	<0,00001
• 14–18 лет	55,30 (73)	26,62 (70)	
• 19–24 года	41,67 (55)	70,72 (186)	
• 25–30 лет	3,03 (4)	1,52 (4)	
• более 31 года	0	0	
• нет	0	1,14 (3)	
Доля женщин с ранним началом половой жизни, имевших в анамнезе артифициальные аборты, % (n)	16,67 (22)	85,5 (59)	0,900
включая:			
• 1 аборт	72,73 (16)	5,08 (3)	<0,00001
• 2 аборта	13,65 (3)	18,64 (11)	
• 3 аборта	9,08 (2)	18,64 (11)	
• 4 аборта и более	4,54 (1)	57,64 (34)	
Возраст первой беременности, лет	22,11 ± 4,42	21,01 ± 2,33	0,447
Количество беременностей	1,03 ± 1,31	3,41 ± 2,33	<0,00001
Количество родов	0,3 ± 0,56	1,45 ± 0,89	<0,00001
Количество артифициальных абортов	0,41 ± 0,81	1,7 ± 1,74	<0,00001
Количество самопроизвольных абортов	0,15 ± 0,54	0,01 ± 0,63	0,272
Доля женщин, имевших в анамнезе самопроизвольные аборты, % (n)	34,09 (45)	70,72 (186)	0,010

● **Таблица 2 (окончание).** Клинико-анамнестические характеристики больных генитальным эндометриозом в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия

● **Table 2 (ending).** Clinical characteristics of patients with and without infertility among patients with genital endometriosis

Показатели	Пациентки с бесплодием, n = 132, X ± SD/%(n) (группа 1)	Пациентки без бесплодия, n = 263, X ± SD/%(n) (группа 2)	p, сравнение групп
Доля женщин, имевших в анамнезе искусственные аборты, % (n)	28,78 (38)	66,54 (175)	0,010
включая:			<0,00001
• 1 аборт	63,16 (24)	25,14 (44)	
• 2 аборта	23,68 (9)	39,44 (69)	
• 3 аборта	10,53 (4)	17,71 (31)	
• 4 аборта и более	2,63 (1)	17,71 (31)	
Доля женщин, имевших в анамнезе искусственные аборты в зависимости от возраста, % (n):			
• менее 20 лет	0 (0)	0 (0)	-
• 20–30 лет	13,16 (5)	1,14 (2)	0,010
• 30–35 лет	21,05 (8)	9,14 (16)	0,050
• более 35 лет	65,79 (25)	89,72 (157)	0,010
Распределение индивидуумов по наличию или отсутствию беременности в анамнезе, % (n)			0,010
• да	50,76 (67)	84,03 (221)	
• нет	49,24 (65)	15,97 (44)	
Распределение женщин по количеству родов в анамнезе, % (n)			<0,00001
• 1 роды	15,90 (21)	29,28 (77)	
• 2 и более	16,67 (22)	50,19 (132)	
• отсутствие родов в анамнезе	67,43 (89)	20,53 (54)	
Доля женщин, имевших в анамнезе аборты и самопроизвольные выкидыши, % (n)	34,09 (45)	70,72 (186)	0,010
Доля женщин, имевших в анамнезе внематочную беременность, % (n)	7,57 (10)	1,90 (5)	0,010
Наличие заболеваний, % (n)			
Со стороны матери:			
• лейомиома матки	24,24 (32)	25,85 (68)	0,900
• эндометриоз	7,58 (10)	1,14 (3)	0,010
Перенесенные и сопутствующие гинекологические заболевания, % (n)			
Аденомиоз	99,24 (131)	96,58 (254)	0,900
Лейомиома матки	37,88 (50)	59,69 (157)	0,010
Заболевания, передающиеся половым путем	46,21 (61)	14,44 (38)	0,010
Доброкачественные заболевания шейки матки	31,06 (41)	28,89 (76)	0,900
Хронический сальпингоофорит	31,06 (41)	30,79 (81)	0,900
Хронический эндометрит	9,84 (13)	9,12 (24)	0,900
Аномальные маточные кровотечения	3,03 (4)	5,7 (15)	0,900
Сопутствующие экстрагенитальные заболевания, % (n)			
Сердечно-сосудистые	15,15 (20)	43,35 (114)	0,010
Эндокринные	12,12 (16)	12,55 (33)	0,900
Иммунной системы	0,76 (1)	1,14 (3)	0,900
Нервной системы	1,52 (2)	5,32 (14)	0,100
Пищеварительной системы	17,42 (23)	27,75 (73)	0,025
Мочевыделительной системы	5,30 (7)	12,93 (34)	0,025
Дыхательной системы	2,27 (3)	-	-
Системные заболевания	-	0,76 (2)	-

соответственно. Проведенные искусственные аборты в возрасте 20–30 лет составили 13,16% в 1-й группе женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием и 1,14% – у индивидуумов без данного заболевания, где основная их часть была проведена в возрасте более 35 лет ($p = 0,010$).

ЗППП в группе пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием регистрировались в 2,7 раза чаще, чем у женщин без бесплодия ($p = 0,010$). Среди гинекологических заболеваний отмечается повышенная встречаемость лейомиомы матки (в 1,57 раза) у индивидуумов 2-й группы. Проведенный анализ сопутствующих экстрагенитальных заболеваний показал, что у женщин 2-й группы чаще встречаются заболевания сердечно-сосудистой (в 2,8 раза, $p = 0,010$), пищеварительной (в 1,6 раза, $p = 0,025$) и мочевыделительной (в 2,4 раза, $p = 0,025$) систем, по сравнению с женщинами 1-й группы.

Обращает на себя внимание высокое количество проведенных оперативных вмешательств на яичниках (цистэктомия – 25,00%, резекция яичников – 17,42%, аднексэктомия – 6,82%) у индивидуумов с генитальным эндометриозом и сопутствующим бесплодием (в 3,2 раза выше, чем в группе пациенток с генитальным эндометриозом без данного заболевания, $p = 0,010$) (табл. 3). Количество внематочных беременностей было более высоким у пациенток с бесплодием (7,57%) в сравнении с женщинами без бесплодия (1,9%, $p = 0,010$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ возрастных характеристик исследуемых групп показал, что наибольшая встречаемость генитального эндометриоза с сопутствующим бесплодием наблюдается в раннем репродуктивном возрасте (от 20 до 35 лет) – 56,06%. Согласно литературным данным, первые признаки эндометриоза появляются в подростковом возрасте [1]. По сведениям Международной

● **Таблица 3.** Проведенное оперативное лечение в группах больных генитальным эндометриозом в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия

● **Table 3.** Conducted surgical treatment in a group of patients with genital endometriosis

Показатели	Пациентки с бесплодием, (n = 132), % (n)	Пациентки без бесплодия, (n = 263), % (n)	p
Консервативная миомэктомия	6,82 (9)	5,32 (14)	0,900
Гистерорезектоскопия, РДВ	1,52 (2)	0,38 (1)	0,010
Гистероскопия, РДВ	49,24 (65)	50,95 (134)	0,900
Цистэктомия	25,00 (33)	9,51 (25)	0,010
Резекция яичников	17,42 (23)	5,32 (14)	0,010
Аднексэктомия	6,82 (9)	0,76 (2)	0,010
Доля индивидуумов с операциями на яичниках в анамнезе, % (n)	49,24 (65)	15,59 (41)	0,010

ассоциации эндометриоза (World Endometriosis Society, WES), манифестация эндометриоза происходит в возрасте до 15 лет – у 21% больных, от 15 до 19 лет – у 17%, старше 20 лет – в 50% случаев. Эндометриоз называют «упущенным» заболеванием, т.к. с момента появления первых симптомов заболевания и постановки окончательного диагноза в среднем проходит 7–8 лет [10, 11]. Полученные нами данные совпадают с литературными материалами, описывающими раннее развитие эндометриоза как один из его характерных признаков.

В нашем исследовании установлено, что дефицит массы тела встречался более часто у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием – в 8,83% случаев (в 3,7 раза чаще в сравнении с группой женщин без бесплодия). Известно, что низкий ИМТ относится к факторам риска развития эндометриоза [12]. Так, в результате мета-анализа, проведенного в 2017 г. Liu Y. et al., установлено снижение риска развития эндометриоза ($OR = 0,67$) при увеличении ИМТ на каждые 5 кг/м², что говорит о снижении риска развития эндометриоза у женщин с высоким ИМТ [13]. Известно, что при нарушении жирового обмена (НЖО) отмечаются значительные задержки менструации, в 2–5 раз чаще встречаются различные нарушения менструального цикла, в т.ч. аменорея, которая возникает в 29% случаев [12]. Задержки менструации и высокое число ановуляторных циклов ведут в последующем к снижению вероятности ретроградной менструации, которая является одним из вероятных патогенетических механизмов развития эндометриоза [13, 14]. Однако существуют работы, которые опровергают связь ИМТ с риском развития эндометриоза [15]. Следует отметить, что характерные для женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием молодой возраст, ранняя манифестация заболевания и дефицит массы тела, установленные в нашем исследовании, относятся к типичным характеристикам пациенток с генитальным эндометриозом [16]. Тогда как более поздняя манифестация заболевания, высокий ИМТ, преобладание избыточной массы тела, установленные нами для женщин с генитальным эндометриозом без бесплодия, не являются характерными признаками «классического» эндометриоза. Данные показатели в большей степени характерны для лейомиомы матки [17] (фактически у 60% пациенток этой группы была выявлена лейомиома матки) и могут указывать на то, что эндометриоз у этих женщин с лейомиомой матки является сопутствующим заболеванием (без выраженных «классических» признаков эндометриоза), и основными характеристиками этих пациенток являются признаки, характерные для миомы матки (повышенный ИМТ, поздняя манифестация и др.).

Согласно литературным данным, наиболее распространенными жалобами при эндометриозе являются хроническая тазовая боль, бесплодие, диспареуния и дисменорея [11]. Проведенное нами исследование показало, что у пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием чаще отмечались острые тазовые боли (в 2 раза), предменструальный синдром (в 1,8 раза), запоры (в 1,3 раза), чем в группе женщин без бесплодия. По литературным данным, на сегодняшний день этиопатогенетические

механизмы предменструального синдрома остаются до конца неизученными [18]. Согласно гормональной теории, развитие предменструального синдрома обусловлено нарушением соотношения эстрогенов и прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла [18]. Избыток эстрогенов и недостаток прогестерона способны вызывать такие симптомы, как повышенная утомляемость, адинамия, головная боль, снижение диуреза [19]. Поэтому повышенная встречаемость предменструального синдрома у пациенток с генитальным эндометриозом возникает из-за гиперэстрогении, сопровождающей возникновение и распространение эндометриoidных очагов [20, 21]. Патогенетические механизмы эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома до настоящего времени до конца не изучены [22]. Происхождение боли, как правило, связывают со спаечным процессом в малом тазу, аллогенным воздействием медиаторов воспаления или поражением структуры нервов [23]. Таким образом, согласно полученным нами данным, пациентки с бесплодием имеют более выраженную, специфическую клиническую картину в отличие от женщин с эндометриозом без бесплодия, для которых характерны постоянные, ноющие боли.

В нашем исследовании установлено, что в группе индивидуумов с генитальным эндометриозом и бесплодием доля пациенток с ранним началом половой жизни и единственным проведенным абортom составляет 72,73%, единственный аборт в данной группе регистрировался чаще в 14 раз, чем в группе женщин без бесплодия. Согласно литературным данным, проведение искусственного аборта является причиной многих осложнений, которые оказывают негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины [24]. При этом хирургический аборт относится к наиболее травмирующим методам прерывания беременности. Известно, что в гистологическом анализе удаленных абортивных тканей могут обнаруживаться фрагменты мышечной оболочки стенки матки, а также тканей переходной зоны (базальной зоны, области во внутреннем слое миометрия) [25]. Отсроченные последствия искусственного прерывания беременности (формирование спаек в маточной области, патологические изменения гормонального фона и др.) способны оказывать значительное влияние на репродуктивный потенциал женщины [24]. Так, аборт способен привести к анатомическим изменениям в структуре гениталий, что является причиной привычного невынашивания беременности или патологического прикрепления плодного яйца при последующей беременности [26]. Согласно данным литературы, формирование очагов аденомиоза происходит за счет внедрения клеток эндометрия в переходную зону. Травматизация переходной зоны при проведении лечебных и диагностических манипуляций, в т. ч. хирургического прерывания беременности, способна привести к нарушению границы между эндометрием и миометрием [27]. Поэтому многие авторы к факторам риска развития генитального эндометриоза относят любые внутриматочные вмешательства [24–27]. Таким образом, согласно полученных нами данным, проведение единственного искусственного аборта, раннее начало половой жизни (характерны для женщин с эндометриозом

и бесплодием) способны привести к повышенному риску «раннего» возникновения эндометриоза с последующей «ускоренной» потерей репродуктивной функции.

В нашем исследовании раннее начало половой жизни чаще регистрировалось у инфертильных пациенток (от 14 до 18 лет) в сравнении с группой без данного заболевания, в которой 70,72% женщин начали половую жизнь в возрасте от 19 до 24 лет. Проведенный нами анализ показал значительное увеличение процента женщин с ЗППП (в 2,7 раза чаще, чем у женщин без бесплодия) в группе пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием. Широко известно пагубное влияние заболеваний, передаваемых половым путем, на женскую репродуктивную систему [28]. Кроме того, согласно исследованию, проведенному в 2023 г. J. Perez-Fernandez et al., раннее начало половой жизни относится к одному из факторов риска ЗППП и не зависит от количества половых партнеров [29]. Вышеописанные факторы способны привести к повышению вероятности развития бесплодия, с чем связано увеличение количества пациенток с ранним возрастом начала половой жизни и наличием ЗППП в группе женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием.

В проведенном нами анализе выявлено высокое количество проведенных оперативных вмешательств на яичниках у индивидуумов с генитальным эндометриозом и сопутствующим бесплодием (в 3,2 раза выше, чем в группе пациенток с генитальным эндометриозом без данного заболевания). В настоящее время широко обсуждается влияние хирургического удаления эндометриoidных кист яичников на последующую фертильность женщины [30]. Положительная роль оперативного лечения оспаривается многими авторами, которые описывают негативное влияние проведенной цистэктомии на овариальный резерв [31]. Так, в проведенном L. Muzii et al. исследовании, при сравнении гистологических препаратов капсул эндометриом и других доброкачественных образований яичников выявлена функционально неизменная ткань яичника в 54% и 6% случаев соответственно [32]. Данные исследований, посвященных изучению уровня антимюллерова гормона (АМГ), показывают его снижение у женщин с двусторонними эндометриoidными кистами яичников, что подтверждает негативное влияние эндометриом на овариальный резерв [33]. Таким образом, согласно данным проведенного нами исследования, высокая частота оперативных вмешательств на яичниках у индивидуумов с генитальным эндометриозом и бесплодием подтверждает возможное снижение овариального резерва после хирургического лечения в данной группе пациенток.

Полученные нами данные свидетельствуют о повышенном количестве внематочных беременностей у пациенток с бесплодием (7,57%) в сравнении с женщинами без бесплодия (1,9%). До настоящего времени внематочная беременность остается одной из причин бесплодия. Повышенный риск внематочной беременности при эндометриозе связывают с нарушением транспортной функции маточных труб в результате прорастания в их просвет эндометриoidных гетеротопий [34]. Кроме того, перенесенная эктопическая беременность способна спровоцировать развитие

спачного процесса в малом тазу, у 10–15% пациенток – развитие повторной внематочной беременности [34].

Проведенный анализ позволил установить, что у индивидуумов с генитальным эндометриозом без сопутствующего бесплодия вдвое чаще встречалась избыточная масса тела (68,06%). Следует отметить, что женщины с генитальным эндометриозом без бесплодия имели типичный клинический портрет пациентки с пролиферативными заболеваниями органов малого таза: поздний репродуктивный возраст, наличие ожирения, высокую частоту проведенных искусственных абортов, в т. ч. и их большее количество. По данным различных авторов, существует взаимосвязь между избыточной массой тела и пролиферативными заболеваниями органов малого таза [35–37]. Проведенные исследования позволили установить значительное повышение риска развития пролиферативных заболеваний гениталий у пациенток с НЖО [35]. Обменные расстройства при ожирении способны вовлекать в патологический процесс эндокринную систему [36]. В зависимости от вида ожирения отмечаются различные изменения гормональных показателей. Так, для женщин с абдоминальным ожирением (по мужскому типу) характерна гиперандрогения, ожирение по женскому типу характеризуется повышенной выработкой эстрогенов [37]. Для жировой ткани характерны накопление и метаболизм стероидных гормонов с обратимым превращением андрогенов друг в друга и необратимым – в эстрогены [36]. Кроме того, при избыточной массе тела, особенно при абдоминальном ожирении, развивается инсулинорезистентность, которая провоцирует другие гормональные изменения [38]. Так, в развитие гормонального дисбаланса вносит вклад нарушение печеночного синтеза глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), вызванное повышением концентрации циркулирующего инсулина в плазме крови. Снижение концентраций ГСПГ, ответственного за биологическую активность стероидных гормонов, приводит к увеличению фракций свободных эстрогенов [37]. Таким образом, формируется состояние гиперэстрогении, которая в настоящее время рассматривается как ведущий фактор риска развития пролиферативных заболеваний матки [35].

В ходе проведенного анализа нами выявлено, что у пациенток с генитальным эндометриозом без сопутствующего бесплодия отмечено большее количество беременностей (в 3,3 раза), родов (в 4,8 раза), искусственных абортов (в 4,1 раза), чем в группе пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием.

Эндометриоз относится к заболеваниям с высокой степенью коморбидности [39]. По данным различных авторов, выявлена взаимосвязь между возникновением эндометриоза и миомой матки, раком эндометрия, мигрени, депрессии, бронхиальной астмы, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [40]. В ходе проведенного нами исследования выявлена повышенная встречаемость лейомиомы матки (чаще в 1,5 раза) и болезней ЖКТ (чаще в 1,6 раза) в группе пациенток с генитальным эндометриозом без бесплодия. Высокая частота миомы матки, вероятно, связана с более высоким средним возрастом пациенток данной группы, наличием у них ожирения, высоким количеством проведенных

искусственных абортов. Согласно литературным данным, частота встречаемости эндометриоза совместно с миомой матки составляет от 22 до 86% случаев [41]. Данные заболевания имеют близкие или одинаковые патогенетические механизмы, эмбриональное происхождение, которые указывают на общность молекулярно-генетических механизмов, определяющих их развитие [42, 43].

По данным различных авторов, до 85% пациенток с эндометриозом сообщают о симптомах болезней желудочно-кишечного тракта [44]. Проведенное E. Adewuy et al. в 2021 г. исследование, направленное на изучение связи эндометриоза и депрессии, выявило значительную генетическую корреляцию между эндометриозом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) ($r_c = 0,24$), а также эндометриозом и гастритом ($r_c = 0,18$) [45]. В нашем исследовании большое число женщин с заболеваниями ЖКТ в группе с генитальным эндометриозом без бесплодия может быть обусловлено применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) у пациенток при болях, связанных с эндометриозом или лейомиомой матки, поскольку они имеют побочный эффект в виде поражения ЖКТ [45]. Повышенная встречаемость заболеваний пищеварительной, мочевыделительной систем у пациенток без бесплодия связана с более высоким средним возрастом женщин в исследуемой группе. Увеличение количества пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы может быть связано с высоким числом женщин с нарушением жирового обмена.

ВЫВОДЫ

Итак, наиболее характерными жалобами для пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием стали острая тазовая боль и предменструальный синдром. Для infertильных женщин с генитальным эндометриозом характерны возраст от 20 до 35 лет, дефицит массы тела, более раннее начало половой жизни, ранний возраст проведения искусственного аборта, увеличение частоты ЗППП, повышенное количество внематочных беременностей. Обращает на себя внимание высокое количество проведенных оперативных вмешательств на яичниках у индивидуумов с генитальным эндометриозом и сопутствующим бесплодием.

Одной из основных проблем изучения эндометриоза остается его поздняя диагностика, которая способна привести к прогрессированию данного заболевания и последующему развитию бесплодия. Остается чрезвычайно важным выявление основных факторов риска и клинических характеристик, которые будут способны прогнозировать повышение риска развития эндометриоза и бесплодия. Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут раскрыть механизмы возникновения и разработать более эффективные методы диагностики, стратегии лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия, а также внедрить профилактические мероприятия, направленные на оздоровление подростков и репродуктивную мотивацию молодых женщин. 

Поступила / Received 20.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2025
Принята в печать / Accepted 10.03.2025

Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):54–64. <https://doi.org/10.17116/repro20222801154>.
Adamyany LV, Andreeva EN. Endometriosis and its global impact on a woman's body. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222801154>.
- Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suci N, Crețoiu SM et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina*. 2020;56(9):460. <https://doi.org/10.3390/medicina56090460>.
- Зиганшин АМ, Мулюков АР, Мудров ВА. Генитальный эндометриоз и фертильность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(5):37–42. <https://doi.org/10.17116/rosakush2022205137>.
Ziganshin AM, Mulyukov AR, Mudrov VA. Genital endometriosis and fertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(5):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2022205137>.
- Сафронова АС, Буралкина НА, Бурдули АГ, Аракелян АС, Чупрынин ВД, Адамян ЛВ. Репродуктивный потенциал пациенток с различными формами эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):24–32. <https://doi.org/10.17116/repro20212701124>.
Safonova AS, Buralkina NA, Burduli AG, Arakelyan AS, Chuprynin VD, Adamyany LV. Reproductive potential of patients with various forms of endometriosis (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(1):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20212701124>.
- Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):28–37. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):28–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
- Bouic PJ. Endometriosis and infertility: the hidden link between endometritis, hormonal imbalances and immune dysfunctions preventing implantation! *JBRA Assist Reprod*. 2023;27(2):144–146. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230015>.
- Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Кавтеладзе ЕВ, Шустова ВБ, Цораева ЮР и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. *Трудный пациент*. 2019;17(1-2):6–12. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Kavteladze EV, Shustova VB, Tsoraeva YuR, Novginov DS. Endometriosis-associated infertility: from myths to harsh reality. *Trudnyi Patsient*. 2019;17(1-2):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
- Cromeens MG, Carey ET, Robinson WR, Knafel K, Thoyre S. Timing, delays and pathways to diagnosis of endometriosis: a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2021;11(6):049390. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049390>.
- Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol*. 2022;13:1020827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>.
- Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, Чурносоев МИ. Современные представления о механизмах развития и факторах риска эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2024;7(12):12–20. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.110>.
Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Novel concepts in the pathogenesis and risk factors of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;7(12):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.110>.
- Lameceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4254. <https://doi.org/10.3390/ijms24054254>.
- Aarestrup J, Jensen BW, Ulrich LG, Hartwell D, Trabert B, Baker JL. Birth weight, childhood body mass index and height and risks of endometriosis and adenomyosis. *Ann Hum Biol*. 2020;47(2):173–180. <https://doi.org/10.1080/03014460.2020.1727011>.
- Liu Y, Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(29):46928–46936. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14916>.
- Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, Чурносоев МИ. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1):82–86. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, Churnosov MI. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(1):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
- Vercellini Buggio L, Somigliana E, Barbara G, Vigand P, Fedele L. Attractiveness of women with rectovaginal endometriosis: a case-control study. *Fertil Steril*. 2013;99(1):212–218. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.039>.
- Crump J, Suker A, White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines. *Aus J Gen Pract*. 2024;53(1–2):11–18. <https://doi.org/10.31128/AJGP/04-23-6805>.
- Wu X, Zheng Y. Clinicopathological features and prognostic factors for uterine myoma. *Pak J Med Sci*. 2022;38(6):1580–1583. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.6.5455>.
- Жилыева ТВ. Предменструальные расстройства настроения: этиология, патогенез, диагностика и лечение (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(4):76–85. <https://doi.org/10.17116/repro201521476-85>.
Zhilyaeva TV. Premenstrual mood disorders: etiology, pathogenesis, diagnostic criteria and treatment (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(4):76–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201521476-85>.
- Прилепская ВН, Довлетханова ЭР. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, фитотерапия (клиническая лекция). *Медицинский совет*. 2020;13(1):106–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-106-115>.
Prilepskaya VN, Dovletkhanova ER. Premenstrual syndrome: symptoms, diagnostics, phytotherapy (clinical lecture). *Meditsinskiy Sovet*. 2020;13(1):106–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-106-115>.
- Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5–21. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
- Golovchenko I, Aizikov B, Golovchenko O, Reshetnikov E, Churnosova M, Aristova I et al. Sex Hormone Candidate Gene Polymorphisms Are Associated with Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13691. <https://doi.org/10.3390/ijms232213691>.
- Андреев АЕ, Клейменова ТС, Дробинцева АО, Полякова ВО, Кветной ИМ. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(1):94–107. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
Andreev AE, Kleimenova TS, Drobintseva AO, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review). *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(1):94–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
- Cuffaro F, Russo E, Amedei A. Endometriosis, Pain, and Related Psychological Disorders: Unveiling the Interplay among the Microbiome, Inflammation, and Oxidative Stress as a Common Thread. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6473. <https://doi.org/10.3390/ijms25126473>.
- Алехина АГ, Петров ЮА, Блесманович АЕ, Галущенко ЕМ. Влияние искусственного прерывания беременности на репродуктивные возможности женщин. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2019;21(1):15–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/lysyxn>.
Alekhina AG, Petrov YuA, Blesmanovich AE, Galushchenko EM. The impact of artificial termination of pregnancy on the reproductive capabilities of women. *Health and Education Millennium*. 2019;21(1):15–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/lysyxn>.
- Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019;3(26):26–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;3(26):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
- Петров АЮ, Узбекова ЛД, Середа ЕВ. Ближайшие и отдаленные последствия искусственного прерывания беременности. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;120(6):131–134. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.120.6.055>.
Petrov AYU, Uzbekova LD, Sereda EV. Immediate and long-term consequences of an artifactual termination of pregnancy. *International Research Journal*. 2022;120(6):131–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.120.6.055>.
- Могильная ГМ, Куценко ИИ, Симовоник АН. Переходная зона матки и аденомиоз. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2018;7(1):108–117. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-108-117>.
Mogil'naya GM, Kutsenko II, Simovonik AN. The junctional zone of the uterus and adenomyosis. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(1):108–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-108-117>.
- Van Gerwen OT, Muzny CA, Marrazzo JM. Sexually transmitted infections and female reproductive health. *Nat Microbiol*. 2022;8(11):1116–1126. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01177-x>.
- Perez-Fernandez J, Arroyo-Velasco DO, Huaman MR, Chavez-Bustamante SG, Llamas-Vilcherrez AP, Delgado-Flores CJ, Toro-Huamanchumo CJ. Association between early sexual initiation and sexually transmitted infections among Peruvian reproductive-age women. *Front Public Health*. 2023;11:1191722. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1191722>.
- Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;132(2):374–382. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.031>.

31. Li H, Zhu HL, Chang XH, Li Y, Wang Y, Guan J et al. Effects of Previous Laparoscopic Surgical Diagnosis of Endometriosis on Pregnancy Outcomes. *Chin Med J*. 2017;130(4):428–433. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.199840>.
32. Muzii L, Di Tucci C, Galati G, Mattei G, Chinè A, Casciulli G et al. Endometriosis-associated infertility: surgery or IVF? *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(2):226–232. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.20.04765-6>.
33. Федоров АА, Попов АА, Краснополянская КВ, Хабибуллах Т, Овсянникова МР, Ершова ИЮ и др. Влияние хирургического лечения на фертильность у пациенток с эндометриозными кистами. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(5):56–61. <https://doi.org/10.17116/rosakush2022205156>.
34. Федоров АА, Попов АА, Краснополянская КВ, Хабибуллах Т, Овсянникова МР, Ершова ИЮ и др. Effect of surgical treatment on fertility in patients with endometrioid cysts. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(5):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2022205156>.
35. Фетищева ЛЕ, Ушакова ГА, Петрич ЛН. Внематочная беременность: факторы риска, проблемы диагностики, лечения, восстановления фертильности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017;68(1):16–24. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/47>.
36. Fetishcheva LE, Ushakova GA, Petrich LE. Ectopic pregnancy: risk factors, a problems of diagnosis, treatment, the restoration of fertility. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017;68(1):16–24. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/47>.
37. Pantelis A, Machairiotis N, Lapatsanis DP. The Formidable yet Unresolved Interplay between Endometriosis and Obesity. *ScientificWorldJournal*. 2021;2021:6653677. <https://doi.org/10.1155/2021/6653677>.
38. Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S, Rahmioglu N, Becker CM, Granne I et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. *PLoS Med*. 2022;19(2):e1003679. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003679>.
39. Qu Y, Chen L, Guo S, Liu Y, Wu H. Genetic liability to multiple factors and uterine leiomyoma risk: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1133260. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133260>.
40. Ennab F, Atiomo W. Obesity and female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;89:102336. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102336>.
41. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, Reshetnikova YuN, Churnosov VI, Ponomarenko IV. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(4):544–556. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>.
42. McGrath IM, Montgomery GW, Mortlock S. Insights from Mendelian randomization and genetic correlation analyses into the relationship between endometriosis and its comorbidities. *Hum Reprod Update*. 2023;29(5):655–674. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad009>.
43. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, Rahmioglu N, Uimari O, Cook JP et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4857. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>.
44. Uimari O, Nazri H, Tapmeier T. Endometriosis and Uterine Fibroids (Leiomyomata): Comorbidity, Risks and Implications. *Front Reprod Health*. 2021;3:750018. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.750018>.
45. Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, Чурновсов МИ. Роль генетических факторов в формировании эндометриозных поражений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023;17(4):443–454. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>.
46. Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, Churnosov MI. The role of genetic factors in developing endometrioid lesions. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(4):443–454. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>.
47. Adewuyi EO, Mehta D, Sapkota Y, Auta A, Yoshihara K, Nyegaard M et al. Genetic analysis of endometriosis and depression identifies shared loci and implicates causal links with gastric mucosa abnormality. *Hum Genet*. 2021;140(3):529–552. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02223-6>.
48. Yang F, Wu Y, Hockey R, Doust J, Mishra GD, Montgomery GW et al. Evidence of shared genetic factors in the etiology of gastrointestinal disorders and endometriosis and clinical implications for disease management. *Cell Rep Med*. 2023;4(11):101250. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101250>.

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:

Пономарева Татьяна Андреевна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач – акушер-гинеколог, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9; rybaarbusova@icloud.com

Алтухова Оксана Борисовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; заведующая отделением гинекологии, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9; altuhova_o@bsu.edu.ru

Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Колесников Юрий Васильевич, к.м.н., доцент, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач – акушер-гинеколог, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9; kolesnikov_yu@bsu.edu.ru

Чурновсов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Tatiana A. Ponomareva, Postgraduate Student of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; Obstetrician-Gynecologist, St Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia; rybaarbusova@icloud.com

Oksana B. Altukhova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; Head of Gynecological Department, St Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia; altuhova_o@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Yuri V. Kolesnikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; Obstetrician-Gynecologist, St Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia; kolesnikov_yu@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines; Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; churnosov@bsu.edu.ru

Современные представления о развитии преэклампсии и способах ее предикции

А.М. Приходько^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6615-2360>, a_prikhodko@oparina4.ru

В.В. Логинов¹, <https://orcid.org/0000-0002-4929-8763>, vicloginov@yandex.ru

О.В. Тысячный¹, <https://orcid.org/0000-0001-9282-9817>, o_tysyachny@oparina4.ru

А.Ю. Романов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1821-8684>, romanov1553@yandex.ru

О.Р. Баев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

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

Резюме

Преэклампсия (ПЭ) – гестационный нейроиммунокомплексный эндотелиоз, развивающийся как фундаментальный стереохимический процесс, в котором триггером, активирующим комплемент по аномальному пути и запускаящим цитокиновый каскад, являются нейроспецифические белки неокортекса плода в антенатальном периоде его развития. Наиболее известными клиническими последствиями ПЭ является не только ЗВУР, но и недоношенность, а также значительно более частое развитие отдельных патологических состояний раннего неонатального периода. Разработка параметров в области предикции ПЭ является важным и необходимым этапом формирования группы риска и персонализации стратегии ведения беременности, а высокая надежность прогноза может помочь добиться снижения частоты гипердиагностики. В этой связи представляется иная концепция о природе и сущности преэклампсии не только как о гипертензивном состоянии во время беременности в сочетании с плацентарной недостаточностью, а как об общем патологическом специфическом нейроиммунокомплексном гестационном эндотелиозе, в котором в качестве антигена, нарушающего активацию белков комплемента и стимулирующего выброс провоспалительных цитокинов, рассмотрены нейроспецифические белки развивающегося мозга плода в период образования, построения, активного роста и обособления неокортекса. Анализ многочисленных исследований показал высокий диагностический потенциал различных биомаркеров и сочетание их с инструментальными и клиническими методами обследования. Такое представление о ПЭ позволяет предложить новый патогенетический подход к ведению пациенток с данным осложнением беременности. Рассматривая ПЭ как гестационный иммунокомплексный комплемент-опосредованный эндотелиоз, возможно планирование дальнейших исследований в отношении эффективности и безопасности целенаправленной терапии, блокирующей безудержную неконтролируемую активацию системы комплемента.

Ключевые слова: преэклампсия, патогенез, предикция, биомаркеры плацентарного фактора роста, эндотелиоз, система комплемента

Для цитирования: Приходько АМ, Логинов ВВ, Тысячный ОВ, Романов АЮ, Баев ОР. Современные представления о развитии преэклампсии и способах ее предикции. *Медицинский совет*. 2025;19(5):136–144. <https://doi.org/10.21518/ms2025-144>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern concepts of preeclampsia development and prediction

Andrey M. Prikhodko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6615-2360>, a_prikhodko@oparina4.ru

Viktor V. Loginov¹, <https://orcid.org/0000-0002-4929-8763>, vicloginov@yandex.ru

Oleg V. Tysyachnyi¹, <https://orcid.org/0000-0001-9282-9817>, o_tysyachny@oparina4.ru

Andrey Yu. Romanov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1821-8684>, romanov1553@yandex.ru

Oleg R. Baev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

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

Abstract

Preeclampsia (PE) is a gestational neuroimmunocomplex endotheliosis that develops as a fundamental stereochemical process in which the trigger that activates complement along an abnormal pathway and launches a cytokine cascade are neurospecific proteins of the fetal neocortex in the antenatal period of its development. The most well-known clinical consequences of PE are not only FGR, but also prematurity, as well as a significantly more frequent development of individual pathological conditions of the early neonatal period. The development of parameters in the field of PE prediction is an important and necessary stage in the formation of a risk group and personalization of the pregnancy management strategy, and high reliability of the forecast can help to reduce the frequency of hyperdiagnosis. In this regard, a different concept of the nature and essence of preeclampsia is presented, not only as a hypertensive condition during pregnancy combined with placental insufficiency, but as a

general pathological specific neuroimmunocomplex gestational endotheliosis, in which neurospecific proteins of the developing fetal brain during the period of formation, construction, active growth and isolation of the neocortex are considered as an antigen that disrupts the activation of complement proteins and stimulates the release of proinflammatory cytokines. Analysis of numerous studies has shown the high diagnostic potential of various biomarkers and their combination with instrumental and clinical examination methods. This concept of PE allows us to propose a new pathogenetic approach to the management of patients with this pregnancy complication. Considering PE as a gestational immune complex complement-mediated endotheliosis, it is possible to plan further studies on the effectiveness and safety of targeted therapy blocking unrestrained uncontrolled activation of the complement system.

Keywords: preeclampsia, pathogenesis, prediction, biomarker, placental growth factor, endotheliosis, complement system

For citation: Prikhodko AM, Loginov VV, Tsyachnyi OV, Romanov AY, Baev OR. Modern concepts of preeclampsia development and prediction. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-144>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) – это патологическое мультисистемное состояние, возникающее во второй половине беременности и характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией, что может приводить к тяжелым материнским и перинатальным осложнениям [1]. В связи с этим ПЭ считают гетерогенным мультисистемным заболеванием, осложняющим беременность, часто приводящим к материнской и перинатальной смертности [2]. В настоящее время единственным доказанным способом лечения является родоразрешение.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕДИКЦИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Принимая во внимание длительный период бессимптомного течения ПЭ с последующим нарастанием симптоматики полиорганной недостаточности, ассоциации акушеров-гинекологов рекомендуют комплексный универсальный скрининг беременных женщин, включающий раннее выявление предикторов ПЭ, формирование групп риска, разработку индивидуального плана ведения беременности и раннее выявление симптоматики полиорганной недостаточности. Учитывая гетерогенность этой патологии, некоторые исследователи считают, что нецелесообразны поиски единого предиктора ПЭ, однако особого внимания заслуживает использование системного подхода с целью разработки многомерных моделей, которые объединяли бы потенциальные предикторы с существующими.

Для стандартизации прогноза и облегчения работы врача на основе перечисленных выше показателей в различных их сочетании были разработаны многочисленные описательные или условно-количественные опросники и шкалы [3].

В связи с низкой прогностической ценностью описательных и условно-количественных методов предикции ПЭ [4], во всем научном мире продолжают поиски маркеров данной патологии. Одним из подходов в этом направлении стало стремление снизить субъективную составляющую первичного скрининга пациенток за счет включения в перечень предикторов объективных и количественных показателей, получаемых инструментально. Предполагалось, что такой подход должен обеспечить не только более высокую точность прогнозирования, но и сможет помочь в расчетах индивидуального риска ПЭ.

В результате в статистический анализ, кроме таких показателей, как клиничко-анамнестические данные беременной, соматическая патология и др., стали включать показатели плазменного белка А (А, PAPP-A), плацентарного фактора роста (ПФР), среднего артериального давления (АД), пульсационного индекса (ПИ) кровотока в маточных артериях [5]. Важно отметить, что при статистической обработке материала выяснился ряд интересных для дальнейших исследований общих закономерностей:

- выбранные предикторы ПЭ слабо связаны между собой в любых сочетаниях;
- каждый инструментальный показатель имел низкую взаимосвязь с отдельными клиническими наблюдениями;
- клинические показатели отдельно имеют практически одинаковую с инструментальными прогностическую ценность;
- прогноз ПЭ существенно зависит от количества факторов риска, включенных в анализ;
- надежность прогноза ПЭ существенно зависит от объема выборки.

Полученные данные показывают, что клинические наблюдения и инструментальные показатели ПЭ каждый в отдельности не имеют высокой связи с патогенетическими механизмами этого заболевания, а в совокупности они лучше описывают состояние и улучшают прогноз.

Разработка параметров в области предикции ПЭ является важным и необходимым этапом формирования группы риска и персонализации стратегии ведения беременности, а высокая надежность прогноза может помочь добиться снижения частоты гипердиагностики. Однако без понимания причинно-следственных связей и патогенетических процессов в сложной системе «мать – плацента – плод» этого совершенно недостаточно для индивидуального назначения профилактической и коррекционной терапии, а также оценки ее эффективности. Одним из путей изучения патогенеза ПЭ является поиск маркеров этого заболевания в плаценте.

В настоящее время известно, что осложнение в форме ПЭ возникает во второй половине беременности (после 20-й нед. гестации)¹ только у человека, никогда не встречается у других приматов и только при наличии

¹ Блинов ДВ. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/immunofermentnyi-analiz-neirospetsificheskikh-antigenov-v-otsenke-pronitsaemosti-gematoentsefalicheskogo-bar'yera-pri-perinatalnom-gipoksicheskii-shemicheskom-porazhenii-tsns>

живого плода, т. е. при наличии в организме функционирующей плаценты [6]. При этом ПЭ может развиваться не только у женщин с экстрагенитальными и нейроэндокринными патологиями, а также при наличии многих других хронических соматических заболеваний, но и у практически здоровых беременных. На основе перечисленных и многократно достоверно подтвержденных опубликованных фактов сформировалась «плацентарная теория ПЭ».

Согласно этой теории, в качестве главной причины полиорганной недостаточности при ПЭ чаще всего называют хроническую гипоксию в результате нарушения циркуляции кислорода в плаценте [7]. В процессе плацентообразования в норме происходит сложная трансформация сосудистого русла. Клетки вневорсинчатого трофобласта преобразуют спиральные артерии в широкие сосуды с низким сопротивлением, что обеспечивает полноценное кровоснабжение плода материнской кровью [8]. При ПЭ изменяется оптимальный протеом основных факторов плацентарного ангиогенеза – соотношение концентраций факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарного фактора роста (PlGF) и трансформирующего фактора роста (TGF), следствием чего и является нарушение процессов ремоделирования сосудов в плаценте.

Критичным является срок беременности. Относительно более тяжелую ПЭ (ранняя ПЭ) считают результатом более продолжительной, с кумулятивным патогенетическим воздействием гипоксии, начинающейся до 34-й нед. гестации. Она встречается относительно редко и начинается нарушениями в иммунной системе, повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, незавершенной трансформацией спиральных артерий, нарушением инвазии трофобласта и малыми размерами плаценты. В результате наблюдается постепенное нарастание нарушений ангиогенеза, периваскулярный склероз, неполноценное ремоделирование сосудов плаценты, обструктивное поражение спиральных артерий, что и приводит к резкому снижению кислорода в проходящей через плаценту крови.

Относительно более часто встречается поздняя (менее тяжелая) ПЭ, связанная с особенностями матери непосредственно и характеризующаяся чаще нормальным кровотоком в плаценте, нормальной массой тела плода, но сниженными оценками по шкале Апгар [9]. Патогенез развития обеих форм ПЭ остается до конца неясным. Однако накопленный клинический опыт дает основание обсуждать по крайней мере два предположения. Первый – двухстадийный процесс развития ПЭ, первая стадия вызвана неглубокой инвазией трофобласта, что приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий. Второй – возникновение дисбаланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами.

Основной пул работ посвящен изучению статистик перинатальных исходов при ПЭ в рамках решения задач с помощью традиционных статистических приемов и классической фетометрии. Результаты скринингового тестирования течения беременности по 5 наиболее часто используемым формулам для прогноза состояния плода показывают низкие значения (от 67 до 78%) при основных акушерских синдромах [10]. Изучение прогностической ценности таких биомаркеров, осложняющих беременность,

как PAPP-A, PlGF, sFlt-1, и расчета соотношения PlGF и sFlt-1, приводимых в клинических рекомендациях в программе скрининга первого триместра для выявления риска ПЭ и ЗВУР, указывает на необходимость использовать их и в предикции состояния плода. Однако перечисленные показатели не всегда доступны, имеют слабую доказательную базу и низкую прогностическую значимость [11].

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ И СОСУДИСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

При ПЭ с подозрением на задержку внутриутробного развития (ЗВУР) российские и международные рекомендации требуют ультразвуковой доплерографии маточно-плацентарного кровотока и кардиотокографии (КТГ). В этой связи добавление доплерографических и КТГ-данных в анализируемую с помощью теоремы Байеса матрицу позволяет выявить комбинации факторов риска, несколько улучшающих прогноз состояния плода [12]. В схожем исследовании на 260 беременных проводилось обследование, которое включало: ультразвуковое измерение окружности живота плода, скорость роста этого параметра в динамике, индекс амниотической жидкости, пульсационный индекс в пупочной артерии, предполагаемый вес и пол плода, гестационный возраст, рост и вес матери, а также ее этническое происхождение, авторы использовали «бинарную логистическую регрессию» с построением кривой ROC и оценкой площади для окружности живота, скорости роста окружности, расчетного веса плода. Площадь под кривой составила, соответственно, 0,819; 0,784; 0,74. Авторы подчеркивают, что результаты нельзя в полной мере использовать в клинической практике, но они могут служить в качестве основы для будущих исследований с использованием больших наборов данных [13]. Это означает, что уже около 20 лет назад начали созреть предпосылки к исследованию массивов данных большого объема, получивших в дальнейшем общепризнанное обозначение как Big Data.

Интересно, что технологии с машинным обучением даже на весьма скромных по численности данным (160 здоровых и 102 плода с ЗВУР, в т. ч. и при ПЭ) только на основе рутинной КТГ, но точной настройки модели показывают очень близкие к достоверным результаты – точность 0,93, чувствительность – 0,93, специфичность – 0,84. Использование клинических данных и ультразвуковых маркеров без оценки КТГ не позволяет достигнуть такой точности, не смотря на большее число наблюдений [14].

Появились принципиально новые работы, в которых изучались возможности искусственного интеллекта для метаболомного анализа возможных биомаркеров с целью прогнозирования и выявления ЗВУР на современной платформе (спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия) из пуповинной крови, полученной при рождении. Модель, использующая метаболиты в изученном наборе данных, достигла высокой точности прогнозирования (AUC = 0,91; чувствительность 0,83; специфичность 80). При наличии ЗВУР отмечены значительные нарушения множественных метаболических путей. Авторы считают, что маркеры метаболитов плода

могут иметь перспективное клиническое применение для предикции и диагностики ЗРП, если их удастся идентифицировать пренатально в сыворотке крови матери [15].

Наиболее известными клиническими последствиями ПЭ являются не только ЗВУР, но и недоношенность, а также значительно более частое развитие отдельных патологических состояний раннего неонатального периода. Среди исходов в группе риска ПЭ в 2 раза чаще развивается геморрагический синдром, в 3,5 раза чаще встречается асфиксии, в 8 раз – внутриутробные инфекции и в 10 раз – респираторный дистресс-синдром и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга [16].

Главным фактором, резко отягощающим течение беременности, состояние плода у матерей с ПЭ, называют наличие у них хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Сравнительный анализ данных по новорожденным от матерей с ХАГ, но без ПЭ с соответствующими данными новорожденных от матерей с ХАГ и ПЭ показал, что у последних резко до 88,7% возрастает число детей, родившихся недоношенными, в 68,9% случаев новорожденные были переведены в реанимационное отделение, а в 31,5% переведены на ИВЛ. Кроме этого, 77,4% новорожденных были с синдромом дыхательных расстройств, в 69,9% – с ЗВУР, в 47,8% – с гипоксически-ишемическим повреждением ЦНС и документированным внутрижелудочковым кровоизлиянием. Авторы отметили также ассоциацию ПЭ с аминокислотурией и развитием неонатальной энцефалопатии [17]. Однако имеются и другие уровни регуляции АД – вегетативная и центральная нервная системы (ВНС и ЦНС), эндокринная система и почки, которые реализуют свою регуляторную роль также через внутреннюю секрецию. Нарушения в этих сложных регуляторных механизмах приводят в целом к снижению способности организма тонко подстраиваться под постоянно изменяющиеся потребности органов и тканей в кислороде [18]. Во время физиологической беременности происходит реорганизация всех функций организма женщины, реализация адаптивных и компенсаторных механизмов в которой обеспечивается ВНС [19].

При изучении адаптационных и дезадаптационных процессов показано, что на ранних сроках физиологической беременности доминирует активность симпатических механизмов регуляции, а поздние сроки характеризуются относительным снижением активности симпатических и увеличением влияния парасимпатических механизмов регуляции [20]. Было установлено, что у женщин без ПЭ отмечается сбалансированная вегетативная регуляция при сохранности парасимпатических влияний, тогда как у беременных с ПЭ во второй половине беременности доминирование симпатических влияний над парасимпатическими устойчиво сохраняется. В середине физиологической беременности баланс симпатической и парасимпатической активности сохраняется фактически до родов, а установление такого баланса при ПЭ затруднено.

Подтверждением роли ВНС при ПЭ является снижение variability сердечного ритма у больных по сравнению с этим показателем у здоровых беременных. Этот факт можно расценивать как свидетельство чрезмерной активности симпатического отдела ВНС при данном осложнении.

Показано, что повышение variability сердечного ритма может предшествовать развитию ПЭ, что несет определенную прогностическую ценность². У 90% женщин с ПЭ выявлено также наличие вегетативной дисфункции в форме снижения реактивности ВНС, повышенный уровень астении, депрессия, тревога и ипохондрия. По некоторым данным, ПЭ характеризуется выраженной защитно-приспособительной реакцией, проявляющейся в преобладании симпатических влияний над парасимпатическими по мере усиления тяжести ПЭ. Прогностически наиболее значимыми являются линейные показатели доплеровского спектра, а именно скоростные характеристики потока [21].

Проведено электроэнцефалографическое обследование 30 беременных с ПЭ и 30 пациенток с физиологическим течением беременности. Регистрацию, спектральный и когерентный анализы ЭЭГ проводили в стандартных условиях симметрично в лобных, височных, центральных, теменных и затылочных отведениях в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Сравнительный анализ параметров ЭЭГ выявил наличие существенных различий, являющихся прямым экспериментальным доказательством дисфункции мозга у беременных с ПЭ. Кроме того, изменения в параметрах ЭЭГ могут обнаруживаться перед проявлением клинических симптомов различных осложнений беременности. Имеющиеся на сегодняшний день данные ЭЭГ-исследований беременных противоречивы, а опубликованные работы, посвященные электроэнцефалографическим изменениям при преэклампсии, весьма малочисленны. Своевременная диагностика дисфункции мозга у беременных с ПЭ может способствовать применению адекватных терапевтических мероприятий. Тем более у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, наблюдается достоверно чаще гипоксически-ишемическое поражение ЦНС ($p < 0,001$) с преобладанием церебральной ишемии 1-й ($p < 0,001$) и 2-й степени ($p < 0,05$), которая чаще сопровождалась синдромом угнетения и вегетовисцеральной дисфункцией (30%). Установлена средняя корреляционная взаимосвязь между видами с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей с ПЭ, и неврологическими симптомами: синдромом угнетения (0,6), синдромом вегетовисцеральной дисфункции (0,6) [22].

В настоящее время имеет место устойчивое представление о том, что основной причиной формирования как ПЭ, так и ее многочисленных негативных последствий, в т.ч. и у плода, является гипоксия. Гестационный эндотелиоз формируется быстро, в детородном периоде, только при наличии живого плода, в условиях интенсивного органогенеза и развития саморегуляторных систем, обеспечивающих надежное нормальное насыщение крови кислородом.

В норме физиологически сформированный к 20-й нед. ГЭБ уже может достаточно надежно изолировать мозг плода и обеспечивать к его клеткам выработанный ранее уровень иммунологической толерантности в организме матери. С этого момента начинается особый период развития

² Хохлов ВП. Адаптационные и дезадаптационные процессы в кардиореспираторной системе при физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск; 2007. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/adaptatsionnye-i-dizadaptatsionnye-protsessy-v-kardiorespiratornoi-sisteme-pri-fiziologicheskoy>.

мозга плода, важную роль в котором играют нейроспецифические белки. Известны по меньшей мере несколько механизмов нарушения проницаемости ГЭБ: повреждение мембранных структур астроцитов (нейронов) и эндотелиоцитов в результате инфекций, интоксикации, ацидоза, метаболических расстройств, асфиксии. По характеру протекания и гипоксического воздействия эти механизмы могут влиять на плод физически и тонически. При острой и подострой форме физической гипоксии (инфекционные процессы, метаболические нарушения, интоксикации любой этиологии) происходит периодическое повышение проницаемости ГЭБ, а при тонической форме (хроническая плацентарная недостаточность) – задержка развития ГЭБ: отклонение в цитоархитектонической организации коры мозга плода, очаговая дистрофия и деструктивные изменения нейронов [23].

Через нарушенный или несформированный ГЭБ нейроспецифические белки и другие нейроантигены проникают в интерстициальное пространство ткани головного мозга плода. Затем происходит распространение их в спинномозговую жидкость и попадание в венозную кровь плаценты, а далее – в кровоток матери. Организм матери не обладает какой-либо иммунологической толерантностью к белкам мозговой ткани плода, появившейся после формирования ГЭБ. Поэтому «прорыв» ГЭБ и плацентарного барьера и проникновение нейроспецифических белков мозга плода в кровь матери вызывает образование иммунных комплексов (ИК). ИК проникают в печень матери, где разрушаются и элиминируются. Вначале срабатывают репаративные и восстановительные механизмы, поскольку гипоксия является не только деструктивным фактором, но и мощным стимулятором ангиогенеза – процесса образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани, в ходе которого происходит реорганизация первичной капиллярной сети. Далее происходит увеличение истонченных участков эндотелиальных клеток и транспорта макромолекул через клетку, в ходе которого происходит быстрое и эффективное переключение эндоцитоза на экзоцитоз. При гипоксии интересной является пока еще малоизученная функция представителей семейства ГТФ-азы, которые играют важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, экспрессии генов и во множестве других общих клеточных функций.

При длительно текущей, рано начавшейся ПЭ ее течение отличается особой тяжестью. Ряд ученых проводит систематическую работу по изучению молекулярных механизмов ПЭ. Они предположили, что патогенез ПЭ реализуется через чрезмерный провоспалительный ответ на нейроспецифические антигены развивающегося мозга плода. Среди нейроспецифических антигенов наиболее изученными в биохимическом и иммунологическом плане являются глиофибриллярный кислый протеин (GFAP) – белок глиальных филаментов дифференцированных астроцитов и нейронспецифическая энолаза (NSE) – белок, специфичный для «зрелых» нейронов [24, 25].

Изучая вопрос предикции ПЭ, авторы пришли к заключению о том, что вероятность развития ПЭ у беременных при нарушениях маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотока (НМППК) в сроки 22–28 нед.

составляет 47,6%, а при достоверном повышении уровней нейроантител в 22–24 нед. риск развития данного осложнения беременности достигает 96,4%. Концентрации нейроантител в сроки беременности 22–24 нед. с высокой достоверностью выше у тех пациенток, у которых в дальнейшем беременность протекала с симптомами преэклампсии, особенно на фоне НМППК. Значимые концентрации нейроантител в сыворотке крови плодов также определялись только в случае развития преэклампсии у матери. Максимальные уровни нейроантител выявлены в сыворотке крови как беременных, так и их плодов при ранней манифестации клинических симптомов преэклампсии, развитии ее тяжелых форм, сопровождающихся плацентарной недостаточностью, синдромом задержки роста плода, НМППК, отслойкой плаценты. Повышение концентрации антител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови как матери, так и плода имеет высокую прогностическую значимость в плане дальнейшего развития ПЭ. В этой связи авторы заключают: «ПЭ развивается при наличии достоверного повышения концентрации антител к нейроспецифическим антигенам (в данном исследовании к NSE и GFAP) как у матери, так и у плода; степень повышения уровней нейроантител в сыворотке крови матери и плода имеет прямую корреляцию с выраженностью клинической симптоматики ПЭ; уровни нейроантител у матери и плода четко коррелируют: антитела к NSE и GFAP в сыворотке крови матери двукратно превышают те же показатели в плодовой крови». Одной из теорий развития ПЭ является иммунная теория, основанная на анализе таких процессов, как образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), выявляемых в спиральных артериях, плаценте, печени, почках, коже, а также в повышении концентрации провоспалительных цитокинов [26].

НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Центральным звеном формирования специфического иммунного ответа является активация Т-клеток. В зависимости от силы антигенного сигнала (высоко- или низкоаффинное связывание антигена с Т-клеточным антигенным рецептором – TcR) происходит выбор типа клеточного ответа. Сильный сигнал приводит к экспрессии генов, характерных для Th-1, и к развитию Т-клеточного ответа. При поступлении более слабых импульсов (или сигнала от дендритных клеток II типа) транскрипционные факторы определенного спектра активируют ген интерлейкина-4 (ИЛ-4), происходит дифференцировка по Th-2-типу и развитие гуморального иммунного ответа [27]. Большинство исследований свидетельствует об активации Th1-клеток и, соответственно, усиленной продукции провоспалительных цитокинов. Однако выявлено, что повышенное содержание в крови Th-1-цитокинов не всегда коррелирует с неблагоприятным течением и исходом беременности, и наоборот: при акушерской патологии может отмечаться высокий уровень Th-2-цитокинов. Оценка продукции цитокинов при беременности позволяет уточнить физиологические механизмы, определяющие защиту плода, выявить маркеры нарушений цитокинового баланса при патологии беременности [28]. В последние годы

установлено, что для активирования лимфоцитов требуется наличие второго сигнала, транслируемого через мембранные молекулы антигенпрезентирующих клеток и секретлируемые ими цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- α). Принято считать, что наличие двух активирующих сигналов является обязательным условием активации лимфоцитов.

С наступлением беременности на системном уровне резко усиливается продукция провоспалительных цитокинов клетками фагоцитарного ряда, в конце беременности секреторная активность периферических фагоцитов падает. На локальном уровне отмечается противоположная направленность активности макрофагов: в начале беременности происходит угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, а в конце гестации – его усиление. В то же время чрезмерное повышение уровня провоспалительных цитокинов оказывает прямой эмбриотоксический эффект, нарушает процессы плацентации, формирования эмбриона, может приводить к тромбозам и ишемическим некрозам в плаценте. Отмечена высокая чувствительность зародыша к этим медиаторам. В результате их взаимодействия в эндометрии формируется патологический тип иммунного ответа на антигены трофобласта и следующий за этим каскад реакций, приводящих к невынашиванию беременности. Во время нормальной беременности отмечается индукция реакций, направленных на сдерживание воспаления, чему способствует высокий уровень рецепторного антагониста ИЛ-1 и растворимой формы рецептора ИЛ-1, препятствующей взаимодействию цитокинов с рецептором на поверхности эффекторных клеток [29].

Согласно исследованию В. LaMarca [30], ИЛ-6 играет роль в развитии артериальной гипертензии во время беременности. Механизм развития преэклампсии обусловлен иммунологическим повреждением эндотелия сосудистых стенок и форменных элементов крови. ПЭ рассматривают также как врожденные или приобретенные нарушения в иммунной системе матери, приводящие к дисбалансу иммунных клеток и синтезируемых ими цитокинов, в т. ч. и к активации синтеза различных аутоантител [31].

Филогенетически систему комплемента (СК) относят к самой ранней и важной составляющей механизма резистентности и эффективного звена гуморального иммунитета, что находит свое закономерное отражение на ранних стадиях развития плода. Так, уже 6-недельный плод способен синтезировать отдельные компоненты СК, а с 10-й нед. можно выявить гемолитическую активность синтезированных факторов. Однако только в течение первого года после рождения СК будет состоять из более чем 30 (10% общего количества сывороточных белков) белков и набора ферментов, которые действуют совместно, чтобы защитить хозяина от вторжения микроорганизмов, инициируя воспаление и лизируя клетки поврежденных тканей [32].

В этот период синтез компонентов комплемента по принципу «антиген – антитело» может происходить медленно или быстро – от 0, если этот компонент СК в данный момент развития плода не требуется, до очень высокой скорости синтеза, например при синтезе СЗ, который происходит со скоростью до 1 мг белка/кг массы тела, что хорошо соотносится с тяжестью клинических симптомов осложненной

беременности [33]. Установлено, что продукты активации СК как биомаркеры играют определенную роль в развитии преэклампсии. Функциональные дефекты СК могут приводить к тяжелым рецидивирующим инфекциям и патологическим состояниям, обусловленным иммунными комплексами. Существует прямая функциональная связь между СК и фагоцитарной системой, поскольку прямое или опосредованное через антитела связывание компонентов комплемента с бактериями является необходимым условием фагоцитоза. СК вызывает реакцию воспаления, поскольку его продукты являются хемотаксинами и анафилотаксинами, оказывающими выраженное воздействие на фагоциты, обмен веществ и систему свертывания крови.

К функциям СК относят в первую очередь элиминацию чужеродных клеток, а также блокировку антигена и регуляторную функцию в иммунном ответе. Каскад комплемента содержит мощный механизм усиления, основанный на последовательном расщеплении неактивных зимогенных форм белков до сериновых протеаз. Полагают, что активации комплемента способствует хемотаксис воспалительных клеток, СК генерирует протеолитические ферменты, которые усиливают фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов [34].

Эмбриональные ткани являются полуаллогенными, плацента подвержена классической и альтернативной иммунной атаке путем опосредованного распространения активированных фрагментов СК, последние обладают способностью связывать и повреждать сами ткани плаценты, поэтому очень важно, чтобы они были защищены от вредных последствий [35]. СК обеспечивает связь между врожденным и приобретенным иммунитетом, узнавание и реагирование на опасности. При преэклампсии, возможно связанной с иммунной дезадаптацией или окислительным стрессом, растет активация комплемента в поверхностных тканях плода. Связь между активацией комплемента и патогенными агентами при преэклампсии позволяет определить компоненты комплемента как потенциальные биомаркеры для прогнозирования у пациентки риска развития преэклампсии и новых методов предотвращения ее осложнений.

Анализ результатов многолетних исследований различных компонентов комплемента при ПЭ позволил обосновать более четкое определение этого осложнения беременности как гестационного иммунокомплексного комплементопосредованного эндотелиоза [36], на основании чего была сформулирована отдельная «комплементарная» теория ПЭ, по-новому объясняющая патогенез этого заболевания. По мнению авторов, предпосылкой к разработке новой концепции являлись специфические особенности ПЭ, которые в настоящее время нельзя объяснить с точки зрения современных представлений:

Интенсивное развитие неокортекса после 20-й недели гестации и формирование более сложной системы регуляции взаимодействия структур мозга плода обеспечивается его НСБ, которые подразделяются на видоспецифические и стадиоспецифические в соответствии с гестационным сроком. К срединным срокам беременности (20–22 нед.) формируется ГЭБ с избирательной проницаемостью только для веществ, необходимых мозгу плода.

НСБ имеют свои особенности:

- являются сильными иммуногенами, поскольку к ним отсутствует иммунологическая толерантность;
- НСБ продуцируются у каждого плода, но в норме не проникают через ГЭБ и плацентарный барьер;
- при попадании НСБ за пределы ГЭБ и далее в материнский кровоток развивается иммунная реакция: образование антител с последующим формированием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые запускают активацию комплемента по аномальному пути и сборку повреждающего мембраноатакующего комплекса (МАК) C5b-C9.

Резкое прогрессирование ПЭ происходит на фоне некомпенсированных к этому времени: ишемии, гипоксии, хронической плацентарной недостаточности, инфекционных процессов, энергетических и метаболических нарушений, интоксикаций любой этиологии, системных иммунных, гематологических и экстрагенитальных заболеваний матери и других факторов, приводящих к повышению проницаемости обоих барьеров, отклонениям в citoархитектонической организации коры мозга плода, очаговым дистрофическим и деструктивным изменениям, а также изменениям нейронов [37].

Для доказательства роли нейроиммунного генеза преэклампсии изучали содержание NSE, GFAP в сыворотке крови беременных, новорожденных, рожениц, родильниц, плодов у женщин с преэклампсией различной степени тяжести, с нормальным течением беременности, у небеременных здоровых женщин репродуктивного возраста. В результате было выявлено:

- по сравнению с беременными без преэклампсии у всех беременных с преэклампсией определялись значительно более высокие уровни NSE и GFAP и антител к ним;
- наиболее ранним сроком беременности, в котором отмечено достоверное повышение концентрации НСБ, были 22–24 нед. гестации;
- показательно нарастание уровней антител: при тяжелой преэклампсии антитела к NSE повышаются в 15 раз, к GFAP – в 9 раз по сравнению с таковыми в контрольной группе;
- содержание НСБ и антител к ним зависит от тяжести преэклампсии, ее длительности, максимальной выраженности артериальной гипертензии, протеинурии, анасарки;
- количество НСБ прогрессивно повышается при нарушении маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, ухудшении состояния плода;
- у плодов в сроки гестации 18–22 нед. (кордоцентез) уровень НСБ в сыворотке крови был наиболее высоким в случае, если у матери в последующем развивалась тяжелая преэклампсия;
- в контрольных группах (небеременные, беременные без преэклампсии) НСБ в значимых количествах не определялись;
- до 18–22 нед. беременности НСБ в значимых количествах не определялись ни в одной группе пациенток [38].

У всех женщин как с ранней, так и поздней преэклампсией были обнаружены достоверные изменения биомаркеров по сравнению с таковыми у пациенток контрольной группы, наиболее выраженные у беременных с ранней

тяжелой преэклампсией (снижение уровня PIGF в 3 раза, VEGF в 2 раза, повышение содержания sFlt-1 в 4 раза, снижение соотношения PIGF/sFlt-1 в 10 раз, увеличение уровня TNF-α в 1,6 раза, VCAM и ICAM в 2,7 и 1,7 раза соответственно, NSE и GFAP в 2 и 3,4 раза соответственно при сравнении с таковыми в контрольной группе).

Проведены также патоморфологические исследования органов и тканей женщин, умерших от тяжелой преэклампсии и эклампсии, изучен характер повреждения эндотелия с помощью электронной микроскопии в сосудах пуповины при преэклампсии. Выявлены характерные специфические признаки гестационного иммунокомплексного эндотелиоза, изменения при котором сходны с описанными при других иммуноопосредованных заболеваниях: явное повреждение эндотелиоцитов системы микроциркуляции, микротромбоз капилляров, гидропическое набухание эндотелиоцитов, отрыв отдельных эндотелиоцитов от базальной мембраны, повышение проницаемости капилляров, вакуолизация и разрушение митохондрий, элементов цитоскелета и других клеточных органелл.

В этой связи повреждение эндотелия при ПЭ носит деструктивный характер, значительно более выраженный при тяжелой форме. Причина столь тяжелых изменений эндотелия может ассоциироваться с каскадным образованием повреждающего мультимолекулярного комплекса C5b-C9, образующегося при аномальном пути активации белков системы комплемента, что приводит к лизису клеток. Подобный процесс наблюдается и при других аутоиммунных, комплементопосредованных, иммунокомплексных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в области изучения ПЭ проделана большая исследовательская работа, касающаяся различных аспектов этого осложнения беременности. Анализ многочисленных исследований показал высокий диагностический потенциал различных биомаркеров, особенно при объединении их в группы и сочетании с инструментальными и клиническими методами обследования. Однако специфические особенности ПЭ, их клиническое и морфологическое сходство с иммунными и генетическими заболеваниями позволяют представить иное определение: «Преэклампсия – гестационный нейроиммунокомплексный эндотелиоз, развивающийся как фундаментальный стереохимический процесс, в котором триггером, активирующим комплемент по аномальному пути и запускающим цитокиновый каскад, являются нейроспецифические белки неокортекса плода в антенатальном периоде его развития». В этой связи представляется иная концепция о природе и сущности преэклампсии не только как о гипертензивном состоянии во время беременности в сочетании с плацентарной недостаточностью, но и как об общепатологическом специфическом нейроиммунокомплексном гестационном эндотелиозе, в котором в качестве антигена, нарушающего активацию белков комплемента и стимулирующего выброс провоспалительных

цитокинов, рассмотрены нейроспецифические белки развивающегося мозга плода в период образования, построения, активного роста и обособления неокортекса.

Такое представление о ПЭ позволяет предложить новый патогенетический подход к ведению пациенток с данным осложнением беременности, и в настоящее время такая возможность существует. Рассматривая ПЭ как гестационный иммунокомплексный

комплементопосредованный эндотелиоз, возможно планирование дальнейших исследований в отношении эффективности и безопасности целенаправленной терапии, блокирующей безудержную неконтролируемую активацию системы комплемента.



Поступила / Received 09.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2025

Принята в печать / Accepted 20.02.2025

Список литературы / References

- Mastrolia SA, Mazor M, Loverro G, Klaitman V, Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *PeerJ*. 2014;18(2):e653. <https://doi.org/10.7717/peerj.653>.
- Moustafa ASZ, Yimer W, Perry A, Solis L, Belk S, Morris R et al. Report from a text-based blood pressure monitoring prospective cohort trial among postpartum women with hypertensive disorders of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):340. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06511-1>.
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
- O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):756–760. <https://doi.org/10.1002/uog.17455>.
- Marić I, Tsur A, Aghaeepour N, Montanari A, Stevenson DK, Shaw GM, Winn VD. Early prediction of preeclampsia via machine learning. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100100. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100100>.
- Атаджанов ТВ, Навзхуванова ГС, Гулакова ДМ, Рустамов НА. Особенности изменений показателей эндокринной функции фетоплацентарного комплекса и центральной гемодинамики у беременных при преэклампсии. *Вестник Авиценны*. 2011;(3):75–77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2011-13-3-75-77>.
Atadzhanov TV, Navzhuvanova GS, Gulakova DM, Ristamov NA. Features of changes of fetoplacental endocrine function and central hemodynamics in pregnant women at preeclampsia. *Avicenna Bulletin*. 2011;(3):75–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2011-13-3-75-77>.
- Khorami-Sarvestani S, Vanaki N, Shojaeian S, Zarnani K, Stensballe A, Jeddi-Tehrani M, Zarnani AH. Placenta: an old organ with new functions. *Front Immunol*. 2024;15:1385762. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1385762>.
- Ходжаева ЗС, Холин АМ, Вихляева ЕМ. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013;(10):4–11. Режим доступа: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Rannaya-i-pozdnaya-preeklampsiya-paradigmy-patobiologii-i-klinicheskaya-praktika.html>.
- Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Vikhlyayeva EM. Early and late preeclampsia: paradigms of pathobiology and clinical practice. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(10):4–11. (In Russ.) Available at: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Rannaya-i-pozdnaya-preeklampsiya-paradigmy-patobiologii-i-klinicheskaya-praktika.html>.
- Павлова ТВ, Петрухин ВА, Каплин АН, Малиютина ЕС, Селиванова АВ, Землянская ЛО. Новые подходы в оценке клинко-патоморфологических аспектов акушерской патологии в структуре мать-плацента-плод с применением атомно-силового исследования. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(1):16–21. <https://doi.org/10.17116/rosakush2021210116>.
Pavlova TV, Petrukhin VA, Kaplin AN, Malyutina ES, Selivanova AV, Zemlyanskaya LO. New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force microscopy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(1):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2021210116>.
- Sereke SG, Omara RO, Bongomin F, Sarah Nakubulwa S, Kiseembo HN. Prospective verification of sonographic fetal weight estimators among term parturients in Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):175. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03645-4>.
- Shinar S, Tigert M, Agrawal S, Parks WA, Kingdom JC. Placental growth factor as a diagnostic tool for placental mediated fetal growth restriction. *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:123–128. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.05.023>.
- Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F et al. FIGO (international Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152(1):3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>.
- Bachmann LM, Khan KS, Ogah J, Owen P. Multivariable analysis of tests for the diagnosis of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):370–374. <https://doi.org/10.1002/uog.77>.
- Pini N, Lucchini M, Esposito G, Tagliaferri S, Campanile M, Magenes G, Signorini MG. A machine learning approach to monitor the emergence of late intrauterine growth restriction. *Front Artif Intell*. 2021;4:622616. <https://doi.org/10.3389/frai.2021.622616>.
- Lee KS, Kim HY, Lee SJ, Kwon SO, Na S, Hwang HS et al. Prediction of newborn's body mass index using nationwide multicenter ultrasound data: a machine learning study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):172. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03660-5>.
- Bahado-Singh RO, Yilmaz A, Bisgin H, Turkoglu O, Kumar P, Sherman E et al. Artificial intelligence and the analysis of multi-platform metabolomics data for the detection of intrauterine growth restriction. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0214121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214121>.
- Кинжалова СВ, Макаров РА, Бычкова СВ, Давыдова НС. Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):54–58. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-54-58>.
Kinzhlova SV, Makarov RA, Bychkova SV, Davydova NS, Pestryaeva LA. Features of early neonatal adaptation in infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(6):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-54-58>.
- Ulfssdottir H, Grandahl M, Björk J, Karlmark S, Ekéus C. Share. The association between pre-eclampsia and neonatal complications in relation to gestational age. *Acta Paediatr*. 2024;113(3):426–433. <https://doi.org/10.1111/apa.17080>.
- Барсуков АВ, Глуховской ДВ, Таланцева МС, Багаева ЗВ, Пронина ЕВ, Зобнина МП и др. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы AT1-ангиотензиновых рецепторов. *Системные гипертензии*. 2013;10(1):88–96. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/286>.
Barsukov AV, Glukhovskoy DV, Talantseva MS, Bagaeva ZV, Pronina EV, Zobnina MP et al. Left ventricular hypertrophy and the renin-angiotensin-aldosterone system: focusing on AT1 angiotensin receptor blockers. *Systemic Hypertension*. 2013;10(1):88–96. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/286>.
- Crevet L, Vanacker JM. Regulation of the expression estrogen related receptors (ERRs). *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(22):4573–4579. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03549-0>.
- Yousif D, Bellos I, Penzlin AI, Hijazi MM, Illigens BM, Pinter A, Siepmann T. Autonomic Dysfunction in Preeclampsia: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2019;10:816. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00816>.
- Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(1):16–27. <https://doi.org/10.1002/uog.20117>.
- Brussé IA, Peters NC, Steegers EA, Duvekot JJ, Visser GH. Electroencephalography during normotensive and hypertensive pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(12):794–803. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31821286f1>.
- Chekhnin VP, Lebedev SV, Dmitrieva TB, Blinov DV, Gurina OI, Semenova AV, Volodin NN. Enzyme immunoassay of NSE and GFAP as the criterion of dynamic evaluation of the rat blood-brain barrier in perinatal hypoxic ischemic injury of the CNS. *Bull Exp Biol Med*. 2003;136(3):261–265. <https://doi.org/10.1023/b:beb.0000008978.27644.4b>.
- Murthy S, Ryan A, He C, Mallampalli RK, Carter AB. Rac1-mediated mitochondrial H2O2 generation regulates MMP-9 gene expression in macrophages via inhibition of SP-1 and AP-1. *J Biol Chem*. 2010;285(32):25062–25073. <http://doi.org/10.1074/jbc.M109.099655>.
- Шифман ЕМ, Тихова ГП, Флока СЕ. Клинико-физиологические особенности развития неврологических осложнений при эклампсии: систематический обзор. *Акушерство и гинекология*. 2010;(5):6–14. <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-fiziologicheskie-osobennosti-razvitiya-nevrologicheskikh-oslojnenii-eklampsii-sistematicheskii-obzor.html>.
Shifman EM, Tikhova GP, Floka SE. Clinical and physiological features of neurological complications of eclampsia: a systematic review. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2010;(5):6–14. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-fiziologicheskie-osobennosti-razvitiya-nevrologicheskikh-oslojnenii-eklampsii-sistematicheskii-obzor.html>.

27. Клигуненко ЕН, Волков АО. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у беременных в III триместре. *Медицина неотложных состояний*. 2014;62(7):131–133. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tzcejf>.
- Kligunenko EN, Volkov AO. The interrelation of pro- and antiinflammatory cytokines in the third trimester of pregnancy. *Emergency Medicine*. 2014;62(7):131–133. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tzcejf>.
28. Maitra U, Davis S, Reilly CM, Li L. Differential regulation of Foxp3 and IL-17 expression in CD4 T helper cells by IRAK-1. *J Immunol*. 2009;182(9):5763–5769. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900124>.
29. Нефедова ДД, Линде ВА, Левкович МА. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России*. 2013;4(4):16–21. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-4-16-21>.
- Nefedova DD, Linde VA, Levkovich MA. Immunological aspects of pregnancy (review). *Medical Herald of the South of Russia*. 2013;4(4):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-4-16-21>.
30. LaMarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6-induced pathophysiology during pre-eclampsia: potential therapeutic role for magnesium sulfate? *Lancet*. 2011;2011(3):59–64. <https://doi.org/10.2147/JILCMR.S16320>.
31. Andreoli L, Regola F, Caproli A, Crisafulli F, Fredi M, Lazzaroni MG et al. Pregnancy in antiphospholipid syndrome: what should a rheumatologist know? *Rheumatology*. 2024;63(SI):S186–S195. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead537>.
32. Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases. *Immunol Rev*. 2008;223:300–316. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00641.x>.
33. Сухих ГТ, Мурашко ЛЕ (ред.). *Преэклампсия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 576 с.
34. Pierik E, Prins JR, van Goor H, Dekker GA, Daha MR, Seelen MAJ, Scherjon SA. Dysregulation of Complement Activation and Placental Dysfunction: A Potential Target to Treat Preeclampsia? *Front Immunol*. 2020;10:3098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03098>.
35. Sutton EF, Gemmel M, Brands J, Gallaher MJ, Powers RW. Paternal deficiency of complement component C1q leads to a preeclampsia-like pregnancy in wild-type female mice and vascular adaptations postpartum. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;318(6):R1047–R1057. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00353.2019>.
36. Сидорова ИС, Никитина НА. Преэклампсия как гестационный иммуно-комплексный комплемент-опосредованный эндотелиоз. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):5–11. <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>.
- Sidorova IS, Nikitina NA. Preeclampsia as gestational immune complex complement-mediated endotheliosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(1):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>.
37. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin Perinatol*. 2018;45(2):357–375. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.015>.
38. Сидорова ИС, Никитина НА. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017;3(3):55–61. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.55-61>.
- Sidorova IS, Nikitina NA. A scientifically based prediction system for preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2017;3(3):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.55-61>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Логинов, О.Р. Баев, О.В. Тысячный
 Написание текста – А.М. Приходько, В.В. Логинов
 Обзор литературы – А.М. Приходько, А.Ю. Романов
 Редактирование – О.В. Тысячный, А.Ю. Романов
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.Р. Баев

Contribution of authors:

Concept of the article – Viktor V. Loginov, Oleg R. Baev, Oleg V. Tsyachnyi
 Text development – Andrey M. Prikhodko, Viktor V. Loginov
 Literature review – Andrey M. Prikhodko, Andrey Yu. Romanov
 Editing – Oleg V. Tsyachnyi, Andrey Yu. Romanov
 Approval of the final version of the article – Oleg R. Baev

Информация об авторах:

Приходько Андрей Михайлович, д.м.н., врач 1-го родильного отделения, ведущий научный сотрудник 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_prihodko@oparina4.ru

Логинов Виктор Владимирович, к.б.н., заведующий лабораторией нейрофизиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; vicloginov@yandex.ru

Тысячный Олег Владимирович, к.м.н., научный сотрудник 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; o_tsyachny@oparina4.ru

Романов Андрей Юрьевич, к.м.н., заведующий отделом планирования и сопровождения научных проектов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; romanov1553@yandex.ru

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; o_baev@oparina4.ru

Information about authors:

Andrey M. Prikhodko, Dr. Sci. (Med.), Physician of the 1st Maternity Ward, Leading Researcher of the 1st Maternity Ward, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_prihodko@oparina4.ru

Viktor V. Loginov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurophysiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; vicloginov@yandex.ru

Oleg V. Tsyachnyi, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the 1st Maternity Ward, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; o_tsyachny@oparina4.ru

Andrey Yu. Romanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Planning and Support of Scientific Projects, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; romanov1553@yandex.ru

Oleg R. Baev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Maternity Ward, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; o_baev@oparina4.ru

Здоровье женщин до и после миомэктомии

А.В. Соловьева^{1✉}, av_soloveva@mail.ru, Е.Ю. Алейникова¹, Д.Г. Арютин^{1,2}, Е.А. Винокурова³, М.А. Спицына¹

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

³ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. В последнее время особое внимание уделяется качеству жизни женщин и его изменениям после миомэктомии.

Цель. Оценить влияние миомэктомии на менструальную функцию и качество жизни женщин с миомой матки.

Материалы и методы. Проспективное клиническое наблюдательное исследование было выполнено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы. Были отобраны женщины репродуктивного возраста с миомой матки ($n = 80$) и показаниями для органосохраняющего лечения, проведен анализ их жалоб, общего и акушерско-гинекологического анамнезов, клинико-лабораторных и инструментальных исследований пациенток. Для оценки выраженности симптомов миомы матки и качества жизни был использован опросник UFS-QOL, разработанный SIR Foundation. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и статистический анализ проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 23 (IBM Corporation).

Результаты. Средний возраст женщин с миомой матки составлял $40,36 \pm 4,5$ (27–49) года. Во время оперативного вмешательства у 61 (76,3%) женщины был удален один миоматозный узел, у остальных удалено от 2 до 7 миом. Согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2018 г., у 3 (3,75%) женщин локализация удаленных миом была отнесена к 7-му типу по FIGO: в одном случае узел был перешеечным, в двух – интралигаментарным. Размеры удаленных миом варьировали от 0,5 до 15 см ($3,78 \pm 3,0$). У 50% пациенток с миомой матки были обильные менструации, а у 27,5% была диагностирована железодефицитная анемия. При оценке среднего показателя выраженности симптомов миомы матки до и после миомэктомии было выявлено его уменьшение с $31,46 \pm 20,0$ (0–93,75) до $14,91 \pm 17,1$ (0–84,37) ($p < 0,001$). Также увеличился показатель качества жизни HRQL total с $71,14 \pm 20,7$ (22,41–100) до $82,05 \pm 17,6$ (30,17–100) ($p < 0,001$). Статистически значимо увеличилось на 27,5% количество женщин после миомэктомии с уровнем HRQL total более 75 и уменьшилось на 20% в интервале 50–75 ($p < 0,05$). Однако при анализе результатов опросников UFS-QOL было установлено, что у 7 (8,75%) пациенток не изменилось качество жизни до и после миомэктомии, а у 12 (15%) женщин, несмотря на снижение выраженности симптомов миомы матки после миомэктомии, качество жизни (HRQL total) стало незначительно ниже (W-критерий Вилкоксона 129,5, $p = 0,242$). У 6 (7,5%) женщин отмечалось ухудшение симптомов миомы матки после оперативного вмешательства: $25,52 \pm 11,4$ (9,38–43,75) до миомэктомии и $33,33 \pm 13,6$ (12,5–50) после (W-критерий Вилкоксона 30, $p = 0,146$).

Выводы. Миомэктомия не всегда приводила к оздоровлению женщин и улучшению качества их жизни. Требуются дальнейшие изучения в этой области.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, качество жизни, аномальное маточное кровотечение, железодефицитная анемия

Для цитирования: Соловьева АВ, Алейникова ЕЮ, Арютин ДГ, Винокурова ЕА, Спицына МА. Здоровье женщин до и после миомэктомии. *Медицинский совет*. 2025;19(5):145–151. <https://doi.org/10.21518/ms2025-163>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Women's health before and after myomectomy

Alina V. Solovyeva^{1✉}, av_soloveva@mail.ru, Ekaterina Yu. Aleynikova¹, Dmitry G. Aryutin^{1,2}, Elena A. Vinokurova³, Maria A. Spitsyna¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia

³ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. Recently, special attention has been paid to the quality of life of women and its changes after myomectomy.

Aim. To assess the effect of myomectomy on menstrual function and quality of life in women with uterine fibroids.

Materials and methods. A prospective clinical observational study was carried out at the clinical sites of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology at the Medical Institute of the RUDN University named after Patrice Lumumba. Women of reproductive age with uterine fibroids ($n = 80$) and indications for organ-preserving treatment were selected, their complaints, general and obstetric-gynecological anamnesis, clinical, laboratory and instrumental studies of the patients were analyzed. The UFS-QOL questionnaire developed by the SIR Foundation was used to assess the severity of uterine fibroid symptoms and quality of life. Accumulation, adjustment, systematization of source information and statistical analysis were carried out using the IBM SPSS Statistics v. 23 program (IBM Corporation).

Results. The average age of women with uterine fibroids was 40.36 ± 4.5 (27–49) years. During surgery, one myomatous node was removed in 61 (76.3%) women; in the rest, from 2 to 7 myomas were removed. Localization of removed fibroids according to the classification of The International Federation of Gynecology and Obstetrics 2018 (FIGO): in 3 (3.75%) women it was classified as type 7 according to FIGO – in 1 patient the node was isthmus, in 2 it was intraligamentous. The size of the identified fibroids varied from 0.5 cm to 15 cm (3.78 ± 3.0). 50% of patients with uterine fibroids had heavy menstruation, and 27.5% were

diagnosed with iron deficiency anemia. When assessing the average severity of symptoms of uterine fibroids before and after myomectomy, it was found to decrease from 31.46 ± 20.0 (0–93.75) to 14.91 ± 17.1 (0–84.37) ($p < 0.001$). The HRQL total quality of life score also increased from 71.14 ± 20.7 (22.41–100) to 82.05 ± 17.6 (30.17–100) ($p < 0.001$). The number of women after myomectomy with a total HRQL level of more than 75 increased statistically significantly by 27.5% and decreased by 20% in the range of 50–75 ($p < 0.05$). However, when analyzing the results of the UFS-QOL questionnaires, it was found that in 7 (8.75%) patients the quality of life did not change before and after myomectomy, and in 12 (15%) women, despite a decrease in the severity of symptoms of uterine fibroids after myomectomy, quality of life (HRQL total) became slightly lower (Wilcoxon test 129.5, $p = 0.242$). 6 (7.5%) women experienced worsening symptoms of uterine fibroids after surgery: 25.52 ± 11.4 (9.38–43.75) before myomectomy and 33.33 ± 13.6 (12.5–50) after (Wilcoxon test 30, $p = 0.146$).

Conclusions. Myomectomy did not always lead to healthier women and an improvement in their quality of life. Further research in this area is required.

Keywords: uterine fibroids, myomectomy, quality of life, abnormal uterine bleeding, iron deficiency anemia

For citation: Solovyeva AV, Aleynikova EYu, Aryutin DG, Vinokurova EA, Spitsyna MA. Women's health before and after myomectomy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(5):145–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-163>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста [1, 2]. По данным исследователей, миоматозные узлы являются частой причиной выполненных гистерэктомий (до 39%) [3, 4], несмотря на необходимость сохранения фертильности современных женщин, склонных к осознанному более позднему возрасту деторождения¹. Миоматозные узлы могут быть причиной аномальных маточных кровотечений, обильных и длительных менструаций, тазовой боли, нарушения функции смежных органов и дефектов имплантации плодного яйца, что значительно ухудшает качество жизни и вероятность успешной реализации детородной функции [5, 6]. С целью купирования или уменьшения симптомов миомы матки, а также сохранения репродуктивной функции активно развиваются и используются органосохраняющие способы лечения, в том числе миомэктомия [7, 8]. В последнее время особое внимание уделяется качеству жизни женщин и его изменениям в зависимости от медицинского вмешательства [9, 10], т. к. симптомы миомы матки могут быть причиной снижения работоспособности, психоэмоциональных нарушений, социальной дезадаптации и изоляции, а также сексуальной дисфункции [11–14].

Цель исследования – оценить влияние миомэктомии на менструальную функцию и качество жизни женщин с миомой матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено клиническое проспективное наблюдательное исследование на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы: гинекологические отделения ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ и ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ; а также в гинекологическом отделении ГБУЗ ТО «Родильный дом №3». Были отобраны женщины репродуктивного возраста с миомой

матки ($n = 80$) и показаниями для органосохраняющего лечения, проведен анализ их жалоб, общего и акушерско-гинекологического анамнезов, клинико-лабораторных и инструментальных исследований пациенток.

Для оценки выраженности симптомов миомы матки и качества жизни был использован опросник UFS-QOL, разработанный SIR Foundation [1]. Выраженность симптомов миомы матки оценивается по 8-балльной шкале (Symptom severity), при этом чем выше суммарный балл, тем хуже состояние женщины. Шкала оценки качества жизни женщин (HRQL) состоит из 29 пунктов, включающих 6 подшкал: беспокойство (Concern), деятельность (Activities), настроение (Energy mood), контроль (Control), самосознание (Self-consciousness), сексуальная функция (Sexual function) и общий показатель качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL total). Чем выше суммарный балл, тем лучше качество жизни.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и статистический анализ проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 23 (IBM Corporation).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин с миомой матки составлял $40,36 \pm 4,5$ (27–49) года (рис. 1). Основная часть пациенток были русскими – 73 (91,25%). Остальные участницы исследования (7, 8,75%) были: казашки – 3 (3,75%), татарки – 2 (2,5%), 1 (1,25%), киргизка и армянка – по 1 (1,25%). 53 (66,25%) пациентки работали, 27 (33,75%) были домохозяйками. Большинство женщин были замужем – 61 (76,3%), а 19 (23,75%) в браке не состояли.

Антропометрические показатели женщин с миомой матки были следующие: вес – $67,53 \pm 14,1$ (47–120) кг, рост – $164,79 \pm 5,8$ (152–178) см, индекс масс тела (ИМТ) – $24,86 \pm 5,0$ (17,3–41,5) кг/м². Около половины женщин были с нормальным ИМТ – 42 (52,5%), у 3 (3,75%) был дефицит массы тела, у 24 (30%) – избыточная масса тела и у 11 (13,75%) – ожирение (рис. 2, 3).

Прием алкоголя и наркотических средств все женщины отрицали. Среди вредных привычек у 3 (3,8%) пациенток было курение.

¹ Childbearing for women born in different years, England and Wales: 2020. Office for National Statistics. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/conceptionandfertilityrates/bulletins/childbearingforwomenbornindifferentyearsenglandandwales/2020>.

В структуре экстрагенитальных заболеваний встречались: железодефицитная анемия – у 22 (27,5%) пациенток, миопия – у 22 (27,5%), ожирение – у 11 (13,75%), артериальная гипертензия – у 9 (11,25%), хронические заболевания верхних дыхательных путей (в частности, хронический тонзиллит, хронический ринит) – у 9 (11,25%), хронический гастрит – у 7 (8,75%), остеохондроз позвоночника – у 6 (7,55%), варикозная болезнь – у 5 (6,25%), гипотиреоз в результате аутоиммунного тиреоидита (медикаментозно компенсированный) – у 3 (3,75%), желчно-каменная болезнь – у 3 (3,75%), артериальная гипотензия – у 2 (2,5%), сахарный диабет 2-го типа – у 1 (1,25%), бронхиальная астма – у 1 (1,25%), хронический пиелонефрит – у 1 (1,25%) и синдром Жильбера – у 1 (1,25%).

Средний возраст менархе у исследуемых пациенток составил $12,54 \pm 1,3$ (11–16) года, средняя продолжительность менструации – $5,31 \pm 1,0$ (3–8) дня, средняя длительность менструального цикла – $28,19 \pm 2,7$ (21–45) дня. По результатам субъективной оценки, у половины женщин (50%) менструации были умеренными, у второй половины (50%) – обильными. Болезненные менструации отмечались у 34 (42,5%) женщин. Большинство (74 (92,5%)) имели регулярный менструальный цикл. Коитархе наступило в $18,85 \pm 3,5$ (14–44) года. Более половины (52,5%) женщин не использовали никакие методы контрацепции, 33 (42,25%) применяли барьерный метод, 4 (5%) – комбинированные оральные контрацептивы и 1 (1,25%) пациентка использовала спермициды. В анамнезе у 67 (83,75%) было $2,81 \pm 1,7$ (1–9) беременности. Аборты в анамнезе отмечались у 32 (40%) пациенток – $1,88 \pm 1,2$ (1–6) аборта. Самопроизвольные прерывания беременности в 1-м триместре беременности были у 13 (16,3%) женщин в количестве $1,38 \pm 1,0$ (1–4). У 2 (2,5%) были однократные внематочные (трубные) беременности. Самопроизвольные роды были у 55 (68,75%) – $1,64 \pm 0,8$ (1–4). У 12 (15%) в анамнезе были оперативные родоразрешения путем кесарева сечения – $1,56 \pm 0,7$ (1–3).

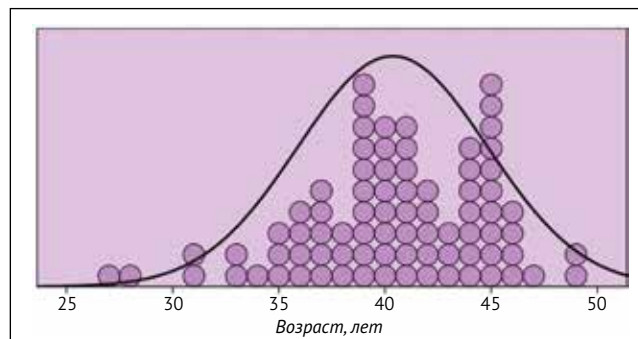
В структуре гинекологических заболеваний у исследуемых женщин встречались: в 14 случаях (17,5%) – полип эндометрия, в 13 (16,25%) – кисты яичников (6 – эндометриомы размерами до 4 см, 4 – функциональные, 3 – серозные цистаденомы), в 8 (10%) – аденомиоз, в 8 (10%) – доброкачественная дисплазия молочной железы, в 4 (5%) – гиперплазия эндометрия, в 4 (5%) – бесплодный брак, в 4 (5%) – дисплазия шейки матки, в 3 (3,75%) – полип цервикального канала, в 3 (3,75%) – хронический сальпингит, в 1 (1,25%) – синдром поликистозных яичников и в 1 случае (1,25%) – хламидийная инфекция.

Среди перенесенных оперативных вмешательств у 26 (32,5%) женщин была гистероскопия: с раздельным диагностическим выскабливанием матки у 4 (5%) женщин по поводу аномального маточного кровотечения, у 4 (5%) по поводу гиперплазии эндометрия, с полипэктомией эндометрия у 14 (17,5%) женщин и с резекцией субмукозного миоматозного узла у 4 (5%); у 13 (16,25%) были в анамнезе операции лапароскопическим доступом (цистэктомия яичника – у 3 (3,75%), аппендэктомия – у 5 (6,25%), холецистэктомия – у 3 (3,75%), тубэктомия по поводу внематочной

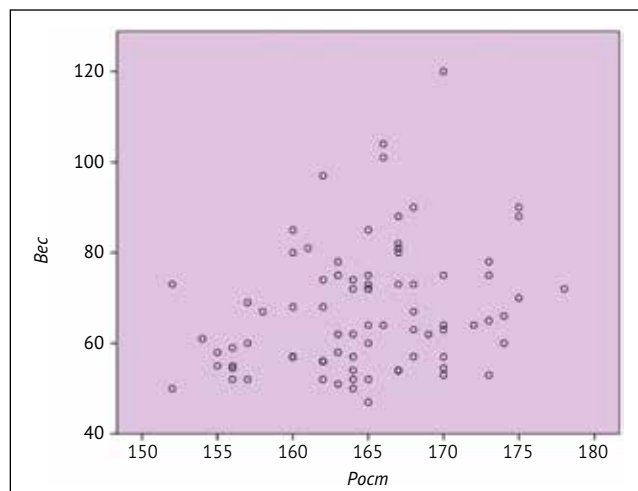
беременности у – 2 (2,5%); у 7 (8,75%) были оперативные вмешательства лапаротомным доступом (аппендэктомия – у 5 (6,25%), резекция яичника по поводу апоплексии – у 2 (2,5%); у 12 (15%) пациенток – оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения; 2 (2,5%) женщинам однократно выполнялась эмболизация маточных артерий за 4 и 5 лет до нашего исследования.

Результаты лабораторных методов обследования представлены в *табл. 1*. При поступлении в стационар анемия тяжелой степени наблюдалась у 3 (3,75%)

● **Рисунок 1.** Распределение исследуемых женщин по возрасту
● **Figure 1.** Distribution of studied women by age



● **Рисунок 2.** Рост (см) и вес (кг) исследуемых пациенток
● **Figure 2.** Height (cm) and weight (kg) of the studied patients



● **Рисунок 3.** Интерпретация расчета индекса массы тела исследуемых пациенток
● **Figure 3.** Interpretation of the calculation of the body mass index of the studied patients



пациенток (гемоглобин 39, 57 и 58 г/л), анемия легкой степени – у 25 (31,25%) женщин (гемоглобин от 95 до 119 г/л) (рис. 4). Ниже рефересных значений МСН (mean corpuscular hemoglobin) был у 11 (13,75%) женщин, МСНС (mean corpuscular hemoglobin concentration) – у 10 (12,5%) и MCV – у 9 (11,25%). У 4 (5%) женщин отмечалось сниженное количество тромбоцитов (от 144 до $172 \times 10^9/\text{л}$), у 2 (2,5%) – лейкоцитоз (11,54 и $12,5 \times 10^9/\text{л}$). У 6 (7,5%) женщин было отмечено незначительное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) – от 39,0 до 69,99 и аспартатаминотрансферазы

● **Таблица 1.** Результаты лабораторных методов исследований
● **Table 1.** Results of laboratory research methods

Показатель	Результат, М ± SD (min–max)	Единицы измерения
Клинический анализ крови		
Эритроциты	$4,25 \pm 0,5$ (2,36–5,52)	$10^{12}/\text{л}$
Тромбоциты	$269,42 \pm 64,9$ (144–428)	$10^9/\text{л}$
Лейкоциты	$7,29 \pm 1,8$ (4,0–12,5)	$10^9/\text{л}$
Гематокрит	$36,26 \pm 6,0$ (14,4–50,3)	%
Гемоглобин	$119 \pm 19,9$ (39–161)	г/л
МСН	$28,57 \pm 3,9$ (16,0–33,8)	Пг
МСV	$86,53 \pm 8,7$ (59,1–104)	Фл
МСНС	$330,45 \pm 23,8$ (245–387)	г/л
Биохимический анализ крови		
АЛТ	$19,49 \pm 12,2$ (5,47–69,99)	Ед/л
АСТ	$20,81 \pm 7,6$ (8,0–45,33)	Ед/л
Общий белок	$69,64 \pm 5,3$ (58,46–85,0)	г/л
Общий билирубин	$13,31 \pm 16,8$ (3,3–126)	мкмоль/л
Креатинин	$69,38 \pm 11,2$ (43–99)	мкмоль/л
Мочевина	$4,09 \pm 1,2$ (2,12–6,2)	ммоль/л
Коагулограмма		
АЧТВ	$31,21 \pm 4,8$ (23,9–43,8)	сек
Тромбиновое время	$16,38 \pm 2,3$ (12,2–23,5)	сек
Фибриноген	$3,27 \pm 0,6$ (2,01–4,65)	г/л
МНО	$1,05 \pm 0,1$ (0,86–1,127)	
Клинический анализ мочи		
Удельный вес	$1,022 \pm 0,01$ (1,007–1,035)	г/л
Белок	$0,11 \pm 0,2$ (0–0,9)	г/л
Эритроциты	$8,97 \pm 12,6$ (0–43)	В поле зрения
Лейкоциты	$9,6 \pm 35,9$ (0–250)	В поле зрения

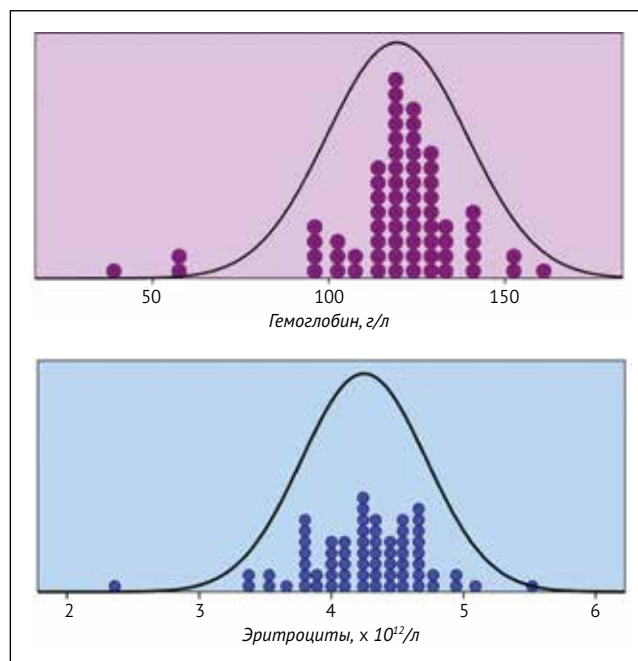
Примечание. МСН – mean corpuscular hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в одном эритроците); MCV – mean corpuscular volume (средний объем эритроцитов); МСНС – mean corpuscular hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците); АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

(АСТ) – от 33,9 до 45,33. У 9 (11,25%) снижен был общий белок крови (от 58,46 до 64,9 г/л). У 5 (6,25%) повышен общий билирубин – от 22,47 до 28,3 мкмоль/л и у 1 (1,25%) пациентки – до 126 мкмоль/л. Критических изменений креатинина и мочевины, а также коагулограммы выявлено не было. В клиническом анализе мочи у пациенток отмечалось повышение количества лейкоцитов (от 6,0 до 250) у 15 (18,75%) пациенток, эритроцитов (от 5 до 43) – у 16 (20%), повышенный уровень белка (от 0,4 до 0,9 г/л) – у 7 (8,75%).

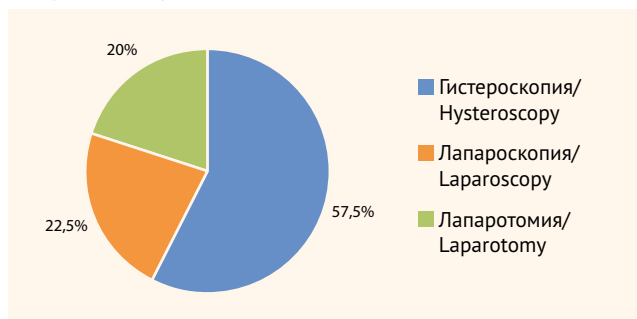
Миомэктомия у исследуемых женщин была выполнена различными оперативными доступами в зависимости от расположения миоматозных узлов, их размера и количества: у большинства пациенток был выполнен гистероскопический доступ (57,5%), у 18 (22,5%) – лапароскопический и у 16 (20%) – лапаротомный (рис. 5).

Во время оперативного вмешательства у 61 (76,3%) женщины был удален 1 миоматозный узел, у остальных удалено от 2 до 7 миом. Локализация удаленных миом в соответствии с классификацией Международной федерации гинекологии и акушерства (The International

● **Рисунок 4.** Распределение исследуемых пациенток по уровням гемоглобина и эритроцитов
● **Figure 4.** Distribution of the studied patients by hemoglobin and red blood cell levels



● **Рисунок 5.** Оперативные доступы миомэктомии
● **Figure 5.** Surgical approaches for myomectomy



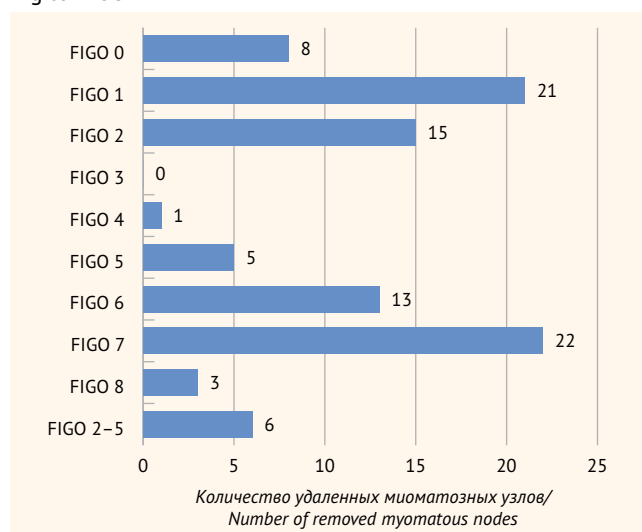
Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2018 г. представлена на *рис. 6*. У 3 (3,75%) женщин локализация миоматозных узлов отнесена к 7-му типу по FIGO. У 1 пациентки узел был перешеечный, у 2 – интралигаментарный. Размеры удаленных миом варьировали от 0,5 до 15 см ($3,78 \pm 3,0$).

Мы оценили выраженность симптомов миомы матки и качество жизни до миомэктомии и через 3–6 мес. после. Статистически значимо улучшились показатели: снизились симптомы миомы матки и повысилось качество жизни (*табл. 2*).

До миомэктомии у 1 (1,25%) женщины HRQL total был менее 25, что является показателем крайне низкого качества жизни; у 10 (12,5%) женщин показатель HRQL total не достигал отметки 50, что расценивается как низкое качество жизни; у 27 (33,75%) HRQL total находился в пределах от 50 до 75, что является показателем умеренно сниженного качества жизни. После миомэктомии у 5 (6,25%) пациенток HRQL total находился в пределах от 25 до 50, у 11 (13,75%) – от 50 до 75, у остальных 64 (80%)

● **Рисунок 6.** Локализация удаленных миоматозных узлов согласно FIGO

● **Figure 6.** Localization of removed myomatous nodes according to FIGO



женщин – удовлетворительное качество жизни с показателем более 75 (*рис. 7*).

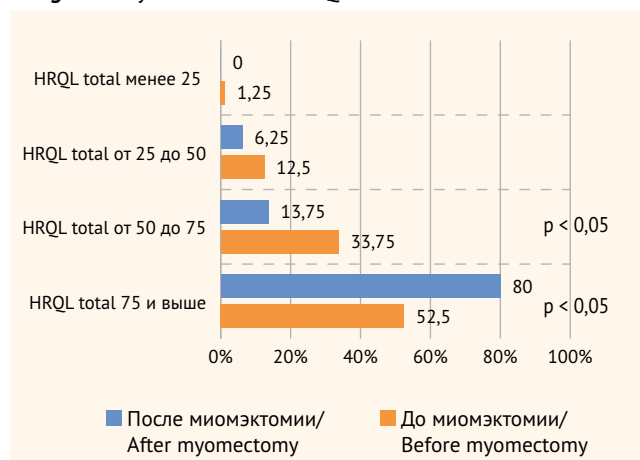
При анализе результатов опросников UFS-QOL обращает на себя внимание, что у 7 (8,75%) пациенток не изменилось качество жизни до и после миомэктомии, а у 12 (15%) женщин, несмотря на снижение выраженности симптомов миомы матки после миомэктомии, качество жизни (HRQL total) после стало незначительно ниже (W-критерий Вилкоксона 129,5, $p = 0,242$) (*рис. 8*). У 6 (7,5%) женщин отмечалось ухудшение симптомов миомы матки после оперативного вмешательства: $25,52 \pm 11,4$ (9,38–43,75) до миомэктомии и $33,33 \pm 13,6$ (12,5–50) – после (W-критерий Вилкоксона 30, $p = 0,146$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всем мире отмечается тенденция к увеличению выявления миомы матки у женщин репродуктивного возраста [15]. В 2019 г. в Российской Федерации пик заболеваемости приходился на возрастную группу 35–39 лет, составляя 2393,5 случая на 100 000 населения. Второе место по распространенности миомы матки занимала возрастная группа 40–44 лет (1855,5 случая на 100 000 населения) [16]. В нашем исследовании 25 (31,25%) женщин

● **Рисунок 7.** Динамика показателя HRQL total

● **Figure 7.** Dynamics of the HRQL total indicator



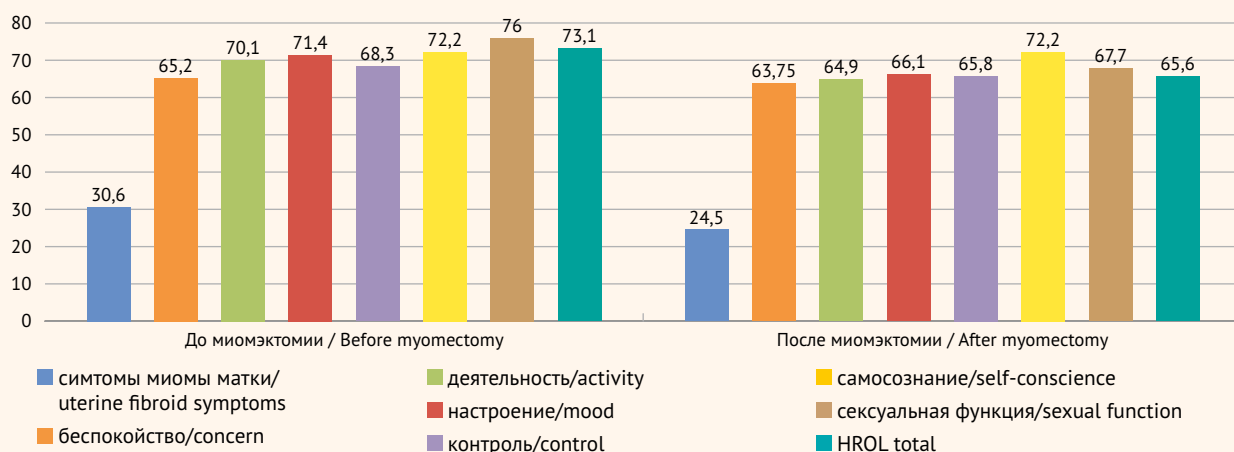
● **Таблица 2.** Параметры оценки качества жизни по опроснику UFS-QOL, $M \pm SD$ (min–max)

● **Table 2.** Quality of life assessment parameters according to the UFS-QOL questionnaire, $M \pm SD$ (min–max)

Параметр	Результат до миомэктомии	Результат после миомэктомии	W-критерий Вилкоксона	P
Симптомы миомы матки	$31,46 \pm 20,0$ (0–93,75)	$14,91 \pm 17,1$ (0–84,37)	2689,0	<0,001*
Беспокойство	$62,76 \pm 27,5$ (0–100)	$81,1 \pm 23,2$ (6,25–100)	4233,0	<0,001*
Деятельность	$74,86 \pm 22,97$ (17,86–100)	$82,11 \pm 19,4$ (32,14–100)	4728,0	0,096
Настроение	$73,36 \pm 22,58$ (11–100)	$83,33 \pm 16,9$ (35,71–100)	4521,0	0,009*
Контроль	$67,57 \pm 23,57$ (0–100)	$80,35 \pm 19,2$ (30–100)	4394,0	0,001*
Самосознание	$76,21 \pm 23,4$ (0–100)	$84,5 \pm 19,2$ (8,33–100)	4657,0	0,044*
Сексуальная функция	$82,89 \pm 33,62$ (0–100)	$81,14 \pm 21,1$ (0–100)	4659,5	0,042*
HRQL total	$71,14 \pm 20,7$ (22,41–100)	$82,05 \pm 17,6$ (30,17–100)	4198,5	0,001*

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия.

Рисунок 8. Средние показатели UFS-QOL у 12 женщин со снижением качества жизни после оперативного лечения
 Figure 8. Mean UFS-QOL scores in 12 women with decreased quality of life after surgery



были в возрасте от 35 до 39 лет и 31 (38,75%) – от 40 до 44 лет. Стоит отметить, что на людей этих возрастов приходится большая социально-экономическая нагрузка [17], в связи с чем очень важным является поддержание хорошего качества жизни, необходимого для работоспособности и высокой производительности труда [18]. Особую роль в качестве жизни женщины играет состояние ее репродуктивного здоровья.

По литературным данным, примерно у 30% женщин с миомой матки наблюдаются обильные менструальные кровотечения [19, 20], которые являются ведущей причиной железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста [21]. В нашем исследовании 50% пациенток с миомой матки отмечали обильные менструации, а у 27,5% была диагностирована железодефицитная анемия. При оценке среднего показателя выраженности симптомов миомы матки до и после миомэктомии было выявлено его уменьшение с $31,46 \pm 20,0$ (0–93,75) до $14,91 \pm 17,1$ (0–84,37) ($p < 0,001$). Также увеличился показатель качества жизни HRQL total с $71,14 \pm 20,7$ (22,41–100) до $82,05 \pm 17,6$ (30,17–100) ($p < 0,001$). Статистически значимо увеличилось на 27,5% количество женщин после миомэктомии с уровнем HRQL total более 75 и уменьшилось на 20% в интервале 50–75 ($p < 0,05$). Улучшение качества жизни и уменьшение симптомов миомы после различных

методов лечения, включая миомэктомию, представлено и во многих других исследованиях [9, 22–24]. Однако при анализе результатов опросников UFS-QOL было установлено, что у 7 (8,75%) пациенток не изменилось качество жизни до и после миомэктомии, а у 12 (15%) женщин, несмотря на снижение выраженности симптомов миомы матки после миомэктомии, качество жизни (HRQL total) стало незначительно ниже (W-критерий Вилкоксона 129,5, $p = 0,242$). У 6 (7,5%) женщин отмечалось ухудшение симптомов миомы матки после оперативного вмешательства: $25,52 \pm 11,4$ (9,38–43,75) до миомэктомии и $33,33 \pm 13,6$ (12,5–50) после (W-критерий Вилкоксона 30, $p = 0,146$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широко распространенная миомэктомия в большинстве случаев, но не всегда, приводит к оздоровлению женщин и улучшению их самочувствия, физического и психоэмоционального благополучия. Требуется дальнейшие изучения влияния миоматозных узлов и миомэктомии на менструальную функцию и качество жизни женщин.

Поступила / Received 09.01.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2025
 Принята в печать / Accepted 14.02.2025

Список литературы / References

- Spies JB, Coyne K, Guaou G, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):290–300. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01702-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01702-1).
- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BIOG*. 2017;124(10):1501–1512. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>.
- De La Cruz MSD, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100–107. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0115/p100.html>.
- McKain L, Edsall K, Dufour R, Lickert C. Treatment Patterns in Patients with Uterine Fibroids With and Without a Diagnosis of Heavy Menstrual Bleeding: Results from a Large U.S. Claims Database. *J Womens Health*. 2023;32(3):332–340. <https://doi.org/10.1089/jwh.2022.0056>.
- Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(2):192–201. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.2.192>.
- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>.
- Rezk A, Kahn J, Singh M. Fertility Sparing Management in Uterine Fibroids. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574504>.
- Cappelli A, Mosconi C, Cocozza MA, Brandi N, Bartalena L, Modestino F et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids of Different Sizes: A Single Center Experience. *J Pers Med*. 2023;13(6):906. <https://doi.org/10.3390/jpm13060906>.
- Sirkeci F, Moss J, Belli AM, McPherson K, Daniels J, Manyonda I et al. Effects on heavy menstrual bleeding and pregnancy of uterine artery embolization (UAE) or myomectomy for women with uterine fibroids wishing to avoid hysterectomy: The FEMME randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(2):492–501. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14626>.
- Aktürk H, Dura MC, Gürsoy B, İkizoğlu F, Göl E, Alsalamini WOI, Ekin M. Comparison of Recurrence and Quality of Life Between Myoma Embolization and Myomectomy. *Cureus*. 2023;15(6):e40372. <https://doi.org/10.7759/cureus.40372>.
- Стуклов НИ, Леваков СА, Сушинская ТВ, Митченкова АА, Ковальчук МО. Профилактика и лечение анемии у женщин репродуктивного возраста при гинекологических заболеваниях. *Акушерство и гинекология*. 2020;(3):218–226. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.218-226>.

- Stuklov NI, Levakov SA, Sushinskaya TV, Mitchenkova AA, Kovalchuk MO. Prevention and treatment of anemia in reproductive-aged women with gynecological diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(3):218–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.218-226>.
12. Радзинский ВЕ, Оразов МР, Костин ИН. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике. *Доктор.Ру*. 2019;(7):30–35. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35>. Radzinsky VE, Orazov MR, Kostin IN. Chronic pelvic pain in gynecological practice. *Doctor.Ru*. 2019;(7):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35>.
 13. Пеннер ВА, Борисенко ВВ, Удовика НА, Харченко ОС. Болевые синдромы у больных миомой матки. *Российский журнал боли*. 2018;(2):184–186. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xodufv>. Penner VA, Borisenko VV, Udovika NA, Kharchenko OS. Pain Syndromes in Patients with Uterine Myoma. *Russian Journal of Pain*. 2018;(2):184–186. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xodufv>.
 14. Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, Li Y, Hunsche E, Wagman RB, Al-Hendy A. Quality of life with relugolix combination therapy for uterine fibroids: LIBERTY randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(3):320.e1–320.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.11.1278>.
 15. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, Al-Hendy A. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678–719. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab039>.
 16. Li B, Wang F, Chen L, Tong H. Global epidemiological characteristics of uterine fibroids. *Arch Med Sci*. 2023;19(6):1802–1810. <https://doi.org/10.5114/aoms/171786>.
 17. Карцева МА. Занятость и здоровье «сэндвич-поколения» в России: эмпирический анализ. *Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены*. 2021;(5):324–344. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2021.5.1844>. Kartseva MA. Employment and health of the “sandwich generation” in Russia: empirical analysis. *Monitoring Obshchestvennogo Mneniya: Ekonomicheskie i Sotsial'nye Peremeny*. 2021;(5):324–344. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2021.5.1844>.
 18. Di Spiezio Sardo A, Ciccarone F, Muzii L, Scambia G, Vignali M. Use of oral GnRH antagonists combined therapy in the management of symptomatic uterine fibroids. *Facts Views Vis ObGyn*. 2023;15(1):29–33. <https://doi.org/10.52054/FVVO.15.1.059>.
 19. Uimari O, Subramaniam KS, Vollenhoven B, Tapmeier TT. Uterine Fibroids (Leiomyomata) and Heavy Menstrual Bleeding. *Front Reprod Health*. 2022;4:818243. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.818243>.
 20. Wang A, Wang S, Owens CD, Vora JB, Diamond MP. Health Care Costs and Treatment Patterns Associated with Uterine Fibroids and Heavy Menstrual Bleeding: A Claims Analysis. *J Womens Health*. 2002;31(6):856–863. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8983>.
 21. Petraglia F, Dolmans MM. Iron deficiency anemia: Impact on women's reproductive health. *Fertil Steril*. 2022;118(4):605–606. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.850>.
 22. Wallace K, Stewart EA, Wise LA, Nicholson WK, Parry JP, Zhang S et al. Anxiety, Depression, and Quality of Life After Procedural Intervention for Uterine Fibroids. *J Womens Health*. 2022;31(3):415–424. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8915>.
 23. Keizer AL, Jacobs BL, Thurkow AL, de Lange ME, Radder CM, van Kesteren PJM et al. The effect of transcervical resection of submucous fibroids on menstrual blood loss: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;274:128–135. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.05.019>.
 24. Баратов АК, Рахимов ФР, Калмыков ЕЛ. Анализ результатов опросника UFS-QOL до и после эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки. *Вестник Авиценны*. 2020;22(3):362–372. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-362-372>. Baratov AK, Rakhimov FR, Kalmykov EL. Assessment of the UFS-QOL questionnaire before and after uterine artery embolization for uterine leiomyoma. *Avicenna Bulletin*. 2020;22(3):362–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-362-372>.

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:

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>; av_soloveva@mail.ru

Алейникова Екатерина Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>; ketall@mail.ru

Арютин Дмитрий Геннадьевич, заведующий гинекологическим отделением, Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>; aryutin@mail.ru

Винокурова Елена Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0002-6779-7566>; vinokurovaelena@mail.ru

Спицына Мария Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>; lotyрева31@gmail.com

Information about the authors:

Alina V. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>; av_soloveva@mail.ru

Ekatereina Yu. Aleynikova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>; ketall@mail.ru

Dmitry G. Aryutin, Head of the Gynecological Department, Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia; Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>; aryutin@mail.ru

Elena A. Vinokurova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6779-7566>; vinokurovaelena@mail.ru

Maria A. Spitsyna, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>; lotyрева31@gmail.com

Метилэтилпиридинол в офтальмологии: механизмы действия и клинические результаты

А.В. Корнеева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, a.korneeva@gmail.com

Н.И. Курышева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>, e-natalia@list.ru

И.А. Лоскутов³, <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>, loskoutigor@mail.ru

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 15

² Центр офтальмологии Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 15

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Метилэтилпиридинол является часто используемым в офтальмологии препаратом. Многолетний опыт применения в клинической практике и многообразие фармакологических эффектов обусловили его широкое внедрение в лечение обширного спектра офтальмопатологий, а также в самые различные области медицины. Известно, что метилэтилпиридинол обладает антиоксидантной активностью, способностью стабилизировать клеточные мембраны, улучшать микроциркуляцию и оказывать нейропротекторное воздействие. Эти свойства открывают широкие возможности для его применения в терапии заболеваний органа зрения, в которых окислительный стресс и ухудшение кровоснабжения играют ключевую роль. Широкий спектр действия метилэтилпиридинола полезен при проведении комбинированной терапии с другими лекарственными средствами, что позволяет достичь синергического и повышенного терапевтического эффекта. Это, в свою очередь, может быть применено для лечения различных заболеваний, включая офтальмологическую патологию переднего и заднего отрезков глаза, а также глазные проявления системных заболеваний. Значимым преимуществом метилэтилпиридинола является наличие лекарственной формы в виде глазных капель, которая имеет равнозначный эффект в сравнении с парабюльбарным введением препарата. Это определяет уникальную позицию препарата в форме глазных капель в офтальмофармакотерапии, потому как к настоящему времени на фармацевтическом рынке нет альтернативных средств, обладающих столь широким спектром фармакологических свойств в удобной и безопасной лекарственной форме, целенаправленно воздействующих на структуры глаза. В данном обзоре рассматриваются терапевтические свойства метилэтилпиридинола и результаты доклинических и клинических исследований этого препарата, что важно для расширения перспектив его клинического применения и обеспечения безопасности пациента.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксидант, заболевания глаза, катаракта, глаукома, миопия, ретинопатия, оптиконейропатия, травмы глаза

Для цитирования: Корнеева АВ, Курышева НИ, Лоскутов ИА. Метилэтилпиридинол в офтальмологии: механизмы действия и клинические результаты. *Медицинский совет*. 2025;19(5):152–164. <https://doi.org/10.21518/ms2025-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Methylethylpyridinol in ophthalmology: Mechanisms of action and clinical results

Alina V. Korneeva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, a.korneeva@gmail.com

Natalia I. Kuryшева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>, e-natalia@list.ru

Igor A. Loskutov³, <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>, loskoutigor@mail.ru

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

² Ophthalmological Center of the State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Methylethylpyridinol is a frequently used drug in ophthalmology. Many years of experience of its use in clinical practice and a variety of pharmacological effects have caused its wide introduction in the treatment of a wide range of ophthalmopathologies, as well as in various fields of medicine. It is known that methylethylpyridinol has antioxidant activity, neuroprotective effect, ability to stabilize cell membranes and improve microcirculation. These properties open wide possibilities for its application in therapy of eye diseases, in which oxidative stress and deterioration of blood supply play a key role. The broad spectrum

of action of methylethylpyridinol is useful in combination therapy with other drugs, which allows to achieve a synergistic and enhanced therapeutic effect. This, in turn, can be applied for treatment of various diseases, including ophthalmologic pathology of the anterior and posterior segment of the eye, as well as ocular manifestations of systemic diseases. A significant advantage of methylethylpyridinol is the presence of the form of eye drops, which has an equivalent effect in comparison with parabulbar administration of the drug. This determines the unique position of the drug in the form of eye drops in ophthalmopharmacotherapy, because to date, the pharmaceutical market has no alternative agents with such a wide range of pharmacological properties in a convenient and safe dosage form, targeting the structures of the eye. This review discusses the therapeutic properties of methylethylpyridinol and the results of preclinical and clinical studies of this drug, which is important for expanding the prospects of its clinical application and ensuring patient safety.

Keywords: oxidative stress, antioxidant, ocular disease, cataract, glaucoma, myopia, retinopathy, optic neuropathy, ocular trauma

For citation: Korneeva AV, Kuryшева NI, Loskutov IA. Methylethylpyridinol in ophthalmology: Mechanisms of action and clinical results. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(5):152–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-155>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метилэтилпиридинол (Эмоксипин) является часто используемым в офтальмологии препаратом. Многолетний опыт применения в клинической практике и многообразие фармакологических эффектов обеспечили его широкое внедрение в лечение обширного спектра офтальмопатологий, а также в самые различные области медицины. В связи с этим актуальным представляется анализ имеющихся данных по его применению в офтальмологии, что позволит более глубоко понять механизм его действия и перспективы использования.

Известно, что в последние десятилетия отмечается рост продолжительности жизни и повышение распространенности возраст-ассоциированных офтальмологических заболеваний, таких как глаукома, катаракта, возрастная макулодистрофия и сосудистые ретинопатии, ассоциированные с хроническими заболеваниями (диабетическая, гипертоническая ретинопатии) [1]. Многие из этих заболеваний сопровождаются нарушениями микроциркуляции и оксидативным стрессом, что создает необходимость поиска безопасных терапевтических стратегий для коррекции этих нарушений. Установлено, что Эмоксипин обладает антиоксидантной активностью, стабилизирует клеточные мембраны, улучшает микроциркуляцию и оказывает нейропротекторное действие. Эти свойства могут быть особенно полезны при лечении офтальмологических заболеваний, где оксидативный стресс и ухудшение кровоснабжения играют ключевую роль. Кроме того, орган зрения подвержен исключительно высокому уровню оксидативного стресса вследствие непосредственного контакта с неблагоприятной внешней средой, постоянного воздействия световых и ультрафиолетовых лучей, а также интенсивной метаболической активности тканей глаза, сопровождающейся образованием активных форм кислорода.

Несмотря на широкое применение Эмоксипина в клинической офтальмологической практике на протяжении нескольких десятилетий, препарат не участвовал в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Препарат был синтезирован в СССР и используется преимущественно на территории России и стран ближнего зарубежья, а недостаток зарубежных

исследований метилэтилпиридинола ограничивает его применение в США и Европе. Врачи, принимая решение о назначении препарата, опираются на доступные научные данные, клинические рекомендации и собственный опыт. Важно отметить, что для расширения перспектив применения метилэтилпиридинола необходимы дальнейшие исследования, соответствующие международным стандартам и способствующие пониманию свойств его молекулы, а также подходов, которые могут быть использованы для улучшения доставки и профиля безопасности.

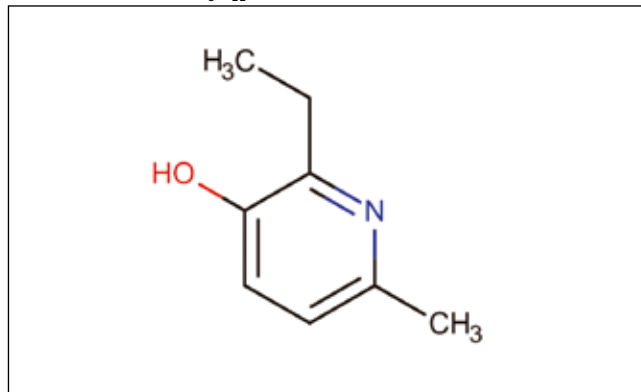
Обзор научных данных по использованию Эмоксипина в офтальмологии поможет представить его потенциал как средства для коррекции патогенетических механизмов хронической офтальмопатологии. В условиях растущей потребности в разработке новых стратегий лечения офтальмологических заболеваний, направленных на нейропротекцию и восстановление кровотока, исследование результатов применения Эмоксипина поможет структурировать имеющиеся данные о его эффективности и безопасности в поддержании структурной и функциональной целостности зрительной системы, а также оценить терапевтический потенциал в лечении заболеваний глаз и определить его место в современной офтальмофармакологии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА

Эмоксипин – синтетический препарат, относящийся к группе производных гидроксипиридина. По своей химической структуре он напоминает пиридоксин (разновидность витамина B6) (рисунк). Данное химическое соединение впервые было синтезировано в СССР в начале 1980-х гг. группой ученых под руководством Л.Д. Смирнова в Институте биофизики Министерства здравоохранения СССР. Препарат был внедрен в медицинскую практику в 1985 г. и с тех пор привлекает внимание ученых и клиницистов благодаря разностороннему биологическому действию и низкой токсичности. Он разработан с целью минимизации окислительного стресса и повреждения клеток, обладая выраженными антиоксидантными и нейропротекторными свойствами.

● **Рисунок.** Химическая формула Эмоксипина (2-этил-3-гидрокси-6-метилпиридин, $C_8H_{11}NO$)¹

● **Figure.** Chemical formula of Emoxypine (2-ethyl-3-hydroxy-6-methylpyridine, $C_8H_{11}NO$)¹



Фармакологическое воздействие метилэтилпиридинола преимущественно сконцентрировано на процессах окисления свободных радикалов, протекающих в клеточных структурах – цитоплазме и мембранах. Препарат обладает выраженной способностью прямого взаимодействия с различными радикалами: гидрофильными (например, супероксид-анион-радикал), а также первичными и гидроксильными радикалами пептидной природы. Особенность действия метилэтилпиридинола заключается в подавлении реакции Фентона через механизм хелатирования и окисления ионов железа. Трансформируя двухвалентное железо в трехвалентную форму, препарат препятствует диспропорционированию пероксида водорода и образованию агрессивных гидроксильных и пероксильных радикалов. Спектр фармакологического влияния препарата включает подавление свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов через механизмы циклооксигеназ и липоксигеназ, модуляцию соотношения простагличина к тромбоксану A₂, ингибирование синтеза лейкотриенов. Дополнительные эффекты метилэтилпиридинола охватывают гемореологические процессы: снижение вязкости крови, уменьшение свертываемости, подавление агрегации тромбоцитов и нейтрофилов, замедление полимеризации фибрина и стимуляцию фибринолиза. Важным компонентом фармакологического действия является торможение фосфодиэстераз циклических нуклеотидов, что приводит к повышению концентраций циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), а также уменьшению проницаемости капиллярных мембран. Конечным результатом комплексного воздействия метилэтилпиридинола становится нейтрализация окислительных стимулов, подавление механизмов повреждения клеточных и тканевых структур, активация эндогенных антиоксидантных систем, стабилизация цитоплазматических и лизосомальных мембран, уменьшение энергетического дефицита, снижение выраженности ацидоза, профилактика воспалительных процессов, нормализация микроциркуляции в тканях глаза [2].

Метилэтилпиридинол применяется в виде различных лекарственных форм в терапии ряда состояний, прежде всего связанных с нарушением энергетического обмена, ишемией и воспалительными процессами в сердечно-сосудистой и центральной нервной системах, при которых его вводят внутривенно или внутримышечно^{2,3}. В офтальмологии его вводят субконъюнктивально, пара- и ретробульбарно, посредством назального электрофореза, а также в виде инстилляций глазных капель. Важным является то, что парабульбарное введение Эмоксипина не показало значимых преимуществ по сравнению с инстилляционным введением. Как при капельном, так и при инъекционном способах введения максимальные концентрации препарата в структурах глаза достигаются в пределах до 1 ч, а максимальная экспозиция наблюдается в сетчатке. При многократном применении Эмоксипина происходит усиление выраженности и длительности его действия⁴.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА

Метилэтилпиридинол обладает различными механизмами действия, обуславливающими его эффективность в клинической практике.

■ Антиоксидантная активность. Препарат нейтрализует свободные радикалы, предотвращает липидную пероксидацию и защищает клеточные мембраны от окислительных повреждений, что способствует снижению уровня активных форм кислорода и уменьшению окислительного стресса⁵ [2–5].

■ Нейропротекторное действие. Метилэтилпиридинол снижает клеточный стресс и стабилизирует мембраны нейронов, что обеспечивает защиту нервных клеток при ишемии, травмах и других стрессовых состояниях⁶ [5, 6].

■ Модуляция рецепторов. Препарат влияет на системы нейромедиаторов (например, возможная модуляция ГАМК-рецепторов), что, вероятно, объясняет его анксиолитические и противострессовые эффекты [5, 7–9].

■ Противогипоксическое действие. Улучшение микроциркуляции и оптимизация энергетического обмена в тканях, особенно в условиях гипоксии [2, 5].

² Инструкция по медицинскому применению препарата Эмоксипин. Пер. уд. №: ЛСР-008767/09-021109. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=972bf05e-fc73-49eb-aba6-96017250c168.

³ Метилэтилпиридинол. Государственный реестр лекарственных средств. Пер. уд. №: ЛП-№(005938)-(P-FU). Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2834c63b-7fbc-45d6-9085-28d790a990c1.

⁴ Ставицкая ТВ. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005. 46 с. Режим доступа: <https://www.dissertcat.com/content/eksperimentalno-klinicheskoe-izuchenie-farmakokineticheskikh-i-farmakodinamicheskikh-aspekto/read>.

⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Эмоксипин. Пер. уд. №: ЛСР-008767/09-021109. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=972bf05e-fc73-49eb-aba6-96017250c168; Метилэтилпиридинол. Государственный реестр лекарственных средств. Пер. уд. №: ЛП-№(005938)-(P-FU). Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2834c63b-7fbc-45d6-9085-28d790a990c1; Ставицкая ТВ. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005. 46 с. Режим доступа: <https://www.dissertcat.com/content/eksperimentalno-klinicheskoe-izuchenie-farmakokineticheskikh-i-farmakodinamicheskikh-aspekto/read>.

⁶ Ставицкая ТВ. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005. 46 с. Режим доступа: <https://www.dissertcat.com/content/eksperimentalno-klinicheskoe-izuchenie-farmakokineticheskikh-i-farmakodinamicheskikh-aspekto/read>.

¹ Эмоксипин. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/emoxipin-33687ysclid=m7aquadn1z376584352>.

ФАРМАКОДИНАМИКА МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА

Фармакодинамика метилэтилпиридинола характеризуется следующими эффектами:

- Антиоксидантное действие способствует снижению окислительного повреждения клеток и улучшению метаболических процессов в мозге и глазах.
- Нейропротекторные и противогипоксические эффекты уменьшают последствия ишемии и других повреждающих факторов.
- Препарат обладает оригинальным спектром нейротропного действия на нейрональном уровне, включая ангиолитические, противосудорожные, антистрессорные, церебропротекторные, противопаркинсонические, антиамнестические и противоалкогольные свойства [3].
- Дополнительные эффекты включают антиагрегантное и противовоспалительное действие, что способствует улучшению микроциркуляции и снижению воспалительных процессов в различных тканях.

Основные свойства метилэтилпиридинола

Метилэтилпиридинол используется преимущественно как антиоксидантный и мембранопротекторный препарат благодаря следующим механизмам:

- Ингибирование окисления липидов биомембран [10, 11].
- Повышение активности антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, что способствует контролю за образованием перекисей липидов и активных форм кислорода [10].
- Подавление свободных радикалов в процессе синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой [12].
- Увеличение соотношения простагландин/тромбоксан A2 и блокирование образования лейкотриенов [2, 13].
- Регуляция липидного обмена через увеличение содержания полярной фракции липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола) и снижение соотношения холестерина/фосфолипиды⁷ [4, 5].
- Снижение вязкости липидного слоя цитоплазматических мембран и увеличение их текучести за счет сдвига перехода структуры в низкотемпературную зону [5].
- Стабилизация мембранных структур клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе или механическом повреждении, сопровождающемся образованием свободных радикалов [2, 3].
- Снижение проницаемости сосудистой стенки, вязкости и свертываемости крови, а также способности тромбоцитов к агрегации. Усиление процесса фибринолиза и улучшение микроциркуляции [2, 12, 14].

АНТИОКСИДАНТНЫЙ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Метилэтилпиридинол (Эмоксипин) ингибирует свободнорадикальное окисление, активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны,

ингибирует агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, полимеризацию фибрина, тормозит переход фибрин-мономера в фибрин-полимер, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ. Как описано выше, помимо антиоксидантных свойств, он оказывает антигипоксический, нейропротекторный и кардиопротекторный эффекты, а также имеет такие фармакокинетические преимущества, как способность преодолевать гематоэнцефалический барьер благодаря относительно небольшому размеру молекулы и низкой молекулярной массе. Было замечено, что Эмоксипин проявляет хелатирующее свойство железа *in vitro*, что указывает на перспективу его использования в качестве терапевтической стратегии при лечении нейродегенеративных состояний, таких как болезнь Альцгеймера, а также гематологических заболеваний, таких как талассемия и гемохроматоз [4].

ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Прежде чем рассмотреть влияние метилэтилпиридинола на орган зрения, следует кратко остановиться на исследованиях, направленных за изучение применения Эмоксипина при патологии нервной и сердечно-сосудистой систем, т. к. нарушения в работе этих систем могут оказывать значительное влияние на состояние глаз. Так, В.В. Столярова изучала влияние Эмоксипина на электрическую нестабильность миокарда и показатели гомеостаза у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и выявила, что внутривенное применение Эмоксипина в дозе 50 мг в течение 2 нед. позволяет снизить частоту преходящей ишемии миокарда и способствует улучшению основных показателей гемостаза, предотвращая развитие гемокоагуляционных нарушений и способствуя улучшению микроциркуляции. Автор исследования связывает кардиопротекторное действие Эмоксипина с его антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, способностью ингибировать свободнорадикальное окисление липидов и позитивным влиянием на процессы гемостаза [15]. Метилэтилпиридинол способствует расширению коронарных сосудов и уменьшению ишемического повреждения миокарда. При инфаркте миокарда Эмоксипин ограничивает величину очага некроза, ускоряет репаративные процессы, способствует нормализации метаболизма миокарда, оказывая благоприятное влияние на клиническое течение заболевания, уменьшая частоту развития острой сердечной недостаточности. В остром периоде инфаркта миокарда улучшает сократительную способность сердца и функцию его проводящей системы. При повышенном артериальном давлении (АД) оказывает гипотензивный эффект⁸.

⁸ Инструкция по медицинскому применению препарата Эмоксипин. Рег. уд. №: ЛСР-008767/09-021109. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=972bf05e-fc73-49eb-aba6-96017250c168; Торопова Я.Г. Экспериментальное обоснование использования липосомальной формы эмоксипина (производного 3-оксипиридина) для коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2013. 21 с. Режим доступа: <https://iemspb.ru/wp-content/uploads/2016/05/2toropova.pdf?ysclid=m9cjjvw4k387721513>.

⁷ Там же.

В эксперименте на крысах было выявлено, что метилэтилпиридинол увеличивает коллатеральный коронарный кровоток без существенного влияния на АД [16]. Сообщается о том, что он обладает более выраженным дилатирующим эффектом по сравнению с другими изученными производными 3-гидроксипиридина [13]. В исследовании, проведенном Е.А. Коноревым и соавт., было показано, что Эмоксипин оказывает антиангинальное действие, запуская восстановительные процессы в зоне инфаркта миокарда [17].

Кроме того, было отмечено церебропротекторное действие Эмоксипина при моделировании динамического нарушения мозгового кровообращения в эксперименте [18]. Было выявлено, что метилэтилпиридинол уменьшает выраженность проявлений церебральной гемодисфункции, уменьшает тяжесть неврологической симптоматики и увеличивает резистентность ткани мозга к гипоксии и ишемии. Он способствует коррекции вегетативных дисфункций, облегчает восстановление интегративной деятельности мозга при нарушениях мозгового кровообращения⁹. Включение метилэтилпиридинола в комплексную терапию ишемического инсульта приводило к уменьшению вариабельности АД, особенно в ночные часы, что приводило к снижению риска рецидива инсульта за счет дестабилизации АД [19].

Метилэтилпиридинол способен влиять на нейротрансмиссивные системы, что приводит к нормализации передачи сигналов в центральной нервной системе. Считается, что он может косвенно модулировать активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – главного тормозного нейромедиатора, что способствует снижению уровня тревожности. Таким образом, обладая анксиолитическим эффектом, метилэтилпиридинол способен устранять страх, тревогу, напряжение, беспокойство, а также проявлять антидепрессивный и антистрессорный эффекты [7, 8]. Исследования показали, что метилэтилпиридинол снижает активность фермента моноаминоксидазы (МАО-А и МАО-Б), что приводит к повышению уровня нейротрансмиттеров, таких как серотонин и дофамин. Это может способствовать улучшению настроения, уменьшению симптомов депрессии и оказывать церебропротекторное действие [5, 20]. Антидепрессивное действие Эмоксипина широко изучалось на животных моделях. В эксперименте, проведенном И.А. Волчегорским и соавт., изучалось влияние препарата на ослабление неподвижности у мышей. Они подвергались принудительному плаванию в стеклянных цилиндрах, заполненных водой, и было замечено, что однократная доза производных 3-гидроксипиридина приводила к значительному уменьшению периодов иммобильности. Эмоксипин способствовал заметному увеличению активности мышей при введении малых доз, а результаты, полученные при использовании максимальных доз, исследователи трактуют как антидепрессивный эффект в изучаемой животной модели [7].

Эмоксипин показал многообещающий эффект в лечении ряда нейродегенеративных заболеваний (таких как

болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз), а предполагаемый механизм действия заключается в ингибировании прооксидантов в митохондриях [21, 22]. И, наконец, как отмечалось выше, Эмоксипин вызывает хелатирование железа *in vitro*, что может быть использовано в лечении нейродегенеративных заболеваний, а также гематологических расстройств, характеризующихся избыточным накоплением железа в организме [23].

Преимущества использования метилэтилпиридинола в лечении гипоксии были показаны в эксперименте, где его вводили гипоксически чувствительным крысам, при этом отмечалось увеличение времени выживания [16].

Комплексное применение Эмоксипина при проведении химиотерапии противобластомными препаратами способствует уменьшению массы опухоли, снижению митостатической активности в ее ткани и корректирует метаболические нарушения, вызванные цитостатиками [24]. Имеются данные о положительном опыте местного применения метилэтилпиридинола в стоматологии на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита, когда при его применении наблюдалась позитивная динамика показателя общего психологического благополучия¹⁰.

Таким образом, метилэтилпиридинол демонстрирует многообещающие результаты в доклинических и клинических испытаниях, проведенных для оценки его эффективности в лечении различных заболеваний. Благодаря своим фармакологическим свойствам и оказываемым эффектам он нашел широкое применение не только в офтальмологии, но и неврологии, нейрохирургии, кардиологии, эндокринологии, гинекологии и хирургии.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА

В офтальмологии Эмоксипин широко применяется для лечения и профилактики заболеваний как переднего, так и заднего отрезка. При патологии переднего отрезка он используется с целью лечения и профилактики воспалений и ожогов роговицы, для защиты роговицы от воздействия интенсивного света, при травмах и заболеваниях роговицы, субконъюнктивальных кровоизлияниях, в послеоперационном периоде после офтальмохирургических вмешательств. Данные показания к применению обусловлены его способностью эффективно нейтрализовывать свободные радикалы, блокировать маркеры воспаления, уменьшая окислительный стресс, повреждающий клеточные мембраны различных тканей глаза. Препарат помогает сохранить целостность клеточных структур, предотвращая повреждение вследствие перекисного окисления липидов и способствуя нормализации микроциркуляции. А противовоспалительный эффект помогает уменьшить риск развития осложнений при повреждениях или после хирургического вмешательства.

⁹ Демченко ЕЮ. Клинико-метаболические эффекты метилэтилпиридинола сукцината в комплексной терапии начальных проявлений хронической ишемии мозга: автореф. дис... канд. мед. наук. Томск; 2010. 21 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004609846/?ysclid=m9cjs4kl8405371898.

¹⁰ Корнилова НИ. Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на этапе медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2011. 24 с. Режим доступа: https://elbib.usma.ru/bitstream/usma/812/1/USMU_Thesis_2011_017.pdf.

В экспериментальном исследовании А.А. Сологуб и соавт. было показано, что метилэтилпиридинол подавляет неоваскуляризацию роговицы и снижает образование новых кровеносных сосудов. В сочетании с его антиоксидантными свойствами эта особенность препарата оказывает положительное влияние в период использования контактных линз, способствуя устранению гипоксических изменений в роговице, снижению выраженности симптомов сухого глаза и повышению комфорта при использовании контактной коррекции. Препарат способствует улучшению микроциркуляции и снижает выраженность воспалительных процессов, которые могут возникнуть вследствие раздражения или аллергических реакций при использовании контактных линз [25].

Согласно исследованию А.П. Курышевой и С.Р. Кидраевой, признаки гипоксии роговицы обнаруживаются при биомикроскопии независимо от типа контактных линз, а у 22% использующих контактные линзы пациентов наблюдаются симптомы сухости глаз. После применения метилэтилпиридинола в течение 15 дней у 236 участвовавших в исследовании пациентов (472 глаза) отмечалось уменьшение выраженности конъюнктивальной гиперемии. У 184 пациентов с незначительным нарушением слезопродукции отмечалось восстановление показателей, у 52 пациентов (104 глаза) проба Ширмера составила 15–20 мм за 5 мин, время разрыва слезной пленки увеличилось до 20 сек, что практически приблизилось к нормальным значениям. При проведении биомикроскопии у этих пациентов было выявлено уменьшение отека конъюнктивы. У 207 пациентов (88%) исчезла гиперемия лимба и запустели сосуды роговицы перилимбальной области. Слезопродукция у всех пациентов приблизилась к нормальным величинам и составила свыше 20 мм за 5 мин, время разрыва слезной пленки удлинилось до 20–25 сек. На фоне использования метилэтилпиридинола отмечалось повышение субъективного комфорта при ношении контактных линз, практически отсутствовали жалобы на чувство сухости и ощущение инородного тела, отсутствовала зрительная утомляемость при длительной работе с компьютером. В связи с этим авторы считают целесообразным рекомендовать глазные капли метилэтилпиридинола для профилактики и лечения гипоксии роговицы пациентам, использующим контактную коррекцию зрения [26]. Кроме того, были проведены исследования по применению метилэтилпиридинола в схемах лечения синдрома сухого глаза. Так, согласно данным А.С. Разгулина и соавт., применение дерината, эмоксипина и солкосерила в дополнение к стандартной терапии послеоперационного роговично-конъюнктивального ксероза оказало статистически значимое положительное влияние на слезопродукцию по данным теста Ширмера [27].

В исследовании Л.Т. Архиповой и И.Г. Долговой изучалась эффективность местного применения метилэтилпиридинола и его сочетания с пиридоксином в виде лечебных пленок после проникающего ранения глаза. Полученный в ходе исследования положительный клинический и антиоксидантный эффект позволяет рекомендовать

местное и системное применение метилэтилпиридинола при перфоративных ранах [28].

Важным аспектом клинического применения метилэтилпиридинола является его использование в лечении ожоговой травмы глаза. О.И. Кваша и Н.Б. Чеснокова провели сравнительное исследование влияния оксида азота в газовом потоке и Эмоксипина, а также их совместного действия на клинические проявления и биохимические процессы в слезной жидкости при лечении ожоговой ишемии конъюнктивы. Авторами подчеркивается важная социальная значимость ожоговой травмы глаза, т. к. наблюдается постоянный рост ее частоты, а ожоговая болезнь глаза трудно поддается лечению и нередко приводит к инвалидности лиц молодого трудоспособного возраста. В ходе экспериментального исследования с участием 22 кроликов (44 глаза) было выявлено, что одновременное применение оксида азота в газовом потоке с экспозицией 15 сек и метилэтилпиридинола способствует более быстрому купированию воспаления, уменьшению отека, более быстрому восстановлению конъюнктивы в зоне ожога и краевой петливой сети, восстановлению прозрачности роговицы и меньшей васкуляризации [29]. У пациентов с ожогами глаз использование метилэтилпиридинола возможно как до достижения полной эпителизации, так и в длительном послеожоговом периоде, поскольку он способствует поддержанию регенерации и предотвращает рецидивы стойких эрозий роговицы [30].

В ходе экспериментального исследования Н.Б. Чесноковой и соавт. изучалось действие метилэтилпиридинола на репаративные процессы в глазу кролика на моделях эпителиального дефекта роговицы и ишемии конъюнктивы. Было выявлено, что оба препарата ускоряли заживление эпителиального дефекта роговицы: метилэтилпиридинол на стадии миграции эпителиоцитов в область дефекта, а его сукцинат – на стадии их пролиферации. Под действием обоих препаратов площадь ишемии конъюнктивы сокращалась быстрее [31].

При герпетических кератитах метилэтилпиридинол демонстрировал положительное влияние на некоторые показатели иммунной системы. У пациентов, получавших препарат в виде инстилляций (1 кап. 4 раза в день), парабульбарных (0,5 мл 1%-ного раствора) или внутримышечных (3 мл 1%-ного раствора) инъекций в составе комплексной терапии, отмечались нормализация уровней IgA и IgG, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов и увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов [32].

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА ПРИ КАТАРАКТЕ

Известно, что основным фактором, вызывающим офтальмологические дегенеративные заболевания, в частности катаракту, является перекисное окисление липидов [10]. В ходе проспективного клинического исследования Н.П. Яновской и соавт. при применении низких доз (0,015%-ный раствор) метилэтилпиридинола в течение 20–30 дней наблюдалось замедление прогрессирования

ранних стадий катаракты различного генеза. Авторы отмечали некоторое сужение зрачка, на основании чего предполагали, что вероятное антикатарактогенное влияние препарата может быть реализовано посредством различных патофизиологических путей, включая воздействие на ацетилхолиновые рецепторы, которые могут играть роль в патогенезе катаракты, а также посредством регуляции окислительного стресса и процессов апоптоза [11].

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА ПРИ ГЛАУКОМЕ

Глаукома представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с характерной гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и последующей дегенерацией аксонов зрительного нерва. По мере старения дистрофические изменения в дренажной зоне способствуют повышению внутриглазного давления (ВГД), что, в свою очередь, приводит к ишемии и гипоксии зрительного нерва. При хронической гипоксии нарушается функциональная регуляция кровоснабжения, а естественная антиоксидантная система ослабевает. В тканях глаза происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов, что запускает цепь реакций, включающую глутамат-кальцевый каскад. Этот каскад приводит к повышению концентрации ионов кальция в ГКС, стимулируя синтез токсичных для нервных клеток веществ и в конечном итоге приводя к их гибели посредством апоптоза [33]. В связи с этим не угасает интерес к нейропротекторной терапии глаукомы, в схемах которой часто присутствует метилэтилпиридинол. Клинические рекомендации допускают возможность проведения патогенетической терапии с нейропротекторным эффектом в фармакотерапии глаукомы [34, 35].

Местное применение метилэтилпиридинола в течение 10 дней у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) II–III стадии в рамках комплексного консервативного лечения способствует увеличению световой чувствительности и статистически значимому улучшению зрительных функций. При этом положительная динамика сохраняется в течение 3 мес. после завершения курса консервативного лечения [14].

При глаукоме метилэтилпиридинол оказывает антиоксидантное действие, а также вызывает уменьшение диаметра зрачка и ВГД, что, вероятно, связано с воздействием на холинорецептивные структуры мышц сфинктера зрачка или перекисное окисление липидов [11].

В рандомизированном проспективном клиническом исследовании И.А. Волчегорского и соавт. изучалась эффективность 2-недельного внутривенного курса Эмоксипина (150 мг в сутки). Результаты исследования показали, что включение курсового введения препарата в схему комплексной терапии ПОУГ приводило к уменьшению горизонтального размера слепого пятна на 14-е сут. лечения как по сравнению с исходными значениями, так и относительно конечных показателей контрольной группы. Данное проявление ретинопротекторного эффекта носило транзиторный характер и нивелировалось через 3 мес. после завершения курса терапии. Авторы связывают это

явление с потенцированием ГАМК-ергических механизмов вазодилатации, что иллюстрируется значимым снижением индекса резистентности центральной артерии сетчатки на заключительном этапе исследования [9].

Эмоксипин также проявляет антигипоксический эффект, что делает его полезным в лечении ишемических состояний и окислительного стресса. Он также напрямую влияет на метаболические процессы в митохондриях и может применяться для коррекции митохондриальной дисфункции [36], которая является одним из звеньев патогенеза глаукомной оптической нейропатии. Указывается, что при многократном использовании метилэтилпиридинола наблюдается увеличение как выраженности, так и продолжительности его нейропротекторного эффекта¹¹.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ЗАДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА

Известно, что оксидативный стресс и нарушения микроциркуляции играют ключевую роль в развитии таких офтальмологических заболеваний, как дегенерация сетчатки и оптиконеуропатия различного генеза. Эмоксипин, как препарат, обладающий антиоксидантными и антигипоксическими свойствами, широко используется при лечении сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Сообщалось, что ретинопротекторные свойства метилэтилпиридинола обусловлены его способностью подавлять фермент фосфодиэстеразу, которая влияет на уровни аденозиндифосфата и аденозинтрифосфата за счет изменения количества циклических нуклеотидов [37].

Эмоксипин применяется при диабетической ретинопатии, хориоретинальной дистрофии, тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей, посттравматических кровоизлияниях, осложненной миопии, для защиты сетчатки при воздействии света высокой интенсивности (лазерные и солнечные ожоги, после лазерокоагуляции)¹². Метилэтилпиридинол защищает сетчатку от повреждающего действия света высокой интенсивности, способствует рассасыванию внутриглазных кровоизлияний, улучшает микроциркуляцию глаза [38, 39]. При непролиферативной, препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии местное применение 1% метилэтилпиридинола в течение 10 дней способствовало снижению суммарного дефицита светочувствительности сетчатки и ее флуктуации у 64, 61 и 57% пациентов соответственно [38].

В исследовании А.М. Разумовской и соавт. проводилась сравнительная оценка эффективности применения метилэтилпиридинола путем эндоназального электрофореза и парабубарных инъекций при хориоретинальной дистрофии различного генеза курсом 10 ± 2 процедуры. По результатам статистического анализа в обеих

¹¹ Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005. 46 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/eksperimentalno-klinicheskoe-izuchenie-farmakokineticheskikh-i-farmakodinamicheskikh-aspekto/read>.

¹² Метилэтилпиридинол. Государственный реестр лекарственных средств. Пер. уд. №: ЛП-№(005938)-(ПФ-РУ). Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2834c63b-7fbc-45d6-9085-28d790a990c1.

группах выявлялось повышение остроты зрения, расширение границ поля зрения, снижение зрительной утомляемости, улучшение показателей электрофизиологических исследований и бульбарной микроциркуляции. Таким образом, применение препарата показало значительный лечебный эффект, касающийся процесса восстановления зрительных функций при обоих путях введения, однако в ряде случаев (18%) эффект от введения препарата путем эндоназального электрофореза превосходил эффект, наблюдаемый при парабульбарных инъекциях [40]. Преимущество при использовании эндоназального электрофореза связано с тем, что под действием электрического тока лекарственные препараты проникают через слизистую оболочку носа, перемещаясь перинеурально и по лимфатическим путям, поступают в ткани и жидкости глазного яблока, что обеспечивает выраженное и продолжительное нейрофизиологическое действие за счет создания в структурах глазного яблока депо препарата [41, 42].

А.М. Разумовской и соавт. оценивался лечебный эффект Эмоксипина при введении его методом эндоназального электрофореза больным с частичной атрофией зрительного нерва (ЧАЗН). Исследуемые пациенты также были разделены на две группы: в основной группе препарат вводили путем эндоназального электрофореза, а в группе сравнения – методом парабульбарных инъекций. Результаты исследования выявили улучшение зрительных функций при введении метилэтилпиридинола методом эндоназального электрофореза: расширение границ поля зрения на белый, красный и зеленый цвета, снижение зрительной утомляемости, улучшение электрофизиологических показателей и бульбарной микроциркуляции. Статистически достоверный положительный лечебный эффект наблюдался у 79% пациентов, получавших лечение методом эндоназального электрофореза. При парабульбарном введении этого препарата в 81% случаев наблюдалось расширение границ поля зрения от 5 до 25° в различных меридианах, уменьшение количества относительных скотом в поле зрения. Кроме того, в обеих группах наблюдалось улучшение зрительной работоспособности. Анализ динамики показателей зрительного утомления у пациентов с ЧАЗН при лечении Эмоксипином показал, что при обоих методах введения данного лекарственного препарата происходит аналогичное улучшение офтальмоэргонических показателей. В ходе исследования было доказано, что лекарственный препарат при введении с помощью эндоназального электрофореза обладает не меньшей эффективностью, чем при введении путем парабульбарных инъекций, и схожим профилем безопасности и переносимости [42]. Кроме того, ретробульбарные инъекции препарата также могут назначаться при комплексном лечении пациентов с острым герпесвирус-ассоциированным оптическим невритом [43].

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ МИОПИИ

Оксидативный стресс и хроническая гипоксия приводят к уменьшению нормальной васкуляризации сетчатки и истончению хориоидеи, что обуславливает

прогрессирование осевой близорукости и развитие ее осложнений [44]. Хронический оксидативный стресс рассматривается как серьезный фактор риска. Установлено, что степень нарушения кровоснабжения хориокапиллярного слоя связана с уменьшением амплитуды глазного пульса, увеличением аксиальной длины глазного яблока и прогрессированием миопии [45]. Метилэтилпиридинол проявляет антиоксидантное, антиагрегантное, ангиопротекторное и антигипоксическое действие, уменьшает проницаемость сосудистой стенки, улучшает циркуляцию внутриглазной жидкости. Препарат улучшает реологические показатели крови, стимулирует рассасывание мелких внутриглазных кровоизлияний, повышает устойчивость тканей глазного яблока в условиях гипоксии и ишемии. Результаты многочисленных клинических исследований оригинального препарата демонстрируют эффективность и безопасность применения Эмоксипина при лечении у взрослых хориоретинальной дистрофии, в том числе при осложненной миопии. При этом положительное влияние на симптомы заболевания реализуется за счет вышеуказанных лечебных эффектов препарата. В связи с этим метилэтилпиридинол рекомендован в качестве медикаментозного лечения при прогрессирующей и (или) осложненной миопии в сочетании с оптической коррекцией и функциональным лечением с целью профилактики хориоретинальных дистрофий. Его можно вводить в виде инстилляций курсами по 30 дней 2–3 раза в год [46, 47].

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА ПРИ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ В СТРУКТУРЕ ГЛАЗА

В исследовании А.А. Сологуб и соавт. было показано, что даже низкие концентрации метилэтилпиридинола оказывают ингибирующее действие на ангиогенез [25]. Экспериментальные данные показали, что 3-гидрокси-пиридиновый компонент в составе метилэтилпиридинола приводит к заметному снижению МАО-ингибирующей активности, что позволяет рассматривать Эмоксипин как перспективную терапевтическую стратегию в лечении метаболических заболеваний, обусловленных эндотелиальной дисфункцией [48]. При использовании в терапевтических концентрациях он подавляет агрегацию тромбоцитов [12]. Эндотелиальные клетки играют важную роль в поддержании целостности сосудистой стенки и регуляции проницаемости сосудов, что обуславливает его положительный эффект при лечении и ведении гемофтальма. Благодаря способности метилэтилпиридинола оказывать влияние на сосудистую проницаемость, снижать вязкость и свертываемость крови, уменьшать агрегацию тромбоцитов, усиливать процесс фибринолиза, повышать содержание циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) он широко используется в лечении кровоизлияний в структуры глаза (субконъюнктивальные кровоизлияния, гифема, гемофтальм, интратетинальные геморрагии), которые являются проявлением широкого спектра заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Р.А. Гундоровой и соавт. подчеркивалось, что при травматическом

гемофтальме в стекловидном теле существенно возрастают процессы перекисного окисления липидов, в результате чего накапливаются гидроперекиси и гидроперекисные радикалы, которые оказывают повреждающее действие на мембраны клеток оболочек глаза. Наряду с этим, при гемофтальме наблюдается метаболический ацидоз и гипоксия тканей глаза, что усугубляет повреждение клеточных структур глазного яблока. Авторами выполнялся курс ежедневных параболбарных инъекций Эмоксипина по 0,7 мл в течение 9 дней и отмечалась положительная динамика в скорости рассасывания кровоизлияний по сравнению с контрольной группой без лечения [49].

В одном из исследований для изучения терапевтической эффективности Эмоксипина при внутриглазных кровоизлияниях различного генеза препарат назначался субконъюнктивально по 0,5 мл 1%-ного раствора ежедневно в течение 10–15 дней. Эмоксипин применялся у 29 пациентов (29 глаз) с внутриглазными кровоизлияниями, из них вследствие контузии глаза – у 19, гипертонической болезни – у 6, тромбоза центральной вены сетчатки – у 2, после внутриглазных операций – у 2 пациентов. В результате лечения у всех пациентов отмечалось частичное или почти полное рассасывание кровоизлияний, а также повышение световой чувствительности и остроты зрения в среднем в 4,2 раза [50]. При инстилляции 1%-ного раствора метилэтилпиридинола 3 раза в день наблюдалось более быстрое рассасывание субконъюнктивальных кровоизлияний в среднем за 3 дня против 8 дней в группе пациентов, не получавших лечения [51].

СРАВНЕНИЕ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА С ДРУГИМИ АНТИОКСИДАНТАМИ, ИСПОЛЗУЕМЫМИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Метилэтилпиридинол отличается от других антиоксидантных средств, применяемых в офтальмологии, рядом характеристик, которые определяют как его преимущества, так и особенности применения. В первую очередь по механизму действия Эмоксипин обладает выраженной способностью нейтрализовать свободные радикалы и предотвращать перекисное окисление липидов. Кроме того, препарат стабилизирует клеточные мембраны и демонстрирует, помимо антиоксидантного, антигипоксического, антиэкссудативного и противовоспалительного действие. Таким образом, в отличие от некоторых классических антиоксидантов (например, витамина С и Е), Эмоксипин оказывает комплексное влияние на клеточный метаболизм, одновременно улучшая энергетический обмен и снижая проявления окислительного стресса. Во-вторых, благодаря своей высокой липофильности и гидрофильности препарат может проникать через клеточные мембраны и эффективно достигать как цитоплазматических, так и митохондриальных структур, что увеличивает его биодоступность, что особенно важно при лечении заболеваний заднего сегмента глаза. Многие другие антиоксиданты, например, витамин С, зачастую

ограничены своими фармакокинетическими свойствами, что снижает их эффективность в антиоксидантной защите структур сетчатки [52]. Важным является наличие лекарственной формы метилэтилпиридинола в виде глазных капель, что обуславливает удобство и безопасность его применения.

Как следует из вышеизложенного, в России был проведен обширный комплекс исследований, изучающих различные фармакологические характеристики метилэтилпиридинола. Подобные научные работы по оценке его терапевтического потенциала, результативности и профиля безопасности осуществляются также и за пределами России. Получены патенты на изобретения, основанные на различных его свойствах, включая антиоксидантное, антигипоксическое, антиишемическое, антидепрессивное, противотревожное и церебропротекторное. В *таблице* приведен список зарегистрированных патентов на Эмоксипин при патологии органа зрения. Молекулярные механизмы его действия исследовались О.А. Громовой и соавт., проводивших хемореактомный анализ метилэтилпиридинола и изучавших возможные механизмы офтальмопротекции. Было установлено, что препарат оказывает выраженные противовоспалительный, антигипоксический, антиоксидантный, вазопротекторный и сосудорасширяющий эффекты. Исследования выявили инновационные молекулярные механизмы противовоспалительного действия Эмоксипина в офтальмологической практике, связанные с целенаправленным подавлением специфических белковых мишеней. Научный анализ показал многоуровневую стратегию фармакологического воздействия препарата. Первый механизм заключается в ингибировании фермента арахидонат-5-липоксигеназы, что препятствует трансформации полиненасыщенных жирных кислот в провоспалительные лейкотриены. Второй механизм предполагает блокирование лейкотриен-А4-гидролазы и рецепторов лейкотриена LTB₄, что существенно подавляет биосинтез воспалительных медиаторов. Принципиальным направлением фармакологического действия является редукция активных форм кислорода, в частности подавление генерации супероксид-анионов. Через торможение продукции супероксид-анионов и лейкотриена LTB₄ реализуется локальный противовоспалительный эффект препарата. Дополнительными терапевтическими характеристиками метилэтилпиридинола установлены нейротрофический, нейропротекторный, вазодилаторный и гипотензивный эффекты. Эти свойства значительно усиливают противовоспалительный и антиоксидантный потенциал препарата, что представляет особую значимость при лечении ретинопатии. Исследователи подчеркивают, что антиоксидантные свойства Эмоксипина обусловлены как специфическими взаимодействиями с белковыми комплексами (например, активацией белков-антиоксидантов), так и прямым воздействием молекулы на активные формы кислорода [13]. Однако необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности его применения в клинической практике. Изучение

- **Таблица.** Зарегистрированные патенты на Эмоксипин при патологии органа зрения
- **Table.** Registered patents for Enoxypin in eye diseases

№	Год подачи заявки	Номер патента	Название	Терапевтическое применение	Дозировка	Изобретатели
1	2019	RU 2705040 C1	Способ профилактики прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы	Улучшение гидродинамических показателей глаза, улучшение состояния полей зрения, снижение коэффициента Беккера	Эмоксипин 1%, в/м	С.И. Макогон и др. [53]
2	2017	RU 2677190 C1	Способ лечения патологии суммарной слезопродукции у пациентов с ревматоидным артритом	Восстановление нормальной слезопродукции, профилактика синдрома «сухого глаза»	Инстилляцией 1%-ного раствора Эмоксипина назначают 3 раза в день	Е.Ю. Пономарева и др. [54]
3	1990	SU 1537247 A1	Антигеморрагическое средство Эмоксипин для рассасывания внутриглазных кровоизлияний	Ускорение рассасывания интравитреальных кровоизлияний	Ежедневные парабюльбарные инъекции 0,7 мл Эмоксипина курсом 9 дней	Р.А. Гундорова и др. [49]

молекулы метилэтилпиридинола в дальнейшем поможет углубить наши знания о спектре фармакологического действия, фармакокинетических характеристиках и о возможностях его применения с использованием современных систем доставки, которые помогают преодолеть ограничения традиционной доставки лекарств. Широкий спектр действия метилэтилпиридинола полезен при проведении комбинированной терапии с другими лекарственными средствами, что позволяет достичь синергического эффекта и повышения терапевтического эффекта. Это, в свою очередь, может быть применено для лечения различных заболеваний, включая офтальмологическую патологию переднего и заднего отрезков глаза, а также глазные проявления системных заболеваний. Систематизация имеющихся данных и проведение сравнительного анализа с другими препаратами, используемыми для коррекции микроциркуляторных нарушений органа зрения, являются необходимыми шагами для укрепления позиций Эмоксипина в современной офтальмологической терапии.

Необходимо подчеркнуть, что побочные эффекты метилэтилпиридинола немногочисленны: при использовании в виде инстилляций могут наблюдаться жжение, зуд, кратковременная гиперемия конъюнктивы, местные аллергические реакции. При инъекционном введении редко возникают боль, жжение, зуд, гиперемия и уплотнение параорбитальных тканей, реакции со стороны кожи и подкожной клетчатки (сыпь, зуд, отек, шелушение)¹³.

¹³ Метилэтилпиридинол. Государственный реестр лекарственных средств. Рег. уд. №: ЛП-№(005938)-(ПФ-РУ). Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2834c63b-7fbc-45d6-9085-28d790a990c1.

Метилэтилпиридинол имеет разные формы выпуска, и наличие глазных капель делает его удобным в использовании и расширяет возможности его применения, в том числе вне стационара. Эмоксипин в форме глазных капель занимает уникальную позицию в офтальмофармакотерапии, поскольку на текущий момент на фармацевтическом рынке отсутствуют альтернативные препараты, обладающие столь широким спектром фармакологических свойств в удобной и безопасной лекарственной форме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метилэтилпиридинол (Эмоксипин) зарекомендовал себя как препарат с разнообразными (антиоксидантными, мембраностабилизирующими, нейротекторными) свойствами, что обусловило его применение не только в офтальмологии, но и в терапии заболеваний в других областях медицины. И возникает вопрос: если препарат, разработанный для использования в офтальмологии, нашел столь широкое применение в самых разных сферах медицинской науки, не являются ли его фармакологические свойства недооцененными офтальмологами? Это еще раз подчеркивает необходимость новых исследований с использованием современных методов диагностики для укрепления позиций препарата в терапии глазной патологии, улучшения исходов лечения офтальмологических заболеваний и повышения качества жизни пациентов.



Поступила / Received 28.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2025
Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Список литературы / References

- Мунц ИВ, Диреев АО, Гусаревич ОГ, Щербак ЛВ, Маздорова ЕВ, Малинина СК. Распространенность офтальмологических заболеваний в популяционной выборке старше 50 лет. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3):106–115. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136031106>.
- Munz IV, Direev AO, Gusarevich OG, Shcherbakova LV, Mazdorova EV, Malyutina SK. Prevalence of ophthalmic diseases in the population older than 50 years. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(3):106–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136031106>.
- Приходько ВА, Оковитый СВ. Возможности и перспективы антиоксидантной терапии в лечении заболеваний глаз. *Медицинский совет*. 2022;16(23):263–273. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-263-273>.
- Prikhodko VA, Okovityi SV. Possibilities and prospects for antioxidant therapy in ocular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):263–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-263-273>.
- Новиков ВЕ, Ковалева ЛА, Лосенкова СО, Климкина ЕИ. Фармакология антиоксидантов на основе 3-оксипиридина. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2004;(3):69–77. Режим доступа: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2000-2009/2004/2004-3.html>.
- Novikov VE, Kovaleva LA, Losenkova SO, Klimkina EI. Pharmacology of antioxidants based on 3-hydroxypyridine. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2004;(3):69–77. (In Russ.) Available at: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2000-2009/2004/2004-3.html>.

4. Лисовская МВ, Квасюк ЕИ. Синтез эфиров эмоксипина. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2018;(4):119–127. Режим доступа: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/217620/1/119-127.pdf>. Lisovskaya MV, Kvasyuk EI. Synthesis of esters of emoxypine. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2018;(4):119–127. (In Russ.) Available at: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/217620/1/119-127.pdf>.
5. Gupta DS, Bagwe Parab S, Kaur G. Promising effects of emoxypine and its succinate derivative in the management of various diseases with insights on recent patent applications. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2022;3:100121. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100121>.
6. Воронина ТА, Иванова ЕА. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):115–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041115>. Voronina TA, Ivanova EA. Combined administration of mexidol with known medicines. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(4):115–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041115>.
7. Волчегорский ИА, Мирошниченко ИЮ, Рассохина ЛМ, Файзуллин РМ. Исследование антидепрессивной активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте на мышах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(7):6–10. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/88>. Volchegorskii IA, Miroshnichenko IY, Rassokhina LM, Faizullin RM. Experimental study of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives antidepressant activity in mice. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2013;76(7):6–10. (In Russ.) Available at: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/88>.
8. Волчегорский ИА, Мирошниченко ИЮ, Рассохина ЛМ, Файзуллин РМ, Малкин МП, Прякина КЕ, Калугина АВ. Сравнительный анализ анксиолитической активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;158(12):719–724. Режим доступа: <http://iram.n.ru/journals/bbm/2014/12/3797/>. Volchegorskii IA, Miroshnichenko IY, Rassokhina LM, Faizullin RM, Malkin MP, Pryakhina KE, Kalugina AV. Comparative analysis of the anxiolytic effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;158(6):756–761. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2855-3>.
9. Волчегорский ИА, Тур Ев, Соляникова ОВ, Рыкун ВС, Сумина МС, Дмитриенко ВН, Бердникова ЕВ. Эффективность примения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(7):20–26. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/184>. Volchegorskii IA, Tur EV, Solyannikova OV, Rykun VS, Sumina MS, Dmitrienko VN, Berdnikova EV. Effectiveness of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives in complex treatment of primary open-angle glaucoma. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012;75(7):20–26. (In Russ.) Available at: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/184>.
10. Babizhayev MA, Bunin AY. Lipid peroxidation in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 1989;67(4):371–377. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1989.tb01617.x>.
11. Яновская НП, Штолько ВН, Буракова ЕБ. Влияние малых доз эмоксипина и пиридоксина гидрохлорида на состояние больных катарактой и глаукомой. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1993;115(5):479–481. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8043826/>. Yanovskaya NP, Shtol'ko VN, Burlakova EB. Effect of low-dose emoxypine and pyridoxine hydrochloride on human cataract and glaucoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1993;115(5):517–520. <https://doi.org/10.1007/BF00784176>.
12. Лозникова СЖ, Суходола АА, Щарбина НЮ, Щарбин ДГ. Влияние магния, ацетилсалициловой кислоты и эмоксипина на агрегацию тромбоцитов. *Биофизика*. 2014;59(6):1108–1112. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tgwdfj>. Loznikova SG, Sukhodola AA, Shcharbina NYu, Shcharbin DG. The effects of magnesium, acetylsalicylic acid, and emoxypine on platelet aggregation. *Biophysics*. 2014;59(6):900–903. <https://doi.org/10.1134/S0006350914060098>.
13. Громова ОА, Торшин ИЮ, Громов АН. Хемореактомный анализ метилэтилпиридинола и возможные механизмы офтальмопротекции. *Медицинский совет*. 2024;18(23):189–198. <https://doi.org/10.21518/ms2024-547>. Gromova OA, Torshin IY, Gromov AN. Chemoreactome analysis of methyl-ethylpyridinol and possible mechanisms of ophthalmoprotection. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):189–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-547>.
14. Даутова ЗА, Митрофанова НВ. Применение препарата Эмоксипин в комплексном лечении глаукомы. *Практическая медицина*. 2016;(2-1):153–159. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/primenenie-preparata-emoksin-v-kompleksnom-lechenii-glaukomy/>. Dautova ZA, Mitrofanova NV. The use of the drug Emoxipin in the complex treatment of glaucoma. *Practical Medicine*. 2016;(2-1):153–159. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/primenenie-preparata-emoksin-v-kompleksnom-lechenii-glaukomy/>.
15. Столярова ВВ. Влияние Эмоксипина на электрическую нестабильность миокарда и показатели гомеостаза у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002;65(3):13–15. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1520>. Stolyarova VV. The effect of emoxypine on the electrical instability of myocardium and the parameters of homeostasis in patients with acute disturbance of cerebral circulations. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2002;65(3):13–15. (In Russ.) Available at: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1520>.
16. Гацура ВВ, Смирнов ЛД. Кардиопротекторные свойства некоторых синтетических антиоксидантов. *Химико-фармацевтический журнал*. 1992;26(11-12):10–15. Gatsura VV, Smirnov LD. Cardioprotective properties of some synthetic antioxidants. *Pharmaceut Chem J*. 1993;26(11-12):795–802. <https://doi.org/10.1007/BF00767648>.
17. Конорев ЕА, Полумисков ВЮ, Авилова ОА, Голикова АП. Эмоксипин при реперфузии ишемизированного миокарда у собак: влияние на размер инфаркта и креатинкиназную активность плазмы крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1990;110(9):252–254. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2268707/>. Konorev EA, Polumiskov VI, Avilova OA, Golikova AP. Emoxipin in reperfusion of ischemic myocardium in dogs: effects on infarct size and plasma creatine kinase activity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1990;110(9):252–254. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2268707/>.
18. Шевченко ОП, Паскурничий ЕА, Яхно НН, Парфенов ВА. *Артериальная гипертензия и церебральный инсульт*. М.: Реафарм; 2001.
19. Болдина НВ, Михин ВП, Черныatina МА. Эффективность некоторых кардиоцитопротекторов у больных артериальной гипертензией, осложнённой острым ишемическим инсультом. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология*. 2008;(2):18–23. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/c98/mexikor.pdf>. Boldina N.V., Mikhin V.P., Chernyatina M.A. Effectiveness of some cardiac cytoprotectors in patients with arterial hypertension complicated by acute ischemic stroke. *Effective Pharmacotherapy. Cardiology and Angiology*. 2008;(2):18–23. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/c98/mexikor.pdf>.
20. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1-2):75–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>. Torshin IY, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
21. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Бисага ГН, Скулябин ДИ, Полтавский ИД. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6-2):3–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117623-10>. Litvinenko IV, Krasakov IV, Bisaga GN, Skulyabin DI, Poltavskiy ID. Current concepts in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and treatment strategies. Modern conception of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and therapeutic strategy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6-2):3–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117623-10>.
22. Barnham KJ, Colin L, Masters BA. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(3):205–214. <https://doi.org/10.1038/nrd1330>.
23. Imam M, Zhang SM, Ma J, Wang H, Wang F. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Nutrients*. 2017;9(7):671. <https://doi.org/10.3390/nut9070671>.
24. Зорькина АВ, Просвирина ОН. Влияние рубомицина, мексидола и эмоксипина на некоторые метаболические показатели и процесс спонтанного метастазирования в условиях экспериментальной неоплазии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007;70(1):57–59. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/879>. Zorkina AV, Prosvirina ON. The effect of rubomycin, mexidol and emoxypine on some metabolic indexes and the process of spontaneous metastasis under conditions of experimental neoplasia. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2007;70(1):57–59. (In Russ.) Available at: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/879>.
25. Сологуб АА, Акберова СИ, Зянгиrowa PP. Эмоксипин как ингибитор ангиогенеза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1992;114(12):620–622. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1284038/>. Sologub AA, Akberova SI, Ziangirova GG. Emoxipine as an inhibitor of angiogenesis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1992;114(12):620–622. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1284038/>.
26. Курышева АП, Кидралева СР. Лечение гипоксических изменений роговицы у пациентов с контактной коррекцией зрения. *Глаз*. 2014;(6):13–17. Режим доступа: http://emoxypin.ru/sites/default/files/gipoksiya_rogovicy.pdf.

- Kurysheva AP, Kidraleeva SR. Treatment of hypoxemic changes of cornea at patients with contact correction of sight. *Eye*. 2014;(6):13–17. (In Russ.) Available at: http://emoxypin.ru/sites/default/files/gipoksiya_rogovicy.pdf.
27. Разгулин АС, Жданович ИВ, Столярова ВВ, Лапшин РД, Лобач АР. Обоснование комплексной терапии синдрома «сухого глаза» по данным фармакоэкономического анализа и экспериментальной модели. *Уральский медицинский журнал*. 2016;(11):46–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xfwopp>.
 - Razgulin AS, Zhdanovich IV, Stolyarova VV, Lapshin RD, Lobach AR. substantiation of complex therapy "dry eye" syndrome according to pharmacoeconomic analysis and experimental model. *Ural Medical Journal*. 2016;(11):46–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xfwopp>.
 28. Архипова ЛТ, Долгова ИГ. Прогностическая значимость местных и системных показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при проникающих ранениях глаз и их динамика на фоне местного применения антиоксидантов. *Вестник офтальмологии*. 2001;117(5):37–40. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11765467/>.
 - Arkipova LT, Dolgova IG. Prognostic significance of local and systemic indicators of lipid peroxidation and antioxidant system in perforating wounds of the eyes and their time course during local antioxidant treatment. *Vestnik Oftalmologii*. 2001;117(5):37–40. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11765467/>.
 29. Кваша ОИ, Чеснокова НБ. Оксид азота и эмоксипин при лечении ожоговой ишемии конъюнктивы (экспериментальные исследования). *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2016;(3):204–205. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zurhlt>.
 - Kvasha OI, Chesnokova NB. Nitric oxide and emoxipin in the treatment of burn ischemia of conjunctiva (experimental studies). *Bioradikaly i Antioksidanty*. 2016;(3):204–205. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/zurhlt>.
 30. Нероев ВВ, Гундорова РА, Макаров ПВ (ред.). *Ожоги глаз*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 223 с.
 31. Чеснокова НБ, Безнос ОВ, Павленко ТА, Забозлаев АА, Павлова МВ. Действие производных оксипиридина мексидола и эмоксипина на репаративные процессы в глазу кролика на моделях эпителиального дефекта роговицы и ишемии конъюнктивы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;158(9):332–335. Режим доступа: <https://elibrary.ru/smnwbd>.
 - Chesnokova NB, Beznos OV, Pavlenko TA, Zabozlaev AA, Pavlova MV. Effects of hydroxypyridine derivatives mexitol and emoxypin on the reparative processes in rabbit eye on the models of corneal epithelial defect and conjunctival ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;158(9):332–335. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/smnwbd>.
 32. Аксенова ОА, Аксенова СВ, Куликова МП. Влияние эмоксипина на некоторые показатели системы иммунитета при герпетических кератитах. В: Тахчиди ХП (ред.). *Актуальные проблемы офтальмологии: материалы VI Всероссийской научной конференции молодых ученых. Москва, 21 июня 2011 г.* М.; 2011. Режим доступа: <https://eypress.ru/article.aspx?9186>.
 33. Курышева НИ. *Глаукомная оптическая нейропатия*. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 136 с.
 34. Антонов АА, Астахов СЮ, Борзунов ОИ, Борзунова НС, Брежнев АЮ, Бржеский ВВ и др. *Глаукома первичная открытоугольная: клинические рекомендации*. М.; 2024. 91 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/96_2.
 35. Антонов АА, Астахов СЮ, Брежнев АЮ, Бржеский ВВ, Газизова ИР, Голубев СЮ и др. *Глаукома первичная закрытоугольная: клинические рекомендации*. М.; 2024. 76 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/631_2.
 36. Синицкий АИ, Кочкина ОТ, Гробовой СИ. Влияние 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на функциональное состояние митохондрий печени крыс *in vitro*. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(1):8–12. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-1-8-12>.
 - Sinitiskii AI, Kochkina OT, Grobovoi SI. Influence of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine on the functional state of rat liver mitochondria *in vitro*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(1):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-1-8-12>.
 37. 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-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
 - Voronina TA. Mexitol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
 38. Крутенков ОА, Евграфов ВЮ. Влияние эмоксипина и препаратов тромболитического ряда на состояние зрительных функций у больных диабетической ретинопатией. В: *Материалы II Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. Екатеринбург, 25–28 апреля 2001 г.* Екатеринбург; 2001. Ч. 2. С. 326–327.
 39. Петрачков ДВ. Новый комплексный способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;7(1):99–101. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2008-1-99-101>.
 - Petrachkov DV. The new complex method of treatment central retinal vein and branch of retinal vein occlusion. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;7(1):99–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2008-1-99-101>.
 40. Разумовская АМ, Разумовский МИ, Коровянский ЮА. Сравнительная эффективность применения метилэтилпиридинола путем эндонозального электрофореза и парабулбарных инъекций при хориоретинальной дистрофии. *Офтальмология*. 2017;14(3):268–273. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-268-273>.
 - Razumovskaya AM, Razumovskiy MI, Korovyanskiy YA. Comparative Efficiency of Use of Methylethylpyridinol by the Endonasal Electrophoresis and Parabolbar Injections at the Chorioretinal Dystrophy. *Oftalmologiya*. 2017;14(3):268–273. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-268-273>.
 41. Борисова НА, Рахимкулов АС, Хазиахметов РМ, Ризванова АС, Аверцев ГН. Эндонозальный электрофорез с церулоплазмином, церебролизатом и танаканом при цереброваскулярных заболеваниях. *Нижегородский медицинский журнал*. 2003;(2):111–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xwognb>.
 - Borisova NA, Rakhimkulov AS, Khaziakhmetov RM, Rizvanova AS, Avertsev GN. Endonasal electrophoresis with ceruloplasmin, cerebrolyzate and tanakan in cerebrovascular diseases. *Nizhegorodskii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;(2):111–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xwognb>.
 42. Разумовская АМ, Разумовский МИ, Коровянский ЮА, Разумовский ЕС. Оценка лечебного эффекта эндонозального электрофореза с метилэтилпиридином при частичной атрофии зрительного нерва. *Офтальмология*. 2018;15(2):219–224. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-219-224>.
 - Razumovskaya AM, Razumovskiy MI, Korovyanskiy YuA, Razumovskiy ES. Estimation of Therapeutic Effect of Endonasal Electrophoresis with Methylethylpyridinol in Partial Optic Nerve Atrophy. *Oftalmologiya*. 2018;15(2):219–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-219-224>.
 43. Поваляева ДА, Егоров ВВ, Смолякова ГП, Данилова ЛП. Клинические аспекты применения этиотропной иммунотерапии в комплексном лечении больных с острым герпесвирус-ассоциированным оптическим невритом. *Офтальмология*. 2018;15(1):80–86. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-80-86>.
 - Povaliaeva DA, Egorov VV, Smoliakova GP, Danilova LP. Clinical Aspects of Using of Etiotropic Immunotherapy in Complex Treatment of Patients with Acute Optic Neuritis Associated with Herpesvirus Infection. *Oftalmologiya*. 2018;15(1):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-80-86>.
 44. Francisco BM, Salvador M, Amparo N. Oxidative stress in myopia. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;750637. <https://doi.org/10.1155/2015/750637>.
 45. Shih YF, Horng IH, Yang CH, Lin LL, Peng Y, Hung PT. Ocular pulse amplitude in myopia. *J Ocul Pharmacol*. 1991;7(1):83–87. <https://doi.org/10.1089/jop.1991.7.83>.
 46. Бржеский ВВ, Воронцова ТН, Догадова ЛП, Жукова ОВ, Иомдина ЕН, Маркова ЕЮ и др. *Миопия: клинические рекомендации*. М.; 2024. 87 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/109_2.
 47. Тарутта ЕП, Иомдина ЕН, Тарасова НА, Маркосян ГА, Максимова МВ. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;18(2):70–76. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76>.
 - Tarutta EP, Iomdina EN, Tarasova NA, Markosyan GA, Maksimova MV. Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2018;18(2):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76>.
 48. Волчегорский ИА, Синицкий АИ, Мирошниченко ИЮ, Рассохина ЛМ. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность моноаминоксидаз *in vitro*. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(1):3–7. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-1-3-7>.
 - Volchegorskii IA, Sinitiskii AI, Miroschnichenko IYu, Rassokhina LM. The effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives on *in vitro* activity of monoamine oxidase. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(1):3–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-1-3-7>.
 49. Гундорова РА, Ромашенко АД, Цыпин АБ, Смирнов ЛД. *Антигеморрагическое средство «Эмоксипин» для рассасывания внутриглазных кровоизлияний*. Патент SU1537247A1, 23.01.1990. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/SU1537247A1_19900123.
 50. Мохаммед И, Черкасов ИС. Эффективность лечения больных с внутриглазными кровоизлияниями эмоксипином. *Офтальмологический журнал*. 1990;(1):29–30. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2280919/>.
 - Mokhammad I, Cherkasov IS. The efficacy of treating patients with intraocular hemorrhages with emoxypin. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1990;(1):29–30. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2280919/>.
 51. Гуськова ТА, Либерман СС. Применение препарата Эмоксипин при заболеваниях глаза. *Фарматека*. 1999;(6):25–26. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=46238>.

- Guskova TA, Liberman SS. The use of the drug Emoksipin in diseases of the eye. *Farmateka*. 1999;(6):25–26. (In Russ.) Available at: <http://elibrary.fesmu.ru/Article.aspx?id=46238>.
52. Подколзин АА, Мегреладзе АГ, Донцов ВИ, Арутюнов СД, Мрикаева ОМ, Жукова ЕА. Система антиоксидантной защиты организма и старение. *Профилактика старения*. 2000;(3):3–6. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8441/>. Podkolzin AA, Megreladze AG, Dontsov VI, Arutyunov SD, Mrikaeva OM, Zhukova EA. System of antioxidant defense of the organism and aging. *Prophylaxis of Aging*. 2000;(3):3–6. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8441/>.
53. Макогон СИ, Макогон АС, Момот АП. *Способ профилактики прогрессирующей первичной открытоугольной глаукомы*. Патент RU 2705040 C1 11.01.2019. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2705040C1_20191101.
54. Пономарева ЕЮ, Руднева ЛФ, Пономарева МН, Борщенко ЯА, Коновалова НА, Патрикеев ИМ, Савина ЕЕ. *Способ лечения патологии суммарной слезопродукции у пациентов с ревматоидным артритом*. Патент RU 2677190 C1, 15.01.2019. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2677190C1_20190115.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Корнеева Алина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры глазных болезней, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 15; врач-офтальмолог диагностического отделения, Центр офтальмологии Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 15; a.korneeva@gmail.com

Курышева Наталия Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 15; руководитель консультативно-диагностического отдела, Центр офтальмологии Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 15; e-natalia@list.ru

Лоскутов Игорь Анатольевич, д.м.н., главный внештатный специалист-офтальмолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; loskoutigor@mail.ru

Information about the authors:

Alina V. Korneeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Eye Diseases, Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; Ophthalmologist of the Diagnostic Department, Ophthalmological Center of the State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; a.korneeva@gmail.com

Natalia I. Kuryшева, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Ophthalmology Department, Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; Head of the Consultative and Diagnostic Department, Ophthalmological Center of the State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; e-natalia@list.ru

Igor A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Ophthalmologist of the Ministry of Health of the Moscow Region, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; loskoutigor@mail.ru

Лихеноидный парапсориаз: современные представления о патогенезе и факторах риска

Э.А. Султанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3708-1145>, elv.sultanowa2017@yandex.ru

Е.В. Дворянкова², <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

З.Р. Хисматуллина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, hzr07@mail.ru

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Введение. Лихеноидный парапсориаз (ЛП) представляет собой группу относительно редких хронических кожных заболеваний, объединенных некоторыми общими патогенетическими звеньями, клиническими симптомами и патогистологическими проявлениями. Современное состояние проблемы ЛП сопряжено со значительными трудностями не только в плане диагностики и лечения, но и определения всех звеньев патогенеза, а также связано с риском трансформации ЛП в лимфому кожи, снижением качества жизни и повышенной смертностью в данной группе больных. В статье рассматриваются литературные данные, посвященные механизму развития и провоцирующим факторам ЛП.

Цель. Провести анализ литературы, посвященной особенностям патогенеза и клиники ЛП.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ российских и зарубежных источников литературы за период 2010–2023 гг., описывающих клинические случаи ЛП, особенности патогистологической картины, современные представления о патогенезе данного заболевания. Литература, изданная ранее 2010 г., не использовалась в анализе.

Результаты. Выявлено множество провоцирующих факторов развития ЛП, таких как лекарственные средства, белковые молекулы вакцин, микроорганизмы и т. д., однако их роль не изучена до конца. Авторами большинства исследований отмечается определенный временной промежуток между действовавшим триггерным фактором и развитием ЛП, а также сходные патогистологические проявления, позволяющие верифицировать ЛП, и клиническая эффективность различных схем лечения. Предполагается, что ЛП развивается в результате повышенной экспрессии определенных клонов Т-лимфоцитов (CD8, CD30), превращающих белковые структуры эпидермиса в антигенную мишень при перекрестной антигенной стимуляции.

Заключение. В настоящее время отсутствуют четкие патогномоничные симптомы ЛП, что позволяет отнести его к группе труднодиагностируемых дерматозов и открывает широкие перспективы для дальнейшего изучения иммунологических и гистологических изменений. Перекрестная реактивность между белками кератиноцитов и белковыми молекулами различных антигенов делает актуальным изучение не только групп провоцирующих факторов, но и (возможно, в большей степени) иммунологического статуса больных ЛП. Крайне важны настороженность и соответствующий диагностический поиск со стороны дерматовенерологов для своевременного прогнозирования и выявления ЛП в группе больных с определенной иммунологической предрасположенностью.

Ключевые слова: парапсориаз лихеноидный, лихеноидный пситириаз, иммунитет, инфекция

Для цитирования: Султанова ЭА, Дворянкова ЕВ, Хисматуллина ЗР. Лихеноидный парапсориаз: современные представления о патогенезе и факторах риска. *Медицинский совет*. 2025;19(5):166–170. <https://doi.org/10.21518/ms2025-142>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pityriasis lichenoides: Modern ideas about pathogenesis and risk factors

Elvira A. Sultanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3708-1145>, elv.sultanowa2017@yandex.ru

Evgeniya V. Dvoriankova², <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>, edvoriankova@gmail.com

Zarema R. Khismatullina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, hzr07@mail.ru

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

² Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Introduction. Pityriasis lichenoides (PL) is a group of relatively rare chronic skin diseases, united by some common pathogenetic links, clinical symptoms and pathohistological manifestations. The current state of the problem of PL is associated with significant difficulties not only for diagnosis and treatment, but also for determining all links of pathogenesis, and is also associated with the risk of transformation of PL into skin lymphoma, decreased quality of life and increased mortality in this group of patients. The article discusses literature data on the mechanism of development and provoking factors of PL.

Aim. To analyze the literature on the features of the pathogenesis and clinical picture of PL.

Materials and methods. A retrospective analysis of Russian and foreign literature sources for the period 2010–2023 was carried out, describing clinical cases of PL, features of the pathohistological picture, and modern ideas about the pathogenesis of this disease. Literature published before 2010 was not used in the analysis.

Results. Many provoking factors for the development of PL have been identified, such as drugs, protein molecules of vaccines, microorganisms, etc., but their role has not been fully studied. The authors of most studies note a certain time interval between the acting trigger factor and the development of PL, as well as similar histopathological manifestations that allow to verify PL, and the clinical effectiveness of various treatment regimens. It is assumed that PL develops as a result of increased expression of certain clones of T-lymphocytes (CD8, CD30), which convert the protein structures of the epidermis into an antigenic target during antigenic cross-stimulation.

Conclusion. Currently, there are no clear pathognomonic symptoms of PL, which makes it possible to classify it as a difficult-to-diagnose dermatoses and opens up broad prospects for further study of immunological and histological changes. Cross-reactivity between keratinocyte proteins and protein molecules of various antigens makes it relevant to study not only groups of provoking factors, but also (perhaps to a greater extent) the immunological status of patients with PL. Alertness and appropriate diagnostic search on the part of dermatovenerologists are extremely important for timely prediction and detection of PL in a group of patients with a certain immunological predisposition.

Keywords: parapsoriasis lichenoides, lichenoid pityriasis, immunity, infection

For citation: Sultanova EA, Dvoriankova EV, Khismatullina ZR. Pityriasis lichenoides: Modern ideas about pathogenesis and risk factors. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):166–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-142>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лихеноидный парапсориаз (ЛП) относится к редким хроническим дерматозам у детей и взрослых с не до конца изученной этиологией и механизмом развития [1]. Как известно, в большинстве случаев ЛП имеет доброкачественное течение, однако высыпания на коже, стигматизирующие больного, снижение в связи с этим качества жизни пациента, а также имеющиеся указания на связь развития ЛП на фоне развития инфекционного процесса в организме больного определяют высокий интерес к данной патологии со стороны исследователей и клиницистов.

ЛП встречается в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на третье десятилетие жизни [1]. Как было указано выше, предполагается, что ЛП развивается вторично после перенесенных инфекционных, лимфопролиферативных заболеваний или представляет собой реакцию гиперчувствительности на имеющиеся очаги хронической инфекции, а также на некоторые лекарственные препараты [2]. При этом при проведении гистохимических и патогистологических исследований у больных ЛП обнаруживается гиперпролиферация определенных клонов Т-лимфоцитов и проявления васкулита [2]. Дифференциальный диагноз ЛП достаточно широк и включает разноцветный лишай, псориаз, розовый лишай Жибера, ветряную оспу, вторичный сифилис и др. [2]. В статье анализируются литературные данные, посвященные механизму развития и провоцирующим факторам ЛП.

Цель – провести анализ литературы, посвященной особенностям патогенеза и клиники ЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ российских и зарубежных источников литературы за период 2010–2023 гг., описывающих клинические случаи ЛП, особенности патогистологической картины, современные представления о патогенезе данного заболевания. Литература, изданная

ранее 2010 г., не использовалась в анализе. Гипотеза исследования: ЛП связан с патологической пролиферацией определенных субпопуляций лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию (полные и неполные антигены, такие как лекарственные препараты, микроорганизмы, в т. ч. персистирующая инфекция, вакцины и др.), в связи с чем определение четких классификационных критериев и диагностического алгоритма является перспективным вопросом превентивного ведения больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические формы и гистологические проявления лихеноидного парапсориаза

Согласно современным представлениям, выделяют три разновидности ЛП, разделенные по клиническим особенностям и эволюции кожной сыпи: фебрильный язвенно-некротический (болезнь Мухи – Габермана), острый лихеноидный вариолиформный (ОЛВП) и хронический ЛП (ХЛП) [3]. ОЛВП проявляется распространенной острой эритематозной сыпью (макулы, папулы, везикулы, выявляемые на разной стадии эволюции), исходящей в участки гипер- и гипопигментации и гипертрофические рубцы, подобные ветряной оспе [4]. ХЛП отличается постепенным началом, чередованием периодов обострений и ремиссий. Высыпания представлены мелкими плоскими красно-бурыми пятнами со слюдяными чешуйками на поверхности [3, 4]. Болезнь Мухи – Габермана характеризуется быстрым нарастанием клинических симптомов, генерализованной пурпурой и язвенно-некротическими бляшками, системными проявлениями, наиболее выраженными гистологическими изменениями и высокой смертностью (до 25%) [3, 4].

Патогистологически ЛП характеризуется лимфоцитарным васкулитом с экзоцитозом лимфоцитов в эпидермис, экстравазацией эритроцитов и поражением дермоэпидермального сочленения. По степени выраженности данные проявления варьируют от минимальных до выраженных (при язвенно-некротической форме заболевания) [5].

Реактивация персистирующей инфекции при лихеноидном парапсориазе

Однозначного мнения относительно участия инфекционных агентов в развитии ЛП в настоящее время не сформировалось. Однако имеющиеся немногочисленные публикации, а также клинические наблюдения позволяют предположить значимое влияние инфекции (как острой, так и хронической) в патогенезе данного заболевания. Так, у пациентов с ЛП в периферической крови могут обнаруживаться высокие титры антител к ВИЧ, гепатиту С, цитомегаловирусу, токсоплазмам, вирусу простого герпеса (ВПП), однако связь клинических проявлений данных инфекций с ЛП не установлена до конца [6]. Часть авторов связывают ЛП с реактивацией ВПП на фоне других инфекционных заболеваний или проведении вакцинации [6, 7]. Например, A.J. González Rodríguez et al. описывают клинический случай одновременного развития высыпаний, типичных для ХЛП, на фоне рецидивов герпетической инфекции одновременно с высыпаниями, характерными для ВПП, а не после них [6]. Однако большинство авторов отмечают период 8–10 дней между действием провоцирующего инфекционного фактора и развитием характерной для ЛП клинической картины [1–3].

Роль Т-лимфоцитов в развитии лихеноидного парапсориаза

Предполагается, что возникновение ЛП после вакцинации представляет собой воспалительную кожную реакцию, индуцированную введением вакцин, клональной пролиферацией Т-лимфоцитов или иммунными комплексами (реакция гиперчувствительности), а также является следствием перекрестной реактивности между вирусными частицами/адьювантными молекулами и аутоантигенами [7]. D. Niebel et al. также считают, что отсроченные кожные реакции, в т. ч. ЛП, являются иммуногенными и поддерживаются определенными субпопуляциями Т-клеток (Т-хелперами Th1, Th2, Th17/22), интерфероном- γ (ИФН- γ), а также фактором некроза опухоли α (ФНО- α) [8]. A. Sernicola et al., описывающие случай возникновения ОЛВП через 10 дней после введения первой дозы вакцины против COVID-19, указывают на повышенную экспрессию CD3-лимфоцитов (90%), CD5-лимфоцитов (80%) и CD30-лимфоцитов (3%), что соответствует противовоспалительному ответу при контакте с вирусными антигенами [9]. Пролиферацию CD30-лимфоцитов отмечают и H.D.L. Garza et al., описывая клинический случай развития ЛП у 40-летней женщины как осложнение после заболевания COVID-19 [10].

В то же время W. Kempf et al. описывают 13 случаев ОЛВП, сопровождающегося выраженной пролиферацией CD30-лимфоцитов (обнаруженных иммуногистохимически), и считают, что это делает заболевание сходным с другой лимфопролиферативной патологией – лимфоматоидным папулезом. У большинства больных в их исследовании также часто обнаруживались CD8-лимфоциты. В 11 случаях пролиферация Т-лимфоцитов была моноклональной, в 5 – поликлональной. Авторы предполагают, что лимфоматоидный папулез и ОЛВП могут быть патогенетически тесно связанными заболеваниями [11].

Таким образом, авторами многих исследований отмечена повышенная экспрессия некоторых популяций

Т-лимфоцитов, однако это наблюдается и при других иммунопролиферативных заболеваниях, что затрудняет дифференциальную диагностику, особенно отдельных форм ЛП между собой.

Роль лекарственных препаратов в развитии лихеноидного парапсориаза

Еще одним триггерным фактором развития ЛП является прием некоторых лекарственных препаратов, таких как рентгеноконтрастные вещества, гормоны, астемизол, психотропные средства, иммунопрепараты и др. Например, M. Machan et al. сообщают о развитии типичной клинической ОЛВП у больного на фоне терапии внутривенным иммуноглобулином по поводу лечения первичного иммунодефицита [12]. Описан случай лекарственно-индуцированного ЛП у 15-летнего подростка с ювенильным артритом на фоне терапии инфликсимабом [13]. С. Magro et al. описывают 10 случаев (7 женщин, 3 мужчины, средний возраст 60 лет) ЛП на фоне применения статинов и антидепрессантов [14]. I. Temelkova et al. приводят случай развития ЛП на фоне приема ацетилсалициловой кислоты у 82-летнего пациента, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения, с типичной клинической и гистопатологической картиной, а также клиническим улучшением кожного процесса на фоне отмены препарата [15].

Развитие ЛП на фоне приема лекарственных средств делает эту патологию сходной с токсидермией, многоформной экссудативной эритемой и другими токсико-аллергическими дерматозами, что также может затруднять клиническую дифференциальную диагностику, в то же время открывая перспективы для разработки диагностического алгоритма действий дерматовенеролога при обнаружении больного с соответствующими клинико-анамнестическими данными [16, 17].

Клинические случаи лихеноидного парапсориаза после вакцинации

В настоящее время описаны клинические случаи развития ряда дерматологических заболеваний на фоне проведения вакцинации. Особенно эта проблема усугубилась на фоне пандемии COVID-19. Тем не менее неизвестно, какие именно виды вакцин способны провоцировать развитие отсроченных кожных реакций таких дерматозов, как многоформная экссудативная эритема, красный волосистой кожи, ЛП и пр. [18]. Роль вакцинации как провоцирующего фактора для развития ЛП также установлена не до конца. Описано относительно мало случаев возникновения ЛП на фоне введения вакцин, развитие которых объясняют лимфопролиферативной реакцией со стороны эпидермиса, вызванной антигенной стимуляцией, при которой кожа становится антигенной мишенью для цитотоксического воздействия ослабленных вирусов [2, 19, 20]. Однако было описано достаточно большое количество таких клинических случаев именно после введения живых вакцин [2]. Например, S. Gunatheesan et al. приводят клинический случай развития ОЛВП у 8-летней девочки спустя 10 дней после вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита [1]. D. Gil-Bistes et al. описывают случай развития ХЛП

в виде распространенных типичных высыпаний у пациента через 10 дней после вакцинации против кори [21]. В обзоре А.М. Feschuk et al. было проанализировано 14 клинических случаев ЛП после заражения или проведения вакцинации против SARS-CoV-2 [22]. Авторы отмечают преобладание мужчин (64,3%), варьирование латентного периода до появления высыпаний (5–30 дней), а также эффективность различных вариантов антибактериального лечения. В 80% случаев ЛП развивался после вакцинации, в оставшихся 20% – после заражения SARS-CoV-2 [22].

Патогистологические проявления и верификация диагноза «лихеноидный параспориоз»

Как было указано выше, клинические проявления ЛП, особенно развившиеся на фоне перенесенной больными инфекции либо проведения вакцинации, нередко могут вызвать определенные затруднения при диагностике. Надежным способом верификации диагноза традиционно является проведение гистологического исследования биопсийного материала, полученного из очагов поражения.

Так, L. Baykal et al. описывают клинический случай развития ОЛВП через 10 дней после проведения вакцинации от столбняка, в котором у мужчины 30 лет на коже туловища и конечностей возникли высыпания: эритематозные пятна, покрытые слюдяными чешуйками и сопровождающиеся легким зудом [2]. При гистологическом исследовании были обнаружены клеточная инфильтрация вокруг сосудов дермы, экстравазация эритроцитов, вакуолярная дегенерация и паракератоз, истончение зернистого слоя [2]. Разрешение высыпаний наблюдалось на фоне приема доксицилина 100 мг в течение 8 нед.

N.M. Dawoud et al. описывают клинический случай развития ХЛП у 16-летнего подростка спустя неделю после вакцинации против COVID-19 [23]. Эритематозно-чешуйчатые высыпания локализовались на отдельных участках кожного покрова туловища, не сопровождались субъективными ощущениями, однако после введения второй дозы вакцины сыпь прогрессивно распространилась по коже всего туловища и конечностей. При проведении гистологического исследования биоптатов, полученных из очагов поражения, был обнаружен паракератоз, вакуолярная дегенерация базального слоя, спонгиоз, экстравазация эритроцитов, лимфоцитарный инфильтрат в дерме [23]. Проявления заболевания были купированы в течение 8 нед. на фоне проведения антибактериальной терапии. При этом авторы акцентируют внимание на том, что высыпания не рецидивировали после того, как данный пациент перенес вакцинацию и заболел COVID-19 [23].

Аналогичный случай был описан А.М. Al Muqrin и Z.M.N. Alruwaili [24]. B.A. Jastrzab et al. описывают случай развития ОЛВП с клиническим и гистопатологическим подтверждением диагноза, развившегося через 3 дня после вакцинации против вируса папилломы человека (вакцина была изготовлена из высокоочищенных вирусоподобных частиц) у 33-летней женщины. Проявления заболевания были купированы в течение 3 мес. на фоне антибактериальной терапии [25, 26].

Следует отметить, что во всех описанных случаях у пациентов не наблюдалось признаков общей интоксикации, однако M.R. Merlotto et al. приводят случай тяжелого течения ОЛВП у 26-летнего пациента, развившегося через 2 дня после вакцинации против столбнячной и дифтерийной вакциной [27, 28]. Диагноз был выставлен на основании клинической и гистологической картины. При этом данный случай отличали выраженные симптомы интоксикации: лихорадка до 38 °С, артралгия, недомогание [28, 29]. Лечение проводилось комбинацией преднизолона 1 мг/кг и метотрексата 15 мг/нед, клиническое улучшение наступило в течение 2 мес. [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЛП является хроническим заболеванием кожи с не до конца уточненной этиологией. Однако анализ опубликованных в научной литературе данных, а также собственный клинический опыт позволяют констатировать высокую заболеваемость данной формой дерматоза на фоне перенесенного больными инфекционного заболевания, персистирования инфекции и хронических очагов, а также на фоне проведения вакцинации.

Точные механизмы участия инфекционных агентов в патогенезе ЛП еще подлежат детальному изучению, однако заслуживает внимания предположение о перекрестной реактивности между белками кератиноцитов и белковыми молекулами, входящими в состав вакцин и микроорганизмов, что делает актуальным изучение иммунологического статуса больных, проведение иммуногистохимического исследования гистологического материала, взятие мазков и смывов из очагов поражения на коже, а также разработку соответствующих алгоритмов диагностического поиска для своевременного прогнозирования и выявления ЛП в группе больных с определенной иммунологической предрасположенностью и наличием инфекционных предикторов развития ЛП. 

Поступила / Received 10.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.02.2025

Принята в печать / Accepted 23.02.2025

Список литературы / References

- Gunatheesan S, Ferguson J, Moosa Y. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a rare association with the measles, mumps and rubella vaccine. *Australas J Dermatol*. 2012;53(4):e76–e78. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00781.x>.
- Baykal L, Arica DA, Yaylı S, Altun E, Bahadı S. Pityriasis Lichenoides Et Varioliformis Acuta; Association with Tetanus Vaccination. *J Clin Case Rep*. 2015;5(4):518. Available at: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/pityriasis-lichenoides-et-varioliformis-acuta-association-with-tetanusvaccination-2165-7920-1000518.pdf>.
- Самцов АВ, Белоусова ИЭ, Хайрутдинов ВР. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных параспориозами. М.; 2015. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/napanсориазы-рекомендации-пф/15242/>.
- Fernandes NF, Rozdeba PJ, Schwartz RA, Kihiczak G, Lambert WC. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a disease spectrum. *Int J Dermatol*. 2010;49(3):257–261. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03915.x>.
- Парфенова МА, Белоусова ИЭ, Самцов АВ. Язвенно-некротический подтип болезни Мухи – Габермана: описание случая. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013;89(4):73–78. <https://doi.org/10.25208/vdv619>. Parfenova MA, Belousova IE, Samtsov AV. Ulceronecrotic Mucha – Habermann's disease: case study. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013;89(4):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv619>.

6. González Rodríguez AJ, Montesinos Villaescusa E, Jordá Cuevas E. Pityriasis lichenoides chronica associated with herpes simplex virus type 2. *Case Rep Dermatol Med*. 2012;2012:737428. <https://doi.org/10.1155/2012/737428>.
7. Fathy RA, McMahon DE, Lee C, Chamberlin GC, Rosenbach M, Lipoff JB et al. Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an International Dermatology Registry. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2022;36(1):e6–e9. <https://doi.org/10.1111/jdv.17646>.
8. Niebel D, Novak N, Wilhelm J, Zlob J, Wilschmann-Theis D, Bieber T et al. Cutaneous Adverse Reactions to COVID-19 Vaccines: Insights from an Immuno-Dermatological Perspective. *Vaccines*. 2021;9(9):944. <https://doi.org/10.3390/vaccines9090944>.
9. Sernicola A, Dybala A, Gomes V, Maddalena P, Adotti F, Soda G et al. Lymphomatoid drug reaction developed after BNT162b2 (Comirnaty) COVID-19 vaccine manifesting as pityriasis lichenoides et varioliformis acuta-like eruption. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2022;36(3):e172–e174. <https://doi.org/10.1111/jdv.17807>.
10. Garza HDL, Saliba E, Santillan MR, Brem C, Vashi NA. Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta as a complication of COVID-19 Infection. *Dermatopathology*. 2022;9(3):244–250. <https://doi.org/10.3390/dermatopathology9030028>.
11. Kempf W, Kazakov DV, Palmedo G, Frairot S, Schaerer L, Kutzner H. Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta With Numerous CD30+ Cells: A Variant Mimicking Lymphomatoid Papulosis and Other Cutaneous Lymphomas. A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Biological Study of 13 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):1021–1029. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31824f4f66>.
12. Machan M, Loren R, Fraga G, Liu D. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta associated with subcutaneous immunoglobulin administration. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):e151–e152. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.12.017>.
13. Boswell N, Jamison R. Drug-induced pityriasis lichenoides from infliximab in a patient with juvenile idiopathic arthritis. *JAAD Case Rep*. 2022;23:55–57. <https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2022.02.017>.
14. Magro C, Guo R, Nguyen GH, Tsang H, Momtahan S. Pityriasis lichenoides-like drug reaction: A clinical histopathologic study of 10 cases. *Dermatol Online J*. 2017;23(11):2. <https://doi.org/10.5070/D32311037249>.
15. Temelkova I, Wollina U, Stavrov K, Yungareva I, Tchernev G. Drug Induced (Acetylsalicylic Acid/ASS) Pityriasis Lichenoides Chronica: First Report In The Medical Literature!? *Clin Res Dermatol Open Access*. 2019;6(3):1–3. <https://doi.org/10.15226/2378-1726/6/3/00191>.
16. Roster K, Kann R, Zuffall A, Farabi B, Russo M, Shulman K, Safai B. Pityriasis lichenoides chronica in a patient on tafasitamab and lenalidomide therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *JAAD Case Rep*. 2023;40:34–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2023.07.038>.
17. Agarwala S, Hafeez F. Pityriasis lichenoides-like drug reaction with numerous eosinophils. *Int J Clin Exp Pathol*. 2021;14(9):1010–1012. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8493263/>.
18. Sechi A, Pierobon E, Pezzolo E, Germi L, Trevisan G, Zardo D et al. Abrupt onset of Sweet syndrome, pityriasis rubra pilaris, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and erythema multiforme: unravelling a possible common trigger, the COVID-19 vaccine. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(2):437–440. <https://doi.org/10.1111/ced.14970>.
19. Filippi F, Patrizi A, Sabatini E, Varotti E, Bertuzzi C, Pileri A. Pityriasis lichenoides triggered by measles-mumps-rubella vaccine injection. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(7):758–760. <https://doi.org/10.1111/ddg.14153>.
20. Shastri V, Ranugha PSS, Rangappa V, Sanjaykumar P. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta following measles rubella vaccine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(4):398–400. https://doi.org/10.4103/jdv.IJDVL_48_18.
21. Gil-Bistes D, Kluger N, Bessis D, Guillot B, Raison-Peyron N. Pityriasis lichenoides chronic after measles-mumps-rubella vaccination. *J Dermatol*. 2012;39(5):492–493. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01380.x>.
22. Feschuk AM, Green M, Kashetsky N, Maibach HI. Pityriasis Lichenoides Following SARS-CoV-2 Infection/Vaccination. *Curr Dermatol Rep*. 2023;12(1):27–32. <https://doi.org/10.1007/s13671-023-00380-1>.
23. Dawoud NM, Aslam H, Ali IM, Dawoud MM. The first case report of Pityriasis lichenoides chronica following COVID-19 mRNA vaccination. *Dermatol Ther*. 2022;35(6):e15445. <https://doi.org/10.1111/dth.15445>.
24. Al Muqrin AM, Alruwaili ZMN. Pityriasis lichenoides chronica induced by COVID-19 messenger RNA vaccination. *JAAD Case Rep*. 2022;27:52–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2022.07.017>.
25. Jastrzab BA, Stefaniak AA, Hryniewicz-Gwóźdź A, Nockowski P, Szepietowski JC. Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta Triggered by Human Papillomavirus Vaccine: A Case Report and Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(9):adv00552. <https://doi.org/10.2340/00015555-3921>.
26. Moriwaki M, Tanaka A, Tanaka M, Takahagi S, Hide M. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta after vaccination. *J Cutan Immunol Allergy*. 2018;1(1):37–38. <https://doi.org/10.1002/cia.212002>.
27. Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):93–99. <https://doi.org/10.1111/cei.12822>.
28. Merlotto MR, Biculo NP, Marques MEA, Marques SA. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta following anti-tetanus and diphtheria adult vaccine. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):259–260. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.06.009>.
29. Schieke SM, Wood GS. Parapsoriasis and Pityriasis lichenoides. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS (eds.). *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2570§ionid=210418066>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – З.Р. Хисматуллина

Написание текста – Э.А. Султанова, Е.В. Дворянкова

Сбор и обработка материала – Э.А. Султанова

Редактирование – З.Р. Хисматуллина

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Дворянкова

Contribution of authors:

Study concept and design – Zarema R. Khismatullina

Text development – Elvira A. Sultanova, Evgeniya V. Dvoriankova

Collection and processing of material – Elvira A. Sultanova

Editing – Zarema R. Khismatullina

Approval of the final version of the article – Evgeniya V. Dvoriankova

Информация об авторах:

Султанова Эльвира Азатовна, врач-дерматовенеролог, ассистент кафедры дерматовенерологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; elv.sultanowa2017@yandex.ru

Дворянкова Евгения Викторовна, д.м.н., главный научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; edvoriankova@gmail.com

Хисматуллина Зарема Римовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; hzz07@mail.ru

Information about the authors:

Elvira A. Sultanova, Dermatovenerologist, Assistant of the Department of Dermatovenerology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; elv.sultanowa2017@yandex.ru

Evgeniya V. Dvoriankova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; edvoriankova@gmail.com

Zarema R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenerology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; hzz07@mail.ru

Применение геля, содержащего гепарин натрия, в реабилитации пациентов после косметологических процедур

Е.В. Свечникова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

С.Е. Жуфина³, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

М.А. Моржанаева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria_morzhanaeva@mail.ru

¹ Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

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

³ Международный медицинский центр «Медикал Он Груп – Мытищи»; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Колонцова, стр. 5а

⁴ ООО «Бьюти Эксперт Медикал»; 107076, Россия, Москва, Строминский пер., д. 6

Резюме

Полученный около века назад водорастворимый антикоагулянт из тканей животных – гепарин с тех пор используется в клинике для профилактики и лечения тромбообразования, в т. ч. после оперативного лечения, при сердечно-сосудистых и вирусных заболеваниях. Основное антикоагулянтное действие гепарина изучено лучше всего: оно основано на комбинированном механизме взаимодействия между ингибитором сериновых протеиназ плазмы, антитромбином и тромбином или фактором Ха. По химической структуре гепарин представляет собой неоднородный, линейный, сульфатированный анионный гликозаминогликан с широким диапазоном относительной молекулярной массы и плотности заряда; эти структурные свойства позволяют гепарину избирательно взаимодействовать с несколькими белками, что обеспечивает его различные фармакологические функции. В настоящее время известно о 250 различных белках, которые связываются с гепарином и биологические свойства которых могут им регулироваться. С развитием различных направлений в медицине были раскрыты разнообразные свойства гепарина, которые потенциально имеют терапевтическую ценность при других состояниях с воспалительным компонентом. Гепарин обладает рядом дополнительных фармакологических активностей, включая противовирусную, противоопухолевую, противовоспалительную, антигиполипидемическую и антиангиогенезную, что позволяет расширять область его применения. В частности, в дерматологии и косметологии гепарин зарекомендовал себя в лечении локализованных инфильтратов, отеков и подкожных гематом. Различные инвазивные и неинвазивные процедуры в косметологии, особенно у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, могут сопровождаться отеком, покраснением, образованием гематом. Благодаря своим антикоагулянтным, регенеративным, противоотечным, противовоспалительным свойствам, гель гепарин натрия может сокращать период реабилитации.

Ключевые слова: гепарин натрия, антикоагулянт прямого действия, косметология, реабилитация, раны

Для цитирования: Свечникова ЕВ, Жуфина СЕ, Моржанаева МА. Применение геля, содержащего гепарин натрия, в реабилитации пациентов после косметологических процедур. *Медицинский совет.* 2025;19(5):171–175. <https://doi.org/10.21518/ms2025-151>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of a sodium heparin gel in the rehabilitation of patients after cosmetic procedures

Elena V. Svechnikova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina³, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

Maria A. Morzhanaeva⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria_morzhanaeva@mail.ru

¹ Polyclinic No. 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

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

³ MMC Medical On Group – Mytishchi LLC; Bldg. 5a, Kolontsov St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

⁴ Beauty Expert Medical LLC; 6, Stromynsky Lane, Moscow, 107076, Russia

Abstract

A water-soluble anticoagulant obtained about a century ago from animal tissues, heparin has since been used in the clinic for the prevention and treatment of thrombosis, including after surgical treatment, in cardiovascular and viral diseases. The main anticoagulant effect of heparin is best studied, it is based on a combined mechanism of interaction between an inhib-

itor of plasma serine proteinases, antithrombin and thrombin or factor Xa. According to its chemical structure, heparin is a heterogeneous, linear, highly sulfated anionic glycosaminoglycan with a wide range of relative molecular weight and charge density; these structural properties allow heparin to selectively interact with several proteins, which ensures its various pharmacological functions. Currently, 250 different proteins are known that bind to heparin and whose biological properties can be regulated by it. With the development of various directions in medicine, various properties of heparin have been revealed, which potentially have therapeutic value in other conditions with an inflammatory component. Heparin has a number of additional pharmacological activities, including antiviral, antitumor, anti-inflammatory, antihypolipidemic and antiangiogenic, which allows to expand the scope of its application. In particular, in dermatology and cosmetology, heparin has proven itself in the treatment of localized infiltrates, edema and subcutaneous hematomas. Various invasive and non-invasive procedures in cosmetology, especially in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia, may be accompanied by edema, redness, and hematoma formation. Due to its anticoagulant, regenerative, decongestant, and anti-inflammatory properties, sodium heparin gel can shorten the rehabilitation period.

Keywords: sodium heparin, direct-acting anticoagulant, cosmetology, rehabilitation, wounds

For citation: Svechnikova EV, Zhufina SE, Morzhanaeva MA. Use of a sodium heparin gel in the rehabilitation of patients after cosmetic procedures. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):171–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-151>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепарин – наиболее широко применяемый, старейший антикоагулянтный препарат во всем мире. С 1935 г. применяется в клинической практике в качестве антикоагулянта и антитромботического средства [1]. Гепарин получают из тканей животных, в частности из слизистой оболочки кишечника свиньи и легких быка. Это гетерогенный линейный гликозаминогликан с высоким замещением сульфата. Биохимически фундаментальная структура гепарина состоит из повторяющихся дисахаридных единиц L-идуроновой или D-глюкуроновой кислот и N-ацетил-D-глюкозамина [2]. В зависимости от содержащейся уникальной последовательности пентасахарида гепарин проявляет антикоагулянтную активность при связывании с антитромбином, в свою очередь подавляя активацию факторов Ха и IIa в каскаде коагуляции. Полидисперсность и структурные вариации позволяют гепарину избирательно взаимодействовать с несколькими белками: в первую очередь это ингибитор сериновой протеазы антитромбин III, который обуславливает антикоагулянтную активность гепарина. Антитромбин III специфически распознает редкую пентасахаридную единицу $\text{GlcNAc/S6S} \rightarrow \text{GlcA} \rightarrow \text{GlcNS3S6S} \rightarrow \text{IdoA2S} \rightarrow \text{GlcNS6S}$ в цепях гепарина, которая активирует конформационное изменение в антитромбине и ускоряет гибкость его реактивной петли. В результате связывающая способность антитромбина с тромбином и другими протеазами каскада коагуляции значительно усиливается. Кроме того, гепарин может одновременно ингибировать генерацию и активность тромбина в кровотоке [3].

Открытие и клиническое применение гепарина значительно улучшили результаты в многочисленных аспектах серьезных медицинских состояний. В этом свете несколько препаратов на основе гепарина, такие как нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ), включены в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

НФГ имеет различные молекулярные длины в диапазоне от 2 000 до 40 000 Да. С другой стороны, с молекулярными массами ниже 7 000 Да соединения НМГ получают из НФГ посредством реакций деполимеризации, которым способствуют определенные химические и ферментативные реагенты. С фармакологической точки зрения препараты НМГ обладают лучшей биодоступностью, более высоким отношением активности антифактора Ха/IIa и минимальным риском кровотечения и гепарин-индуцированной тромбоцитопении по сравнению с препаратами НФГ [4].

Как классический антикоагулянт препараты семейства гепарина обычно используются для профилактики или лечения заболеваний, связанных с тромботическим патогенезом, таких как тромбоэмболия легочной артерии, ишемическая болезнь сердца и потенциальные события свертывания крови при гемодиализе при почечной недостаточности. Кроме того, гепарин представляет собой широко используемый поверхностный агент покрытия для улучшения совместимости крови с многочисленными медицинскими устройствами, такими как сердечно-легочный шунт, сосудистый стент, аппарат экстракорпорального кровообращения и т. д. Недавно было отмечено, что в дополнение к хорошо известной антикоагулянтной эффективности гепарин может также организовывать дополнительный набор биологических эффектов, включая противовоспалительное/антикомплементарное действие, защиту эндотелия сосудов, стимулирование трофобласта и ингибирование апоптоза [5–7].

Взаимодействуя с другими белками, гепарин обладает рядом дополнительных фармакологических активностей, включая противовирусную, противоопухолевую, противовоспалительную, антигиполипидемическую и антиангиогенезную, что позволяет расширять область его применения. В частности, в дерматологии и косметологии гепарин зарекомендовал себя в лечении локализованных инфильтратов, отеков и подкожных гематом, в т. ч. после косметологических процедур, выступающих в качестве поверхностных травм [8].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАРИНА

Многие косметологические процедуры провоцируют асептическое воспаление в коже, поэтому процесс реабилитации сопровождается такими симптомами, как отек, эритема, болезненность. Наличие противовоспалительных свойств у гепарина дает возможность применения его в виде геля гепарина натрия для пациентов после косметологических процедур, укорачивая и облегчая период реабилитации.

Механизм противовоспалительного действия гепарина сложен. Воспаление представляет собой ряд защитных реакций на повреждающие стимулы, часто вовлекающих местную сосудистую и иммунную системы [9].

Поскольку эндогенный гепарин хранится только в гранулах тучных клеток, неудивительно, что лекарственный гепарин обладает иммуномодулирующими свойствами. Гепарин может не только ингибировать специфические функции нейтрофилов и уменьшать миграцию эозинофилов и проницаемость сосудов, тем самым смягчая воспалительные реакции, но и взаимодействовать с цитокинами, такими как NF- κ B, NF- α , IL-6, IL-8 и IL-1 β , в эндотелии сосудов, предотвращая активацию врожденной иммунной системы. Кроме того, гепарин может ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [10]. В настоящее время некоторые исследования показывают, что гепарин может взаимодействовать с хемокинами и белками острой фазы, включая ИЛ-8, фактор роста тромбоцитов 4 (PGF4), матриксный фактор 1 α , нейтрофильную эластазу и P- и L-селектин, оказывая противовоспалительное действие [11, 12].

Кроме того, через гликокаликс гепарин может также участвовать в кросс-эндотелиальных каналах лейкоцитов и эндотелиальных и кросс-эндотелиальных эффектах воспалительных цитокинов, ингибировать воспалительную реакцию, восстанавливать поврежденные эндотелиальные клетки и восстанавливать функцию сосудистого барьера. Хорошо известно, что поверхность эндотелиальных клеток покрыта макромолекулярной ретикулярной структурой, называемой гликокаликсом, которая представляет собой гликопротеин с синдеканом-1 в качестве ядра. В последние годы некоторые исследования показали, что нефракционированный гепарин может участвовать в мобилизации белка ядра гликокаликса синдекана-1 для реконструкции гликокаликса, оставшегося на поверхности клетки, и защиты его от сдвигания, чтобы достичь целостности поверхности клетки и обеспечить хороший сосудистый барьер [13].

Естественный вклад неантикоагулянтных олигосахаридных цепей в стабилизацию гликокаликса, наряду с поддержанием целостности матрикса, является центральным для противовоспалительных эффектов нормального эндотелия сосудов. При воспалительных состояниях и других сосудистых дисфункциях нарушение регуляции функции эндотелия способствует вазоокклюзионному процессу. Известно, что препараты, связанные с гепарином, модулируют клеточную дисрегуляцию и восстанавливают функцию эндотелия посредством множества процессов, включая ингибирование ферментов,

разрушающих матрикс, таких как металлопротеазы и гепараназы. В оригинальной триаде Вирхова, помимо стаза и изменений в крови, постулировалась важность нормального эндотелия. В этом обзоре доктор Друэ подчеркнул важность гликокаликса эндотелиальных клеток с точки зрения клеточной целостности, физиологического восстановления и транспортных процессов для поддержания функционального состояния сосудистого эндотелия. Автор подчеркивает, что потеря целостности гликокаликса ставит под угрозу антитромботические функции, регуляцию потока, проницаемость клеток и клеточные взаимодействия через молекулы адгезии. Автор привел убедительные аргументы относительно диссоциации между антикоагулянтным и противовоспалительным действием гепарина, выделив задействованные механизмы. Используя неантикоагулянтные производные гепарина, которые демонстрируют противовоспалительные свойства независимо от их антикоагулянтного действия, можно продемонстрировать модуляцию молекул адгезии, ингибирование тканевого фактора и снижение регуляции цитокинов посредством ингибирования инфламماسом. Это область высокого научного интереса и открытая для дальнейших исследований с целью лучшего понимания плейотропных эффектов гепарина [14].

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАРИНА НАТРИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) – одно из самых распространенных заболеваний современности, которое не относится к группе наследственных синдромов и диагностируется у 20–50% населения в любом возрасте. нДСТ представляет собой генетически обусловленное состояние, связанное с нарушением синтеза коллагена I и III типов и, как следствие, способствующее изменению соотношения «коллаген – проколлаген» в пользу увеличения последнего, нарушая функции соединительной ткани. В первую очередь отмечается утрата каркасной (опорной) функции, характеризующаяся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, изменениями коллагеновых и эластических фибрилл, гликопротеинов, протеогликанов и фибробластов, приводящая к образованию т. н. аномальных триммеров коллагена, которые не выдерживают механических нагрузок и приводят к нарушению формирования органов и систем. нДСТ имеет множественные фенотипические варианты в зависимости от вовлеченных конечных органов [15, 16].

Клинически это проявляется в виде пролапса сердечных клапанов, деформации грудной клетки и позвоночника, варикозной болезни, птоза и дистопии внутренних органов, нарушения зрения, плоскостопия, аномалий развития. Отдельного внимания заслуживает косметический синдром, который формируется на протяжении всего периода от рождения до окончания роста и характеризуется следующими симптомами: тонкой, хрупкой, вялой, сухой,

эластичной (растяжение более 3 см) кожей, склонностью к формированию атрофических растяжек (стрий) и рубцов (атрофических или келлоидных), легким образованием синяков, экхимозов и петехий, дисморфическими нарушениями челюстно-лицевой области, ранним появлением морщин и складок, преждевременным старением [16, 17].

При наличии сочетания нескольких симптомов требуется междисциплинарный подход к ведению данных пациентов с участием терапевтов, сосудистых хирургов и кардиологов, ортопедов, офтальмологов, и, конечно, такие пациенты чаще обращаются к косметологам с целью замедления симптомов прогрессирования и улучшения внешнего вида [18].

Однако процесс реабилитации у данных пациентов может занять больше времени по сравнению с пациентами без нДСТ. Пациенты, имеющие признаки нДСТ, генетически предрасположены к несостоятельности синтеза коллагена и эластина, что способствует длительной регенерации тканей и сохранению отека. Поэтому после инвазивных косметологических процедур показано использование препарата гепарина натрия (например, Лиотон), который, действуя на патогенетическом уровне, способен улучшить микроциркуляцию крови, активировать тканевый обмен, уменьшить отечность [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепарин – часто применяемый в различных сферах медицины антикоагулянт с более чем 80-летней историей. Препарат применяется по сей день также активно для профилактики и лечения тромбообразования, при сердечно-сосудистых заболеваниях, гемодиализе и других состояниях, при которых наблюдаются симптомы нарушения свертываемости крови. С открытием новых показаний и новых возможностей роль гепарина продолжает развиваться. Благодаря противовоспалительным свойствам гепарин может быть полезен после различных инвазивных и неинвазивных косметологических процедур: инъекций, пилингов, лазерных процедур, помогая уменьшить отеки и эритему, улучшить кровообращение и ускорить процесс заживления, сокращая сроки активной реабилитации и регенерации тканей, снизить вероятность образования гематом. Гепарин натрия в реабилитации пациентов после косметологических процедур имеет большую доказательную базу по эффективности и безопасности, и его применение в косметологии патогенетически оправданно. 

Поступила / Received 22.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2025

Принята в печать / Accepted 28.02.2025

Список литературы / References

- Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(2):L211–L217. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020>.
- Chen D. Heparin beyond anti-coagulation. *Curr Res Transl Med*. 2021;69(4):103300. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2021.103300>.
- Wang P, Chi L, Zhang Z, Zhao H, Zhang F, Linhardt RJ. Heparin: An old drug for new clinical applications. *Carbohydr Polym*. 2022;295:119818. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119818>.
- Qiu Q, Li GJ, Tang L, Guo Y, Wen LZ, Wang B et al. The efficacy of low molecular weight heparin in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dig Dis*. 2019;20(10):512–522. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12815>.
- Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117(3):437–444. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620>.
- Mazilu L, Katsiki N, Nikolouzakakis TK, Aslanidis MI, Lazopoulos G, Kourtas D et al. Thrombosis and Haemostasis challenges in COVID-19 – Therapeutic perspectives of heparin and tissue-type plasminogen activator and potential toxicological reactions—a mini review. *Food Chem Toxicol*. 2021;148:111974. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.111974>.
- Abadi A, Loftis J, Wang A, Yu M, Wang Y, Shakya S et al. Heparin inhibits proinflammatory and promotes anti-inflammatory macrophage polarization under hyperglycemic stress. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4849–4857. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.012419>.
- Koster A, Sönger S, Hansen R, Sodan R, Mertzluft F, Harke C et al. Prevalence and persistence of heparin/platelet factor 4 antibodies in patients with heparin coated and noncoated ventricular assist devices. *ASAIO J*. 2000;46(3):319–322. Available at: https://journals.lww.com/asaiojournal/abstract/2000/05000/prevalence_and_persistence_of_heparin_platelet.15.aspx9.
- Li X, Li L, Shi Y, Yu S, Ma X. Different signaling pathways involved in the anti-inflammatory effects of unfractionated heparin on lipopolysaccharide-stimulated human endothelial cells. *J Inflamm*. 2020;17:5. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-0238-7>.
- Baytas SN, Varghese SS, Jin W, Yu Y, He P, Douaisi M et al. Preparation of Low Molecular Weight Heparin from a Remodeled Bovine Intestinal Heparin. *J Med Chem*. 2021;64(4):2242–2253. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02019>.
- Sultana R, Kamihira M. Multifaceted Heparin: Diverse Applications beyond Anticoagulant Therapy. *Pharmaceuticals*. 2024;17(10):1362. <https://doi.org/10.3390/ph17101362>.
- Seffer MT, Cottam D, Forni LG, Kielstein JT. Heparin 2.0: A New Approach to the Infection Crisis. *Blood Purif*. 2021;50(1):28–34. <https://doi.org/10.1159/0005008647>.
- Zang L, Zhu H, Wang K, Liu Y, Yu F, Zhao W. Not Just Anticoagulation—New and Old Applications of Heparin. *Molecules*. 2022;27(20):6968. <https://doi.org/10.3390/molecules27206968>.
- Walenga JM. Heparin: Much more than anti-IIa/anti-Xa. *J Med Vasc*. 2020;45(3):103–104. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.03.004>.
- Shlapakova PS, Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Gubanov MV, Danilova MS, Gnedovskaya EV et al. Peripheral Blood Gene Expression Profiling Reveals Molecular Pathways Associated with Cervical Artery Dissection. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5205. <https://doi.org/10.3390/ijms25105205>.
- Свечникова ЕВ, Моржанаева МА, Горская АА, Максимова ЮВ. Протоколы коррекции признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью аппаратных и инъекционных методов у пациентов косметологического профиля. *Медицинский совет*. 2023;17(2):15–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-031>.
- Свечникова ЕВ, Моржанаева МА, Горская АА, Максимова ЮВ. Protocols on correction of signs of undifferentiated connective tissue dysplasia using hardware and injection techniques in cosmetic patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-031>.
- Cabral WA, Fratzi-Zelman N, Weis M, Perosky JE, Alimasa A, Harris R et al. Substitution of murine type I collagen A1 3-hydroxylation site alters matrix structure but does not recapitulate osteogenesis imperfecta bone dysplasia. *Matrix Biol*. 2020;90:20–39. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.02.003>.
- Мартынов АИ, Нечаева ГИ, Акатова ЕВ, Вершинина МВ, Викторова ИА, Громова ОА и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2):137–209. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>.
- Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, Vershinina MV, Viktorova IA, Gromova OA et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Internists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1.2):137–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>.
- Del Zotto E, Grassi M, Zedde M, Zini A, Bersano A, Gandolfo C et al. Risk Profile of Patients with Spontaneous Cervical Artery Dissection. *Ann Neurol*. 2023;94(3):585–595. <https://doi.org/10.1002/ana.26717>.
- Daglas I, Sargurupremraj M, Danning R, Gormley P, Malik R, Amouyel P et al. Migraine, Stroke, and Cervical Arterial Dissection: Shared Genetics for a Triad of Brain Disorders With Vascular Involvement. *Neurol Genet*. 2022;8(1):e653. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000653>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Свечникова, С.Е. Жуфина, М.А. Моржанаева**

Написание текста – **Е.В. Свечникова, С.Е. Жуфина, М.А. Моржанаева**

Обзор литературы – **Е.В. Свечникова, С.Е. Жуфина, М.А. Моржанаева**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Свечникова**

Contribution of the authors:

The concept of the article – **Elena V. Svechnikova, Svetlana E. Zhufina, Maria A. Morzhanaeva**

Writing the text – **Elena V. Svechnikova, Svetlana E. Zhufina, Maria A. Morzhanaeva**

Literature review – **Elena V. Svechnikova, Svetlana E. Zhufina, Maria A. Morzhanaeva**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Svechnikova**

Информация об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; elene-elene@bk.ru

Жуфина Светлана Евгеньевна, врач-дерматовенеролог, Международный медицинский центр «Медикал Он Груп – Мытищи»; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Колонцова, стр. 5а; svetlana.zhufina@yandex.ru

Моржанаева Мария Андреевна, врач-косметолог, ООО «Бьюти Эксперт Медикал»; 107076, Россия, Москва, Строминский пер., д. 6; maria_morzhanaeva@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Chief Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina, Dermatovenerologist, MMC Medical On Group – Mytishchi LLC; Bldg. 5a, Kolontsov St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; svetlanagufina@gmail.com

Maria A. Morzhanaeva, Cosmetologist, Beauty Expert Medical LLC; 6, Stromynsky Lane, Moscow, 107076, Russia; maria_morzhanaeva@mail.ru

Терапия сопутствующей гипертонической болезни у пациентов с псориазом: клинические особенности и подходы к лечению

М.С. Муминова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8620-6266>, dr.mms0503@gmail.com

О.В. Жукова², <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

К.Т. Плиева², <https://orcid.org/0000-0001-9351-1034>, kristina.plieva.9090@mail.ru

И.М. Корсунская^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Введение. Псориаз является хроническим иммуноопосредованным кожным заболеванием, часто сопровождающимся большим количеством сопутствующих патологий, особое место среди которых занимают сердечно-сосудистые заболевания. Тему псориаза и сердечно-сосудистых коморбидностей освещает огромное количество научных публикаций. Риск нарушений функций сердечно-сосудистой системы у пациентов с псориазом в 2 раза выше, чем в популяции, как и встречаемость кардиопатологий. Европейские рекомендации призывают проводить кардиоскрининг в этой группе пациентов для своевременного назначения соответствующей терапии.

Цель. Изучить влияние антигипертензивной терапии на течение псориаза у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью.

Материалы и методы. Были изучены медицинские карты 120 человек, страдающих псориазом. Они были разделены на 2 группы: с сопутствующей гипертонической болезнью и без нее. Анализировались данные истории болезни, физикального осмотра, консультаций терапевта и кардиолога.

Результаты. Ретроспективный анализ карт 120 больных псориазом показал, что пациентам, страдающим от гипертонической болезни (ГБ), чаще всего назначаются препараты, способные спровоцировать обострение псориаза. Также пациенты с ГБ имели более выраженные клинические проявления псориаза, что может быть объяснено и влиянием самой кардиопатологии, и ее медикаментозной терапией.

Выводы. Учитывая особенности коморбидных патологий при псориазе, необходимо тесное сотрудничество дерматологов и кардиологов. Пациентам с псориазом показано регулярное проведение кардиоскрининга, изменение образа жизни и другие мероприятия, направленные на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. В группе больных с сопутствующей гипертонической болезнью следует назначать антигипертензивные препараты с относительно более благоприятным профилем безопасности, такие как блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов ангиотензина II, агонисты имидазолиновых рецепторов и диуретики.

Ключевые слова: псориаз, гипертоническая болезнь, антигипертензивные препараты, коморбидность, кардиоскрининг

Для цитирования: Муминова МС, Жукова ОВ, Плиева КТ, Корсунская ИМ. Терапия сопутствующей гипертонической болезни у пациентов с псориазом: клинические особенности и подходы к лечению. *Медицинский совет*. 2025;19(5):176–180. <https://doi.org/10.21518/ms2025-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of concomitant essential hypertension in patients with psoriasis: Clinical features and therapeutic approaches

Madina S. Muminova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8620-6266>, dr.mms0503@gmail.com

Olga V. Zhukova², <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Kristina T. Plieva², <https://orcid.org/0000-0001-9351-1034>, kristina.plieva.9090@mail.ru

Irina M. Korsunskaya^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

³ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Introduction. Psoriasis is a chronic immune-mediated skin disease, often accompanied by a large number of concomitant disorders, among which a special place is occupied by cardiovascular diseases. A vast number of scientific publications is devoted to the topic of psoriasis and cardiovascular comorbidities. The risk of cardiovascular dysfunction is 2 times higher in patients with psoriasis than in the population in general, just like the incidence of cardiac pathologies. European clinical guidelines urge to carry out cardiac screening in this group of patients to ensure timely prescription of appropriate therapy.

Aim. To study the effect of antihypertensive therapy on the course of psoriasis in patients with concomitant essential hypertension.

Materials and methods. We analysed medical records of 120 patients with psoriasis. They were divided into 2 groups. The first group had concomitant hypertension and the second group did not. Data from the medical records, physical examinations, consultations with GPs and cardiologists were reviewed.

Results. Our retrospective chart review of 120 patients with psoriasis showed that physicians most often prescribe to patients with essential hypertension (EH) the drugs that can provoke exacerbations of psoriasis. Also, patients with EH had more pronounced clinical manifestations of psoriasis, which could be explained by the impact of the cardiopathy itself and its drug therapy.

Conclusions. Given the features of comorbid disorders in psoriasis, the close collaboration of dermatologists and cardiologists is needed. In patients with psoriasis, routine cardiac screening, lifestyle changes and other measures aimed at reducing the risk of cardiovascular diseases are indicated. In the group of patients with concomitant essential hypertension, antihypertensive drugs with a relatively more favourable safety profile should be prescribed, for example calcium channel blockers, angiotensin II receptor blockers, imidazoline receptor agonists and diuretics.

Keywords: psoriasis, essential hypertension, antihypertensive drugs, comorbidity, cardiac screening

For citation: Muminova MS, Zhukova OV, Plieva KT, Korsunskaya IM. Therapy of concomitant essential hypertension in patients with psoriasis: Clinical features and therapeutic approaches. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(5):176–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-143>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. Зарегистрировано, что псориазом страдает около 125 млн человек во всем мире, заболевание чаще встречается у пожилых людей и в странах с высоким уровнем дохода [2, 3].

В основе патогенеза псориаза лежит нарушенная дифференцировка клеток CD4, вызванная изменением презентации антигена дендритными клетками [4]. Концепция «псориатического марша» подразумевает развитие воспаления от локальной кожной формы к системной, что вызывает иммунные изменения в других органах и тканях и, следовательно, развитие множества сопутствующих заболеваний и нарушений, таких как метаболический синдром (ожирение, гипертония, дислипидемия), сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [5].

Согласно некоторым исследованиям, риск артериовенозных заболеваний у пациентов с псориазом в 2 раза выше, чем в общей популяции. Он не зависит от обычных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и чаще встречается при тяжелых формах заболевания у пациентов в возрасте до 50 лет [6]. Было высказано предположение, что оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний следует умножать на 1,5 для пациентов с тяжелым псориазом¹.

Европейское общество кардиологов рекомендует проводить скрининг пациентов с псориазом на наличие сердечно-сосудистых заболеваний и принимать во внимание тяжесть кожного заболевания, если нет уверенности в том, следует ли начинать лечение изменений со стороны сердечно-сосудистой системы [7]. Кроме того, британское руководство рекомендует проводить оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с тяжелым псориазом при его проявлении и проводить дополнительную оценку сердечно-сосудистой системы каждые 5 лет².

Генетические факторы и факторы окружающей среды могут влиять на возраст дебюта псориаза [8]. Воздействие лекарственных препаратов – один из важных внешних факторов, которые могут спровоцировать псориаз. В одном исследовании было высказано предположение, что некоторые препараты могут приводить к псориазу, влияя на аутоиммунный ответ, в то время как другие могут вызывать аллергические реакции [9].

Учитывая, что такое сопутствующее заболевание, как гипертоническая болезнь, требует пожизненного приема лекарственных средств, понимание потенциальных эффектов, связанных с различными классами антигипертензивных препаратов, имеет решающее значение для пациентов с гипертонией и другими патологиями сердечно-сосудистой системы.

Сообщалось о сильной связи бета-блокаторов, лития, нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с индукцией и обострением псориаза [10].

Бета-блокаторы являются часто назначаемым лекарственным средством, но увеличение их использования

¹ Recommendations for assessing the risk of cardiovascular disease in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, Report committee set up by the Danish Dermatological Society. Available at: <http://dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Anbefalingen-for-vurdering-af-risikoen-for-kardiovaskulaer-sygdom.pdf>.

² Psoriasis – assessment and management of psoriasis: Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. 2012. 760 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-pdf-188351533>.

идет рука об руку с увеличением побочных эффектов, среди которых важную роль играют и дерматологические реакции. Хотя и редко, бета-блокаторы могут усугублять ранее существовавший псориаз, а также вызывать псориаз *de novo*. Наиболее распространенный механизм развития предполагает, что бета-блокаторы вызывают внутриклеточные изменения кальция, влияя как на пролиферацию кератиноцитов, так и на функцию гранулоцитов через снижение уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это снижение провоцирует каскад, вызывающий нарушение регуляции дифференцировки и способствующий пролиферации кератиноцитов [11].

Ингибиторы АПФ также могут увеличивать риск развития псориаза, шизофрении и болезни Альцгеймера [12]. Ингибиторы АПФ, обычно используемые для лечения гипертонии и сердечной недостаточности, также вызывают обострение кожного процесса, хотя их роль в развитии псориаза недостаточно задокументирована. К основным кожным побочным эффектам иАПФ относятся ангионевротический отек, псориаз и пузырчатка. Вероятным фактором этих побочных реакций является накопление вазоактивных медиаторов, препятствующих связыванию ангиотензина с рецепторами AT_1 и AT_2 , и наличие циркулирующих антител [13].

Иммуномодулирующие эффекты ингибиторов АПФ могут быть связаны с основными воспалительными путями, участвующими в патогенезе псориаза, потенциально приводя к усугублению симптомов. Эпидемиологические данные, хотя и ограниченные, свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ могут способствовать обострению псориаза, хотя и реже, чем другие препараты [14–17].

До недавнего времени бета-блокаторы и иАПФ считались основными антигипертензивными препаратами, негативно влияющими на течение псориаза, его дебют и обострение, в то время как блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) были препаратами выбора при лечении сопутствующей ГБ. Однако в последние годы было доказано негативное влияние на кожный процесс и этих препаратов.

Гипотеза о связи между использованием БКК и псориазом также связана с внутриклеточным кальцием [18].

В основе патофизиологии псориаза лежит нарушение формирования эпидермального барьера и гиперпролиферация кератиноцитов. Кальций является основным фактором в регуляции дифференцировки кератиноцитов и формировании рогового слоя. Блокировка внутриклеточного притока кальция может привести к нарушению обмена кальция и в конечном итоге к нарушению дифференцировки рогового слоя, характерного для псориаза [19].

Хотя нет исследований о связи между диуретиками и риском псориаза, известно, что тиазидные диуретики, такие как гидрохлоротиазид, вызывают реакцию фоточувствительности кожи. Недавние исследования показали возможную связь между использованием гидрохлоротиазида и более высоким риском развития светочувствительного псориаза и рака кожи [20]. Ранее сообщалось также

и о случаях псориаза, индуцированных приемом блокаторов рецепторов ангиотензина II [21, 22].

Выявление обострений, связанных с приемом лекарств, и индукция псориаза могут оказаться затруднительными в повседневной клинической практике по различным причинам. Во-первых, связь между лекарственными препаратами и началом и/или обострением псориаза часто недостаточно изучена. Во-вторых, время задержки между началом приема лекарства и началом заболевания варьируется и может быть довольно длительным. В-третьих, в некоторых случаях обострение псориаза может сохраняться даже после отмены препарата, предположительно спровоцировавшего кожное воспаление. В результате клиническая идентификация лекарственного псориаза может быть сложной задачей.

Несмотря на множественные исследования, свидетельствующие об общем повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом, было обнаружено, что пациенты с псориазом и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний получают меньшую по объему радиопротекторную медикаментозную терапию, чем контрольная группа без псориаза, или же вообще не получают такого лечения. Датские издания рекомендуют лечить пациентов с псориазом как минимум в соответствии с общими рекомендациями по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний³.

Также исследования показали, что соблюдение диеты и физические упражнения могут оказывать положительное влияние на профиль сердечно-сосудистого риска и степень тяжести псориаза [23]. Улучшение профиля сердечно-сосудистого риска с помощью диеты имеет важное клиническое значение. Рекомендовано употреблять в больших количествах фрукты, овощи, рыбу, цельнозерновые продукты и полиненасыщенные жиры (рыба, орехи и т.д.). При этом рекомендовано употреблять только ограниченное количество красного и обработанного мяса, рафинированных углеводов [7]. Данных о влиянии агонистов имидазолиновых рецепторов на течение псориаза в научной литературе на сегодняшний день не представлено.

Цель – изучить влияние антигипертензивной терапии на течение кожного процесса у больных псориазом с сопутствующей гипертонической болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 120 человек, разделенных на 2 группы: группа 1 включала 60 больных, страдающих псориазом и гипертонической болезнью, группа 2 включала 60 больных псориазом без сопутствующей артериальной гипертензии. Был проведен анализ историй болезни, в частности данные анамнеза заболевания, жизни, физического осмотра и консультаций терапевтов и кардиологов. Изучена литература, изданная по теме лечения гипертонии на фоне псориаза, выпущенная за последние 5 лет.

³ Psoriasis: National Recommendations. Danish Health Authority. Available at: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2016/NKR-psoriasis/National-klinisk-retningslinje-psoriasis.ashx?la=da&hash=09EF41C7A2EDD0BE7DB1FCD1644718E75C7B6E3A>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Была проведена классификация пациентов 1-й группы согласно применяемым фармакологическим средствам. В таблице представлено распределение участников эксперимента ($n = 60$) по различным классам антигипертензивных препаратов с учетом половых характеристик.

Следует отметить, что в некоторых случаях пациенты получали комбинированную терапию, что может отражать индивидуальные особенности клинической картины и потребности в коррекции артериального давления. Также необходимо обратить внимание, что пациенты мужского пола чаще получали антигипертензивное лечение, чем женщины, что может говорить о более тяжелом течении ГБ у мужчин.

Исходя из полученных данных, ясно, что препараты с наибольшим отрицательным действием на течение псориаза чаще принимались пациентами, нежели относительно безопасные варианты лечения: бета-блокаторы принимали 32% пациентов, ингибиторы АПФ – 30% пациентов.

Наблюдалось также, что пациенты, использовавшие бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), сообщали о более негативной динамике в развитии псориаза.

Индекс PASI у пациентов группы 1 был достоверно выше, чем у больных без сопутствующей гипертонической болезни, что может быть связано с несколькими факторами: во-первых, сама сопутствующая гипертоническая болезнь ухудшает течение кожного процесса; во-вторых, пациенты группы 1 имели большее количество других сопутствующих заболеваний, ухудшающих их качество жизни; в-третьих, можно предположить, что медикаментозная терапия сопутствующей гипертонической болезни могла отрицательно сказываться на тяжести течения псориаза, о чем говорят данные о влиянии антигипертензивной терапии на больных псориазом, задокументированные в научной литературе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прием бета-блокаторов и ингибиторов АПФ, известных своими потенциальными негативными эффектами на течение псориаза, требует особого внимания при подборе антигипертензивной терапии у таких пациентов. При лечении данной группы больных рекомендовано в качестве антигипертензивных препаратов рассматривать блокаторы

● **Таблица.** Распределение пациентов по назначаемым антигипертензивным препаратам

● **Table.** Distribution of patients by antihypertensive drugs prescribed

Препарат	Всего пациентов (n = 60)	Мужчины (n = 30)	Женщины (n = 30)
Ингибиторы АПФ	18	12	6
Бета-блокаторы	19	12	7
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	15	7	8
Блокаторы кальциевых каналов	13	11	2
Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов	5	4	1
Диуретики	7	3	4

кальциевых каналов, блокаторы рецепторов ангиотензина II, агонисты имидазолиновых рецепторов и диуретики, демонстрирующие относительно более благоприятный профиль безопасности для данной группы пациентов.

ВЫВОДЫ

Поскольку факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний обычно связаны с псориазом, дерматологи должны информировать пациентов об этой связи и рекомендовать консультацию кардиолога для направления на кардиоскрининг. Также важны рекомендации для изменения образа жизни (рациона питания для достижения и поддержания нормального ИМТ, отказ от курения, режим физических упражнений). Интервалы скрининга могут варьироваться у разных пациентов в зависимости от их индивидуальных факторов риска и общего состояния здоровья. Консультации с кардиологами и другими специалистами должны проводиться регулярно для подтверждения диагноза, мониторинга подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний и коррекции плана терапии.

Для изучения влияния антигипертензивной терапии на кожный патологический процесс у пациентов с псориазом необходимы дальнейшие исследования, с целью понимания профиля безопасности медикаментозного лечения.

Поступила / Received 10.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 23.02.2025
Принята в печать / Accepted 25.02.2025

Список литературы / References

- Jindal S, Jindal N. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship. *Cureus*. 2018;10(2):e2195. <https://doi.org/10.7759/cureus.2195>.
- 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>.
- Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
- Orlando G, Molon B, Viola A, Alaibac M, Angioni R, Piaserico S. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: An Immune-Mediated Cross Talk?. *Front Immunol*. 2022;13:868277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.868277>.
- Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020;11:117. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00117>.
- Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther*. 2020;37(5):2017–2033. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01346-6>.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- Queiro R, Coto-Segura P, Braña I, Pino M, Burger S. Potential Differences in the Cardiometabolic Risk Profile of Patients with Psoriatic Disease according to Their HLA-C*06 Status. *Biomed Res Int*. 2022;2022:1451193. <https://doi.org/10.1155/2022/1451193>.

9. Sanchez DP, Sonthalia S. Koebner Phenomenon. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971748/>.
10. Grzelj J, Sollner Dolenc M. The role of xenobiotics in triggering psoriasis. *Arch Toxicol*. 2020;94(12):3959–3982. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02870-8>.
11. Awad VM, Sakhamuru S, Kambampati S, Wasim S, Malik BH. Mechanisms of Beta-Blocker Induced Psoriasis, and Psoriasis De Novo at the Cellular Level. *Cureus*. 2020;12(7):e8964. <https://doi.org/10.7759/cureus.8964>.
12. Awad VM, Sakhamuru S, Kambampati S, Wasim S, Malik BH. Mechanisms of Beta-Blocker Induced Psoriasis, and Psoriasis De Novo at the Cellular Level. *Cureus*. 2020;12(7):e8964. <https://doi.org/10.7759/cureus.8964>.
13. Lo Y, Tsai TF. Angiotensin converting enzyme and angiotensin converting enzyme inhibitors in dermatology: a narrative review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(1):33–42. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2045950>.
14. Almasood AA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Psoriasis: A Case Report on Plaque Exacerbation. *Cureus*. 2024;16(9):e68556. <https://doi.org/10.7759/cureus.68556>.
15. Azzouz B, Morel A, Kanagaratnam L, Herlem E, Trenque T. Psoriasis After Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature. *Drug Saf*. 2019;42(12):1507–1513. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00865-8>.
16. Jin Q, Ren F, Song P. The association between ACE inhibitors and psoriasis based on the drug-targeted Mendelian randomization and real-world pharmacovigilance analyses. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024;17(1):93–100. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2292605>.
17. Song G, Kim JY, Yoon HY, Yee J, Gwak HS. A systematic review and meta-analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitor use and psoriasis incidence. *Sci Rep*. 2021;11(1):10037. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89490-z>.
18. Azzouz B, Laugier-Castellan D, Sanchez-Pena P, Rouault M, Kanagaratnam L, Morel A, Trenque T. Calcium channel blocker exposure and psoriasis risk: Pharmacovigilance investigation and literature data. *Therapie*. 2021;76(1):5–11. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.013>.
19. Song G, Yoon HY, Yee J, Kim MG, Gwak HS. Antihypertensive drug use and psoriasis: A systematic review, meta- and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(3):933–941. <https://doi.org/10.1111/bcp.15060>.
20. Letellier T, Leborgne F, Kerreau C, Gaultier A, Dantal J, Ville S. Association between Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Keratinocyte Cancers in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(12):1804–1813. <https://doi.org/10.2215/CJN.02560220>.
21. Azzouz B, Abou Taam M, Morel A, Trenque T. Psoriasis during angiotensin receptor blocker exposure: an underestimated adverse drug reaction. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(9):853–857. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1508446>.
22. Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Chronic Plaque Psoriasis Exacerbated by Telmisartan Therapy: A Case Report. *Int J Inn Res Med Sci*. 2019;4(11):615–617. <https://doi.org/10.23958/ijirms/vol04-i11/772/>.
23. Klingberg E, Björkman S, Eliasson B, Larsson I, Bilberg A. Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: a prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):254. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02350-5>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Корсунская, О.В. Жукова
 Концепция и дизайн исследования – И.М. Корсунская, О.В. Жукова
 Написание текста – М.С. Муминова
 Сбор и обработка материала – М.С. Муминова, К.Т. Плиева
 Анализ материала – М.С. Муминова, И.М. Корсунская
 Статистическая обработка – М.С. Муминова, К.Т. Плиева
 Обзор литературы – М.С. Муминова
 Редактирование – К.Т. Плиева
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.М. Корсунская, О.В. Жукова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Korsunskaya, Olga V. Zhukova
 Study concept and design – Irina M. Korsunskaya, Olga V. Zhukova
 Text development – Madina S. Muminova
 Collection and processing of material – Madina S. Muminova, Kristina T. Plieva
 Material analysis – Madina S. Muminova, Irina M. Korsunskaya
 Statistical processing – Madina S. Muminova, Kristina T. Plieva
 Literature review – Madina S. Muminova
 Editing – Kristina T. Plieva
 Approval of the final version of the article – Irina M. Korsunskaya, Olga V. Zhukova

Информация об авторах:

Муминова Мадина Саидовна, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dr.mms0503@gmail.com
Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru
Плиева Кристина Тимуровна, врач-дерматолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kristina.plieva.9090@mail.ru
Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Madina S. Muminova, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; dr.mms0503@gmail.com
Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru
Kristina T. Plieva, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; kristina.plieva.9090@mail.ru
Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk

Комплексная терапия акне: от теории к практике

Л.В. Силина, <https://orcid.org/0000-0001-7792-3290>, si11ar@mail.ru

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Резюме

В данной статье рассматривается актуальность назначения комплексной терапии акне (угревой болезни) в зависимости от формы и стадии болезни. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, акне вульгарные (*acne vulgaris*) – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся наличием открытых или закрытых комедонов и воспалительных поражений кожи в виде папул, пустул и узлов. Это мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез. Заболеваемость акне в популяции составляет 85–93% с постоянным ростом заболеваемости в постпубертате и зрелом возрасте. Комплексное лечение акне – это системные препараты, обязательная топическая терапия и уход за кожей с учетом основных патогенетических механизмов. Для достижения положительных эффектов терапии в статье описан алгоритм комплексной терапии с применением фиксированной комбинации клиндамицина и бензоила пероксида, а также топического препарата азелаиновой кислоты, которые оказывают выраженный терапевтический эффект за счет избирательного действия на фолликулярный гиперкератоз, воспалительный процесс, размножение и колонизацию микроорганизмов. В публикации рассмотрены различные клинические случаи соматически здоровых пациентов, страдающих акне средней степени тяжести. По назначению врача пациентам проводилась комплексная терапия строго в соответствии с клиническими рекомендациями. По окончании курса лечения пациенты отмечали значительное улучшение состояния кожи в виде минимизации проявлений акне. Углубленное изучение этиологии и патогенеза угревой болезни, широкий выбор препаратов для наружной и системной терапии болезни, наличие большого количества информации позволяют добиться значительного улучшения, минимума эскалаций процесса и стойкой ремиссии у подавляющего числа пациентов.

Ключевые слова: акне, этиопатогенез, течение болезни, топическая терапия, азелаиновая кислота, клиндамицин, бензоил пероксид, уход за кожей, клинические случаи

Для цитирования: Силина ЛВ. Комплексная терапия акне: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2025;19(5):182–186. <https://doi.org/10.21518/ms2025-138>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Complex therapy of acne: From theory to practice

Larisa V. Silina, <https://orcid.org/0000-0001-7792-3290>, si11ar@mail.ru

Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

This article discusses the relevance of the etiopathogenesis, clinic and effective treatment of acne depending on the form and stage of the disease. In accordance with the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, *acne vulgaris* is a chronic inflammatory disease manifested by open or closed comedones and inflammatory skin lesions in the form of papules, pustules, and nodules. It is a multifactorial dermatosis in the pathogenesis of which genetically determined hyperandrogenism and a genetically determined type of sebaceous gland secretion play an important role. The incidence of acne in the population is 85–93%, with a steady increase in incidence in puberty and adulthood. Acne treatment is comprehensive – systemic drugs and mandatory local therapy, taking into account the main pathogenetic mechanisms. To achieve the positive effects of therapy, the article describes combined drugs that have a more pronounced therapeutic effect due to their selective action on follicular hyperkeratosis, the inflammatory process, reproduction and colonization of microorganisms. Azelaic acid preparations, as well as combinations of the antibiotic clindamycin and benzoyl peroxide, have such an effect on the affected skin. The publication examines various clinical cases of somatically healthy patients suffering from moderate acne. According to the doctor's prescription, patients used combined external preparations strictly in accordance with clinical recommendations. At the end of the course of treatment, patients noted a significant improvement in the condition of the dermis in the form of minimizing the manifestations of acne. Careful study and further knowledge of the facts about the etiology and pathogenesis of acne, a wide range of drugs for external and systemic therapy of the disease, and the availability of a large amount of information make it possible to achieve significant improvements, minimal process alterations, and stable remission in the vast majority of patients.

Keywords: acne, etiopathogenesis, disease course, topical therapy, azelaic acid, clindamycin, benoyl peroxide, skin care, clinical cases

For citation: Silina LV. Comprehensive acne therapy: From theory to practice. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(5):182–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-138>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность акне в возрастной группе лиц от 16 до 25 лет составляет до 88% случаев, причем дебют заболевания часто приходится на пубертатный период (согласно официальным статистическим данным РФ). В последние годы отмечается рост числа пациентов с акне старше 30 лет, которые впервые столкнулись с заболеванием в возрасте 17–18 лет; 20% из этой группы страдают средней и тяжелой формами акне. Следует отметить, что у 25% пациентов формируются клинические проявления постакне, такие как: депигментированные пятна, деформации и рубцы различных форм и качеств, дисхромии, застойные пятна, псевдоатрофии [1, 2]. Стойкие изменения, сформировавшиеся в результате самотравмирования кожи, нерациональной терапии, поздних обращений к врачу и многих других причин, приводят к значительному снижению качества жизни пациентов, формированию психосоциальных проблем и нарушению социализации пациентов, развитию дисморфофобий, вплоть до повышения тревожности и депрессивных состояний [2].

Основную часть пациентов, обращающихся к дерматологу, составляют больные со средней и среднетяжелой формой акне, которым необходимо проводить комплексную терапию с дополнительным правильным ежедневным уходом за кожей [2, 3].

В настоящее время лечение акне проводится в соответствии с тяжестью и формой заболевания на основании федеральных клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2020) [1]. При легкой степени акне назначается только наружная терапия, при средней степени тяжести – наружная терапия и при необходимости системная, при тяжелой степени – системная терапия применяется в качестве основной [1, 3].

В патогенезе акне выделяют четыре основных механизма: 1) воспалительная реакция кожи; 2) повышение выработки кожного сала сальными железами; 3) патологический фолликулярный гиперкератоз; 4) интенсивная колонизация кожи транзиторной патогенной флорой – *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) [1].

При назначении лечения необходимо учитывать степень выраженности и распространенности воспалительного процесса, который проявляется при всех формах акне, особенно при среднетяжелой и тяжелой степени, когда назначение противовоспалительной терапии обосновано и необходимо. Данные литературы свидетельствуют о том, что явления воспаления часто возникают до появления видимых клинических симптомов самого заболевания, т. е. научно доказано, что воспалительные явления предшествуют развитию гиперкератоза сально-волосяного фолликула, функционирование которого нарушено при угревой болезни [1–5].

Известно, что основным микроорганизмом, присутствующим в микробиоме кожи при акне, является грамположительная бактерия *C. acnes* – компонент нормальной микрофлоры кожи. Современная таксономическая классификация заменила термин “*Propionibacterium acnes*” на термин “*Cutibacterium acnes*”. Выделенный новый род *Cutibacterium* не только включает в себя свойства рода

Propionibacterium spp., но и обладает рядом уникальных генов, кодирующих триацилглицероллипазу и лизофосфолипазу – ферменты, способные расщеплять липиды кожного сала [3, 4]. Также данная реклассификация позволила отделить род *Cutibacterium* от некоторых представителей вида *Propionibacterium*, обитающих в окружающей среде [4]. Помимо *C. acnes*, присоединение стрептококковой и стафилококковой флоры при пустулезных высыпаниях утяжеляет течение заболевания, может способствовать появлению более глубоких воспалительных элементов: узлов, кист, которые оставляют следы постакне и способствуют значительному снижению качества жизни пациентов. Поэтому к подбору комплексной терапии следует подходить индивидуально, в соответствии с клиническими рекомендациями, и не назначать монотерапию антибактериальными средствами местного и топического действия на длительное время для снижения риска антибиотикорезистентности [1, 5–7].

Согласно клиническим рекомендациям, выделяют [1]:

- комедональные акне;
- папуло-пустулезные акне легкой и средней степени тяжести;
- тяжелые папуло-пустулезные акне, узловые акне умеренной степени тяжести;
- узловые тяжелой степени, конглобатные акне.

В соответствии с формой и стадией заболевания назначают комбинированное лечение и комплексный уход за кожей как во время лечения, так и в дальнейшем в качестве поддерживающей программы.

Выбор препаратов или их комбинации базируется на оценке общего состояния пациента, клинического и локального статуса (состояния кожи, выраженности и площади воспаления, стадии и формы болезни). Также следует учитывать наличие сопутствующей коморбидной патологии и возраст пациента.

В соответствии с клиническими рекомендациями, желательно подбирать и проводить комбинированную терапию, которая оказывает влияние на различные звенья патогенеза акне [1]. В настоящее время дерматологическим альянсом рекомендовано применение бензоила пероксида в сочетании с антибиотиками с целью оптимизации и повышения эффективности проводимой терапии. Согласно результатам проведенных клинических исследований, комбинация бензоила пероксида и клиндамицина позволяет уменьшить воспаление, избежать или минимизировать возникновение антибиотикорезистентности и улучшить результаты и прогноз терапии [10–17].

Азелаиновая кислота – естественный компонент, в норме присутствующий в структуре кожи. Она помогает бороться не только с причинами акне (*C. acnes*, жирность кожи), но и с его последствиями – поствоспалительной гиперпигментацией. Благодаря высокому профилю безопасности может использоваться длительно – до 2 лет. Азелаиновая кислота в качестве монопрепарата для терапии используется для лечения легких и средних форм тяжести акне (комедональной, папуло-пустулезной). В условиях импортозамещения особое значение приобретает использование отечественных препаратов, таких как Азелик – 15% гель азелаиновой кислоты, давно и успешно

используемый дерматологами [4–8, 11]. Запатентованная основа геля Азелик способствует смягчению, увлажнению и восстановлению кожи [8]. Препарат может применяться не только в виде монотерапии, но и включаться в комбинированные комплексные схемы лечения [8–10].

Помимо комплексного лечения, очень важен уход за кожей для восстановления эпидермального барьера, уменьшения жирности и борьбы с постакне.

Всем пациентам с акне во время и после лечения рекомендуется особый, поэтапный, ежедневный уход за кожей [1–5]. Однако часто, в связи с ограниченным временем приема, детальное освещение всех аспектов ухода за кожей затруднительно, что обуславливает актуальность создания подробной памятки для пациентов.

На основе анализа косметических практик и личного клинического опыта была разработана памятка для пациентов с акне [2–8], которая предоставлялась в бумажном или электронном виде всем пациентам, проходившим комплексное лечение. Памятка содержала информацию об основных этапах косметического ухода, рекомендации по выбору декоративной косметики, правила пребывания на солнце и советы по уходу и питанию.

Пример памятки для пациентов

1. Ежедневный уход за кожей

Очищение

Утром для умывания лучше использовать увлажняющий очищающий гель или пенку для умывания. Это поможет удалить остатки ночных средств, себум и другие загрязнения, не пересушивая кожу.

В конце дня кожу желательно очищать в два этапа, особенно если наносился макияж. Для этого лучше использовать мицеллярную воду, которую после нужно обязательно смыть, а затем умыться с применением специального очищающего средства для жирной, проблемной кожи или кожи с акне.

Далее, после очищения, кожу желательно промокнуть одноразовым бумажным полотенцем, не тереть.

Специализированный уход

В ежедневную схему ухода можно добавлять косметические продукты, разработанные специально для проблемной кожи, например, тоники, пилинги, сыворотки. В их составе должны присутствовать активные ингредиенты, помогающие уменьшить жирность и блеск кожи, например, масло чайного дерева, фруктовые кислоты и др.

Увлажнение

Лучше использовать гипоаллергенные увлажняющие легкие кремы, эмульсии, подходящие для жирной кожи. Ингредиенты, на которые стоит обратить внимание: керамида, пробиотики, гиалуроновая кислота.

2. Защита от солнца

Важно не забывать о защите от ультрафиолетового излучения. Наносить солнцезащитный крем нужно с SPF не менее 30 (да, и зимой тоже), чтобы предотвратить появление пигментации и защитить кожу от негативного воздействия солнца. Лучше подбирать вариант, разработанный специально для жирной и проблемной кожи – с легкой текстурой. Следует избегать детских солнцезащитных средств и масел, которые могут усугублять акне.

3. Правила макияжа

При выборе декоративной косметики для лица лучше отдавать предпочтение средствам с невесомой легкой текстурой и средствам с содержанием антимикробных и себорегулирующих компонентов для жирной кожи. Желательно не использовать тональные средства ежедневно.

4. Питание и образ жизни

Красивая кожа начинается изнутри. Сбалансированное питание, достаточное количество воды, здоровый сон и умеренная физическая активность способствуют улучшению состояния кожи. Для поддержания достигнутых результатов комплексного лечения важно придерживаться диеты и исключить из рациона молочные продукты и продукты, имеющие высокий гликемический индекс.

Данная памятка была удобна и понятна пациентам и помогала им в процессе и после лечения ухаживать за кожей, благодаря чему улучшалось качество жизни больных с акне.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Р., 20 лет, студентка, обратилась в университетскую клинику к дерматологу с жалобами на высыпания на коже лица, которые впервые появились у нее пять лет назад (*рис. 1*). Многократно обращалась к специалистам, но лечение применяла эпизодически, максимум в течение семи дней, занималась самолечением. Учеба в медицинском университете, работа в клиниках, военном госпитале стимулировали желание вылечиться. Пациентка пришла к специалисту с твердым желанием избавиться от болезни. На консультации был поставлен диагноз «акне, папуло-пустулезная форма, средняя степень тяжести». При обследовании (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, консультация гинеколога) патологии не выявлено. Местно пациентке назначен гель, содержащий азелаиновую кислоту (Азелик), один раз в день с утра и комбинированный гель с клиндамицином и бензоила пероксидом (Клиндовит Комбо) один раз в день вечером. Лечение продолжили в течение 8 нед., с последующим направлением пациентки к косметологу для проведения пилинговых процедур (и с применением препарата Азелик в режиме поддерживающей терапии утром и вечером в течение 3–4 мес.). Также пациентке рекомендован ежедневный уход за кожей согласно вышеописанной памятке с использованием средств аптечной косметики, минимизация косметики масс-маркет и своевременное обращение к лечащему врачу в случае обострения. Результаты терапии представлены на *рис. 2*. Отмечено прекращение воспалительного процесса, уменьшение жирности и снижение количества комедонов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Л., 18 лет, студент, обратился к дерматологу кожно-венерологического диспансера города Орла с жалобами на высыпания на коже лица, которые беспокоят его в течение двух лет. До этого к врачам не обращался, самостоятельно использовал подсушивающие растворы.

В последнее время, по словам пациента, количество высыпаний несколько увеличилось, ситуация вышла из-под контроля, что послужило причиной визита к врачу. Из анамнеза известно, что пациент страдает хроническим гастродуоденитом, состоит на учете у гастроэнтеролога. Местно пациенту назначен гель, содержащий азелаиновую кислоту (Азелик), один раз в день вечером и комбинированный гель с клиндамицином и бензоила пероксидом (Клиндовит Комбо) один раз в день утром. Лечение продолжили в течение 12 нед. Пациенту разъяснены правила ухода за кожей, рекомендовано выполнение ежедневных уходовых процедур, выдана памятка, а также даны рекомендации по питанию. В результате проведенной комплексной терапии и рекомендованного ухода отмечено уменьшение жирности кожи, исчезновение воспалительных элементов и улучшение внешнего вида и текстуры кожи (рис. 3).

● **Рисунок 1.** Пациентка Р. до лечения

● **Figure 1.** Patient R. before treatment



● **Рисунок 3.** Пациент Л. до и после лечения

● **Figure 3.** Patient L. before and after treatment



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

На приеме у врача дерматолога пациентка С., 19 лет, с жалобами на высыпания на коже лица. Больна в течение четырех лет, состоит на учете у гинеколога по поводу синдрома поликистозных яичников, получает соответствующую терапию. Ранее у дерматолога или косметолога не лечилась. Активность высыпаний на лице волнообразна. Местно пациентке назначен гель, содержащий азелаиновую кислоту (Азелик), один раз в день вечером и комбинированный гель с клиндамицином и бензоила пероксидом (Клиндовит Комбо) один раз в день утром. Лечение продолжили в течение 8 нед. Разъяснена необходимость ежедневного (рутинного) ухода за кожей лица, выдана памятка с рекомендациями по уходу и питанию. По итогам комплексного лечения и ухода отмечено уменьшение блеска и жирности кожи, отсутствие новых комедонов, улучшение внешнего вида и текстуры кожи (рис. 4).

● **Рисунок 2.** Пациентка Р. после лечения

● **Figure 2.** Patient R. after treatment



● **Рисунок 4.** Пациентка С., 19 лет

● **Figure 4.** Patient S., 19 years old



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературных данных и результаты собственного практического опыта подтверждают важность комплексного подхода к терапии акне, включающего применение топических лекарственных средств, правильный уход за кожей и диету. Для лечения угревой болезни легкой и средней степени тяжести пациентам может быть рекомендована терапия, включающая 15% гель

азелаиновой кислоты (Азелик) и комбинированный препарат с клиндамицином и бензоила пероксидом (Клиндовит Комбо), а также соблюдение рекомендаций по уходу за кожей, представленных в памятке, с целью повышения эффективности терапии и достижения длительной ремиссии воспалительного процесса.



Поступила / Received 20.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 22.02.2025
Принята в печать / Accepted 22.02.2025

Список литературы / References

1. Кубанов АА, Аравийская ЕА, Самцов АВ, Кондрахина ИН, Махакова ЮБ, Ласеев ДИ. Акне вульгарные: клинические рекомендации. М.; 2020. 33 с. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/e74/e74c488d017cd6029c87c4b38753a7bf.docx>.
2. Глазкова ЛК, Перетолчина ТФ, Ютяева ЕВ. Современные подходы к терапии акне. *Уральский медицинский журнал*. 2008;(14):111–116. (In Russ.) Available at: https://elib.usma.ru/bitstream/usma/17295/1/UMJ_2008_54_028.pdf.
3. Глазкова ЛК, Перетолчина ТФ, Ютяева ЕВ. Modern approaches of treatment acne. *Ural Medical Journal*. 2008;(14):111–116. (In Russ.) Available at: https://elib.usma.ru/bitstream/usma/17295/1/UMJ_2008_54_028.pdf.
4. Дворянкова ЕВ, Дениева МИ, Хисматуллина ЗР. Микробиом кожи у пациентов с акне. *Медицинский совет*. 2023;17(14):45–50. <https://doi.org/10.21518/ms2023-264>.
5. Dvoriankova EV, Denieva MI, Khismatullina ZR. Skin microbiome in patients with acne. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(14):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-264>.
6. Загртдинова РМ, Загртдинова РН, Мустафаева ЭШ. Возможности повышения эффективности акне. *Медицинский совет*. 2024;18(14):102–106. <https://doi.org/10.21518/ms2024-374>.
7. Zagrtidinova RM, Zagrtidinova RN, Mustafaeva ESh. The possibilities of improving the effectiveness of acne therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-374>.
8. Жураева СШ. Азелаиновая кислота – препарат выбора в местной терапии акне. *Успехи современной науки*. 2017;2(3):174–176. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ynflqp>.
9. Zhuraeva SSH. Azelaic acid is the drug of choice in topical acne therapy. *Uspekhi Sovremennoy Nauki*. 2017;2(3):174–176. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ynflqp>.
10. Ковалева ЮС, Ведлер АА, Кархова ВВ. Технология микронизации в дерматологии в аспекте терапевтического применения азелаиновой кислоты. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(6):13–20. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181706113>.
11. Kovaleva YuS, Vedler AA, Karkhova VV. Micronization technology of in dermatology: therapeutic applications of azelaic acid. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(6):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20181706113>.
12. Ковалева ЮС, Решетова СВ, Николаева МГ. Акцент на азелаиновую кислоту в топической терапии розацеа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(5):103–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202120051103>.
13. Kovaleva JuS, Reshetova SV, Nikolaeva MG. Focus on azelaic acid in topical rosacea therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(5):103–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202120051103>.
14. Кондратьева ЮС, Кокина ОА. Опыт использования в дерматологии азелаиновой кислоты. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(3):139–144. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3-139-144>.
15. Kondratyeva YS, Kokina OA. Experience of applying azelaic acid in dermatology. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016;92(3):139–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3-139-144>.
16. Круглова ЛС (ред.). *Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 208 с. Режим доступа: https://static-sl.insales.ru/files/1/5856/15152864/original/akne_i_rozacea_.pdf.
17. Силина ЛВ, Письменная ЕВ, Колбина МС. Топические антибиотики в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(2):115–120. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-2-115-120>.
18. Silina LV, Pismennaya EV, Kolbina MS. Topical antibiotics for acne treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016;92(2):115–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-2-115-120>.
19. Снарская ЕС. Роль и место азелаиновой кислоты в маршрутах пациентов с вульгарным акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(5):65–70. <https://doi.org/10.25208/vdv1175-2020-96-5-65-70>.
20. Snarskaya ES. The role and place of azelaic acid in the routes of patients with acne vulgaris. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(5):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1175-2020-96-5-65-70>.
21. Файзуллина ЕВ, Хисматуллина ИМ, Гордеева АМ. Лечение акне, осложненного сопутствующей микобиотой. *Проблемы медицинской микологии*. 2019;21(4):30–33. <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2019-4-30-33>.
22. Faizullina EV, Khismatullina IM, Gordeeva AM. Treatment of acne complicated by concomitant mycobiota. *Problems in Medical Mycology*. 2019;21(4):30–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2019-4-30-33>.
23. Хисматуллина ИМ, Файзуллина ЕВ, Гусарова ЕС, Набиева РР. Сравнительная оценка результатов терапии акне легкой степени. *Медицинский совет*. 2022;16(13):24–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-24-30>.
24. Khismatullina IM, Faizullina EV, Gusarova ES, Nabieva RR. Comparative evaluation of therapy results in mild acne. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(13):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-24-30>.
25. Leyden JJ. Effect of topical benzoyl peroxide/clindamycin versus topical clin-damycin and vehicle in the reduction of Propionibacterium acnes. *Cutis*. 2002;69(6):475–480. Available at: <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/069060475.pdf>.
26. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Aravitskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>.
27. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl. 1):3–12. <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>.
28. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Информация об авторе:

Силина Лариса Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; si11ar@mail.ru

Information about the author:

Larisa V. Silina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; si11ar@mail.ru

Особенности клинической и лабораторной диагностики микоза волосистой части головы

В.В. Солнцев^{1,2}, Е.И. Касихина^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, М.Н. Острецова², С.А. Полевщикова¹, Н.С.А. Абдаллах², А.В. Жучкина², П.С. Уткин¹, С.С. Исмагуллаева^{1,2}, О.В. Жукова^{1,2}

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

Резюме

Введение. Микоз волосистой части головы (*Tinea capitis*) входит в число самых частых инфекций с локализацией на волосистой части головы и встречается преимущественно у детей. Частота гнойного воспалительного типа микоза волосистой части головы (*Kerion celsii*) составляет около 15% от всех случаев микоза данной локализации. Возбудителями являются зоофильные грибы-дерматофиты, вызывающие микозы кожи у крупного рогатого скота, ослов, собак, коз, овец и лошадей. Зоонозная инфекция, вызванная *Trichophyton verrucosum*, регистрируется повсеместно, чаще в Азии и на Ближнем Востоке. Инфицирование человека происходит в сельской местности, где тесный контакт с животными более вероятен. Актуальность проблемы связана с ростом числа случаев тяжело протекающего микоза ВЧГ, вызванного *T. verrucosum*.

Цель. Проанализировать клинические и лабораторные особенности инфекции *T. verrucosum*.

Результаты. В статье приводится описание двух случаев трихофитии ВЧГ, вызванной *T. verrucosum*. Оба пациента получали комплексное лечение в условиях суточного дерматовенерологического стационара ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии». Эффективное лечение было отсрочено по причине неправильной клинической и лабораторной диагностики заболевания. После госпитализации в детское дерматовенерологическое отделение оба пациента быстро отреагировали на лечение пероральными антимикотиками. При лабораторном исследовании патологического материала, полученного у пациентов, рост культуры *T. verrucosum* не был получен. При прямой микроскопии было выявлено расположение спор по типу ectothrix.

Выводы. В ежедневной практике врачи-дерматовенерологи должны быть готовы к росту заболеваемости инфекционными болезнями кожи ввиду активной миграции и популярности туризма. Правильно собранный анамнез позволил специалистам установить правильный диагноз микоза ВЧГ, вызванного зоофильным дерматофитом. В приведенных клинических примерах, когда бактериологический метод не дал результата, прямая микроскопия позволила подтвердить клинический диагноз, определить этиологию процесса (*T. verrucosum*) и оптимизировать тактику системной и топической терапии.

Ключевые слова: микозы волосистой части головы, *Tinea capitis*, *Trichophyton verrucosum*, дерматофитии

Для цитирования: Солнцев ВВ, Касихина ЕИ, Острецова МН, Полевщикова СА, Абдаллах НСА, Жучкина АВ, Уткин ПС, Исмагуллаева СС, Жукова ОВ. Особенности клинической и лабораторной диагностики микоза волосистой части головы. *Медицинский совет*. 2025;19(5):188–195. <https://doi.org/10.21518/ms2025-165>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of clinical and laboratory diagnostics of scalp mycosis

Viktor V. Solntsev^{1,2}, Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Maria N. Ostretsova², Svetlana A. Polevshchikova¹, Nezar S.A. Abdallah², Anastasiia V. Zhuchkina², Petr S. Utkin¹, Svetlana S. Ismatullaeva^{1,2}, Olga V. Zhukova^{1,2}

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

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

Abstract

Introduction. Mycosis of the scalp (*Tinea capitis*) is one of the most common infections localized on the scalp and occurs mainly in children. The frequency of purulent inflammatory type (*Kerion celsii*) is about 15% of all cases of scalp mycosis. The causative agents are zoophilic dermatophyte fungi that cause skin mycoses in cattle, donkeys, dogs, goats, sheep and horses. Zoonotic infection *Trichophyton verrucosum* is reported ubiquitously, more frequently in Asia and the Middle East. Human infection occurs in rural areas where close contact with animals is more likely. The urgency of the problem is associated with the increasing number of cases of severe scalp mycosis caused by *T. verrucosum*.

Aim. Analyse clinical and laboratory features of *T. verrucosum* infection.

Results. The article describes two cases of mycosis of the scalp caused by *T. verrucosum*. Both patients received complex treatment in the inpatient department of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. Effective treatment was delayed due to incorrect clinical and laboratory diagnosis of the disease. After hospitalization in the pediatric dermatovenereology department, both patients quickly responded to treatment with oral antifungals. No growth

of *T. verrucosum* culture was obtained during laboratory diagnostics of pathological material. Direct microscopy revealed an ectothrix-like arrangement of spores.

Conclusions. Due to active migration and the popularity of tourism, dermatovenerologists in their daily practice must be prepared for an increase in infectious diseases. A properly collected anamnesis allowed specialists to establish the correct diagnosis of scalp mycosis caused by a zoophilic dermatophyte. In the given clinical examples, when the bacteriological method did not give a result, direct microscopy allowed to confirm the clinical diagnosis, identify the etiologic agent (*T. verrucosum*) and optimize the tactics of systemic and topical therapy.

Keywords: scalp mycoses, *Tinea capitis*, *Trichophyton verrucosum*, dermatophytosis

For citation: Solntsev VV, Kasikhina EI, Ostretsova MN, Polevshchikova SA, Abdallah NSA, Zhuchkina AV, Utkin PS, Ismatullaeva SS, Zhukova OV. Features of clinical and laboratory diagnostics of scalp mycosis. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(5):188–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-165>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Микоз волосистой части головы (ВЧГ) (*Tinea capitis*) входит в число самых частых инфекций с локализацией на волосистой части головы и встречается преимущественно у детей [1–3]. Исследованиями продемонстрировано, что только 3–11% всех случаев *Tinea capitis* во всем мире приходится на взрослых пациентов [4]. Нарушение гигиенических норм, тесный контакт и проживание в непосредственной близости от мест содержания домашних и диких животных также подвергают людей риску инфицирования микозом ВЧГ. Многие домашние животные, включая кошек, собак и крупный рогатый скот, могут быть источником инфекции для людей [2, 5]. Клинические проявления микоза ВЧГ крайне вариабельны. Высыпания могут быть представлены слабовыраженными десквамативными явлениями с минимальной потерей волос или прогрессировать с развитием резко воспалительных и пустулезных очагов с обширной алопецией. Спектр клинических реакций при микозе ВЧГ ассоциирован с определенными этиопатогенетическими факторами [6]. Выраженная воспалительная реакция чаще наблюдается при зоофильных инфекциях или инфекциях, передающихся от животных к человеку [5]. Антропофильная дерматофития передается от человека к человеку, очаги часто невоспалительные с торпидным характером течения [7]. До сих пор открытым для дискуссии остается вопрос, отражает ли данная классификация уровень иммунологической реактивности к этим инфекциям, поскольку подавляющее большинство инфицированных людей не имеют предрасполагающих болезней или состояний. После переноса грибковых клеток от одного хозяина к другому первая фаза инвазии эпидермиса или волосяного стержня при микозе ВЧГ заключается в адгезии между грибковыми клетками и кератиноцитами. Было продемонстрировано, что артроспора способна прикрепиться к кератиноциту в течение 2–3 ч с дальнейшей вегетацией [8]. Процесс сопровождается структурными изменениями грибковых структур, такими как набухание артроспор и экспрессия внеклеточного фибриллярного слоя. После прикрепления к стержню волоса дерматофиты развивают видоизмененные вставочные клетки, известные как пенетрирующие органы, вокруг которых и происходит инвазия стержня волоса [5, 8]. Проникновение дерматофитов в волосы обеспечивает синтез

ферментов протеаз, некоторые из которых индуцируются в присутствии аминокислотных остатков, а также нарушением межклеточных соединений из-за давления тургора гиф. Дерматофиты вырабатывают множество протеолитических ферментов, способных к активации в кислой, щелочной и даже нейтральной среде [2, 8].

В настоящее время среди клинических типов микоза ВЧГ принято выделять себорейный, по типу алопеции и воспалительный [9]. Микозы ВЧГ по типу алопеции представлены очагами выпадения волос, обычно округлых очертаний с непостоянным зудом. Волосы в очагах фрагментированы, что приводит к виду, похожему на «тонзуру» – короткое бритье на макушке головы, как у некоторых монахов. Микозы ВЧГ по типу алопеции можно разделить на две модели. Модель алопеции при микроспории представлена немногочисленными очагами выпадения или поредения волос, чаще крупного размера (этиологический фактор – дерматофиты рода *Microsporum spp.*). Модель алопеции при трихофитии, при которой очаги чаще множественные и мелкие, часто трудно идентифицировать при микологическом исследовании (этиология связана с инвазией грибов рода *Trichophyton spp.*) [6].

Воспалительный тип микоза ВЧГ предлагают классифицировать на гнойный, или *Kerion celsii*, и фавус [6, 10]. Частота *Kerion celsii* составляет около 15% от всех случаев микоза ВЧГ [6]. При этом клиническая картина представлена инфильтрированной бляшкой и интенсивным воспалительным процессом с отеком, покраснением и гнойным отделяемым из фолликулов, многократно переходящим в рубцовую алопецию. Часто определяется регионарный лимфаденит [4]. *Kerion celsii* обычно вызывается одним из зоофильных видов, как правило *T. verrucosum* или *T. mentagrophytes*, но иногда и антропофильные грибы могут внезапно стать причиной образования воспалительных очагов с дальнейшей трансформацией в керионы [6, 10]. Как правило, формирование пустул при микозах представляет собой воспалительную реакцию на сам грибок, а не вторичную бактериальную инфекцию. Если возникает вторичная бактериальная инфекция, она обычно присутствует под толстыми корками, плотно покрывающими воспалительный очаг, и их удаление является важной частью лечения. Инфекции ectothrix обычно флуоресцируют под лампой Вуда и в основном вызываются видами *Microsporum spp.* или *T. verrucosum* [2].

Микологическая классификация, основанная на результатах прямого микроскопического исследования, учитывает характер инвазии стержня волоса: эндотрикс (endothrix) с наличием множественных артроконидий внутри стержня волоса; фавус (favus) с наличием гиф внутри стержней волоса и эктотрикс (ectothrix) с наличием грибковых структур (артроконидий и/или гиф) внутри и снаружи стержня волоса [10].

Осмотр в лучах лампы Вуда позволяет повысить точность идентификации дерматофитов. В случаях, связанных с паразитом *M. canis*, при люминесцентной диагностике наблюдается зеленовато-голубая флуоресценция, при *T. schoenleinii* – светло-голубая, при *T. tonsurans* флуоресценция отсутствует [1, 5]. Таким образом, обычно флуоресцируют элементы грибов при типе инвазии ectothrix, которая в основном обусловлена видами *Microsporum spp.* или *T. verrucosum* [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Под нашим наблюдением в обособленном подразделении «Северо-Восточная клиника с детским центром» ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» находился пациент А. 5 лет (2019 г.р.).

Жалобы при поступлении 27.11.2024 г.: на высыпания на коже волосистой части головы.

Анамнез жизни. Вакцинация проводилась согласно графику национального календаря профилактических прививок. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции. Хронические заболевания: G98 «Другие нарушения нервной системы, не классифицированные в других рубриках»; H50.1 «Расходящееся содружественное косоглазие». Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез не отягощен.

Эпидемиологический анамнез: ребенок приехал из Кыргызстана 24.09.2024 г., где проживал на каникулах с бабушкой, которая занималась разведением крупного рогатого скота и других домашних животных.

Анамнез заболевания. Заболевание было зарегистрировано впервые. Со слов родителей ребенка, 01.11.2024 г. вечером они отметили появление образования на коже волосистой части головы, а также повышение температуры тела (не измерялась). На следующий день объем образования уменьшился, однако через 3–4 дня произошло повторное появление образования в той же локализации. В связи с этим родители обратились к педиатру и хирургу по месту жительства, где было рекомендовано наблюдение. Через неделю (07.11.2024 г.) родители с ребенком обратились к дерматологу частной клиники, который назначил лечение: раствор фукоцина, мазь бацирацин + неомицин и цинковую мазь два раза в день на 10 дней, однако эффекта не наблюдалось. После начала терапии у пациента появились пятнистые высыпания на всех кожных покровах. Матерью пациента проводилось самолечение якобы от аллергии с использованием растворов череды и чая. В последующем на поверхности очага появилось изъязвление. После появления второго образования на коже затылочной области и плеч пациент

проконсультирован дерматовенерологом в филиале «Юго-Западный» ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии», где с 20.11.2024 г. был назначен гризеофульвин и наружное применение клотримазола, вновь без эффекта. При обследовании 16.11.2024 г. методами ПЦР и микроскопии патогенные грибы не были обнаружены.

В связи с торпидностью кожного процесса на фоне проводимой терапии пациент был направлен на комплексное лечение в условиях суточного дерматовенерологического стационара ОП «Северо-Восточная клиника с детским центром» ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии».

Физикальная диагностика

Status specialis: патологический процесс на коже волосистой части головы имел островоспалительный характер. Представлен очагом, возвышающимся над уровнем кожи, диаметром 8 см, правильной округлой формы, с бугристой мокнущей поверхностью, покрытой гнойным отделяемым. Поверхность очага покрыта грубыми гнойно-кровянистыми корками. Кожа в области очага с ярко выраженными воспалительными явлениями, насыщенно-красного цвета и болезненна при пальпации. Устья волосных фолликулов расширены, из них выделяется гной, склеивающий волосы. Волосы в очагах поражения расшатаны и легко удаляются. На остальной коже волосистой части головы наблюдаются единичные фолликулиты. На лице – зоны поствоспалительной пигментации с мелкопластинчатым шелушением. Видимые слизистые оболочки интактны. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. На момент осмотра чесотка и педикулез не выявлены. Дермографизм смешанный. При люминесцентном исследовании очага с использованием лампы Вуда свечения не выявлено. Клинические проявления представлены на *рис. 1*.

Хронология развития болезни у пациента А. 5 лет представлена на *рис. 2*.

Лабораторные и инструментальные исследования

Биохимический анализ крови (от 04.12.2024 г.; референсные значения указаны в скобках): общий белок – 71 г/л (64–83), альбумин – 43 г/л (38–54), АЛТ – 13 ЕД/л (0–55), АСТ – 27 ЕД/л (5–34), глюкоза – 4,10 ммоль/л (3,33–5,55), мочевины – 4,3 ммоль/л (2,5–6). Исследуемые биохимические показатели в пределах референсных возрастных значений. Общий клинический анализ мочи (от 04.12.2024 г.): обнаружены кристаллы оксалата кальция, остальные показатели в пределах референсных значений. Клинический анализ крови от 04.12.2024 г.: количество эритроцитов (RBC) – $5,06 \times 10^{12}/л$ (3,9–5), средний объем эритроцита (MCV) – 76,9 фл (80–100), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 24,7 пг (27,0–31,0), количество тромбоцитов (PLT) – $588 \times 10^9/л$ (180–320), общий объем тромбоцитов – 0,58% (0,17–0,35), относительное количество нейтрофилов – 43,8% (48,0–78,0), абсолютное количество лимфоцитов – $3,51 \times 10^9/л$ (1,2–3), относительное количество лимфоцитов – 48,0% (19,0–37,0%),

- **Рисунок 1.** Динамика клинических проявлений микоза, вызванного *Trichophyton verrucosum* у пациента А. 5 лет
- **Figure 1.** Clinical manifestations of *Trichophyton verrucosum* infection in patient A. 5 years old



А – при поступлении; В – через 10 дней от начала лечения

- **Рисунок 2.** Хронология развития болезни у пациента А. 5 лет: ключевые события и прогноз
- **Figure 2.** Chronology of the disease in 5-year-old patient: key events and prognosis



остальные показатели в пределах референсных значений. Микологическое исследование от 10.12.2024 г.: роста нет. При прямой микроскопии волос с 10% КОН выявлены мицелий и споры гриба *Trichophyton verrucosum* (рис. 3). При осмотре в лучах лампы Вуда свечения нет.

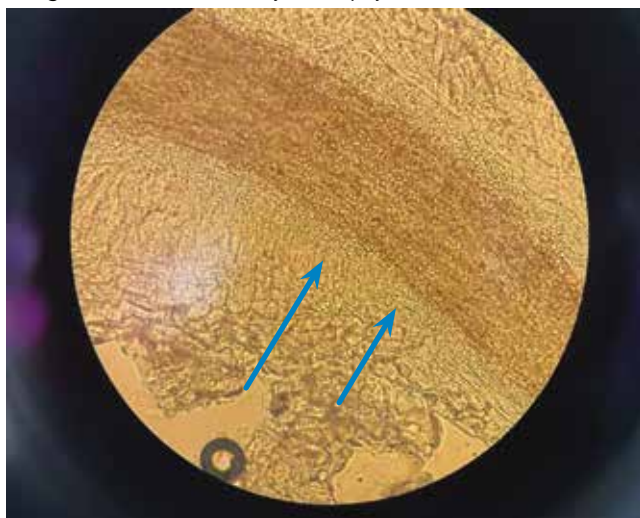
Клинический диагноз

На основании клинической картины и результатов лабораторных обследований больному выставлен основной диагноз «В35.0. Микоз волосистой части головы, инфильтративно-нагноительная форма». Сопутствующий диагноз «G98. Другие нарушения нервной системы, не классифицированные в других рубриках. H50.1. Расходящееся содружественное косоглазие».

Медицинское вмешательство

Назначена системная терапия: гризеофульвин перорально 125 мг 3 раза в сутки на 15 дней; цефтриаксон внутримышечно 0,5 г 1 раз в сутки днем на 10 дней; це-тирин перорально 5 мг 1 раз в сутки днем на 10 дней.

- **Рисунок 3.** Микропрепарат волоса, пораженного *Trichophyton verrucosum*
- **Figure 3.** Hair affected by *Trichophyton verrucosum*



Расположение спор (синие стрелки) по типу ectothrix (увеличение ×40)

Динамика и исходы

В процессе терапии наблюдалась положительная динамика кожного патологического процесса: отмечался регресс островоспалительных изменений, отторжение корок, рост новых волос, исчезновение субъективных жалоб. Рекомендовано наружное применение 2%-ного крема сертаконазол два раза в сутки на 28 дней.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Б., 11 лет, 18.12.2024 г. поступил в дерматовенерологический стационар ОП «Северо-Восточная клиника с детским центром» с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы.

Анамнез жизни. Вакцинация проводилась согласно графику национального календаря профилактических прививок. Перенесенные инфекционные заболевания отрицает. Хронические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез неотягощен. Наследственный анамнез неотягощен.

Эпидемиологический анамнез: летом 2024 г. был в Кыргызстане, где катался на ослике. Контакт с инфекционными больными или носителями инфекций отрицает.

Анамнез заболевания. Со слов отца, пациент болен с октября 2024 г., когда впервые появились высыпания на коже волосистой части головы. Самостоятельного лечения не проводилось. 05.12.2024 г. обратились к дерматовенерологу по месту жительства, где был выставлен диагноз «B35.0. Микоз бороды и головы(?)». Микроскопическое исследование на наличие мицелия гриба от 05.12.2024 г. не выявило патогенных грибов. С 12.12.2024 г. по 16.12.2024 г. по экстренным показаниям пациент находился на стационарном лечении в ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского» в хирургическом отделении с диагнозом «L02.8. Абсцесс волосистой части головы» (сопутствующий диагноз «B35.4. Микоз волосистой части головы»). 13.12.2024 г. было проведено оперативное вмешательство, включающее вскрытие и дренирование абсцесса. Получена медикаментозная терапия: ибупрофен 200 мг в течение 3 дней, тримеперидин 10 мг внутримышечно однократно, амоксициллин с клавулановой кислотой 0,5 г внутривенно струйно 3 раза в сутки в течение 4 дней, затем 1 флакон внутривенно струйно 3 раза в сутки в течение 1 дня. Также проводились наружные перевязки с раствором повидон-йода. Бактериологическое исследование на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам от 16.12.2024 г. роста микроорганизмов не выявило. Пациент был выписан из стационара с положительной динамикой и направлен на наблюдение к врачу-дерматовенерологу по месту жительства. В связи с торпидностью кожного процесса на фоне проводимой терапии был направлен на комплексное лечение в условиях суточного дерматовенерологического стационара ОП «Северо-Восточная клиника с детским центром». Степень тяжести состояния пациента оценивалась как удовлетворительная.

Status specialis: патологический процесс имел островоспалительный характер с локализацией на коже волосистой части головы. Представлен множественными очагами

неправильной формы ярко-розового цвета, диаметром до 5 см, склонными к слиянию. Очаги с выраженной инфильтрацией и гнойным отделяемым покрыты гнойно-геморрагическими корками и чешуйками, по периферии очага – свежие пустулы. Волосы в очагах поражения частично отсутствуют. При осмотре кожи волосистой части головы были выявлены единичные фолликулиты. Фолликулярный аппарат в некоторых участках сглажен (рис. 4). Шейные и заушные лимфатические узлы слева увеличены, в диаметре 1–1,5 см, с мягкой и эластичной консистенцией. При люминесцентном исследовании с использованием лампы Вуда свечение имело сомнительный характер.

Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови от 23.12.2024 г.: общий белок – 78 г/л (64–83), альбумин – 47 г/л (38–54), АЛТ – 24 ЕД/л (0–55), АСТ – 61 ЕД/л (5–34), глюкоза – 4,9 ммоль/л (3,33–5,55), мочевины – 3,8 ммоль/л (2,5–6). Исследуемые биохимические показатели в пределах референсных возрастных значений. Общий клинический анализ мочи от 23.12.2024 г.: без патологии. Общий клинический анализ крови от 23.12.2024 г.: количество тромбоцитов (PLT) – $462 \times 10^9/\text{л}$ (180–320), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) – 35,9 фл (37–54), общий объем тромбоцитов – 0,44% (0,17–0,35), остальные показатели в пределах референсных значений. Микологическое исследование от 19.12.2024 г.: роста нет. При прямой микроскопии волос с 10% КОН выявлены мицелий и споры гриба *Trichophyton verrucosum*.

Хронология развития болезни у пациента Б. 11 лет представлена на рис. 5.

Клинический диагноз

На основании клинической картины и результатов лабораторных обследований больному выставлен основной диагноз «B35.0. Микоз волосистой части головы, инфильтративно-нагноительная форма».

● **Рисунок 4.** Клинические проявления микоза волосистой части головы, вызванного *Trichophyton verrucosum*, у пациента 11 лет на момент поступления

● **Figure 4:** Clinical manifestations of scalp mycosis caused by *Trichophyton verrucosum* in an 11-year-old patient on admission



- **Рисунок 5.** Хронология развития болезни у пациента Б. 11 лет: ключевые события и прогноз
- **Figure 5:** Chronology of the disease in 11-year-old patient: key events and prognosis



Медицинские вмешательства

Пациент получал системную и наружную терапию: цефтриаксон 1 г внутримышечно один раз в сутки в утренние часы в течение 10 дней; тербинафин 250 мг перорально один раз в сутки в дневное время; дезлоратадин 5 мг перорально один раз в сутки в дневное время на протяжении 10 дней. Наружно: крем 1%-ный тербинафин 0,3 г два раза в сутки на протяжении 10 дней.

Динамика и исходы

В процессе терапии наблюдалась положительная динамика кожного патологического процесса: воспаление кожи уменьшилось, новых высыпаний не появилось. Рекомендовано продолжение системной терапии тербинафином и наружной терапии кремом 2%-ного сертаконазола два раза в сутки в течение 28 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, поверхностные микозы широко распространены во всем мире. От 10 до 15% людей в течение своей жизни могут инфицироваться дерматофитами [3], что заставляет признать грибковые заболевания серьезной проблемой общественного здравоохранения [11]. Изменение климата, глобальная миграция и бесконтрольное использование противогрибковых препаратов приводят к изменениям географического распределения видов дерматофитов, вызывающих микоз ВЧГ [12]. В приведенных нами клинических случаях были продемонстрированы примеры, когда дерматофитная инфекция, завезенная из Кыргызстана, не показала роста на питательных средах.

Традиционная идентификация дерматофитов на уровне вида – это трудоемкий процесс, обычно требующий микроскопического исследования с последующим культивированием на агаре Сабуро [11]. Молекулярная диагностика, включающая полимеразную цепную реакцию (ПЦР), постепенно входит в отечественную дерматовенерологическую

практику и используется для быстрой идентификации дерматофитов [13]. К сожалению, на сегодняшний день метод является дорогостоящим [14]. Приходится признать, что, пока ПЦР не будет внедрена в широкую практику для идентификации видов-возбудителей, определить точную частоту встречаемости различных видов дерматофитов невозможно. Прямая микроскопия может использоваться в клинической практике как быстрый и простой в выполнении диагностический тест [11]. В обоих клинических случаях эффективное лечение было отсрочено по причине неправильной клинической и лабораторной диагностики заболевания (рис. 2, 5). Оба пациента быстро отреагировали на лечение пероральными антимикотиками. Исследованиями продемонстрировано, что культура *T. verrucosum* может расти более 3 нед. или вообще не давать роста на средах [15], поэтому необходимы клиническая настороженность и детальный анализ эпидемиологического анамнеза с акцентом на туристические и миграционные особенности. Правильно взятый материал чешуек кожи и волос для микроскопического исследования с гидроксидом калия также имеет важное значение для точной диагностики.

ВЫВОДЫ

В ежедневной практике врачи-дерматовенерологи должны быть готовы к росту заболеваемости инфекционными болезнями кожи ввиду активной миграции и популярности туризма. Правильно собранные анамнестические данные в приведенных выше клинических ситуациях позволили специалистам-дерматовенерологам установить правильный диагноз микоза волосистой части головы, вызванный зоофильным дерматофитом. В данных ситуациях, когда бактериологический метод не дал результата, прямая микроскопия позволила подтвердить клинический диагноз, определить этиологию процесса (*T. verrucosum*) и оптимизировать тактику системной и топической терапии.

Поступила / Received 21.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2025
Принята в печать / Accepted 19.02.2025

Список источников / References

- Gheisari M, Zahedi K, Al-Zubaidi N. Tinea capitis caused by *Trichophyton violaceum* in an immunocompetent elderly patient: A case report and review of literature. *Clin Case Rep*. 2023;11(11):e8205. <https://doi.org/10.1002/ccr3.8205>.
- Hay RJ. Tinea Capitis: Current Status. *Mycopathologia*. 2017;182(1-2):87–93. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0058-8>.
- Pires CA, Cruz NF, Lobato AM, Sousa PO, Carneiro FR, Mendes AM. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):259–264. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142569>.
- Hill RC, Gold JAW, Lipner SR. Comprehensive Review of Tinea Capitis in Adults: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentations, and Management. *J Fungi*. 2024;10(5):357. <https://doi.org/10.3390/jof10050357>.
- Baumgardner DJ. Fungal Infections From Human and Animal Contact. *J Patient Cent Res Rev*. 2017;4(2):78–89. <https://doi.org/10.17294/2330-0698.1418>.
- Veasey JV, Muzy GSC. Tinea capitis: correlation of clinical presentations to agents identified in mycological culture. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):465–466. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187435>.
- Kallel A, Hdider A, Fakhfakh N, Belhadj S, Belhadj-Salah N, Bada N et al. Tinea capitis: Main mycosis child. Epidemiological study on 10 years. *J Mycol Med*. 2017;27:345–350. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.02.009>.
- Kaufman G, Horwitz BA, Duek L, Ullman Y, Berdicevsky I. Infection stages of the dermatophyte pathogen *Trichophyton*: microscopic characterization and proteolytic enzymes. *Med Mycol*. 2007;45(2):149–155. <https://doi.org/10.1080/13693780601113618>.
- Veasey JV, Miguel BAF, Mayor SAS, Zaitz C, Muramatu LH, Serrano JA. Epidemiological profile of tinea capitis in São Paulo City. *An Bras Dermatol*. 2017;92(2):283–284. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175463>.
- Peixoto RRGB, Meneses OMS, da Silva FO, Donati A, Veasey JV. Tinea Capitis: Correlation of Clinical Aspects, Findings on Direct Mycological Examination, and Agents Isolated from Fungal Culture. *Int J Trichology*. 2019;11(6):232–235. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_88_19.
- Petrucelli MF, Abreu MH, Cantelli BAM, Segura GG, Nishimura FG, Bitencourt TA et al. Epidemiology and Diagnostic Perspectives of Dermatophytoses. *J Fungi*. 2020;6(4):310. <https://doi.org/10.3390/jof6040310>.
- Zhan P, Liu W. The Changing Face of Dermatophytic Infections Worldwide. *Mycopathologia*. 2017;182(1-2):77–86. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0082-8>.
- Гущин АЕ, Носырева КК, Негашева ЕС, Полевщикова СА, Сапожникова НА, Поткаев НН. Первый опыт применения метода ПЦР в реальном времени для диагностики дерматофитий и его сравнительная оценка с КОН-микроскопией и микологическим посевом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(4):382391. <https://doi.org/10.17116/klinderma202322041382>.
- Guschin AE, Nosyeva KK, Negasheva ES, Polevshchikova SA, Sapozhnikova NA, Potkaev NN. First experience of Real-Time PCR method application for dermatophytosis diagnosis and its comparison with KOH-microscopy and mycological culture. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023;22(4):382391. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202322041382>.
- Anton A, Plinet M, Peyret T, Cazaudarré T, Pesant S, Rouquet Y et al. Rapid and Accurate Diagnosis of Dermatophyte Infections Using the DendrisCHIP® Technology. *Diagnostics*. 2023;13(22):3430. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13223430>.
- O'Gorman SM, Britton D, Collins P. An uncommon dermatophyte infection: two cases of cutaneous infection with *Trichophyton verrucosum*. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(4):395–398. <https://doi.org/10.1111/ced.12559>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, О.В. Жукова

Концепция и дизайн исследования – Е.И. Касихина, В.В. Солнцев, О.В. Жукова

Написание текста – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, Н.С.А. Абдаллах

Сбор и обработка материала – Н.С.А. Абдаллах, А.В. Жучкина, П.С. Уткин, С.А. Полевщикова

Обзор литературы – М.Н. Острецова, С.С. Исмагуллаева, Н.С.А. Абдаллах

Анализ материала – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, В.В. Солнцев

Статистическая обработка – Е.И. Касихина

Редактирование – М.Н. Острецова, О.В. Жукова

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Солнцев, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, С.А. Полевщикова, Н.С.А. Абдаллах, А.В. Жучкина, П.С. Уткин, С.С. Исмагуллаева, О.В. Жукова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova

Study concept and design – Elena I. Kasikhina, Viktor V. Solntsev, Olga V. Zhukova

Text development – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Nezar S.A. Abdallah, Anastasiia V. Zhuchkina

Collection and processing of material – Nezar S.A. Abdallah, Anastasiia V. Zhuchkina, Petr S. Utkin, Svetlana A. Polevshchikova

Literature review – Maria N. Ostretsova, Svetlana S. Ismatullaeva, Nezar S.A. Abdallah

Material analysis – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Viktor V. Solntsev

Statistical processing – Elena I. Kasikhina

Editing – Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova

Approval of the final version of the article – Viktor V. Solntsev, Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Svetlana A. Polevshchikova, Nezar S.A. Abdallah, Anastasiia V. Zhuchkina, Petr S. Utkin, Svetlana S. Ismatullaeva, Olga V. Zhukova

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Информация об авторах:

Солнцев Виктор Викторович, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заведующий Северо-Восточной клиникой с детским центром Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0009-0003-2744-6678>; svds@mosderm.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент, 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

Абдаллах Незар Сами Атта, 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/0000-0003-0807-0831>; nezardassan@gmail.com

Полевщикова Светлана Алексеевна, к.м.н., заведующая центральным лабораторным отделением централизованной клинко-диагностической лаборатории, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-8018-086X>; polevshchikova.s@mosderm.ru

Жучкина Анастасия Владимировна, ординатор 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/0009-0002-9847-8434>; qequeqeeq@mail.ru

Уткин Петр Сергеевич, врач-дерматовенеролог, заведующий дерматовенерологическим (детским) стационаром Северо-Восточной клиники с детским центром Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0001-5934-8480>; dr.utkin@mail.ru

Исмагуллаева Светлана Сергеевна, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; ассистент 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/0000-0003-0968-5678>; morgunova85ss@gmail.com

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Information about the authors:

Victor V. Solntsev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of 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; Head of the Separate Division "North-Eastern Clinic with a Children's Center", Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-2744-6678>; svds@mosderm.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of 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, Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of 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

Nezar S.A. Abdallah, Postgraduate Student 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; <https://orcid.org/0000-0003-0807-0831>; nezardassan@gmail.com

Svetlana A. Polevshchikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Laboratory Department of the Centralised Clinical Diagnostic Laboratory, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8018-086X>; polevshchikova.s@mosderm.ru

Petr S. Utkin, Dermatologist, Head of the Department of the Separate Division North-Eastern Clinic with a Children's Center, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5934-8480>; dr.utkin@mail.ru

Anastasiya V. Zhuchkina, Resident, 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/0009-0002-9847-8434>; qequeqeeq@mail.ru

Svetlana S. Ismatullaeva, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Assistant 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; <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>; morgunova85ss@gmail.com

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

О влиянии гликокаликса на биосинтез NO: роль сулодексида

О.А. Громова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

И.Ю. Торшин¹, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@yahoo.com

А.Г. Чучалин², <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

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

Резюме

Гликокаликс – это особая сверхтонкая структура из гликозамино- и протеогликанов толщиной 0,2–5 мкм, покрывающей эндотелий. Поддержание механизмов синтеза и секреции сигнальной молекулы NO, этого регулятора сосудистого тонуса, митохондриального дыхания, нейротрансмиссии и иммунитета, происходит посредством реконструкции гликокаликса. Сулодексид – комбинация природных гликозаминогликанов – гепарана сульфата и дерматана сульфата, входящих в состав гликокаликса. Хорошо известно антитромботическое действие сулодексида, реализуемое через подавление адгезии и агрегации тромбоцитов, мягкий антикоагулянтный и профибринолитический эффекты. Помимо профилактики тромбообразования, применение сулодексида – одно из важных направлений терапии эндотелиальной дисфункции через восстановление гликокаликса и биосинтеза NO. Доказательные данные показывают, что использование сулодексида перспективно для лечения как артериальных, так и венозных тромботических расстройств у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), артериальной гипертензией (АГ), коронавирусной инфекцией COVID-19, после хирургических вмешательств, при тромбофилии и др. Метаанализ данных исследований демонстрирует снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин при применении сулодексида. В рамках персонализированного назначения сулодексида следует учитывать результаты диагностики эндотелиальной дисфункции. При наличии у пациента риска тромботических событий следует использовать антикоагулянты и антиагреганты в соответствии с клиническими рекомендациями. Сулодексид обладает антитромботическими свойствами и характеризуется низким уровнем кровотечений, его следует использовать при невозможности применения антикоагулянтов при высоком риске кровотечения, а также при наличии у пациента АГ, СД2, хронических заболеваний вен, заболеваний артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: оксид азота (II), действующие начала лекарств, эндотелиопатия, гликозаминогликаны, топологический анализ данных, сулодексид

Для цитирования: Громова ОА, Торшин ИЮ, Чучалин АГ. О влиянии гликокаликса на биосинтез NO: роль сулодексида. *Медицинский совет*. 2025;19(5):196–205. <https://doi.org/10.21518/ms2025-008>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the influence of glycocalyx on NO biosynthesis: The role of sulodexide

Olga A. Gromova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin¹, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@yahoo.com

Alexander G. Chuchalin², <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

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

Abstract

The glycocalyx is a special ultra-fine structure of glycosamino- and proteoglycans, 0.2–5 μm thick, covering the endothelium. Maintenance of the mechanisms of synthesis and secretion of the signaling molecule NO, this regulator of vascular tone, mitochondrial respiration, neurotransmission and immunity, occurs through the reconstruction of the glycocalyx. Sulodexide is a combination of natural glycosaminoglycans – heparan sulfate and dermatan sulfate, which are part of the glycocalyx. The antithrombotic effect of sulodexide, realized through the suppression of platelet adhesion and aggregation, mild anticoagulant and profibrinolytic effects, is well known. In addition to the prevention of thrombus formation, the use of sulodexide is one of the important areas of endothelial dysfunction therapy through the restoration of glycocalyx and NO biosynthesis. Evidence shows that the use of sulodexide is promising for the treatment of both arterial and venous thrombotic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), arterial hypertension (AH), coronavirus infection COVID-19,

after surgery, with thrombophilia, etc. A meta-analysis of study data demonstrates a reduced risk of death from cardiovascular causes with the use of sulodexide. As part of the personalized prescription of sulodexide, the results of endothelial dysfunction diagnostics should be taken into account. If the patient has a risk of thrombotic events, anticoagulants and antiplatelet agents should be used in accordance with clinical guidelines. Sulodexide has antithrombotic properties and is characterized by a low level of bleeding; it should be used when it is impossible to use anticoagulants with a high risk of bleeding, as well as if the patient has hypertension, type 2 diabetes, chronic venous diseases, and diseases of the arteries of the lower extremities.

Keywords: nitric oxide (NO), active principles of drugs, endotheliopathy, glycosaminoglycans, topological data analysis, sulodexide

For citation: Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG. On the influence of glycocalyx on NO biosynthesis: The role of sulodexide. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):196–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-008>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сулодексид (стандартизированная смесь глюкозаминогликанов: 80% гепаран сульфата – гепариноподобной фракции, обеспечивающей сродство к антитромбину III и 20% дерматансульфата со сродством к ко-фактору II гепарина) оказывает антитромботическое и фибринолитическое, противовоспалительное, сосудорасширяющее, антиатерогенное, ангиопротекторное действие и широко используется в терапии хронических заболеваний артерий и вен, в т. ч. микроангиопатий, возникающих в результате сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1], нефропатий [2], флебопатий, тромбозов глубоких вен и различных протромботических состояний [3].

Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 7\,596$, наблюдения в течение 1 года) показал, что использование сулодексида ассоциировано со снижением смертности от всех причин (ОШ 0,67, 95% ДИ 0,52–0,85, $p = 0,001$), сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,22–0,89, $p = 0,02$) и инфаркта миокарда (ОР 0,70, 95% ДИ 0,51–0,96, $p = 0,03$). Применение сулодексида также снижало риск венозной тромбозии (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,24–0,81, $p = 0,008$), включая тромбоз глубоких вен (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,26–0,65, $p < 0,001$) [4].

Будучи аналогом гепарина (гепариноидом), сулодексид наиболее известен своим антитромботическим действием. Противодействие тромбозу осуществляется как антикоагулянтными (ингибирование коагуляционного фактора X, снижение концентрации фибриногена), так и антиагрегантными эффектами (синтез простагличина). Кроме того, сулодексид способствует разрушению тромбов посредством повышения концентрации плазминогена и снижения уровней ингибитора плазминогена [5]. При пероральном приеме в отличие от инъекционного введения отсутствие пика концентрации в крови не позволяет реализоваться антикоагулянтному эффекту. Антитромботическая активность сулодексида, назначаемого внутрь, является главным образом результатом всех видов действия, которые сулодексид оказывает на сосудистую стенку (ангиопротекторное действие), фибринолиз (профибринолитическое действие) и ингибирование адгезии

тромбоцитов. Антитромботическая активность без выраженного влияния на коагуляцию обуславливает наименьший риск кровотечений среди других препаратов, применяемых для профилактики тромбозов, даже при длительном непрерывном применении [6].

Сулодексиду присущ очень важный фармакологический механизм действия, связанный с реконструкцией гликокаликса эндотелиальной выстилки сосудов и с нормализацией NO-зависимой вазодилатации [7]. Повреждение эндотелиального гликокаликса типично для пациентов с травмами, септическим шоком, ишемией и после обширных хирургических вмешательств [8]. Состояние гликокаликса определяет восприимчивость пациентов к сепсису – состоянию, характеризующемуся критическими показателями воспаления, нитрозативно-оксидативному стрессу и неадекватному иммунному ответу на инфекцию. В плазме крови пациентов с сепсисом отмечена деформация эндотелиального гликокаликса с формированием нейтрофильных ловушек, резко повышены экспрессия нейтрофильной эластазы и ферроптоз эндотелиоцитов [9].

Физиологические функции оксида азота NO весьма разнообразны (вазодилатация, поддержка притока крови к скелетной мускулатуре, нейромедиаторные эффекты [10], противовирусный и антибактериальный иммунитет, противовоспалительное действие [11], регуляция апоптоза, ферроптоза, пироптоза, аутофагии и функции митохондрий). Кроме того, NO является важной промежуточной молекулой в посттрансляционном нитрозилировании белков протеома человека [12]. Поэтому поддержание сулодексидом гомеостаза NO в эндотелии сосудов имеет непреходящее значение для терапии пациентов в тяжелом состоянии и при реабилитации после этих состояний.

Нутрицевтические подходы к нормализации обмена NO включают дотации аргинина, нитрат-содержащих продуктов (прежде всего свеклы), фолатов, витаминов B12, B1, B2, B7, C, E, D3, магния и кальция [13]. Активно изучается модуляция продукции NO биофлавоноидами через активацию и/или повышение уровней экспрессии эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) по сигнальному пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

и протеинкиназы В (АКТ) [14]. Биофлавоноид диосмин в смеси с ферментом бромелаином, улучшающим биодоступность диосмина, стимулирует высвобождение NO в эндотелиоцитах и эффективен в терапии пациентов с варикозным расширением вен [15]. Биофлавоноид гесперидина влияет на обмен NO через ваниллоидный рецептор TRPV1, рецептор MasR, ингибирование Ca²⁺/кальмодулин-зависимой киназы II и eNOS [16] и калиевые Kv-каналы [17].

Особый интерес к сулодексиду именно как к средству поддержки эндогенного биосинтеза NO обусловлен выраженным эффектом данного действующего начала на эндотелий-зависимую вазодилатацию. В эксперименте на крысах была оценена эндотелий-зависимая вазодилатация ингибиторов АПФ (лизиноприл), бета-адреноблокаторов (биспролол, небиволол), ингибитора кальциевых каналов (нифедипин), статина (симвастатин) и гепариноида сулодексида. По положительному влиянию на эндотелий-зависимую вазодилатацию наибольший эффект был установлен именно для сулодексида. При этом по влиянию на NO-зависимую вазодилатацию последовательность этих препаратов выглядела следующим образом: сулодексид > лизиноприл = симвастатин = небиволол > биспролол > нифедипин [18]. Поэтому представляет особый интерес рассмотреть более подробно свойства сулодексида, воздействующего на структуру гликокаликса и функцию эндотелия.

Нарушения гликокаликса участвуют в патогенезе атеросклероза, ишемии, воспаления и диабетических сосудистых осложнений [19]. Для функционирования эндотелия необходимо наличие гликокаликса достаточной толщины (высоты) с нормальной молекулярной структурой (рис. 1). В частности, сохранность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) во многом контролируется эндотелиальным гликокаликсом микрососудов мозга – критически важным компонентом структуры ГЭБ [20].

Заметим, что участие гликокаликса в формировании ГЭБ неразрывно связано с регуляцией «нейровоспаления» – особой воспалительной реакции мозга, характерной для старта нейродегенеративной патологии. Нейровоспаление задействует разные механизмы устранения погибающих нейронов и глии: апоптоз, пироптоз, некроз, ферроптоз и аутофагию. Инициация гибели нейронов при нейровоспалении включает ферроптоз и неразрывно связана с дисфункцией обмена NO и с деструкцией эндотелиального гликокаликса микрососудистой сети [21].

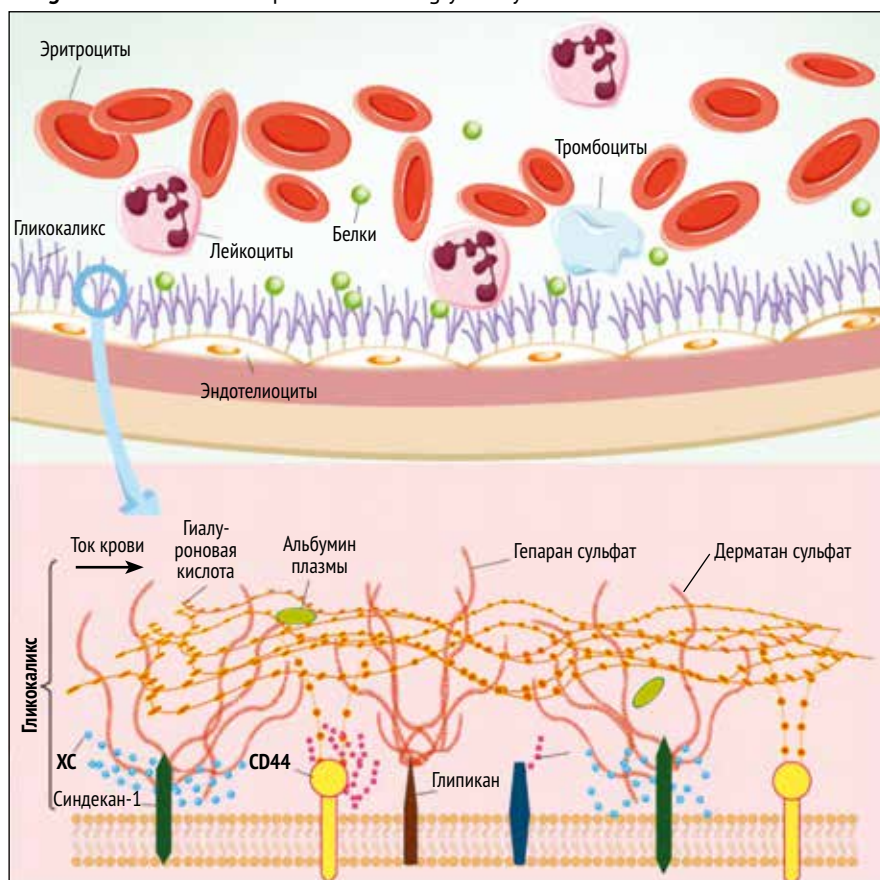
Как показано на рис. 1, гликокаликс действует как интерактивный каркас, регулирующий взаимодействие эндотелия сосудов с клетками крови, и, таким образом, является важнейшим компонентом обеспечения эндотелия. В норме белки, которые адсорбируются на гликокаликсе, участвуют в прикреплении к сосудистой стенке необходимых клеток, регуляции миграции клеток, воспаления, свертывания крови и метаболизма липидов.

ГЛИКОКАЛИКС И БИОСИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА

Дотации аргинина, нитрат-содержащих продуктов, и особенно фармацевтических нитровазодилаторов, прежде всего нитроглицерина, имеют непосредственный, достаточно быстрый эффект – минуты, часы [13]. Помимо прямого воздействия на биосинтез NO, экзогенные молекулы могут влиять на эндотелий опосредованно, например через воздействие на гликокаликс.

Гликокаликс представляет собой «желеобразный» слой особой разновидности соединительной ткани, покрывающей эндотелий и состоящей из «шубки» гликозаминогликанов (в т. ч. гепаран сульфата и дерматан сульфата), протеогликанов и адсорбированных белков плазмы крови. Гликокаликс действует как механосенсор напряжения сдвига сосудистой стенки и участвует в регуляции сосудистого тонуса, проницаемости, коагуляции и активации иммунной подсистемы комплемента, регулируя взаимодействие клеток крови с эндотелиоцитами.

● **Рисунок 1.** Молекулярные компоненты гликокаликса
● **Figure 1.** Molecular components of the glycocalyx



ХС – хондроитин сульфаты; СК – сиаловая кислота

Если физиологически нормальный эндотелиальный гликокаликс выполняет важнейшую адаптивную функцию, то дисфункциональный гликокаликс способствует формированию и прогрессированию сердечно-сосудистых/цереброваскулярных заболеваний. Повреждение гликокаликса при хирургических вмешательствах вызывает гиперплазию эндотелия, тромбообразование, стеноз и артериосклероз. При повреждении гликокаликса происходит отрыв молекул синдекана-1 от гликокаликса. Поэтому повышенные уровни синдекана-1 в крови являются биомаркером деградации гликокаликса и ассоциированы с повышенной смертностью пациентов [22]. В исследовании пациентов с ИБС ($n = 528$) высокие уровни синдекана-1 были достоверно ассоциированы с нарушенной вазодилатацией микрососудистого русла [23].

Потенциальный механизм деградации гликокаликса при различных заболеваниях включает экзоцитоз органелл лизосом и высвобождение их высококислотного содержимого во внеклеточную среду, т. е. на гликокаликс. Промежуточное вещество в синтезе NO, NG-гидрокси-L-аргинин (ингибитор фермента аргиназы, продукт трансформации L-аргинина при участии eNOS), тормозит экзоцитоз этих органелл и, соответственно, деградацию гликокаликса [22–25].

Следует отметить важность адекватной физической нагрузки и для нормализации обмена NO, и для восстановления эндотелиального гликокаликса. Регулярные упражнения усиливают эффект снижения артериального давления ацетилхолином за счет увеличения продукции NO [26, 27]. Тренировки на выносливость улучшают целостность слоя эндотелиального гликокаликса и обмен NO у здоровых молодых мужчин. После тренировки у испытуемых отмечались значительно более низкие концентрации сывороточных маркеров конечных продуктов повреждения гликокаликса (синдекана-1 и гепарансульфата) на фоне повышения антиоксидантной защиты [28].

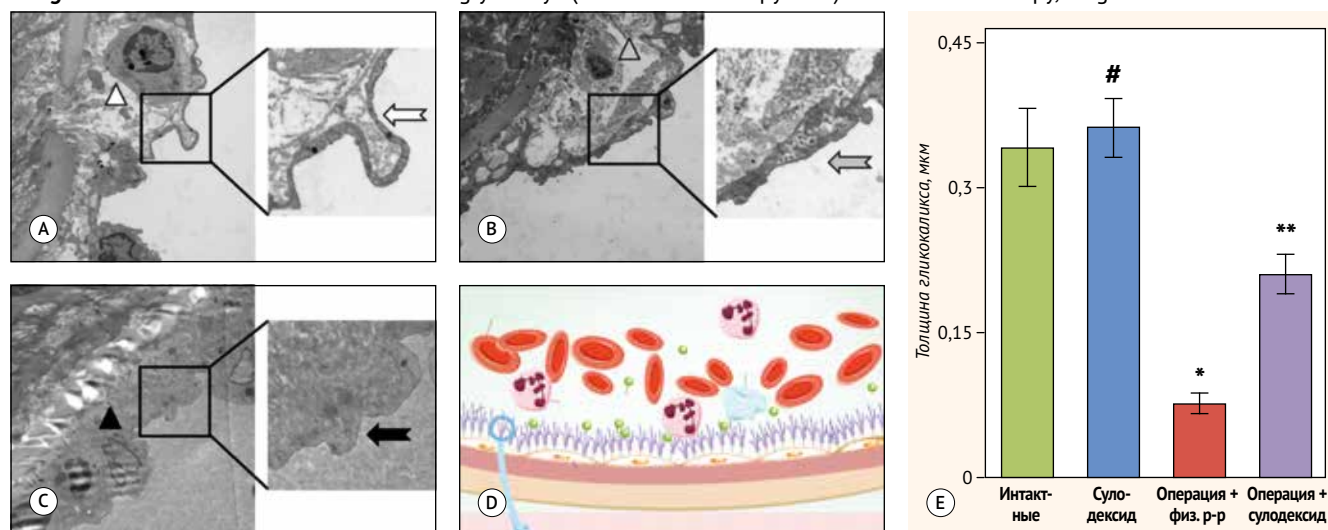
СУЛОДЕКСИД КАК ВЕЩЕСТВО, СТИМУЛИРУЮЩЕЕ РЕГЕНЕРАЦИЮ ГЛИКОКАЛИКСА И ВЫРАБОТКУ NO: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сулодексид (2 мг/кг в/б, 7 сут.) способствовал восстановлению эндотелиальной функции посредством реконструкции гликокаликса в модели ишемии головного мозга при повреждении сонной артерии у крыс. Сулодексид улучшал цитоархитектуру эндотелиоцитов, повышал уровень eNOS, ослаблял эндотелиальную гиперплазию, снижал связанную с повреждением гликокаликса экспрессию рецепторов межклеточной адгезии (CD31 и ICAM-1) на фоне снижения количества лейкоцитов, C-реактивного белка и факторов, связанных с атеросклерозом (остеокальцин, ICAM-1) [29].

На рис. 2 все изображения представляют люминальную сторону эндотелия. Контрольная группа (рис. 2А) с нормальным питанием и без хирургического вмешательства имела четкую клеточную структуру (белый треугольник), которая была покрыта гликокаликсом (белая стрелка). Контрольная группа с сулодексидом, которая получила внутривенные инъекции сулодексида без хирургического вмешательства (рис. 2В), также имела четкую клеточную структуру (пятнистый треугольник), которая была покрыта гликокаликсом (пятнистая стрелка). Нормальная интима сонной артерии покрыта интегрированным гликокаликсом (рис. 2А, В), который был достаточно густым и однородным. После повреждения «баллоном» на эндотелиальных клетках появились участки без гликокаликса (рис. 2С), а эндотелиоциты характеризовались нечеткой цитоархитектурой. Группа «операция + физраствор», которая имела травму, вызванную баллоном, и которой вводили физраствор (7 сут., рис. 2С), показала слабую цитоархитектуру и нечеткие органеллы (черный треугольник), а также «оголенный» эндотелий без гликокаликса (черная стрелка). Сулодексид (рис. 2Д, Е) стимулировал

● **Рисунок 2.** Сулодексид восстанавливал эндотелиальный гликокаликс (данные электронной микроскопии). Электронная микроскопия, увеличение $\times 10000$

● **Figure 2.** Sulodexide restored endothelial glycocalyx (electron microscopy data). Electron microscopy, magnification $\times 10000$



А – контрольная группа с нормальным питанием; В – контрольная группа с сулодексидом; С – группа «операция + физраствор»; Д – группа «хирургия + сулодексид»; Е – количественный анализ. * $p > 0,05$ контроль сулодексида по сравнению с нормальным контролем. * $p < 0,05$ «операция + физраствор» по сравнению с нормальным контролем. ** $p < 0,05$ «операция + сулодексид» по сравнению с «операция + физраствор»

значительную реконструкцию гликокаликса и улучшение внешнего вида клеток и их органелл. Группа «хирургия + сулодексид», у которой была травма, вызванная баллоном, и которой вводили сулодексид (7 сут., *рис. 2D*), характеризовалась неповрежденной цитоархитектурой (треугольник сетки) и частично реконструированным гликокаликсом (стрелка сетки). Количественный анализ толщины гликокаликса (*рис. 2E*) подтверждал приведенные выше качественные наблюдения.

Сулодексид способствовал функциональному и конструктивному восстановлению эндотелия посредством реконструкции гликокаликса. Группа «операция + физраствор» показала признаки неинтимальной гиперплазии по сравнению с нормальной контрольной группой, тогда как группа «операция + сулодексид» восстановила нормальную структуру эндотелия. Группа «операция + физраствор» показала признаки чрезмерной пролиферации эндотелиальных клеток на фоне более низких уровней eNOS по сравнению с контрольными группами. Напротив, в группе «операция + сулодексид» поврежденная баллоном сонная артерия восстановила свою естественную структуру, а уровни функциональной eNOS повышались до нормы [29].

Сулодексид защищал эндотелиоциты сосудов от апоптоза в условиях ишемии (депривация кислорода и глюкозы) путем увеличения экспрессии генов и белков супероксиддисмутазы-1 и глутатионпероксидазы-1. Сулодексид (0,25 и 0,5 Ед/мл) значительно ослабил продукцию активных форм кислорода (АФК) [30].

Сулодексид нормализует эндотелиальную дисфункцию у крыс с моделью стрептозототин-индуцированного

диабета. Воспроизведение модели приводило к развитию эндотелиальной дисфункции (о чем свидетельствовало снижение экспрессии eNOS и повышение экспрессии эндотелина-1). Сулодексид увеличивал экспрессию eNOS и снижал уровень эндотелина-1 в большей степени, чем молекула сравнения (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [31].

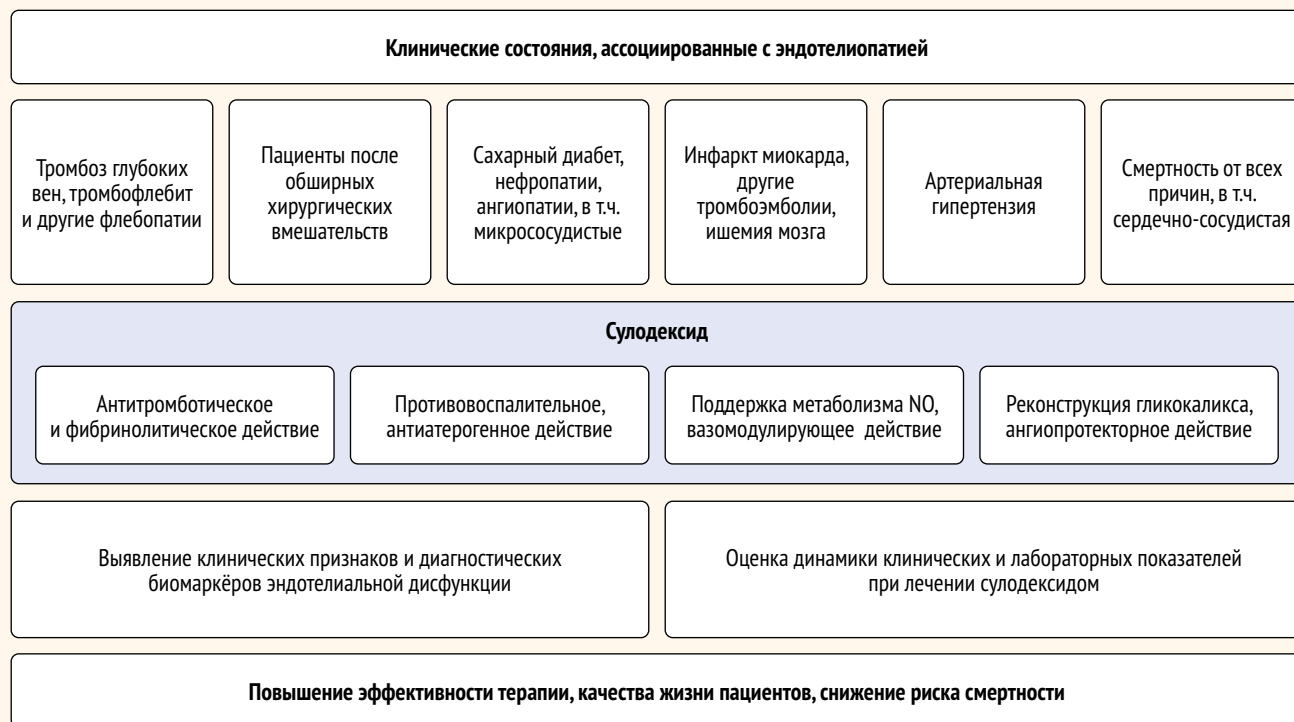
После лечения сулодексидом крыс с нефрэктомией (5/6) заметно снижалась протеинурия, а через 4 нед. было зарегистрировано значительное снижение уровня креатинина сыворотки, торможение формирования гломерулярного склероза и тубулоинтерстициального фиброза. Сулодексид обратил вспять снижение экспрессии eNOS, вызванное нефрэктомией [32].

СУЛОДЕКСИД КАК ВЕЩЕСТВО, СТИМУЛИРУЮЩЕЕ РЕГЕНЕРАЦИЮ ГЛИКОКАЛИКСА И ВЫРАБОТКУ NO: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сулодексид широко используется в лечении как артериальных, так и венозных тромботических расстройств. Эндотелиопротекция сулодексидом целесообразна у пациентов с СД2, артериальной гипертензией (АГ), коронавирусной инфекцией COVID-19, после хирургических вмешательств, при тромбофилии и др. (*рис. 3*). Благодаря фармако-токсикологическим свойствам сулодексида применение препарата не требует особых мер предосторожности. Контроль за свертываемостью крови только при совместном приеме с антикоагулянтами.

Сахарный диабет характеризуется повышенной проницаемостью сосудов вследствие нарушений структуры

- Рисунок 3. Сулодексид, гликокаликс и клиническая практика
- Figure 3. Sulodexide, glyocalyx and clinical practice



и толщины гликокаликса. Прием сулодексида (200 мг/сут 2 мес.) пациентами с СД2 ($n = 10$) показал достоверное увеличение толщины эндотелиального гликокаликса ($p < 0,05$) [33]. Пациенты с СД2 характеризовались более тонким гликокаликсом по сравнению со здоровыми (0,64 мкм, 95% ДИ 0,57–0,75 мкм, здоровые: 0,78 мкм, 95% ДИ 0,71–0,85 мкм). После лечения сулодексидом средняя толщина гликокаликса у пациентов с СД2 увеличилась до 0,93 мкм (95% ДИ 0,83–0,99 мкм, $p < 0,05$ при сравнении с плацебо, *рис. 4*).

Метаанализ 8 исследований ($n = 3\,019$, средний возраст 61 год) подтвердил снижение АД посредством сулодексида как у пациентов с артериальной гипертензией, так и у участников без АГ. Исследования были разделены на исследования гипертоников ($>140/90$ мм рт. ст.) и нормотоников ($<140/90$ мм рт. ст.). По сравнению с контролем сулодексид приводил к значительному снижению систолического АД ($-2,2$ мм рт. ст., 95% ДИ $-4,1 - -0,3$, $p = 0,02$) и диастолического АД ($-1,7$ мм рт. ст., 95% ДИ $-2,9 - -0,6$, $p = 0,004$). У пациентов с АГ наблюдалось наибольшее снижение систолического АД и диастолического АД ($-10,2/-5,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Снижение как систолического ($r = 0,64$, $p = 0,03$), так и диастолического АД ($r = 0,78$, $p = 0,005$) коррелировало со снижением альбуминурии [34]. Таким образом, реконструкция гликокаликса и улучшение обмена NO в эндотелии посредством сулодексида могут улучшать эффективность гипотензивной терапии.

Сулодексид значительно улучшал эндотелиальную дисфункцию, облегчал боль в груди и сильное сердцебиение у пациентов с длительным, застойным течением COVID-19 ($n = 290$). Усталость, одышка и боль в груди были наиболее распространенными симптомами. Через 21 день приема сулодексида снизилась частота боли в груди (43,6%, контроль 83,7%, $p < 0,001$) и усиленного сердцебиения (52,9%, контроль 85,2%, $p = 0,009$). Таким

образом, улучшение функции эндотелия, зависящее от NO, значительно коррелировало со снижением боли в груди и сердцебиения при включении сулодексида в терапию COVID-19 ($p = 0,03$) [35].

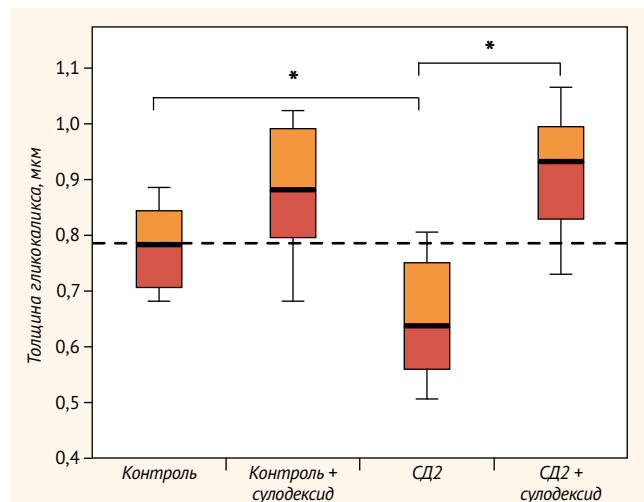
Поддержка состояния эндотелиального гликокаликса гепарином, контроль нитрозативно-окислительного стресса и воспаления улучшали прогноз при кардиохирургических вмешательствах и сделали возможным сердечно-легочное шунтирование даже при остановке сердца. Так же как и гепарин, сулодексид используется при кардиохирургии, проявляя дополнительный вазорегуляторный эффект. Сулодексид подавляет спазм артерий и артериол через эндотелий-зависимый путь NO в тканях пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование ($n = 8$) [36].

Метаанализ 11 исследований подтвердил, что сулодексид улучшал безболезненную дистанцию ходьбы у пациентов с заболеванием периферических артерий нижних конечностей (облитерирующий эндартериит), что важно для повышения качества жизни пациентов [37].

Метаанализ 23 исследований ($n = 7\,153$) подтвердил эффективность сулодексида для терапии хронического тромбоза. Сулодексид, снижая уровни провоспалительных медиаторов, уменьшал интенсивность боли, спазмов, отека и общий балл симптоматики. Риск нежелательных явлений достоверно не отличался между сулодексидом и плацебо (ОР 1,31, 95% ДИ 0,74–2,32). Общий риск побочных эффектов применения сулодексида был низким (3%, 95% ДИ 1–4%). Сулодексид оказывал благоприятное веноактивное действие на основные признаки и симптомы сердечно-сосудистых заболеваний, реализующиеся через механизмы, связанные с NO и реконструкцией гликокаликса [38]. Результаты эффективности и безопасности сулодексида по сравнению с контролем по доказательным данным суммированы на *рис. 5* [4].

● **Рисунок 4.** Влияние сулодексида на эндотелиальный гликокаликс при СД2 и здоровых контролей

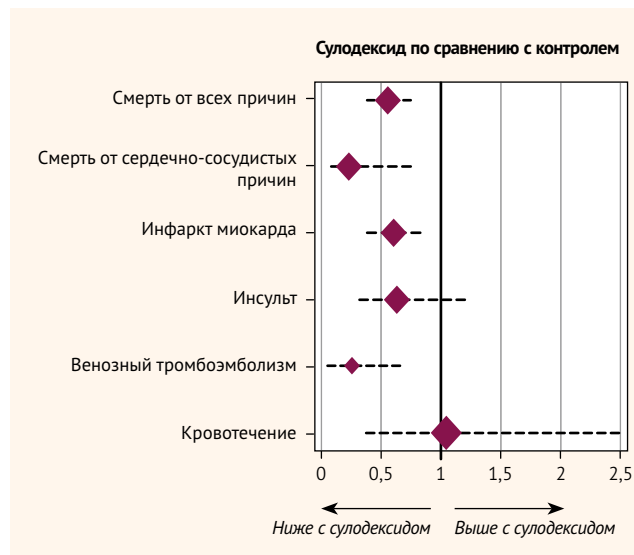
● **Figure 4.** Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx in T2DM and healthy controls



Черная полоса, разделяющая цветные прямоугольники, соответствует среднему значению, цветные прямоугольники обозначают 25–75%-ный достоверный интервал, «усы» – 95%-ный достоверный интервал

● **Рисунок 5.** Результаты эффективности и безопасности сулодексида по сравнению с контролем

● **Figure 5.** Efficacy and safety outcomes with sulodexide versus control



Размер ромбов пропорционален количеству пациентов в каждом анализе

О ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ НАЗНАЧЕНИИ СУЛОДЕКСИДА

Хорошо известно, что повседневная деятельность врача связана с постоянным поиском решений по выбору тактики лечения индивидуального пациента. Такой выбор бывает отнюдь не прост, поскольку необходимо учитывать влияние большого числа факторов. Одним из важнейших является наличие у пациента нарушений коагуляции крови и тромбообразования [39].

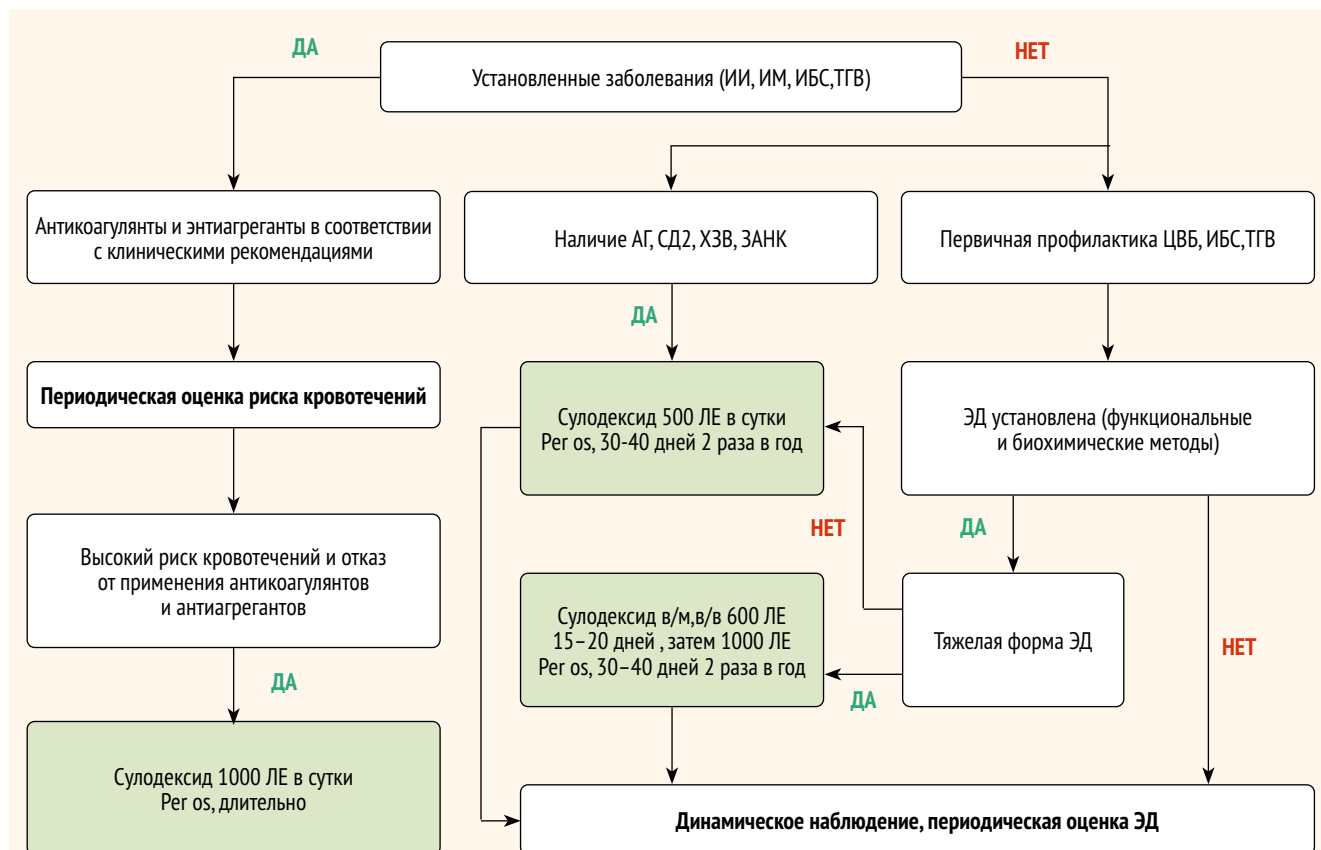
При назначении тех или иных средств, в т. ч. антиромботического характера, следует учитывать состояние эндотелия пациента: ведь гистогематический барьер, поддерживаемый эндотелием, регулирует проницаемость сосудистой стенки для различных веществ и клеток. Поэтому эндотелиальная дисфункция (ЭД), или эндотелиопатия, является важным патогенетическим звеном широкого круга заболеваний.

Эндотелиопатия определяется прежде всего как дисбаланс продукции вазоконстрикторов и вазодилаторов, а в более широком смысле – как прогрессирующее повреждение эндотелия. Диагностика ЭД имеет фундаментальное и прикладное значение. В работе А. Иванова и соавт. систематизирована информация о неинвазивных, биохимических и цитологических подходах к диагностике ЭД, важных для формирования

диагностических и терапевтических алгоритмов ведения пациента [40].

Методы неинвазивной функциональной диагностики ЭД основаны на оценке вазомоторной функции эндотелия: определение эндотелий-зависимой вазодилатации, жесткости сосудистой стенки, распространения пульсовой волны, периферического артериального тонуса посредством таких методов, как поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии, определяемая при помощи ультразвуковых датчиков, плетизмография (запись колебаний объема различных органов при разнообразных условиях), лазерная доплеровская флоуметрия и спекл-контрастная визуализация. Лазерные методы позволяют регистрировать скорость движения эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла кожи и слизистых и оценить как индуцированную, так и базальную продукцию NO, в т. ч. с функциональными пробами (окклюзионная, тепловая, фармакологическая). Окклюзионная (манжеточная) проба связана с кратковременной блокировкой артериального и/или венозного кровотока в сосудах конечности. Тепловая/холодовая проба проводится путем нагрева/охлаждения участка кожи в области регистрации потока крови, а фармакологическая проба основана на сравнении сосудистых реакций в ответ на введение специфических агентов, вызывающих эндотелий-зависимую

● **Рисунок 6.** Принципы назначения сулодексида в различных клинических ситуациях
● **Figure 6.** Principles of prescribing sulodexide in various clinical situations



ИИ – ишемический инсульт. ИМ – инфаркт миокарда. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ТГВ – тромбоз глубоких вен. АГ – артериальная гипертензия. СД2 – сахарный диабет 2-го типа. ХЗВ – хронические заболевания вен. ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь. ЭД – эндотелиальная дисфункция

и эндотелий-независимую вазодилатацию (нитропруссид натрия, ацетилхолин и др.).

Биохимические методы оценки дисфункции эндотелия включают исследования (1) маркеров нарушений вазомоторной функции эндотелия (ферменты метаболизма NO, метаболиты обмена NO – нитриты, нитраты, асимметричный диметиларгинин; повышение эндотелина I), (2) маркеров нарушения тромборезистентности эндотелия (фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена, ингибиторы тканевого активатора плазминогена), (3) маркеры нарушений адгезионной функции эндотелия (селектины, интегрины, кадгерина, в т. ч. ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), (4) факторы, повреждающие эндотелий (гомоцистеин, окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к ним, С-реактивный белок, антифосфолипидные антитела, липопротеин (а), цитокины MCP-1, ФНО- α , С-реактивный белок, показатели антиоксидантного статуса крови).

Цитологические подходы к диагностике ЭД включают оценку количества циркулирующих эндотелиоцитов с помощью фазово-контрастной микроскопии, проточной цитофлуориметрии, иммуногистохимии. Увеличение числа эндотелиоцитов в крови (которые, очевидно, были «слущены», прежде всего с поверхности сосудистой стенки) указывает на усиление ЭД. Цитологические методы позволяют не только установить степень повреждения эндотелия при ЭД, но и оценивать восстановление эндотелия в динамике терапии.

Диагностика ЭД имеет важное значение для ведения пациента. При установлении у пациента выраженных нарушений показателей профиля свертывания крови, особенно на фоне имеющейся сосудистой патологии (ИБС, ИМ, ИИ, ТГВ и др.), необходимо использовать антикоагулянты и антиагреганты по алгоритмам и шкалам, систематизированным в клинических рекомендациях [38].

При высоком риске кровотечений и отказе от приема антикоагулянтов и антиагрегантов может быть рассмотрено назначение сулодексида в качестве вторичной профилактики тромботических событий. При наличии у пациента АГ, СД2, хронических заболеваний вен, заболеваний артерий нижних конечностей (состояний, неразрывно связанных с ЭД) следует использовать сулодексид (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регуляция сосудистого тонуса посредством воздействия на обмен оксида азота известна в медицине с конца XIX в. Нитровазодилатор нитроглицерин проявляет чрезвычайно быстрое действие: при сублингвальном применении эффект развивается в течение одной минуты и длится примерно 30 мин. Это позволяет снять приступ стенокардии, но не оказывает влияние на состояние гликокаликса сосудов. Сулодексид не проявляет столь быстрого действия на биосинтез оксида азота и стенки сосудов. Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) является стимулятором регенерации гликокаликса и ингибитором ферментов, разрушающих гликокаликс, и стимулирует вазорелаксацию посредством NO. Тем самым сулодексид занимает особое место среди фармакологических препаратов группы B01AB «Гепарин и его производные». В работе приведены результаты фундаментальных и клинических исследований, подтверждающие протективное воздействие сулодексида на гликокаликс и функцию сосудистого эндотелия при различных заболеваниях (артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, СД2 и др.).

Поступила / Received 10.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.12.2024
Принята в печать / Accepted 29.12.2024

Список литературы / References

1. Böhm EW, Buonfiglio F, Korb CA, Dauth A, Pfeiffer N, Bręborowicz A, Gericke A. Potential of Sulodexide in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Thromb Haemost.* 2025;125(04):291–307. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791232>.
2. Wang T, Xu J, Sun Y, Liu L, Li Y, Cai X, Chen M, Fang Y. Efficacy of sulodexide in treating idiopathic membranous nephropathy among Chinese patients: a meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2024;16(7):2756–2764. <https://doi.org/10.62347/RNLQ2888>.
3. Zieliński A, Jasińska-Sumińska K, Bręborowicz A, Kowalska K, Zabel M, Wysocka T et al. Changes of the serum properties and its effect on the endothelial cells restoration in patients with chronic venous disease treated with sulodexide. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024;12(5):101941. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2024.101941>.
4. Bikdeli B, Chatterjee S, Kirtane AJ, Parikh SA, Andreozzi GM, Desai NR et al. Sulodexide versus Control and the Risk of Thrombotic and Hemorrhagic Events: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(8):908–918. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716874>.
5. Mauro M, Palmieri GC, Palazzini E, Barbanti M, Calanni Rindina F, Milani MR. Pharmacodynamic effects of single and repeated doses of oral sulodexide in healthy volunteers. A placebo-controlled study with an enteric-coated formulation. *Curr Med Res Opin.* 1993;13(2):87–95. <https://doi.org/10.1185/03007999309111537>.
6. Pompilio G, Integlia D, Raffetto J, Palareti G. Comparative Efficacy and Safety of Sulodexide and Other Extended Anticoagulation Treatments for Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Bayesian Network Meta-analysis. *TH Open.* 2020;4(2):e80–e93. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709731>.
7. Ors Yildirim N, Yildirim AK, Demeli Ertus M, Dastan AO, Pehlivanoglu B, Chi YW et al. Sulodexide Inhibits Arterial Contraction via the Endothelium-Dependent Nitric Oxide Pathway. *J Clin Med.* 2024;13(8):2332. <https://doi.org/10.3390/jcm13082332>.
8. Federici M, Menghini R, Mauriello A, Hribal ML, Ferrelli F, Lauro D et al. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation.* 2002;106(4):466–472. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000023043.02648.51>.
9. Schlichting D, McCollam JS. Recognizing and managing severe sepsis: a common and deadly threat. *South Med J.* 2007;100(6):594–600. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31804aa29f>.
10. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307–321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>.
11. Bahadoran Z, Mirmiran P, Ghasemi A. Adipose organ dysfunction and type 2 diabetes: Role of nitric oxide. *Biochem Pharmacol.* 2024;221:116043. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116043>.
12. Clancy RM, Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1141–1151. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199807\)41:7<1141::AID-ART2>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199807)41:7<1141::AID-ART2>3.0.CO;2-S).
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Чучалин АГ, Майорова ЛА. Витамины и другие нутриенты, поддерживающие гомеостаз оксида азота и противодействующие формированию эндотелиопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(6):89–96. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-89-96>.

- Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Mayorova LA. Vitamins and other nutrients that support nitric oxide homeostasis and counteract the development of endotheliopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-89-96>.
14. Bai J, Wang Q, Qi J, Yu H, Wang C, Wang X et al. Promoting effect of baicalin on nitric oxide production in CMECs via activating the PI3K-AKT-eNOS pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Phytomedicine*. 2019;63:153035. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153035>.
 15. Gwozdziński L, Bernasinska-Słomczewska J, Hikisz P, Wiktorowska-Owczarek A, Kowalczyk E, Pieniazek A. The Effect of Diosmin, Escin, and Bromelain on Human Endothelial Cells Derived from the Umbilical Vein and the Varicose Vein-A Preliminary Study. *Biomedicines*. 2023;11(6):1702. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061702>.
 16. Gao G, Nakamura S, Asaba S, Miyata Y, Nakayama H, Matsui T. Hesperidin Preferentially Stimulates Transient Receptor Potential Vanilloid 1, Leading to NO Production and Mas Receptor Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *J Agric Food Chem*. 2022;70(36):11290–11300. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c04045>.
 17. Dobiasł L, Petrová M, Vojtko R, Kristová V. Long-term Treatment with Hesperidin Improves Endothelium-dependent Vasodilation in Femoral Artery of Spontaneously Hypertensive Rats: The Involvement of NO-synthase and K(v) Channels. *Phytother Res*. 2016;30(10):1665–1671. <https://doi.org/10.1002/ptr.5670>.
 18. Воронков АВ, Тиуренков ИН. Влияние сердечно-сосудистых средств на вазодилатирующую функцию эндотелия у животных с экспериментальной недостаточностью половых гормонов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(10):23–25. Режим доступа: <http://www.ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/422>.
Voronkov AV, Tiurenkov IN. Effect of cardiovascular drugs on vasodilating endothelial function in animals with experimental deficiency of sex hormones. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2011;74(10):23–25. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22238982>.
 19. Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533>.
 20. Zhao F, Zhong L, Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(1):26–35. <https://doi.org/10.1111/cns.13560>.
 21. Shen Y, He Y, Pan Y, Liu L, Liu Y, Jia J. Role and mechanisms of autophagy, ferroptosis, and pyroptosis in sepsis-induced acute lung injury. *Front Pharmacol*. 2024;15:1415145. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1415145>.
 22. Song JW, Zullo J, Lipphardt M, Dragovich M, Zhang FX, Fu B, Goligorsky MS. Endothelial glycocalyx-the battleground for complications of sepsis and kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):203–211. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx076>.
 23. Liu Y, Chen S, Liu S, Sun G, Sun Z, Liu H. Association of endothelial glycocalyx shedding and coronary microcirculation assessed by an angiography-derived index of microcirculatory resistance in patients with suspected coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:950102. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.950102>.
 24. Håna L, Kočí J, Pohnán R, Řehák D, Astapenko D. The significance of glycocalyx in surgery. *Rozhl Chir*. 2023;102(12):453–458. <https://doi.org/10.33699/PIS.2023.102.12.453-458>.
 25. Fei Y, Huang X, Ning F, Qian T, Cui J, Wang X, Huang X. NETs induce ferroptosis of endothelial cells in LPS-ALI through SDC-1/HS and downstream pathways. *Biomed Pharmacother*. 2024;175:116621. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116621>.
 26. Dörnyei G, Monos E, Kaley G, Koller A. Regular exercise enhances blood pressure lowering effect of acetylcholine by increased contribution of nitric oxide. *Acta Physiol Hung*. 2000;87(2):127–138. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11205960>.
 27. Chen SJ, Wu CC, Yen MH. Exercise training activates large-conductance calcium-activated K(+) channels and enhances nitric oxide production in rat mesenteric artery and thoracic aorta. *J Biomed Sci*. 2001;8(3):248–255. <https://doi.org/10.1007/BF02256598>.
 28. Majerczak J, Grandys M, Duda K, Zakrzewska A, Balcerczyk A, Kolodziejewski L et al. Moderate-intensity endurance training improves endothelial glycocalyx layer integrity in healthy young men. *Exp Physiol*. 2017;102(1):70–85. <https://doi.org/10.1113/EP085887>.
 29. Li T, Liu X, Zhao Z, Ni L, Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget*. 2017;8(53):91350–91361. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>.
 30. Gabryel B, Jarząbek K, Machnik G, Adamczyk J, Belowski D, Obuchowicz E, Urbanek T. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res*. 2016;103:26–35. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.10.001>.
 31. Tiurenkov IN, Voronkov AV, Slietans AA, Snigur GL. [Effects of mexidol and sulodexide on the level of specific markers of endothelial dysfunction in animals with experimental diabetes mellitus]. *Eksp Klin Farmakol*. 2012;75(5):14–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22834122>.
 32. Li P, Ma LL, Xie RJ, Xie YS, Wei RB, Yin M et al. Treatment of 5/6 nephrectomy rats with sulodexide: a novel therapy for chronic renal failure. *Acta Pharmacol Sin*. 2012;33(5):644–651. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.2>.
 33. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53(12):2646–2655. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x>.
 34. Olde Engberink RH, Rorije NM, Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D, van den Born BJ, Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1245–1253. <https://doi.org/10.1111/bcp.12722>.
 35. Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Bahloul A et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:866113. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.866113>.
 36. Čurko-Cofek B, Jenko M, TaleskaStupica G, Batičić L, Krsek A, Batinac T et al. The Crucial Triad: Endothelial Glycocalyx, Oxidative Stress, and Inflammation in Cardiac Surgery-Exploring the Molecular Connections. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):10891. <https://doi.org/10.3390/ijms252010891>.
 37. Gaddi AV, Capello F, Gheorghe-Fronea OF, Fadda S, Darabont RO. Sulodexide improves pain-free walking distance in patients with lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2020;9:2048004020907002. <https://doi.org/10.1177/2048004020907002>.
 38. Bignamini AA, Matuška J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;37(3):1013–1033. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01232-1>.
 39. Бурячковская ЛИ, Ломакин НВ, Сумароков АБ, Широков ЕА. Эффективность и безопасность антитромботической терапии. Шкалы и алгоритмы: клинические рекомендации. М.; 2018. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/21453749>.
 40. Иванов АН, Гречихин АА, Норкин ИА, Пучиньян ДМ. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):4–11. Режим доступа: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/303>.
Ivanov AN, Grechikhin AA, Norkin IA, Puchinyan DM. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2014;13(4):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/303>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Г. Чучалин, О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Концепция и дизайн исследования – И.Ю. Торшин

Написание текста – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Сбор и обработка материала – И.Ю. Торшин

Обзор литературы – О.А. Громова

Анализ материала – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Статистическая обработка – И.Ю. Торшин

Редактирование – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.А. Громова, А.Г. Чучалин, И.Ю. Торшин

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander G. Chuchalin, Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin

Study concept and design – Ivan Yu. Torshin

Text development – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Collection and processing of material – Ivan Yu. Torshin

Literature review – Olga A. Gromova

Material analysis – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Statistical processing – Ivan Yu. Torshin

Editing – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Approval of the final version of the article – Olga A. Gromova, Alexander G. Chuchalin, Ivan Yu. Torshin

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; tiy135@yahoo.com

Чучалин Александр Григорьевич, акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, 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, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; tiy135@yahoo.com

Alexander G. Chuchalin, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Современные клиничко-лабораторные показатели тяжелого течения малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*

А.А. Еровиченков^{1,2✉}, alexerov1@mail.ru, Д.Д. Арутюнова¹, Н.Ю. Пшеничная^{2,3}, Г.В. Гопаца^{2,3,4}, А.А. Сохликов⁴, Е.А. Ляпейкова⁴, С.К. Пылаева^{4,5}, Н.Ф. Фролова^{6,7}, Л.В. Кудрявцева⁸, М.А. Ильина^{4,5}, Е.В. Кардонова^{4,5}, Н.Н. Зверева⁵, Н.А. Антипята⁴, И.Н. Тюрин^{4,5}, А.А. Ишмухаметов^{1,9}

¹ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 117218, Россия, Москва, поселок Института полиомиелита, вл. 8, корп. 1

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

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

⁴ Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, стр. 2

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁶ Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

⁷ Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н.А. Семашко Российского университета медицины; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, д. 1а, стр. 4

⁸ Московский научно-практический центр лабораторных исследований; 115580, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1

⁹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

По данным ВОЗ 2024 г., малярия в современных условиях остается глобальной мировой проблемой здравоохранения, особенно в странах Африки, Азии и Южной Америки. По мнению авторов, ошибки, допущенные в адекватной оценке клинических и лабораторных данных *P. falciparum*-малярии (тропическая малярия) у пациента, являются основными причинами, которые могут привести к летальному исходу заболевания. Цель работы: описать с учетом анализа данных современной научной медицинской литературы и собственного опыта клиничко-лабораторные показатели тяжелого течения тропической малярии пациентки с тяжелым и осложненным течением заболевания. Приведена выписка из истории болезни пациентки М. 56 лет, находившейся на лечении в инфекционном стационаре с основным диагнозом «Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, с церебральными осложнениями, с развитием острой почечной недостаточности, тяжелое течение». Заболела на 7-й день после поездки в Танзанию (о-в Занзибар). Заболевание протекало в тяжелой, осложненной форме с развитием острой почечной недостаточности, сепсиса, тяжелой анемии, двусторонней полисегментарной пневмонии, носового кровотечения. Уровень паразитемии достигал 1,428 000 в микролитре крови. Для лечения малярии использовали препарат Коартем. На фоне проводимой интенсивной терапии была достигнута положительная динамика, отмечалось стойкое отсутствие паразитемии, сохранялись периферические отеки, высокий уровень азотемии. Лечение пациентки в дальнейшем проводилось в нефрологическом отделении, где достигнут значимый клинический результат в виде снижения показателей азотемии. Женщина выписана домой в удовлетворительном состоянии. Клинический пример полноценно отражает современные клиничко-лабораторные критерии тяжелого, осложненного течения тропической малярии, демонстрирует быстрое развитие серьезных осложнений в результате позднего поступления в стационар и представляет практический интерес не только для инфекционистов, но и для терапевтов, нефрологов, неврологов, реаниматологов и врачей других специальностей.

Ключевые слова: малярия-falciparum, церебральные осложнения, нарушения микроциркуляции, почечная недостаточность, терапия

Для цитирования: Еровиченков АА, Арутюнова ДД, Пшеничная НЮ, Гопаца ГВ, Сохликов АА, Ляпейкова ЕА, Пылаева СК, Фролова НФ, Кудрявцева ЛВ, Ильина МА, Кардонова ЕВ, Зверева НН, Антипята НА, Тюрин ИН, Ишмухаметов АА. Современные клиничко-лабораторные показатели тяжелого течения малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*. *Медицинский совет*. 2025;19(5):206–215. <https://doi.org/10.21518/ms2025-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern clinical and laboratory indicators of severe *Plasmodium falciparum* malaria

Alexander A. Erovichenkov^{1,2}, alexerov1@mail.ru, Daria D. Arutyunova¹, Natalia Yu. Pshenichnaya^{2,3}, Galina V. Gopatsa^{2,3,4}, Aleksey A. Sokhlikov⁴, Ekaterina A. Liapeikova⁴, Sofia K. Pylaeva^{1,5}, Nadiya F. Frolova^{6,7}, Larisa V. Kudryavtseva⁸, Maria A. Ilina^{4,5}, Elena V. Kardanova^{4,5}, Nadezda N. Zvereva⁵, Natalya A. Antipyat⁴, Igor N. Tyurin^{4,5}, Aydar A. Ishmukhametov^{1,9}

¹ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 8, Bldg. 1, Settlement of the Institute of Poliomyelitis, Moscow, 117218, Russia

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

³ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

⁴ Infectious Disease Clinical Hospital No. 1; 63, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁶ City Clinical Hospital No. 52; 3, Pexotnaya St., Moscow, 123182, Russia

⁷ Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N.A. Semashko, the Russian University of Medicine; 1A, Bldg. 4, Kuskovskaya St., Moscow, Russia, 111398

⁸ State Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research; 49, Bldg. 1, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia

⁹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

According to WHO Report 2024, malaria is still a global health challenge, especially in Africa, Asia and South America. In the opinion of the authors, errors made in adequate assessment of clinical and laboratory indicators of *P. falciparum* malaria (tropical malaria) in a patient are the major reasons that can lead to a lethal disease outcome. The aim of our research was to describe the clinical and laboratory indicators of severe tropical malaria with a severe and complicated course of disease in a female patient, taking into account the analysis of data from modern scientific and medical literature, and our own experience. An abstract of the case history of patient M., 56 years old, is presented. The patient underwent medical treatment in an infectious disease hospital under the primary diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria with cerebral complications and acute renal failure, severe course of illness. She fell ill on Day 7 after her journey to Tanzania (Zanzibar Island). The disease developed in a severe, complicated form with acute renal failure, sepsis, severe anemia, bilateral polysegmental pneumonia, and nosebleeds. The parasitemia level reached 1,428,000 per microliter of blood. The treatment regimen of malaria included Coartem. Due to ongoing intensive therapy, positive changes were achieved. A stable absence of parasitemia was observed, however a peripheral edema and a high level of azotemia persisted. The patient continued to undergo treatment in the Department of Nephrology, where a significant clinical outcome in the form of decreased azotemia levels was achieved. The woman was discharged home in a satisfactory condition. The clinical case example fully reflects modern clinical and laboratory criteria for severe, complicated tropical malaria, and demonstrates rapid development of serious complications as a result of late admission to hospital. It represents a practical interest not only for infectious disease experts, but also for therapists, nephrologists, neurologists, resuscitators and physicians of other specialties.

Keywords: falciparum malaria, cerebral complications, microcirculation abnormalities, renal failure, therapy

For citation: Erovichenkov AA, Arutyunova DD, Pshenichnaya NYu, Gopatsa GV, Sokhlikov AA, Liapeikova EA, Pylaeva SK, Frolova NF, Kudryavtseva LV, Ilina MA, Kardanova EV, Zvereva NN, Antipyat NA, Tyurin IN, Ishmukhametov AA. Modern clinical and laboratory indicators of severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(5):206–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Малярия в современных условиях остается глобальной проблемой здравоохранения, особенно в странах Африки, Азии и Южной Америки (местные случаи малярии регистрируются в 83 странах этих регионов мира), поражая ежегодно десятки миллионов людей, унося десятки тысяч жизней. По данным ВОЗ¹, в 2023 г. зарегистрировано не менее 263 млн случаев малярии, 597 тыс. смертельных исходов, из них не менее 450 тыс. у детей (каждые 1–2 мин

в мире погибает ребенок от малярии, особенно в возрасте от 2 до 5 лет). Подавляющее количество случаев малярии и смертельных исходов регистрируется в Африканском регионе ВОЗ, соответственно, 246 млн и 569 тыс. Тропическая малярия (*P. falciparum*-малярия), как до сих пор называют эту форму малярии в России, составляет ежегодно не менее 90–95% всех случаев заболевания в мире, вторая по значимости, но первая по распространенности в эндемичных регионах мира – это малярия, вызываемая *Pl. vivax* (трехдневная малярия) – 3,5% случаев. Остальные формы малярии, вызываемые *Pl. ovale*, *Pl. malariae* и *Pl. knowlesi*, относительно редко регистрируются (десятичные доли процента каждая форма) в мире [1].

¹ World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response. World Health Organization; 2024. 293 p. Available at: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>.

Тропическая малярия² – наиболее опасная форма заболевания, склонная к развитию различных жизнеугрожающих состояний: церебральная форма, анемия, геморрагический синдром, острая почечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), отек легких и др. [2, 3].

В последнее десятилетие в мире регистрируется значительное увеличение международного туризма и, соответственно, отмечается увеличение количества завозимых в страны выезда инфекционных заболеваний [4–7]. Так, в Великобритании в 2023 г. зарегистрировано 1 983 случая завозной малярии (наибольший показатель за последние 20 лет), у 1 649 (83,2%) пациентов диагностирована тропическая малярия [8]. В США ежегодно регистрируется около 2 000 больных с завозной малярией с летальностью около 0,3% от всех случаев [9, 10].

В РФ в 2023 г. зарегистрировано 135 случаев (0,09 на 100 тыс. населения) малярии в 47 субъектах РФ. Все случаи малярии завезены из стран дальнего зарубежья («завозная» малярия), зарегистрировано 4 летальных случая от тропической малярии среди взрослого населения³. Нетрудно подсчитать, что летальность от малярии в РФ почти в 10 раз выше, чем в США (в США представлены все современные препараты для профилактики и лечения различных форм малярии).

В исследовании, проведенном В.П. Сергиевым и соавт., при анализе 9 смертельных исходов у больных тропической малярией, приехавших в РФ из африканских стран (6 случаев) и Индии (3 случая), выделены основные причины, приведшие к летальному исходу: пренебрежение необходимостью проведения индивидуальной профилактики заболевания (особенно при выезде в регионы повышенного риска заражения малярией); позднее обращение за медицинской помощью; неадекватная оценка данных эпидемиологического анамнеза; ошибки, допущенные в клинической и лабораторной диагностике тропической малярии [11].

Цель работы – описать с учетом анализа данных современной научной медицинской литературы и собственного опыта клинико-лабораторные показатели тяжелого течения тропической малярии у пациентки с тяжелым и осложненным течением заболевания.

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ

Тропическую малярию, как и другие формы малярии, относят к трансмиссивным паразитарным заболеваниям человека (кроме малярии, вызванной *Pl. knowlesi* – зооноз), передающимся комарами рода *Anopheles* [12]. Вакцинопрофилактика малярии в настоящее время еще только разрабатывается [13].

Развитие патологических процессов, основных клинических проявлений у больных тропической малярией,

связано с бесполом циклом развития *P. falciparum* в эритроцитах (эритроцитарная стадия), приводящего в конечном итоге к их гибели и развитию гемолитической (нормоцитарной) анемии [14].

Основные современные патогенетические механизмы в развитии тяжелых и осложненных форм тропической малярии можно представить таким образом:

- скопление (секвестрация) инвазированных эритроцитов, в основном содержащих взрослые трофозоиты (со стадии амевидного трофозоита), шизонты в сосудах внутренних органов, преимущественно головного мозга, почек, печени, кишечника, костного мозга, плаценты, вследствие экспрессии на поверхности эритроцитов рецептора PfEMP1 (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1), имеющего тропность к эндотелию. Циркулирующая паразитемия, определяемая при исследовании «толстой» капли крови, не отражает точного количества паразитов в организме больного тропической малярией, поскольку значительная часть *P. falciparum* секвестрируется в микроциркуляторном русле внутренних органов [15–17];

- формирование т. н. розеток, состоящих из инвазированных и непораженных эритроцитов, которое еще в большей степени усугубляет микроциркуляторные нарушения в прекапиллярном и посткапиллярном русле различных органов [18, 19];

- активация моноклеарно-фагоцитарной системы, CD4+ и CD8+-Т-клеток, с повышенным синтезом α-фактора некроза опухолей, γ-интерферона, интерлейкинов 1, 6 и других цитокинов, играющих важную роль в развитии интоксикационного синдрома, повышении температуры, церебральной формы тропической малярии, тромбоцитопении, а также в повреждении эндотелия сосудов и вызывающих адгезию пораженных и непораженных эритроцитов к эндотелию кровеносных сосудов [20–22];

- развитие гипогликемии, усугубляющей микроциркуляторные и метаболические нарушения (метаболический ацидоз) у больных, особенно у детей и беременных [23];

- в последние годы рассматривается особая роль белков-перфоринов (Perforin-Like Proteins of Apicomplexan Parasites) *P. falciparum* в повреждении сосудов, тканей у больных тропической малярией, а также высокое значение повышения синтеза оксида азота (NO) клетками эндотелия сосудов головного мозга в развитии церебральной формы заболевания [24, 25]. Как следствие, развитие у больных с тяжелым течением тропической малярии выраженного интоксикационного синдрома, метаболического ацидоза, гипоксии тканей, нарушений микроциркуляции с поражением различных органов и систем [14, 26].

В настоящее время установлено, что в регионах мира с высоким риском заражения тропической малярией (возможно, многократные укусы инфицированных комаров) наиболее высокий риск развития тяжелой формы заболевания наблюдается у детей (от 2 до 5 лет), неиммунных (люди, впервые контактирующие с *P. falciparum*), у беременных женщин (II и III триместры), у людей, перенесших спленэктомию, и пациентов с ВИЧ-инфекцией⁴ [15].

² Management of severe malaria: a practical handbook. 3rd ed. World Health Organization; 2012. 83 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548526>.

³ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024. 364 с.

⁴ Management of severe malaria: a practical handbook. 3rd ed. World Health Organization; 2012. 83 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548526>.

Выделяют следующие прогностические неблагоприятные клинические признаки тропической малярии, наряду с выраженным интоксикационным синдромом, в начальном периоде болезни (1-я нед.): развитие неврологической симптоматики (судорожный синдром, нарушение сознания, кома), нарушения психического состояния (галлюцинации, протация, выраженная слабость с невозможностью самостоятельно встать с кровати), клинические признаки геморрагического синдрома (кровотечение, кровоизлияния в сосуды глаз), желтушность кожных покровов, отек легких (острый респираторный дистресс-синдром), отек (пастозность лица), периферические отеки, уменьшение объема выделяемой мочи [27, 28].

Основные лабораторные данные, указывающие на высокий риск развивающейся тяжелой, осложненной формы тропической малярии [14, 15, 26–28]:

- гиперпаразitemия более 250 тыс. (в некоторых регионах мира более 100 тыс.) паразитов в микролитре крови, определение, наряду с юными трофозоидами (стадия «кольца»), взрослых форм, шизонтов, или более 5–10% пораженных эритроцитов от общего количества эритроцитов в микролитре крови;
- лейкоцитоз более $12,0 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения ниже $4,0 \times 10^9/\text{л}$;
- гемоглобин ниже 70 г/л, гематокрит менее 20%;
- глюкоза в крови менее 2,2 ммоль/л;
- значительное увеличение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, повышение (в три и более раза) активности трансаминаз.

В приведенном ниже анализе истории болезни мы сделали акцент на клинико-лабораторных показателях и их оценке в начальном периоде болезни, указывающих на тяжелое, осложненное течение тропической малярии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Анализ истории болезни пациентки М., 56 лет, проживает в Москве.

Пациентка с 21.09.2024 г. по 08.10.2024 г. (17 койко-дней) находилась на лечении в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ» (ИКБ №1) с основным диагнозом «B50.0. Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, с церебральными осложнениями, с развитием острой почечной недостаточности тяжелое течение».

Пациентка с 08.10.2024 г. по 24.10.2024 г. (14 койко-дней) находилась на лечении в нефрологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ» (ГКБ №52) с основным диагнозом «N18.5. Острое почечное повреждение в стадии обратного развития с частичным восстановлением азотвыделительной функции почек на фоне малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, тяжелое течение, реконвалесценция».

Доставлена бригадой скорой медицинской помощи из дома 21.09.2024 г. в 12:50 в ИКБ №1 по экстренным показаниям с жалобами на слабость, повышение температуры тела до 40 °С в день поступления, озноб, головокружение, повышенную потливость, периодическое покашливание, послабление стула однократно, боли в мышцах, суставах

на высоте лихорадки. Из анамнеза известно, что заболела остро 18.09.2024 г., когда отметила повышение температуры тела до 38,5 °С. Самостоятельно принимала нурофен, эффералган: отмечала снижение температуры тела до 36,2 °С. Однако 18.09.2024 г. в ночь температура тела повысилась до 39,4 °С, с 19.09 до 20.09.2024 г. принимала ингавирин. Все дни фебрильная лихорадка сохранялась, прием нурофена, эффералгана снижал температуру тела на 2–3 °С, затем повторный озноб, потливость.

Аллергоанамнез – без особенностей. Наличие хронических заболеваний и постоянный прием каких-либо лекарственных препаратов отрицает. В 1973 г. перенесла оперативное лечение чашечно-лоханочной системы слева по поводу двустороннего гидронефроза.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что больная находилась на территории Танзании (о-в Занзибар) с 23.03.2024 г. по 11.09.2024 г. (постоянно проживала в течение почти 6 мес.). Профилактику малярии не проводила. Ранее малярией не болела. Укусов насекомых не отмечала.

Необходимо отметить, что пациентка заболела на 7-й день после возвращения из эндемичного региона. Инкубационный период при тропической малярии составляет 7–14 дней [23]. У пациентки не наблюдалось правильное чередование приступов малярии (озноб, жар, пот) с последующей апирексией, что характерно для клинического течения этой формы малярии после возвращения из региона с высоким риском заражения. Температура была постоянно фебрильной (наряду с другими проявлениями интоксикационного синдрома) с момента заболевания.

Появление жидкого стула в начале развития болезни характерно для этой формы малярии и связано с микроциркулярными нарушениями стенки кишечника [14].

Укусы комаров рода *Anopheles* люди часто просто не замечают, т. к. эти комары нападают в вечернее или ночное время. В 2024 г. африканская страна Танзания (Занзибар), по мнению экспертов в области туризма, стала самым популярным экзотическим направлением для отдыха у россиян⁵. На Занзибаре в 2023 г. было официально зарегистрировано 5 764 случая тропической малярии⁶.

Состояние пациентки при поступлении (4-й день болезни) и осмотре в приемном отделении (12:50–13:20) ИКБ №1 было расценено как тяжелое, в сознании, температура тела 39,1 °С. Кожные покровы бледные, склеры субиктеричные, сыпи нет. Язык сухой, обложен белым налетом. Зев не гиперемирован. Доступные пальпации периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание ослабленное, хрипов нет. Живот мягкий при пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень – по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Диурез на момент поступления адекватный, моча светлая. Менингеальных знаков и очаговой неврологической симптоматики на момент осмотра не выявлено. Геморрагический синдром не выражен.

⁵ Названы самые популярные у россиян экзотические направления для отдыха. NEWS.RU. 2024. Режим доступа: [⁶ World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response. World Health Organization; 2024. 293 p. Available at: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>.](https://news.ru/society/nazvany-samyepopulyarnye-u-rossiyan-ekzoticheskie-napravleniya-dlya-otdyha, свободный. Зарл. с экрана.</p>
</div>
<div data-bbox=)

Объективные данные: артериальное давление (АД) 80 на 60 мм рт. ст., ЧСС 98/мин; пульс 98/мин; SPO2 98%, рост 162 см, вес 55 кг.

Результаты клинического анализа крови: лейкоциты – $2,49 \times 10^9/\text{л}$ (N: $4-9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты – $21 \times 10^9/\text{л}$ (N: $150-400 \times 10^9/\text{л}$), остальные показатели были в пределах нормы, гемоглобин (Hb) – 132 г/л, (N: 117–161 г/л), эритроциты – $4,11 \times 10^{12}/\text{л}$ (N: $3,8-5,3 \times 10^{12}/\text{л}$).

Результаты биохимического анализа крови: С-реактивный белок (СРБ) – 163 мг/л (N: 0–5 мг/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 37 МЕ/л (N: 0–31 МЕ/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 102,0 МЕ/л (N: 0–31 МЕ/л), мочевины – 10 ммоль/л (N: 2,6–7,2 ммоль/л), креатинин – 119 мкмоль/л (N: 58–96 мкмоль/л).

Коагулограмма: протромбиновый индекс – 74% (N: 60–140%); фибриноген – 1,54 г/л (N: 2,38–4,98 г/л); международное нормализованное отношение (МНО) – 1,34 (N: 0,8–1,2). D-димер – 140,378 нг/мл (N: 0–500 нг/мл), группа крови по АВ0 – В(III), Rh (+).

На компьютерной томографии органов грудной клетки признаки свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не определяются.

Диагноз при поступлении «Лихорадка неуточненная (МКБ-10: R50.9)». Тяжесть состояния обусловлена выраженными симптомами интоксикации, тромбоцитопенией, гипотензией. Назначена эмпирическая антибактериальная (цефоперазон + сульбактам 2,0 г два раза в день внутривенно), патогенетическая, дезинтоксикационная терапия.

У пациентки типичные для начального течения (4-й день болезни) тропической малярии данные клинического осмотра, которые могут наблюдаться при многих инфекционных заболеваниях, и заподозрить развитие малярии можно только с учетом данных эпидемиологического анамнеза. Увеличение печени и селезенки при тропической малярии при неосложненном течении происходит не ранее 7–10 дней болезни (в последующем с 5-го дня болезни у пациентки наблюдалось увеличение печени, а с 7-го дня болезни – увеличение селезенки), анемия развивается (при отсутствии специфической этиотропной терапии) к концу первой – на второй неделе болезни, при тяжелом течении – возможно и раньше [14].

В то же время необходимо обратить внимание на лейкопению, тромбоцитопению, увеличение (незначительное)

уровней мочевины, креатинина, АСТ, снижение уровня фибриногена, высокий уровень D-димера, увеличение МНО (важные лабораторные критерии тяжелого течения тропической малярии в начальном периоде болезни). У пациентки нельзя исключить начальные проявления коагулопатии потребления, несмотря на отсутствие клинических проявлений геморрагического синдрома [26–28].

В последние годы установлена генетически детерминированная связь риска тяжелого течения тропической малярии у людей с В(III) группой крови, в то же время у людей с О(I) группой крови риск значительно меньше [14].

При поступлении у пациентки взят «тонкий» мазок и «толстая» капля крови на малярию, что обязательно в данном случае при наличии выраженного интоксикационного синдрома (инфекционный процесс), данных эпиданамнеза.

При исследовании крови («тонкий» мазок и «толстая» капля) на возбудителей малярии (21.09.2024 г., 14:35) идентифицирован *Pl. falciparum* на разных стадиях развития в эритроцитах: юные трофозоиты («кольца»), взрослые трофозоиты («камебовидные») и шизонты (делящиеся формы). Уровень паразитемии составил 373 500 в 1 мкл крови (рис. 1, 2).

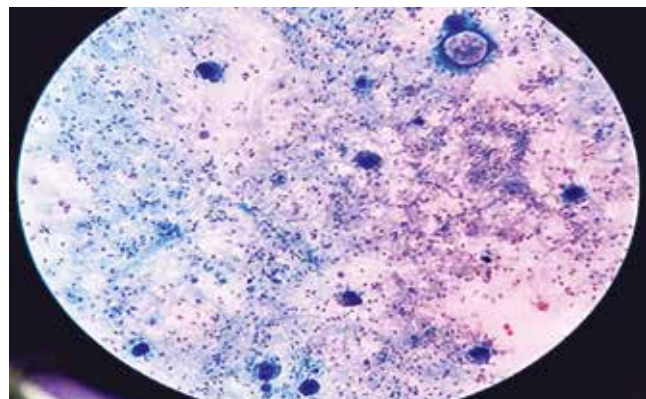
Выставлен диагноз «Малярия, вызванная *P. falciparum*, тяжелое течение (B50.8. Другие виды тяжелой и осложненной малярии, вызванной *P. falciparum*)». Сразу был назначен мефлохин (менее чем через 3 ч с момента поступления!) в дозировке 0,5–0,5–0,25 г перорально в течение 4 ч.

На рис. 1, 2 представлены результаты исследования препаратов крови («толстая» капля и «тонкий» мазок) у пациентки М. 56 лет, взятые при поступлении в ИКБ №1. Окраска препаратов проведена рабочим раствором красителя Романовского – Гимзы, увеличение $\times 1000$ с применением масляной иммерсии методом световой микроскопии [29].

В «толстой» капле крови при подсчете обнаружено 15 000 паразитов на 100 лейкоцитов. На $2,49 \times 10^9/\text{л}$ (количество лейкоцитов в микролитре крови) паразитемия составила 373 500 в 1 мкл крови («звездное небо»). В препарате определяются мелкие, с разорванной цитоплазмой и характерными формами «комета», «восклицательный знак», «подковообразные» с двумя глыбками хроматина паразитарные клетки на стадии юных трофозоитов (кольцо) *P. falciparum*. Встречаются единичные

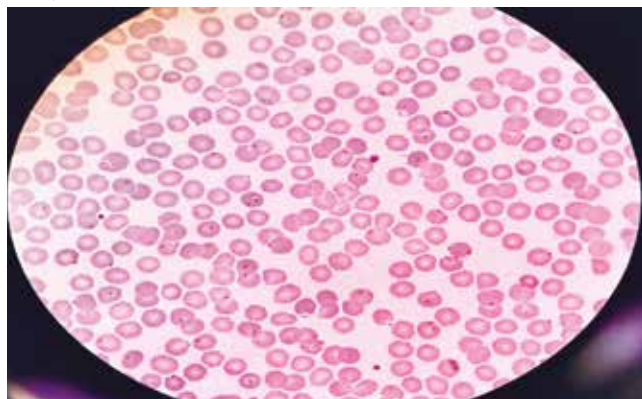
● **Рисунок 1.** «Толстая» капля крови у пациентки М. 56 лет

● **Figure 1.** The thick blood film of patient M., 56 years old



● **Рисунок 2.** «Тонкий мазок» крови у пациентки М. 56 лет

● **Figure 2.** The thin blood film of patient M., 56 years old



развивающиеся (амебовидные) и зрелые трофозоиты (шизонты), что указывает на высокий риск развития тяжелой (осложненной) малярии.

На рис. 2 представлены юные трофозоиты (кольца), характерные для *P. falciparum*, которые занимают 1/7–1/8 части диаметра эритроцита с тонким ободком цитоплазмы, которая сужается по направлению к ядру паразитарной клетки. Ядра трофозоитов небольших размеров. В эритроцитах юные трофозоиты располагаются в разных участках, иногда на самом краю эритроцита. В этом случае они могут расплываться по краю эритроцита в обе стороны и представляют собой тонкие полоски цитоплазмы. У некоторой части юных трофозоитов ядро бывает раздвоенно. При тропической малярии характерны случаи множественной инвазии (редко наблюдается при других формах малярии), когда в одном эритроците находятся два, три и даже больше юных трофозоитов (кольца) *P. falciparum*, что характеризует высокий уровень паразитемии («звездное небо»). На основании изучения «тонкого мазка крови» идентифицированы *P. falciparum*.

Необходимо прокомментировать, что в современных условиях в мире золотым стандартом лабораторной диагностики малярии остается исследование «тонкого» мазка (идентификация вида возбудителя на основании характерного расположения малярийного паразита в окрашенном эритроците) и «толстой» капли (определение возбудителя, оценка количества клеток возбудителя в микролитре крови) [14, 27, 29]. Разработанные методы лабораторной диагностики, основанные на определении в крови специфических ферментов возбудителей малярии, молекулярно-генетические, серологические методы не позволяют идентифицировать в крови живых возбудителей малярии, что важно в оценке тяжести течения болезни, особенно тропической малярии, эффективности проводимой этиотропной терапии [30, 31]. Уровень паразитемии у пациентки составил 9% (373 500 паразитов на $4,11 \times 10^6$ /мкл эритроцитов) от общего количества эритроцитов в микролитре крови, что является лабораторным прогностическим признаком, указывающим на тяжелое течение заболевания и высокий риск неблагоприятного исхода заболевания. Пациентке был назначен мефлохин (1 таблетка содержит мефлохина гидрохлорид 274,09 мг в пересчете на основание – 250,00 мг, ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА), который является единственно доступным в РФ таблетированным препаратом для лечения тропической малярии (при весе менее 60 кг – 2,5 г на курс лечения мефлохином). Препараты для парентеральной терапии малярии в РФ официально не зарегистрированы.

На следующий день (22.09.2024 г., 5-й день болезни) при осмотре состояние тяжелое с тенденцией к ухудшению, сохраняется фебрильная температура, в сознании, сильная слабость, упадок психической активности, с трудом приподнимается, заторможена, на вопросы отвечает не сразу, ориентирована в месте и пространстве. Жалобы на головную боль, головокружение, сухой кашель, снижение остроты зрения («туман» перед глазами), отсутствие аппетита. Сон был прерывистый, ночью отмечала периодические галлюцинации (появление нереальных

образов людей в боксе около кровати). Судороги не зарегистрировали. Менингеального синдрома и очаговой неврологической симптоматики на момент осмотра не выявлено.

Указанные выше жалобы (головная боль, головокружение, упадок психической активности, снижение остроты зрения, протастия, нарушение сна, галлюцинации) пациентки являются характерными начальными клиническими проявлениями развития у пациентки церебральной формы тропической малярии на фоне полиорганной патологии, высокого уровня паразитемии [32]. Клинические показания (наличие менингеального, судорожного синдрома, очаговая симптоматика не зарегистрированы) для проведения неотложной диагностической люмбальной пункции отсутствовали. При осмотре офтальмолога (23.09.2024 г.) у пациентки выявляется полнокровие сосудов глазного дна (ретинопатия), подтверждающее сосудистые нарушения головного мозга [33]. Даже выраженные изменения сосудов глазного дна (отек диска зрительного нерва, кровоизлияние) у больных с церебральной формой при адекватной терапии восстанавливаются в течение 2–4 нед. Необходимо подчеркнуть, что консультация офтальмолога при тяжелом течении тропической малярии позволяет своевременно диагностировать нарушения микроциркуляции головного мозга [34]. Проведенная пациентке 23.09.2024 г. компьютерная томография головного мозга достоверных КТ-признаков острого нарушения мозгового кровообращения не выявила.

При осмотре: склеры, кожные покровы – желтушны. В легких дыхание ослаблено, хрипов нет, ЧД – 20 в мин. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются. АД 90 на 55 мм рт. ст., пульс 101/мин; SPO₂ – 96%. Живот умеренно вздут, мягкий при пальпации, безболезненный. Пальпаторно печень увеличена на 1–2 см ниже края реберной дуги, селезенка не увеличена. Пациентка отмечает уменьшение объема выделяемой мочи, моча цвета пива. Стула не было. Геморрагический синдром не выражен.

От 22.09.2024 г.: Hb – 95 г/л, эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 26,9%, лейкоциты – $9,96 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 71×10^9 /л. Биохимический анализ крови от 22.09.2024 г.: общий билирубин – 274,4 мкмоль/л, билирубин прямой – 69 мкмоль/л, билирубин прямой – 205,4 мкмоль/л, АЛТ – 39 МЕ/л, АСТ – 116 МЕ/л, мочевины – 24,6 ммоль/л, креатинин – 326 мкмоль/л, общий белок – 52,1 г/л (N: 66–83 г/л), альбумин – 29,4 г/л (N: 33–50 г/л), С-реактивный белок (СРБ) – 153 мг/л (N: 0–5 мг/л), прокальцитонин > 100 нг/мл (N: 0–0,5 нг/мл).

Общий анализ мочи от 22.09.2024 г.: цвет – соломенно-желтый, прозрачность – слегка мутная, белок полуколичественно – 0,15 г/л (N: 0–0,1 г/л), глюкоза полуколичественно – 2,9 ммоль/л, эритроциты – 50 в п/зр.

При исследовании «толстой» капли крови от 22.09.2024 г. уровень паразитемии вырос и составил 1,428 000 (через 23 ч после приема мефлохина) в 1 мкл крови, также на разных стадиях развития определялись трофозоиты.

Учитывая значительное нарастание уровня паразитемии, отсутствие эффекта от мефлохина, было принято решение продолжить противомаларийную терапию по

жизненным показаниям препаратом Коартем (артемизинин 80 мг + люмефантрин 480 мг) по схеме согласно официальной инструкции (по одной таблетке два раза в день в течение 3 дней). Пациентка также была проконсультирована в отделении врачами реаниматологом и трансфузиологом: принято решение о переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Проведена коррекция антибактериальной терапии, назначено парентеральное введение меропенема (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1,0 г) 3000 мг и линезолида (раствор для инфузий 2 мг/мл, 300 мл) 1200 мг/сут.

Обычно при назначении эффективной противомалярийной терапии через 24–48 ч отмечается снижение уровня паразитемии минимум на 25%, в данном случае при использовании мефлохина уровень паразитемии даже вырос почти в 4 раза (373 500 и 1,428 000 паразитов соответственно в микролитре крови). При использовании мефлохина в первые часы после назначения препарата возможно некоторое увеличение определяемых паразитов в крови вследствие возможного воздействия препарата на блокировку рецептора PfEMP1 с эндотелием сосудов и выходом инвазированных эритроцитов в кровотоки [35]. Учитывая критический уровень паразитемии, ухудшение общего состояния пациентки, возможную лекарственную устойчивость *P. falciparum* к мефлохину, было принято адекватное решение о назначении препарата Коартем. В мировой практике используется комбинация мефлохина и Коартема для терапии устойчивых штаммов *P. falciparum* при тяжелом, осложненном течении тропической малярии [2, 17]. После назначения Коартема уже через 24 ч уровень паразитемии снизился почти в 50 раз (1,428 000 и 30 020 паразитов в микролитре крови). Мировая практика показывает, что при тяжелом течении тропической малярии необходимо назначение антибактериальной терапии (чаще рекомендуются цефалоспорины III поколения – Цефтриаксон) [14]. В данном случае у пациентки наблюдалось тяжелое осложненное (сепсис?) течение заболевания, что потребовало адекватной коррекции антибактериальной терапии. В настоящее время установлено, что развитие бактериемии, сепсиса у больных тропической малярией возможно в результате транслокации микроорганизмов в кровь из кишечника [15]. У пациентки уже на 5-е сут. болезни (22.10.2024 г.) наблюдались характерные лабораторные признаки развития острой почечной (высокие уровни креатинина и мочевины в крови), печеночной недостаточности (снижение уровня альбумина и др.), септикемии (прокальцитонин > 100 нг/мл, СРБ – 153 мг/л), нормоцитарной гемолитической анемии [2, 17, 19, 20, 26].

За время пребывания в ОРИТ ИКБ №1 (22.09–06.10.2024 г.) у пациентки, наряду с основным диагнозом, диагностировались: острая почечная недостаточность, сепсис, печеночно-клеточная недостаточность со снижением белково-синтетической функции, острая тяжелая нормоцитарная анемия, двусторонняя полисегментарная пневмония с плевральным выпотом, носовое кровотечение.

Тяжелые церебральные осложнения (малярийная кома) в последующем у пациентки не развились в результате проводимой эффективной противомаларийной и адекватной интенсивной патогенетической терапии. В условиях ОРИТ неоднократно (в соответствии с показаниями) проводились процедуры гемодиализа, гемодиализа, плазмообмена, гемотрансфузии лейкоцедурированной эритроцитарной взвеси, альбумина, концентрата тромбоцитов, свежезамороженной плазмы.

На фоне проводимой интенсивной терапии (15 дней в ОРИТ) была достигнута положительная динамика в виде регресса интоксикационного синдрома, по лабораторным данным отмечалось стойкое отсутствие паразитемии (таблица), нормализация биохимических показателей функциональных печеночных проб, рентгенологический и клинический регресс воспалительного процесса в легких, отсутствие плеврального выпота. Пациентка 06.11.2024 г. переведена из ОРИТ в лечебное отделение, состояние оставалось тяжелым.

У пациентки сохранялись высокие показатели уровня креатинина крови – 566 мкмоль/л и мочевины – 10,6 ммоль/л, наблюдалась пастозность лица, верхних и нижних конечностей, и 08.10.2024 г. пациентка для дальнейшего лечения почечной патологии переведена в нефрологическое отделение ГКБ №52, где на фоне проводимой комплексной терапии, в т. ч. процедуры интермиттирующего низкопоточного гемодиализа, плазмообмена, отмечалась стойкая положительная динамика и достигнут значимый клинический результат в виде снижения показателей азотемии (креатинин – 197,46 мкмоль/л, мочевина – 12,6 ммоль/л, калий – 4,5 мкмоль/л, рСКФ – 26 мл/мин/1,73 м²); Hb – 85 г/л; Э – $2,84 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 419×10^9 /л; билирубин (общий) 28,50 мкмоль/л; альбумин 40,80 г/л; железо – 11,00 ммоль/л. Суточный диурез около 2 100 мл, дизурии нет, периферических отеков нет. Достигнут запланированный клинический результат на стационарном этапе. Пациентка 24.10.2024 г. выписывается из нефрологического отделения в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап с рекомендацией наблюдения нефролога и инфекциониста, витальных показаний к заместительной почечной терапии нет.

● **Таблица.** Уровень паразитемии (в микролитре при исследовании «толстой» капли крови) за время пребывания в Инфекционной клинической больнице №1*

● **Table.** Levels of parasitemia (in microliters, the thick blood film examination) during her stay at Clinical Infectious Disease Hospital No. 1*

Дата	21.09	22.09	23.09	24.09	25.09	26.09	27.09	28.09	29.09
Показатели	373 500	1,428 000	30 020	820	313	197	76	80	43

* С 30.09 до перевода в ГКБ №52 паразиты в препарате «толстой» капли крови отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, благодаря слаженной высокопрофессиональной совместной работе инфекционистов, реаниматологов, трансфузиологов, нефрологов и привлечению специалистов другого профиля, удалось добиться благоприятного исхода, и пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. Нужно подчеркнуть, что только командный подход в лечении и обследовании больных с тяжелым течением тропической малярии позволяет добиться положительного результата.

Немаловажным для достижения успеха в лечении таких сложных пациентов является оснащение стационаров современным лабораторным и инструментальным оборудованием, необходимым для оказания специализированной, высококвалифицированной медицинской помощи больным с тяжелым течением тропической малярии, что полностью было представлено в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ и продолжено в ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» ДЗМ.

Представленный клинический пример полноценно отражает современные клинко-лабораторные критерии тяжелого, осложненного течения тропической малярии, демонстрирует быстрое развитие серьезных осложнений в результате позднего поступления в стационар и, как

следствие, несвоевременного назначения эффективной этиотропной терапии. Данный клинический случай тяжелого, осложненного течения тропической малярии заставляет обратить пристальное внимание на необходимость организации и проведения консультаций перед поездкой в эндемичные регионы мира с рекомендацией соответствующей химиопрофилактики малярии.

На базе ИКБ №1 создан Московский центр хронических инфекционных заболеваний, клещевых инфекций, медицины путешествий и вакцинопрофилактики, где проводятся консультации перед поездкой, диагностика и лечение завозных инфекционных заболеваний. Необходимо создание резерва эффективных противомаларийных препаратов в крупных специализированных медицинских центрах РФ.

По нашему мнению, приведенный клинический пример тяжелого течения тропической малярии представляет практический интерес не только для врачей-инфекционистов, но и для терапевтов, семейных врачей, нефрологов, неврологов, офтальмологов, гематологов, трансфузиологов, гастроэнтерологов (гепатологов), реаниматологов, пульмонологов, врачей лучевой диагностики.

Поступила / Received 15.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2025

Принята в печать / Accepted 07.04.2025

Список литературы / References

- Walker IS, Rogerson SJ. Pathogenicity and virulence of malaria: Sticky problems and tricky solutions. *Virulence*. 2023;14(1):2150456. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150456>.
- Plewes K, Turner GDH, Dondorp AM. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of coma and acute kidney injury complicating falciparum malaria. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(1):69–77. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000419>.
- Song X, Wei W, Cheng W, Zhu H, Wang W, Dong H, Li J. Cerebral malaria induced by *Plasmodium falciparum*: clinical features, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:939532. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.939532>.
- Wang Z, Schwartz K, Barnett ED. Protection of Travelers. Chapter 8. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW (eds.). *Principles and Practice of pediatric infectious disease*. Sixth ed. Elsevier, Inc. Philadelphia, PA; 2023, pp. 81–86. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00008-6>.
- Zvereva NN, Saifullin MA, Sayfullin RF, Erovinchenkov AA, Bazarova MV, Pshenichnaya NY. Epidemiological and etiological features of travel-related febrile illnesses in hospitalized Russian children and adults: A single-centre, retrospective analysis in Moscow. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101447. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.07.003>.
- Еровиченков АА, Зверева НН, Сайфуллин МА, Околот НВ. Профилактика завозных инфекционных заболеваний у путешественников. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018;17(5):89–95. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-89-95>.
- Еровиченков АА, Зверева НН, Сайфуллин МА, Околот НВ. Prevention of Imported Infectious Diseases in Travelers. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2018;17(5):89–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-89-95>.
- Lalloo DG, Magill AJ. 14 – Malaria: Epidemiology and Risk to the Traveler. In: Keystone JS, Kozarsky PhE, Connor BA, Nothdurft HD, Mendelson M, Leder K (eds.). *Travel Medicine*. Fourth ed. Elsevier; 2019, pp. 137–144. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54696-6.00014-8>.
- Chiodini PL, Patel D, Goodyer L, Frise C, Mabayoje D, Aggarwal D. *Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2024*. London: UK Health Security Agency; 2024. 183 p. Available at: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/67596f7851df3604e0a292c0/guidelines-for-malaria-prevention-in-travellers-from-the-UK-2024.pdf>.
- Mace KE, Lucchi NW, Tan KR. Malaria Surveillance – United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2022;71(8):1–35. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7108a1>.
- Daily JP, Minuti A, Khan N. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Malaria in the US: A Review. *JAMA*. 2022;328(5):460–471. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.12366>.
- Сергиев ВП, Баранова АМ, Кожевникова ГМ, Токмалаев АК, Чернышев ДВ, Ченцов ВБ, Куасси ДМ. Проблемы клинической диагностики и лечения P. falciparum-малярии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2018;90(11):4–8. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890114-8>.
- Sergiev VP, Baranova AM, Kozhevnikova GM, Tokmalayev AK, Chernyshov DV, Chentsov VB, Kouassi DM. Problems of clinical diagnosis and treatment of P. falciparum malaria in Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(11):4–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/terarkh201890114-8>.
- Savi MK. An Overview of Malaria Transmission Mechanisms, Control, and Modeling. *Med Sci*. 2022;11(1):3. <https://doi.org/10.3390/medsci11010003>.
- Duffy PE, Gorres JP, Healy SA, Fried M. Malaria vaccines: a new era of prevention and control. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(12):756–772. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01065-7>.
- Nicholas JW. 49 – Malaria. In: Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ, Garcia PJ (eds.). *Manson's Tropical Diseases*. 24th ed. Elsevier; 2024, pp. 569–617. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7959-7.00049-X>.
- Poesoprodjo JR, Douglas NM, Ansong D, Kho S, Anstey NM. Malaria. *Lancet*. 2023;402(10419):2328–2345. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01249-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01249-7).
- Chaudhary A, Kataria P, Surela N, Das J. Pathophysiology of Cerebral Malaria: Implications of MSCs as A Regenerative Medicinal Tool. *Bioengineering*. 2022;9(6):263. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9060263>.
- Moxon CA, Gibbins MP, McGuinness D, Milner DA Jr, Marti M. New Insights into Malaria Pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:315–343. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032640>.
- Wiser MF. Knobs, Adhesion, and Severe Falciparum Malaria. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8(7):353. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8070353>.
- Milner DA. Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;2(8):1a025569. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025569>.
- Sharma I, Kataria P, Das J. Cerebral malaria pathogenesis: Dissecting the role of CD4+ and CD8+ T-cells as major effectors in disease pathology. *Int Rev Immunol*. 2024;43(5):309–325. <https://doi.org/10.1080/08830185.2024.23365>.
- White NJ. Severe malaria. *Malar J*. 2022;21(1):284. <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04301-8>.
- Krishna P, Chalamalasetty MK. Thrombocytopenia in malaria and its diagnostic significance: A prospective study. *J Clin Sci Res*. 2023;12(Suppl. 1):S1–S4. https://doi.org/10.4103/jcsr.jcsr_9_23.
- Ashley EA, Phyo AP, Woodrow CJ. Malaria. *Lancet*. 2018;391(1030):1608–1621. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30324-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30324-6).
- Sassmannshausen J, Pradel G, Bennink S. Perforin-Like Proteins of Apicomplex Parasites. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:578883. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.578883>.
- Djokic V, Rocha SC, Parveen N. Lessons Learned for Pathogenesis, Immunology, and Disease of Erythrocytic Parasites: *Plasmodium* and *Babesia*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:685239. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.685239>.
- Hegde A. Malaria in the Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(Suppl. 2):S127–S129. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23871>.
- Fairhurst RM, Welles TE. Malaria (Plasmodium Species). Chapter 274. In: Bennett JE, Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier Limited; 2020, pp. 3299–3320.

28. Akafity G, Kumi N, Ashong J. Diagnosis and management of malaria in the intensive care unit. *J Intensive Med.* 2023;4(1):3–15. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.09.002>.
29. Сергиев ВП, Рабинович СА, Морозов ЕН, Максаковская ЕВ, Лебедева МН, Кукина ИВ и др. *Лабораторная диагностика малярии и babesiozov: методические указания.* М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора; 2015. 43 с. Режим доступа: http://labclub.pro/f/laboratornaya_dignostika_malyarii_i_babeziozov.pdf.
30. Cunningham J, Jones S, Gatton ML, Barnwell JW, Cheng Q, Chiodini PL et al. A review of the WHO malaria rapid diagnostic test product testing programme (2008–2018): performance, procurement and policy. *Malar J.* 2019;18(1):387. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3028-z>.
31. Jejaw Zeleke A, Hailu A, Bayih AG, Kefale M, Amare AT, Tegegne Y, Aemero M. Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 and 3 genes deletion in global settings (2010–2021): a systematic review and meta-analysis. *Malar J.* 2022;21(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04051-7>.
32. Trivedi S, Chakravarty A. Neurological Complications of Malaria. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(8):499–513. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01214-6>.
33. Beare NA, Lewallen S, Taylor TE, Molyneux ME. Redefining cerebral malaria by including malaria retinopathy. *Future Microbiol.* 2011;6(3):349–355. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.3>.
34. Beare NAV. Cerebral malaria-using the retina to study the brain. *Eye.* 2023;37(12):2379–2384. <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02432-z>.
35. Lee WC, Russell B, Lau YL, Nosten F, Rénia L. Rosetting Responses of Plasmodium-infected Erythrocytes to Antimalarials. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106(6):1670–1674. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-1229>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Еровиченков, И.Н. Тюрин
 Концепция и дизайн исследования – Н.А. Антипьят, А.А. Ишмухаметов
 Написание текста – А.А. Еровиченков, Д.Д. Арутюнова, Л.В. Кудрявцева
 Сбор и обработка материала – Е.А. Ляпейкова, Н.Ф. Фролова, М.А. Ильина, Н.Н. Зверева
 Обзор литературы – Д.Д. Арутюнова, С.К. Пылаева, Е.В. Кардонова
 Анализ материала – Г.В. Гопаца, Н.Ю. Пшеничная, А.А. Сохликов
 Редактирование – Н.Ю. Пшеничная, С.К. Пылаева, Е.В. Кардонова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Тюрин, А.А. Ишмухаметов

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander A. Erovichenkov, Igor N. Tyurin
 Study concept and design – Natalya A. Antipyat, Aydar A. Ishmukhametov
 Text development – Alexander A. Erovichenkov, Daria D. Arutyunova, Larisa V. Kudryavtseva
 Collection and processing of material – Ekaterina A. Liapikova, Nadiya F. Frolova, Maria A. Ilina, Nadezda N. Zvereva
 Literature review – Daria D. Arutyunova, Sofia K. Pylaeva, Elena V. Kardanova
 Material analysis – Galina V. Gopatsa, Natalia Yu. Pshenichnaya, Aleksey A. Sokhlikov
 Editing – Natalia Yu. Pshenichnaya, Sofia K. Pylaeva, Elena V. Kardanova
 Approval of the final version of the article – Igor N. Tyurin, Aydar A. Ishmukhametov

Информация об авторах:

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, поселок Института полиомиелита, вл. 8, корп. 1; профессор кафедры инфекционных болезней, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>; alexerov1@mail.ru

Арутюнова Дарья Дмитриевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 117218, Россия, Москва, поселок Института полиомиелита, вл. 8, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0058-7748>; Dashulka_555@mail.ru

Пшеничная Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заместитель директора по клинко-аналитической работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>; pshenichnaya@cmd.su

Гопаца Галина Витальевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; заведующая отделением, Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8703-7671>; GopatsaG@mail.ru

Сохликов Алексей Александрович, руководитель Центра анестезиологии и реанимации, Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, стр. 2; sohlikovalexej@gmail.com

Ляпейкова Екатерина Александровна, заведующая отделением, Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, стр. 2; Poleama@yandex.ru

Пылаева София Константиновна, младший научный сотрудник клинического отдела, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 117218, Россия, Москва, поселок Института полиомиелита, вл. 8, корп. 1; заведующая учебной лабораторией кафедры инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>; pylaeva@gmail.com

Фролова Надия Филатовна, к.м.н., заместитель главного врача по нефрологической помощи, руководитель межклубного центра нефрологии, Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3; доцент кафедры нефрологии, Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н.А. Семашко Российского университета медицины; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, д. 1а, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>; gkb52@zdrav.mos.ru

Кудрявцева Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая клинко-диагностической лабораторией, Московский научно-практический центр лабораторных исследований; 115580, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7516-9490>; drkudriavtsevalv@yandex.ru

Ильина Мария Аркадьевна, и.о. заместителя главного врача по амбулаторно-поликлинической работе, заведующая Московским центром хронических инфекционных заболеваний, клещевых инфекций, медицины путешествий и вакцинопрофилактики, Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, стр. 2; ассистент кафедры инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4227-5363>; ilina_mar@list.ru

Кардонова Елена Викторовна, к.м.н., заведующая организационно-методическим отделом по инфекционным болезням, Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, стр. 2; доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2280-1258>; kardonovaev@zdrav.mos.ru

Зверева Надежда Николаевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>; zvereva_nadezhda@mail.ru

Антипьят Наталья Александровна, заместитель главного врача по медицинской части, Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>; natadoc70@bk.ru

Тюрин Игорь Николаевич, д.м.н., главный врач, Инфекционная клиническая больница №1; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, стр. 2; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>; tyurin.dti@yandex.ru

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 117218, Россия, Москва, поселок Института полиомиелита, вл. 8, корп. 1; заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>; sue_polio@chumakovs.ru

Information about the authors:

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); 8, Bldg. 1, Settlement of the Institute of Poliomyelitis, Moscow, 117218, Russia; Professor of the Department of Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>; alexerov1@mail.ru

Daria D. Arutyunova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 8, Bldg. 1, Settlement of the Institute of Poliomyelitis, Moscow, 117218, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0058-7748>; Dashulka_555@mail.ru

Natalia Yu. Pshenichnaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Deputy Director for Clinical and Analytical Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>; pshenichnaya@cmd.su

Galina V. Gopatsa, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor in the Division of Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Head of Department, Infectious Disease Clinical Hospital No. 1; 63, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8703-7671>; GopatsaG@mail.ru

Aleksey A. Sokhlikov, Head of the Center for Anesthesiology and Resuscitation, Infectious Disease Clinical Hospital No. 1; 63, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; sohlikovalexey@gmail.com

Ekaterina A. Liapeikova, Head of Department, Infectious Disease Clinical Hospital No. 1; 63, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Poleama@yandex.ru

Sofia K. Pylaeva, Junior Researcher, Clinical Department, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 8, Bldg. 1, Settlement of the Institute of Poliomyelitis, Moscow, 117218, Russia; Head of the Training Laboratory of the Department of Infectious Diseases in Children, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>; pylaevava@gmail.com

Nadiya F. Frolova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Nephrological Care, Head of the Interdistrict Nephrology Center, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pexotnaya St., Moscow, 123182, Russia; Associate Professor of the Department of Nephrology, Semashko Research and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine; 1AC.4, Kuskovskaya St. Moscow, 111398, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>; gkb52@zdrav.mos.ru

Larisa V. Kudryavtseva, Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, State Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research; 49, Bldg. 1, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7516-9490>; drkudriavtsevalv@yandex.ru

Maria A. Ilina, Acting Deputy Chief Physician for Outpatient and Polyclinic Work, Head of Moscow Center for Chronic Infectious Diseases, Tick-Borne Infections, Travel Medicine and Preventive Vaccination, Infectious Disease Clinical Hospital No. 1; 63, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Assistant of the Department of Infectious Diseases in Children, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4227-5363>; ilina_mar@list.ru

Elena V. Kardanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Organizational and Methodological Department for Infectious Diseases, Infectious Disease Clinical Hospital No. 1; 63, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2280-1258>; kardonovaev@zdrav.mos.ru

Nadezda N. Zvereva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>; zvereva_nadezhda@mail.ru

Natalya A. Antipyat, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Infectious Disease Clinical Hospital No. 1; 63, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>; natadoc70@bk.ru

Igor N. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Infectious Disease Clinical Hospital No. 1; 63, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>; tyurin.dti@yandex.ru

Aydar A. Ishmukhametov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director General, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 8, Bldg. 1, Settlement of the Institute of Poliomyelitis, Moscow, 117218, Russia; Head of the Department of Organization and Technology of Immunobiological Preparations Production, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>; sue_polio@chumakovs.ru