

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ
ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Сахарный диабет и коморбидное ожирение
Эндометриальная дисфункция у женщин
с ожирением
Атипичные антипсихотики и сахарный диабет
Нарушения углеводного обмена у пациентов
с боевыми травмами
Диабетическая ретинопатия: аспекты патогенеза,
диагностики и лечения

Также в номере:
О физиологии и патологии щитовидной
железы
Очаговые образования в легочной ткани:
тактика врача
Коревая инфекция на современном этапе
Метаболомное профилирование пациентов
с ревматоидным артритом

№4 ТОМ 5
2024



портал
CON-MED.RU





IX Всероссийская конференция с международным участием

«РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН И МУЖЧИН»

26–27 октября 2024 года

Место проведения:

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России
(г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11,
корпус 3)

Программа Конференции базируется на междисциплинарном подходе к обсуждению ключевых направлений репродуктивной эндокринологии, эндокринной гинекологии и андрологии.

Темы Конференции представляют интерес, как для эндокринологов, детских эндокринологов, акушеров-гинекологов и андрологов, терапевтов, врачей общей практики (семейная медицина), неонатологов, педиатров, урологов, хирургов, врачей функциональной диагностики, специалистов-генетиков, а также организаторов здравоохранения.

Формы организации работы Конференции:
пленарные лекции, симпозиумы, круглые столы и научно-практические школы для врачей, семинары с демонстрацией новейших информационных технологий.

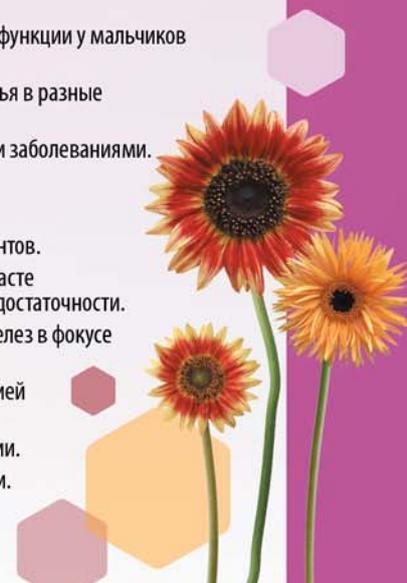
Работу Конференции сопровождает выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих лекарственные средства, изделия медицинского назначения, медицинскую литературу и периодические специализированные издания.

**Приглашаем всех заинтересованных
лиц принять участие в работе
Конференции!**

**Полная информация на сайте:
www.rae-org.ru**

Основные темы:

1. Непрерывное профессиональное медицинское образование. Аккредитация специалистов.
2. Управление качеством организацией персонализированной медицинской помощи женщинам и мужчинам для повышения ее доступности и качества.
3. Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях.
4. Неонатальный скрининг эндокринопатий (гипотиреоз и врожденная дисфункция коры надпочечников).
5. Междисциплинарные нерешенные вопросы репродуктивного здоровья женщин и мужчин.
6. Ультразвуковая диагностика и МРТ в эндокринной гинекологии.
7. Физиология и патология пубертатного периода.
8. Ведение девочек и женщин с нарушением формирования пола.
9. Репродуктивное здоровье женщин от пубертата до менопаузы.
10. Дифференциальная диагностика гиперандрогении овариального и надпочечникового происхождения, идиопатическая гиперандрогения у женщин и мужчин.
11. Эндокринная гинекология: гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы; профилактика синдрома поликистозных яичников; возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
12. Миома матки, аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия у женщин с эндокринными заболеваниями.
13. Нарушения менструального цикла, аменорея.
14. Планирование и ведение беременности при эндокринных заболеваниях.
15. Бесплодие у женщин и мужчин репродуктивного возраста: новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий в решении вопроса бесплодия в браке.
16. Низкий овариальный резерв: пути решения проблемы.
17. Предимплантационная генетическая диагностика наследственных эндокринопатий и хромосомных нарушений.
18. Особенности проведения вспомогательных репродуктивных технологий при obstructивной и необstructивной формах азооспермии (в том числе перкутанная биопсия придатка и ткани яичка (ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ), операция по извлечению сперматозоидов из ткани яичка (микроТЕСЕ), криоконсервация и хранение гамет (ооцитов и сперматозоидов) и эмбрионов.
19. Ведение беременности высокого риска и осложненных родов.
20. Планирование и ведение беременности у больных с коморбидной эндокринной патологией.
21. Гестационный сахарный диабет: ранний скрининг, протоколы и алгоритмы ведения женщин, неонатальная тактика.
22. Инсулинозависимый сахарный диабет и беременность. Избыточная масса тела женщин и беременность, перинатальные исходы.
23. Особенности ведения и подготовки к беременности пациенток с гипогонадотропной формой гипогонадизма.
24. Сохранение репродуктивного здоровья при различных эндокринных, в том числе орфанных, заболеваниях.
25. Возможности осуществления репродуктивной функции у мальчиков с синдромом Клайнфельтера.
26. Сохранение мужского репродуктивного здоровья в разные возрастные периоды жизни.
27. Андрогендефицит у пациентов с эндокринными заболеваниями.
28. Репродуктивная и эндокринная андрология.
29. Женское и мужское сексуальное здоровье.
30. Сексуальная дисфункция у эндокринных пациентов.
31. Качество жизни в переходном и пожилом возрасте с компенсацией эстрогенной и андрогенной недостаточности.
32. Доброкачественные заболевания молочных желез в фокусе эндокринной гинекологии и андрологии.
33. Реабилитация у больных эндокринной патологией и нарушением репродуктивной функции.
34. Эндокринная хирургия в гинекологии и урологии.
35. Онкопрофилактика в гинекологии и андрологии.



Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2024 / Том 5 / №4

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ
ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, проф.,
ФГБУ «НИИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Gagik R. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research
Centre (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции. Научное производственно-практическое
издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускаются без размещения знака информационной
продукции. Все права защищены. 2024 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 27.06.2024

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай

Опыт успешного применения дапаглифлозина
по управлению нежелательными реакциями
из-за бесконтрольного и многолетнего приема
торасемиды у пациентки с сахарным
диабетом 2-го типа с коморбидным ожирением.
Клинический пример
В.В. Горбань, И.А. Герасименко

6

Обзор

Влияние атипичных антипсихотиков на развитие
сахарного диабета 2-го типа
С.Э. Куртмамбетова, Я.В. Андрух, Р.Э. Куртмамбетов,
Е.Н. Примышева, И.Н. Репинская

9

Обзор

Современные аспекты патогенеза, диагностики
и лечения диабетической ретинопатии
Э.Э. Каялиева, С.Р. Халилова, В.Б. Калиберденко

15

Оригинальная статья

Нарушения углеводного обмена у пациентов
с боевыми травмами
С.В. Тополянская, М.Н. Куржос, Л.И. Бубман,
Ю.Ю. Васильева, М.В. Голимбекова, К.Д. Мельникова,
Т.М. Колонтай, М.Х. Пилярова, А.Ю. Молочников,
Г.Ю. Мелик-Оганджян, К.А. Лыткина,
Г.Г. Мелконян, С.А. Рачина

24

Обзор

Не йодом единым. Роль селена, цинка, витаминов А, С,
Е в физиологии и патологии щитовидной железы
Д.И. Трухан, И.В. Друк, И.А. Викторова

34

ГИНЕКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Экспрессия ARID1a в эндометрии женщин
репродуктивного возраста с аномальными маточными
кровотечениями и ожирением
М.Б. Хамошина, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль,
Ю.С. Артеменко

46

Оригинальная статья

Персонализированный подход к диагностике
и лечению рецидивирующих форм бактериального
вагиноза
Т.Ю. Пестрикова, А.В. Котельникова,
Е.А. Юрасова, Н.В. Стрельникова, И.В. Юрасов

54

Практический опыт

Индивидуализация гормональной терапии:
междисциплинарный подход

61

Обзор

Современные представления о патогенезе
гестационного сахарного диабета
М.Л. Леффад, Н.М. Старцева, С.М. Семятов,
Н.Х. Кизима, М.Х. Маштагова

71

РЕВМАТОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Метаболическое профилирование пациентов
с ревматоидным артритом (пилотное исследование)
Л.М. Мусаева, И.В. Меньшикова, С.А. Апполонова,
К.М. Шестакова

76

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Клинический случай

Тактика врача первичного звена при выявлении
очаговых образований в легочной ткани
Е.В. Усачева, А.В. Паленых, Н.А. Усачев,
И.Ю. Ботвинко

83

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Лекция

Изучение распространенности и клинических
проявлений коревой инфекции на современном этапе
Д.С. Каскаева, Е.А. Тенпер, М.М. Петрова

89

Оригинальная статья

К вопросу об отношении населения к прививкам
и медицинских отводах
О.В. Москалец

95

ПЕДИАТРИЯ

Клинический случай

Клинический случай идиопатической формы
синдрома Свита
И.А. Степин, А.В. Сerezкина, И.Г. Хмелевская,
Т.А. Миненкова, Н.С. Разинькова

100

CONTENTS

ENDOCRINOLOGY

Clinical case

The experience of successful use of dapagliflozin
to manage adverse effects due to uncontrolled
and long-term use of torasemide in a patient with
type 2 diabetes mellitus with comorbid obesity.
A clinical example
V.V. Gorban, I.A. Gerasimenko

6

Review

The impact of atypical antipsychotics on the development
of type 2 diabetes mellitus
S.E. Kurtmambetova, Ya.V. Andrukh, R.E. Kurtmambetov,
E.N. Primysheva, I.N. Repinskaya

9

Review

Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis
and treatment of diabetic retinopathy
E.Z. Kayalieva, S.R. Khalilova, V.B. Kaliberdenko

15

Original article

Hyperglycemia in patients with combat injuries
S.V. Topolyanskaya, M.N. Kurzhos, L.I. Bubman,
Yu.Yu. Vasilyeva, M.V. Golimbekova, K.D. Melnikova,
T.M. Kolontai, M.Kh. Pilyarova, A.Yu. Molochnikov,
G.Yu. Melik-Ogandjanyan, K.A. Lytkina,
G.G. Melkonyan, S.A. Rachina

24

Review

Not iodine alone. Role of selenium, zinc, vitamins A, C, E
in the physiology and pathology of the thyroid gland
D.I. Trukhan, I.V. Druk, I.A. Viktorova

34

GYNECOLOGY

Original article

ARID1a expression in the endometrium of women
of reproductive age with abnormal uterine bleeding
and obesity
M.B. Khamoshina, G.Kh. Tolibova, T.G. Tral,
Yu.S. Artemenko

46

Original article

Personalized approach to the diagnosis and treatment
of recurrent forms of bacterial vaginosis
T.Yu. Pestrikova, A.V. Kotelnikova, E.A. Yurasova,
N.V. Strelnikova, I.V. Yurasov

54

Best practice

Personalization of hormone therapy:
interdisciplinary approach

61

Review

Modern ideas about the pathogenesis of gestational
diabetes mellitus
M.L. Leffad, N.M. Startseva, S.M. Semiatov,
N.K. Kizima, M.H. Mashtagova

71

RHEUMATOLOGY

Original article

Metabolic profiling in patients with rheumatoid
arthritis (a pilot study)
L.M. Musaeva, I.V. Menshikova, S.A. Appolonova,
K.M. Shestakova

76

PULMONOLOGY

Clinical case

The actions of the doctor in detecting a focal formation
in the lung tissue
E.V. Usacheva, A.V. Palenykh, N.A. Usachev,
I.Yu. Botvinko

83

INFECTIOUS DISEASES

Lecture

Study of the prevalence and clinical manifestations
of measles at present
D.S. Kaskaeva, E.A. Tepper, M.M. Petrova

89

Original article

On the issue of the population's attitude towards
vaccinations and medical exemptions
O.V. Moskalets

95

PEDIATRICS

Clinical case

Clinical case of the idiopathic form
of Sweet's syndrome
I.A. Stepin, A.V. Serezhkina, I.G. Khmelevskaya,
T.A. Minenkova, N.S. Razinkova

100

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)
Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)
Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Беларусь)
Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)
Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)
Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)
Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)
Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН ЦТП ФХФ РАН (Москва, Россия)
Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)
Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)
Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)
Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)
Зырянов Сергей Кенсаринвич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)
Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,

д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»

(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Шавловская Ольга Александровна

д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Захарова Ирина Николаевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сахарова Елена Станиславовна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Эрдес Светлана Ильинична,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,

канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,

канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Зайцев Андрей Алексеевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Романовских Анна Геннадьевна,

канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Аделя Сальманович,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,

д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,

д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Галстян Гагик Радикович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)
Dmitry I. Trukhan,
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)
Natalia B. Gubergits,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)
Sergei I. Pimanov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
(Vitebsk, Belarus)
Ekaterina Yu. Plotnikova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)
Venera S. Rakhmetova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)
Aleksei A. Samsonov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)
Svetlana O. Dubrovina,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Mekan R. Orazov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Tatyana Yu. Pestrikova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)
Tatiana P. Zefirova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,
Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS
(Moscow, Russia)
Irina M. Korsunskaya,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology
and Cosmetology (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,
Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)
Ilya V. Sivokozov,
Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)
Yurii A. Karpov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)
Olga D. Ostroumova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)
Igor V. Sergienko,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Sergei K. Zyryanov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)
Natalia V. Fedorova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery
(Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch
of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat,
Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow,
Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
(Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)



Клинический случай

Опыт успешного применения дапаглифлозина по управлению нежелательными реакциями из-за бесконтрольного и многолетнего приема торасемида у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа с коморбидным ожирением. Клинический пример

В.В. Горбань^{✉1}, И.А. Герасименко^{1,2}¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;² ООО «Клиника Преображенская», Краснодар, Россия[✉]gorbanvv@mail.ru

Аннотация

В статье приведен пример плавного и успешного ухода от многолетнего и неоправданного приема диуретика (торасемида) больной сахарным диабетом 2-го типа с коморбидным ожирением путем назначения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозина).

Ключевые слова: дапаглифлозин, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, торасемид.

Для цитирования: Горбань В.В., Герасименко И.А. Опыт успешного применения дапаглифлозина по управлению нежелательными реакциями из-за бесконтрольного и многолетнего приема торасемида у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа с коморбидным ожирением. Клинический пример. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (4): 6–8. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00413

Clinical case

The experience of successful use of dapagliflozin to manage adverse effects due to uncontrolled and long-term use of torasemide in a patient with type 2 diabetes mellitus with comorbid obesity. A clinical example

Vitaly V. Gorban^{✉1}, Ivan A. Gerasimenko^{1,2}¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;² Clinic Preobrazhenskaya, Krasnodar, Russia[✉]gorbanvv@mail.ru

Abstract

This article provides an example of a smooth and successful withdrawal of long-term and unjustified use of a diuretic (torasemide) in patients with type 2 diabetes mellitus with comorbid obesity by prescribing sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor (dapagliflozin).

Keywords: dapagliflozin, type 2 diabetes mellitus, obesity, torasemide.

For citation: Gorban V.V., Gerasimenko I.A. The experience of successful use of dapagliflozin to manage adverse effects due to uncontrolled and long-term use of torasemide in a patient with type 2 diabetes mellitus with comorbid obesity. A clinical example. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (4): 6–8 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00413

Введение

Прием диуретиков и слабительных средств нередко наблюдается у лиц, преследующих цель «очистения организма», контроля и/или снижения массы тела [1]. Более всего этому подвержены молодые женщины с избыточной массой тела или ожирением. Лица, злоупотребляющие диуретиками, могут испытывать различные проблемы, начиная от зависимости от этих лекарственных средств и заканчивая осложнениями со стороны различных органов и систем. Неконтролируемый прием диуретиков может быть сопряжен с такими серьезными нарушениями, как вторичный гиперальдостеронизм, интерстициальный нефрит, вторичная по-

дагра, остеопороз, электролитные нарушения, псевдоидиопатические отеки.

Прием диуретиков с целью снижения массы тела и/или устранения «отечности/пастозности лица», «мешков под глазами», сопровождаемый закономерным увеличением диуреза, приводит к достижению желаемого результата, но правильное – к ложно поставленной цели. Однако при длительном и постоянном приеме диуретика за счет натрийуреза активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), развивается вторичный гиперальдостеронизм, при котором попытка прекращения приема мочегонного препарата приводит к снижению диуреза и рецидиву отеч-

ного синдрома. Такая ситуация влечет за собой возобновление приема диуретика, порой даже в более высокой дозировке, чем ранее. Возникает порочный круг: объем диуреза напрямую зависит от поступления диуретика и активации РААС, в то же время активированное состояние РААС обусловлено именно регулярным приемом диуретика и его дозой.

Клинический случай

Больная К., 56 лет, находится на диспансерном наблюдении с диагнозом: сахарный диабет 2-го типа (СД 2), целевой уровень гликированного гемоглобина – 6,5%; хроническая болезнь почек 1-й степени; ожирение 3-й степени.

При посещении поликлиники пациентка была перенаправлена на прием к врачу-терапевту врачом-эндокринологом, к которому она обратилась в связи с наличием СД 2 с целью возможной коррекции диуретической терапии, которую пациентка проводила самостоятельно без врачебной консультации и без медицинского контроля.

При опросе жалоб не предъявляла. Из анамнеза заболевания следовало, что на протяжении 15 лет пациентка регулярно принимала торасемид в дозировке от 20 до 30 мг/сут. Такое самолечение диуретика пациентка объяснила желанием снизить массу тела и уменьшить отечность лица. Периодически предпринимаемые попытки отхода от приема торасемида были безуспешными ввиду рецидива отечности лица и уменьшения мочевыделения. Из анамнеза жизни известно, что СД 2 был диагностирован только около года назад, по поводу чего пациентке была назначена фиксированная комбинация вилдаглиптина (50 мг) и метформина (850 мг). Другие хронические заболевания, включая артериальную гипертензию и заболевания почек, больная отрицала.

Объективный статус. Больная избыточного питания, рост 155 см, масса тела 97 кг, индекс массы тела 41 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, влажные, чистые. Периферических отеков нет, периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту. Границы сердца в пределах нормы, тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 100 в минуту, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. На электрокардиограмме регистрируются синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100 в минуту, снижение амплитуды/сглаженность зубца Т в грудных отведениях. По данным эхокардиографии отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца $E/e' > 9$. В остальном – без особенностей.

Результаты лабораторных исследований. В общем анализе крови и общем анализе мочи изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: гликированный гемоглобин 6,6%, общий холестерин 8,82 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности 7,13 ммоль/л,

холестерин липопротеидов высокой плотности 1,55 ммоль/л, триглицериды 1,96 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 41,3 Ед/л, аспаратаминотрансфераза 18,9 Ед/л, креатинин 80,1 мкмоль/л, мочевиная кислота 548,7 мкмоль/л, калий 4,23 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ) 71 мл/мин/1,73м². По результатам лабораторного обследования оказалось, что, несмотря на длительное бесконтрольное употребление петлевых диуретиков, электролитных нарушений у пациентки не было выявлено, имели место хроническая болезнь почек 1-й степени, дислипидемия и бессимптомная гиперурикемия.

Пациентке были даны подробные разъяснения об отсутствии необходимости приема диуретических средств без показаний и врачебных назначений, а также о потенциальной опасности бесконтрольного приема данных препаратов. Осознав необходимость выполнения врачебных рекомендаций, пациентка выполняла по графику постепенное снижение дозировки торасемида на 5 мг каждую неделю. Дополнительно был назначен спиронолактон в дозировке 50 мг/сут. В течение 6 нед удалось добиться снижения суточной дозы торасемида с 20 мг до 5 мг на фоне приема спиронолактона (50 мг). Попытка полной отмены торасемида оказалась неудачной из-за появления пастозности/отечности лица, и прием торасемида в дозе 5 мг был возобновлен.

Учитывая наличие у пациентки СД 2, с целью ухода от приема торасемида были внесены изменения в терапию СД – вместо вилдаглиптина к метформину был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут. На 8-й неделе редуцирования дозы торасемида, т.е. через 1 нед после включения в схему терапии дапаглифлозина, от торасемида удалось безболезненно отказаться. В течение последующих 2 нед в два этапа был полностью отменен спиронолактон. В течение 1-й недели была вдвое снижена дозировка, к концу 2-й недели была произведена полная отмена спиронолактона. При долгосрочной оценке результатов через 3 мес пациентка не возобновила прием торасемида или других петлевых диуретиков.

Обоснованием выбранной терапевтической стратегии послужили результаты рандомизированного клинического плацебо-контролируемого исследования DAPA-HF по оценке эффективности и безопасности дапаглифлозина в популяции пациентов с установленной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2 [2]. Данное исследование подтвердило долгосрочную пользу дапаглифлозина на фоне приема петлевых диуретиков в разных дозах. Участники, получавшие дапаглифлозин, с большей вероятностью снижали и с меньшей вероятностью увеличивали дозы петлевых диуретиков с течением времени по сравнению с плацебо. Ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), по-видимому, практически не зависит от применения петлевых диуретиков или их дозировки в отношении противоотечного действия. Кроме того, было продемонстрировано,

что у здоровых людей эффект первой дозы петлевого диуретика и ингибитора НГЛТ-2 на выведение натрия не является аддитивным, и синергизм развивается только через неделю [3].

Заключение

Лечение пациента, бесконтрольно употребляющего диуретики, должно быть направлено в первую очередь на устранение психологической аддикции к диуретикам путем тренинга. Однако в случае применения пациентом довольно высокой дозы принимаемого диуретика отказ от мочегонного будет затруднен из-за развития вторичного гиперальдостеронизма и рецидивирования значительных отеков. При указанной лекарственной зависимости схема отмены диуретика должна быть неуклонной, но постепенной, четкой и понятной для больного. При снижении дозы петлевого диуретика с целью угнетения активности РААС и для уменьшения задержки натрия и воды патогенетически обоснованно применение минералкортикоидных антагонистов. В описанной клинической ситуации выбранная нами стратегия терапии с использованием ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина не могла быть обоснованной без диагноза СД 2. Хотя при наличии хронической сердечной недостаточности даже с сохраненной фракцией выброса левого же-

лудочка применение ингибитора НГЛТ-2 имеет доказательную базу [2, 4].

Вклад авторов. И.А. Герасименко предложил и разработал концепцию статьи, предоставил данные пациентки, которые легли в основу клинического случая. Пациентка наблюдается у него более 15 лет и согласилась на использование ее данных в написании статьи. В.В. Горбань провел обзор литературных данных, касающихся длительного приема мочегонных препаратов, рассмотрел особенности использования ингибиторов НГЛТ-2 в реальной клинической практике, произвел редактирование дизайна и текста статьи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Contribution of authors. I.A. Gerasimenko proposed and developed the concept of the article, provided the patients who formed the basis of the Clinical case. The patient has been observed in him for more than 15 years and agreed to use her data in writing an article. V.V. Gorban conducted a review of literary data regarding the long-term administration of diuretic drugs, considered the features of the use of NGLT-2 inhibitors in real clinical practice, edited the design and text of the article. All authors gave the final consent to the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of work, vouching for their accuracy and impeccability.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Mascolo M, Chu ES, Mehler PS. Abuse and clinical value of diuretics in eating disorders therapeutic applications. *Int J Eat Disord* 2011; 44(3):200-2. DOI: 10.1002/eat.20814
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387(12):1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
- Wilcox CS, Shen W, Boulton DW et al. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(4):e007046. DOI: 10.1161/JAHA.117.007046
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
- Cadwallader AB., de la Torre X, Tieri A, Botrè F. The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *Br J Pharmacol* 2010;161(1):1-16. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00789.x
- Grodin JL, Tang WHW. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Loop Diuretics for Heart Failure: Priming the Natriuretic and Metabolic Reserve of the Kidney. *Circulation* 2020;142(11):1055-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048057. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32924569; PMCID: PMC7495489.
- Проккопенко Е., Будникова Н. Злоупотребление диуретиками: взгляд нефролога. *Врач.* 2012;23(6):12-6. Prokopenko E, Budnikova N. The abuse of diuretics: the look of nephrologist. *Doctor.* 2012;23(6):12-6 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Горбань Виталий Васильевич – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: gorbannv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8665-6796; SPIN-код: 6305-6187

Герасименко Иван Александрович – врач-кардиолог, главный врач ООО «Клиника Преображенская», ассистент каф. поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: gerasimenko_ivan@inbox.ru; ORCID: 0009-0008-5743-536X

Поступила в редакцию: 14.03.2024

Поступила после рецензирования: 26.03.2024

Принята к публикации: 11.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly V. Gorban – Dr. Sci. (Med.), Department Head, Kuban State Medical University. E-mail: gorbannv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8665-6796; SPIN code: 6305-6187

Ivan A. Gerasimenko – Cardiologist, Chief Physician, Clinic Preobrazhenskaya, Assistant, Kuban State Medical University. E-mail: gerasimenko_ivan@inbox.ru; ORCID: 0009-0008-5743-536X

Received: 14.03.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 11.04.2024



Влияние атипичных антипсихотиков на развитие сахарного диабета 2-го типа

С.Э. Куртмамбетова✉, Я.В. Андрух, Р.Э. Куртмамбетов, Е.Н. Примышева, И.Н. Репинская

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

✉elina16051976@yandex.ru

Аннотация

Атипичные антипсихотики вошли в клиническую практику сравнительно недавно, но несмотря на это уже успели занять одну из лидирующих позиций в современной терапии психических расстройств, таких как шизофрения и биполярное аффективное расстройство, став препаратами выбора для поддерживающей терапии с целью профилактики обострений этих заболеваний. Известно, что лечение антипсихотиками I и II поколений сопряжено с рядом побочных действий, ведущее место среди которых занимают нарушения обмена веществ, в том числе углеводного обмена. В ряде научных исследований, анализ которых мы проводим в данном обзоре, описаны механизмы развития таких изменений гомеостаза глюкозы, как гипергликемия и инсулинорезистентность у пациентов, получающих терапию антипсихотиками II поколения (атипичными). Еще одним доказанным побочным эффектом этой группы препаратов являются повышение аппетита и увеличение массы тела. Очевидно, что такие метаболические изменения потенциально способны привести к развитию сахарного диабета 2-го типа в долгосрочной перспективе. Актуальность исследования заключается в том, что далеко не всегда среди причин возникновения лекарственно-индуцированного сахарного диабета выделяют использование атипичных антипсихотиков. В связи с этим не все врачи-терапевты, эндокринологи, врачи общей практики, а иногда даже психиатры относят пациентов, получающих лечение этими препаратами, к группе повышенного риска. Следовательно, первичная и вторичная профилактика сахарного диабета среди таких больных может не осуществляться либо же быть недостаточной. В данном обзоре мы посредством метаанализа суммировали данные о влиянии основных представителей атипичных антипсихотиков на возможность развития сахарного диабета 2-го типа, а также глубже рассмотрели патогенез нарушения углеводного обмена у пациентов, получающих терапию данными препаратами.

Ключевые слова: атипичные антипсихотики, сахарный диабет, гипергликемия, шизофрения, биполярное аффективное расстройство.

Для цитирования: Куртмамбетова С.Э., Андрух Я.В., Куртмамбетов Р.Э., Примышева Е.Н., Репинская И.Н. Влияние атипичных антипсихотиков на развитие сахарного диабета 2-го типа. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 9–14. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00414

The impact of atypical antipsychotics on the development of type 2 diabetes mellitus

Sabina E. Kurtmambetova✉, Yana V. Andrukh, Ruslan E. Kurtmambetov, Elena N. Primysheva, Irina N. Repinskaya

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

✉elina16051976@yandex.ru

Abstract

Atypical antipsychotics (novell atypical generation antipsychotics) have entered clinical practice recently, but despite this, they have already managed to occupy one of the leading positions in modern therapy of mental disorders such as schizophrenia and bipolar affective disorder. It is known that treatment with antipsychotics of both generations is associated with a number of side effects. When using atypical antipsychotics, metabolic disorders, including carbohydrate metabolism, occupy a leading place. A number of scientific studies, the analysis of which we are conducting in this review, describe the mechanisms of development of such changes in glucose homeostasis as hyperglycemia and insulin resistance in patients receiving therapy with second-generation antipsychotics (atypical). Another proven side effect is an increase in appetite and an increase in body weight. It is obvious that such metabolic changes have the potential to lead to the development of type 2 diabetes mellitus in the long term. The relevance of the study lies in the fact that the use of atypical antipsychotics is not always among the causes of drug-induced diabetes mellitus. In this regard, not all internists, endocrinologists, general practitioners, and sometimes even psychiatrists consider patients receiving treatment with these drugs to be at increased risk. Consequently, primary and secondary prevention of diabetes mellitus among such patients may not be carried out or may be insufficient. In this review, through meta-analysis, we summarized data on the effect of the main representatives of atypical antipsychotics on the possibility of developing type 2 diabetes mellitus, and also examined in more depth the pathogenesis of carbohydrate metabolism disorders in patients receiving therapy with these drugs.

Keywords: atypical antipsychotics, diabetes mellitus, hyperglycemia, schizophrenia, bipolar affective disorder.

For citation: Kurtmambetova S.E., Andrukh Ya.V., Kurtmambetov R.E., Primysheva E.N., Repinskaya I.N. The impact of atypical antipsychotics on the development of type 2 diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 9–14 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00414

Введение

Не так давно, в 1958 г., был синтезирован первый атипичный антипсихотик (ААП) клозапин. Вскоре вслед за ним стали появляться и другие представители данной группы: сульпирид (1967 г.), рисперидон (1988 г.), кветиапин (1991 г.), оланзапин и палиперидон (1992 г.), зи-

празидон (1993 г.), арипипразол (2002 г.) и др. На сегодняшний день лечение психических заболеваний уже невозможно представить без использования данной группы лекарственных средств. ААП зарекомендовали себя как высокоэффективные и более безопасные препараты для длительного лечения шизофрении и бипо-

лярного аффективного расстройства (БАР), чем их предшественники – нейрорептиками или «классические» антипсихотики I поколения (хлорпромазин, галоперидол и др.) [1]. Как известно, основное преимущество данной группы препаратов в первую очередь заключается в том, что они вызывают экстрапирамидные нарушения гораздо реже, чем типичные антипсихотики. Это объясняется тем, что, являясь антагонистами к D₂-рецепторам дофамина, они проявляют меньшую степень сродства к ним, а также обладают антагонизмом к серотониновым рецепторам 5-HT, преимущественно 2-го типа (5HT_{1A/2A/2C}) – т.е. являются мультирецепторными блокаторами. Сочетанный антагонизм к D₂/5HT₂-рецепторам объясняет эффективность ААП в купировании продуктивных, редукции негативных нарушений и способность не вызывать экстрапирамидные нарушения. Кроме того, ААП оказывают менее выраженный седативный эффект, не утрачивая при этом достаточный уровень эффективности [2]. Перечисленные преимущества позволяют использовать данную группу препаратов как для купирования острых состояний (в частности, психозы различной этиологии), так и для длительной противорецидивной поддерживающей терапии.

Однако как в медицине в целом, так и в психиатрии, к сожалению, не существует «идеальных» лекарственных препаратов, которые обеспечивали бы желательный терапевтический эффект без каких-либо побочных реакций. В большинстве случаев применения лекарственных средств на практике врачи-клиницисты неизбежно сталкиваются со следующей проблемой: достижение желаемого терапевтического эффекта зачастую неотделимо от возможного возникновения нежелательных побочных реакций, особенно в случае длительного использования препарата. И ААП не являются здесь исключением. Список их побочных действий достаточно обширен и ограничивается далеко не одной физиологической системой организма. Наибольшее внимания среди всех неблагоприятных побочных реакций требуют гормональные нарушения – в частности, гиперпролактинемия, а также метаболические нарушения, такие как выраженное увеличение массы тела, дислипидемия, а также нарушения углеводного обмена, а именно гипергликемия [3]. На наш взгляд, последнее должно являться объектом повышенного внимания в связи с возможным диабетогенным действием.

Цель данного обзора заключается в сборе, систематизации и обобщении результатов научных исследований, проведенных учеными из разных стран в период с начала 2000-х годов по настоящее время для выявления четкой корреляции между приемом ААП и возникновением сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

Материалы и методы

Нами были изучены и проанализированы англоязычные и отечественные источники, описывающие клинические наблюдения, а также рандомизированные контролируемые исследования, описывающие изменения гликемического профиля под влиянием ААП. На осно-

вании полученных данных мы осуществили статистический анализ, после чего провели оценку полученных результатов и сформировали вывод.

Литературный обзор

Сегодня частота назначения ААП неуклонно растет, параллельно же растет и заболеваемость СД 2. Для того чтобы определить взаимосвязь между этими двумя показателями, мы проанализировали результаты следующих исследований.

Так, в 2010 г. Л.М. Барденштейн и соавт. из Московского государственного медико-стоматологического университета провели рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 50 человек, у которых впервые в жизни был установлен диагноз «острый психоз». Они были случайным образом разделены на две равные группы (по 25 человек). Пациентам первой группы были назначены типичные антипсихотики (галоперидол), а второй – ААП (оланзапин, клозапин, кветиапин). Исходные биохимические показатели у обследованных были в пределах нормы. Через 2 мес участникам эксперимента проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Были получены следующие результаты:

1. В группе пациентов, получавших галоперидол, повышения концентрации глюкозы в ходе ПГТТ выявлено не было.

2. Во второй группе пациентов, получавших ААП, были отмечены более высокие показатели содержания глюкозы в крови. Более чем у 84% пациентов наблюдалось повышение глюкозы в плазме крови от 0,2 до 2,5 ммоль/л. У одного из пациентов этой группы в капиллярной крови показатель глюкозы крови натощак составил 7,4 ммоль/л, а в ходе ПГТТ – 14,4 ммоль/л.

Также были сделаны следующие выводы: у 4% пациентов 2-й группы развился СД 2 за 2 мес. У 12% пациентов было выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Средний уровень гликемии во 2-й группе составил $6,7 \pm 2,2$ ммоль/л. Необходимо отметить, что в приведенных выше исследованиях были использованы стандартные дозировки препаратов [4, 5].

Между тем описанные метаболические нарушения с точки зрения клинической фармакологии можно отнести к группе А по классификации неблагоприятных побочных реакций, что, в свою очередь, означает, что данные побочные эффекты являются дозозависимыми. Можно ли отсюда сделать вывод, что более низкие дозировки ААП не ассоциированы с нарушением углеводного обмена? Для того чтобы найти ответ на этот вопрос, мы изучили результаты исследования, проведенного М. Нøjlund и соавт. в 2021 г. [6].

В этом масштабном когортном исследовании проводилось изучение взаимосвязи между приемом кветиапина в низких дозах (25–50 мг/сут) и возникновением СД 2. В качестве исходного материала для исследования были взяты общенациональные реестры здравоохранения Дании о новых пациентах, принимающих кветиапин (n=185 938) или антидепрессанты группы се-

лективных ингибиторов обратного захвата серотонина (n=1 031 920) в возрасте от 18 лет за период от 1998 до 2018 г. (20 лет). Анализ данных проводился в 2020 г.

В результате были получены следующие данные: по мере лечения низкими дозами кветиапина частота развития СД 2 составила 9,59 случая на 1000 человеко-лет, что было несколько выше, чем у пациентов, получавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – 8,13 на 1000 человеко-лет. Таким образом, анализ «случай–контроль» не установил взаимосвязи между низкими дозами кветиапина и возникновением СД 2, но при анализе чувствительности более высокие суточные дозы были связаны с его развитием.

Группой ученых из Греции во главе с С. Istikoglou было проведено крупное исследование, объектом которого стало изучение изменений массы тела, гликемического и липидного профиля у пациентов, принимающих ААП. В ходе исследования были обследованы 102 участника. В основном пациенты страдали шизофренией и БАР и получали лечение ААП. Эти пациенты принимали рисперидон, оланзапин, клозапин, кветиапин, zipразидон и аripипразол. В начале лечения масса тела, уровень глюкозы крови и липидный профиль у них были в пределах нормы.

Через 6 мес после начала лечения указанными препаратами проводилось повторное обследование пациентов – контроль массы тела, исследование глюкозы крови (натощак и после приема пищи) и липидограммы. У 12 пациентов были выявлены симптомы, связанные с СД: гипергликемия натощак >7 ммоль/л, постпрандиальная гипергликемия (после приема пищи) >11,1 ммоль/л. Среди них 6 человек принимали клозапин, 4 – оланзапин, 1 – аripипразол и 1 – рисперидон. У 37 пациентов наблюдалось увеличение массы тела, 22 из которых принимали оланзапин, 9 – клозапин, 5 – рисперидон и 1 – кветиапин. У 22 других пациентов наблюдалась гиперлипидемия, 11 из них принимали оланзапин, 5 – клозапин, 4 – рисперидон, 1 – кветиапин [7].

В свою очередь, Е. Koller и соавт. провели исследование по изучению взаимосвязи между применением рисперидона и развитием гипергликемии. Оно было проведено методом опроса (программа Управления по надзору за качеством продуктов и медикаментов США – FDA Med-Watch), а результаты были проанализированы и сопоставлены с опубликованными случаями.

Полученные данные и основные результаты: было выявлено 131 сообщение о гипергликемии, связанной с приемом рисперидона, в дополнение к 7 сообщениям о пациентах с гипергликемией, получавших комбинированную терапию рисперидоном и галоперидолом, и 6 сообщениям об ацидозе, возникшем при отсутствии гипергликемии. Из сообщений о гипергликемии, связанной с рисперидоном (монотерапия), у 78 пациентов была впервые диагностирована гипергликемия, у 46 обострился ранее существовавший СД и у 7 не удалось классифицировать. У большинства пациентов гипергликемия развилась в течение 3 мес после начала тера-

пии рисперидоном. Тяжесть заболевания варьировала от легкой гипергликемии до диабетического кетоацидоза или гиперосмолярной комы. Сообщалось о 26 пациентах с кетоацидозом [8].

В 2010 г. С. Rummel-Kluge и соавт. был проведен мета-анализ рандомизированных слепых исследований из реестра Кокрейновской группы по шизофрении, в которых сравнивались метаболические побочные эффекты следующих ААП: амисульприд, аripипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, сертиндол, zipразидон, зотепин. Всего было включено 48 исследований со 105 соответствующими группами. Были получены следующие результаты:

1. Оланзапин вызывал статистически значимо большее повышение уровня глюкозы от исходного уровня до конечной точки, чем амисульприд (N=2, n=406; MD=7,3 мг/дл), аripипразол (N=3, n=1487; MD=4,13 мг/дл), кветиапин (N=4, n=986; MD=9,32 мг/дл), рисперидон (N=9, n=1303; MD=5,94 мг/дл) и zipразидон (N=4, n=1420; MD=8,25 мг/дл).

2. Статистически значимых различий в изменениях уровня глюкозы между пациентами, принимавшими аripипразол и рисперидон (N=1, n=83), клозапин и оланзапин (N=3, n=89), клозапин и рисперидон (N=1, n=31), кветиапин и рисперидон (N=5, n=1436), кветиапин и zipразидон (N=2, n=754), рисперидон и сертиндол (N=1, n=176), а также рисперидон и zipразидон (N=2, n=767), выявлено не было.

3. Результаты изменения массы тела обследованных были следующие. Клозапин приводил к большему увеличению массы тела пациентов (от исходного уровня в кг), чем рисперидон (N=4, n=459; MD=2,86 кг); оланзапин – к большему, чем амисульприд (N=3, n=671; MD=2,11 кг), аripипразол (N=2, n=656; MD=3,9 кг), кветиапин (N=7, n=1173; MD=2,68 кг), рисперидон (N=16, n=2302; MD=2,44 кг) и zipразидон (N=5, n=1659; MD=3,82 кг). Рисперидон же, в свою очередь, приводил к большему увеличению массы тела пациентов, чем амисульприд (N=3, n=585, MD=0,99 кг), а сертиндол – к большему, чем рисперидон (N=2, n=328; MD=0,99 кг). Статистическая значимость в вышеуказанных исследованиях была достоверной.

4. Статистически значимых различий между группами пациентов, применявшими аripипразол и рисперидон (N=2, n=383), клозапин и оланзапин (N=8, n=611), клозапин и кветиапин (N=1, n=27), кветиапин и рисперидон (N=7, n=1446), кветиапин и zipразидон (N=1, n=466), а также рисперидон и zipразидон (N=1, n=461), обнаружено не было.

5. Помимо перечисленных параметров, в рамках данного исследования были изучены и изменения липидного профиля. Так, установлено, что оланзапин вызывал большее повышение уровня холестерина, чем аripипразол (N=2, n=789; MD=15,35 мг/дл), рисперидон (N=9, n=1802; MD=12,92 мг/дл) и zipразидон (N=4, n=1502; MD=15,83 мг/дл), кветиапин – большее, чем рисперидон (N=5, n=1433; MD=8,61 мг/дл) и zipразидон (N=2, n=754; MD=16,01 мг/дл), а рисперидон –

большее по сравнению с арипипразолом ($N=1$, $n=83$; $MD=22,3$ мг/дл) и zipразидоном ($N=2$, $n=767$; $MD=8,58$ мг/дл). Статистические данные в указанных исследованиях были достоверными [9].

Результаты

В ходе исследования мы выявили связь между использованием ААП и развитием СД 2 и нарушений углеводного обмена. Было установлено, что ААП могут являться причиной гипергликемии, а также приводить к увеличению массы тела, опосредованно способствуя формированию резистентности к инсулину и вторичной гиперинсулинемии, что, в свою очередь, повышает риск развития СД 2. Помимо этого, как показали исследования, препараты данной группы способны вызывать гиперлипидемию, что в совокупности с изменениями массы тела и углеводного обмена может привести к формированию метаболического синдрома. Примечательно, что были описаны случаи развития гипергликемии у пациентов, получающих терапию ААП, с последующим ее исчезновением после прекращения приема данных лекарственных средств [10].

Метаболические нарушения чаще всего вызывают клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин и zipразидон. Клинические исследования показали статистически значимую взаимосвязь между приемом клозапина и оланзапина и развитием ожирения. Данные препараты также вызывали статистически значимо большее увеличение уровня глюкозы и холестерина в сыворотке крови. При лечении рисперидоном и кветиапином отмечено умеренное увеличение риска развития СД. При лечении пациентов арипипразолом и zipразидоном вероятность развития СД была минимальной.

Следует также отметить отсутствие зависимости между низкими дозами лекарственных средств и развитием СД 2, в то время как высокие суточные дозы способствовали развитию лекарственно-индуцированных СД 2 и метаболического синдрома.

Обсуждение

По последним данным Всемирной организации здравоохранения, на 2022 г. в мире насчитывалось 24 млн человек, больных шизофренией (приблизительно 0,32% населения планеты), а БАР на 2019 г. всего страдали 40 млн человек ($\approx 0,6\%$) [11]. Вероятно, эти данные на самом деле гораздо выше в связи с недостаточной диагностикой данных заболеваний и психических расстройств в целом в некоторых странах. Но даже на основании имеющихся официальных данных можно сделать вывод, что около 64 млн человек являются пациентами, которым в качестве основной терапии могут быть назначены ААП. Следовательно, у такого огромного числа людей присутствует дополнительный фактор риска развития СД 2.

Число людей, страдающих СД в мире, также поражает своей масштабностью: по состоянию на 2019 г. в мире насчитывалось 537 млн взрослых людей, страдающих данным заболеванием [12].

Известно, что шизофрения сама по себе ассоциируется с повышенным риском возникновения СД, независимо от проводимой терапии. Это предположение было высказано еще в XIX в. Н. Maudsley, а многочисленные исследования подтвердили наличие ассоциации между двумя данными заболеваниями. И хотя сегодня шизофрению не относят к «классическим» факторам риска, многочисленные источники указывают на то, что заболеваемость СД 2 среди больных шизофренией значительно выше, чем в популяции [13–15]. Коморбидность шизофрении и СД 2 исследовали В. Stubbs и соавт. Средством метаанализа информации из электронных баз данных были выявлены достаточно достоверные статистические показатели. Распространенность СД 2 у людей с шизофренией составила 9,5% (95% доверительный интервал 7,0–12,8, $n=145\ 718$). Относительный риск во всех исследованиях составил 1,82 (95% доверительный интервал 1,56–2,13; $n=4\ 489\ 125$) [16].

Исходя из этого, можно сделать вывод, что у больных данным психическим расстройством, получающих терапию ААП, риск возникновения СД 2 возрастает в несколько раз.

В ходе нашего обзорно-аналитического исследования мы выявили корреляцию между применением ААП и развитием СД 2. Но в чем же заключается патогенез нарушений углеводного обмена при приеме ААП? На сегодняшний день нет общепринятого ответа на этот вопрос. Вероятнее всего, их гипергликемический и диабетогенный эффект обусловлен влиянием на рецепторы серотонина – 5-НТ_{1A/2A/2C}. Блокада разных подтипов серотониновых рецепторов влечет за собой разнонаправленное влияние на уровень глюкозы в сыворотке крови. Блокада 5-НТ_{2C}-рецепторов играет важную роль в механизмах повышения массы тела и может способствовать развитию инсулинорезистентности за счет увеличения жировой ткани. Блокада 5-НТ_{1A}-рецепторов снижает уровень инсулина и вызывает гипергликемию. Кроме того, 5-НТ_{1A}-антагонисты снижают чувствительность β -клеток поджелудочной железы к уровню глюкозы. Блокада 5-НТ_{2A}-рецепторов, наоборот, снижает уровень глюкозы в плазме крови, что подтверждено в исследованиях влияния агонистов 5-НТ_{2A} на параметры глюкозы [10, 17].

ААП из группы производных дибензодиазепаина или бензотиазепаина (оланзапин, клозапин и кветиапин) с высоким аффинитетом к Н₁-рецепторам стимулируют аппетит, тем самым способствуя увеличению потребления пищи. Это, в свою очередь, ведет к развитию метаболического синдрома, инсулинорезистентности и, соответственно, СД 2 [18].

Огромную роль также играет оксидативный стресс. Исследования показали, что колеблющийся уровень глюкозы в сыворотке крови способствует развитию оксидативного стресса в большей степени, чем постоянно высокий ее уровень, и может приводить к апоптозу β -клеток поджелудочной железы [19].

Таким образом, при назначении ААП следует всегда иметь в виду их негативное влияние на показатели уг-

леводного обмена. Исходя из этого, необходимо информировать пациента о возможности развития данного побочного действия препаратов и давать соответствующие рекомендации по снижению риска развития СД 2 [20].

В настоящее время выделена группа современных препаратов, которые отнесены к III поколению антипсихотиков. К ним относят арипипразол, брекспипразол, карипразин. По механизму действия они демонстрируют меньшую эффективность в отношении продуктивных расстройств по сравнению с антипсихотиками I и II поколения. Однако количество побочных эффектов и степень негативного влияния этих препаратов на организм значительно меньше. Среди побочных эффектов не описаны гормональные, иммунные, сексуальные и гематологические изменения, наблюдающиеся при использовании ААП II поколения. Данные препараты III поколения целесообразно использовать в качестве поддерживающей противорецидивной терапии психозов. Это может быть полезно для пациентов со склонностью к нарушениям углеводного обмена и в качестве профилактики у них СД 2.

Среди положительных эффектов ААП, помимо перечисленных, следует обратить внимание на хорошую переносимость данных препаратов, приверженность лечению пациентов, улучшение их качества жизни. Отмечены улучшение когнитивных функций и коррекция эмоциональных нарушений, которые могут наблюдаться у пациентов с СД 2. Таким образом, применение ААП является перспективным при правильном индивидуальном подборе препарата и его оптимальной дозировки при лечении острых и хронических психозов.

Литература / References

1. Данилов Д.С. Современный взгляд на историю атипичных антипсихотических средств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(5):85-93. Danilov D.S. A modern look at the history of atypical antipsychotics. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2017;117(5):85-93 (in Russian).
2. Сиволап Ю.П. Типичные и атипичные антипсихотики: насколько существенны различия? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):125-9. DOI: 10.17116/jnevro2018118111125. PMID: 30585617. Sivolap Yu.P. Typical and atypical antipsychotics: how significant are the differences? *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2018;118(11):125-9. DOI: 10.17116/jnevro2018118111125. PMID: 30585617 (in Russian).
3. Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная гипергликемия. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(2):61-9. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-61-69 Ostroumova O.D., Akimova E.S., Kochetkov A.I. Drug-induced hyperglycemia. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;28(2):61-9. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-61-69 (in Russian).
4. Алешкина Г.А. Применение атипичных нейролептиков в лечении больных параноидной шизофренией, страдающих сахарным диабетом типа 2. Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. Aleshkina G.A. The use of atypical neuroleptics in the treatment of patients with paranoid schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Abstract. dis. ... cand. sci. (med.)*. Moscow, 2010 (in Russian).
5. Барденштейн Л.М., Мкртумян А.М., Алешкина Г.А. Состояние углеводного и липидного обмена у больных параноидной шизофренией при терапии атипичными антипсихотическими препаратами. *Сахарный диабет*. 2010;2. Bardenshtein L.M., Mkrtyumyan A.M., Aleshkina G.A. The state of carbohydrate and lipid metabolism in patients with paranoid schizophrenia during therapy with atypical antipsychotic drugs. *Diabetes*. 2010;2 (in Russian).
6. Højlund M, Lund LC, Andersen K et al. Association of Low-Dose Quetiapine and Diabetes. *JAMA Netw Open* 2021;4(5):e213209. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3209. PMID: 33961038; PMCID: PMC8105749.
7. Istikoglou C, Mikirditsian O, Michelidakis C et al. Diabetes and atypical antipsychotics. *Ann Gen Psychiatry* 2008;7(Suppl.1):S105. DOI: 10.1186/1744-859X-7-S1-S105
8. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003;23(6):735-44. DOI: 10.1592/phco.23.6.735.32178. PMID: 12820816.
9. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123(2-3):225-33. DOI: 10.1016/j.schres.2010.07.012. Epub 2010 Aug 7. PMID: 20692814; PMCID: PMC2957510.
10. Денисов Е.М. Метаболический синдром у больных шизофренией: роль антипсихотиков. Сообщение 1. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2010;1-2(24-25):151-60. Denisov E.M. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the role of antipsychotics. Post 1. *Journal of Psychiatry and Medical Psychology*. 2010;1-2(24-25):151-60 (in Russian).

Заключение

В связи с повышенным риском возникновения гипергликемии и формирования инсулинорезистентности у пациентов, получающих ААП, становится очевидной необходимость проведения профилактики СД 2 среди данной группы больных. С целью первичной профилактики осложнений необходимо рекомендовать соблюдение здорового образа жизни и устранение прочих факторов риска: контроль массы тела, соблюдение принципов рационального питания с пониженным содержанием углеводов, в особенности простых, увеличение физической активности, снижение эмоциональной нагрузки, отказ от курения. Кроме того, с целью вторичной профилактики для своевременной диагностики нарушений углеводного обмена необходим регулярный мониторинг основных его показателей, в первую очередь исследование гликемии натощак, а также постпрандиальной гликемии (ПГТТ), гликированного гемоглобина, индекса НОМА, а также липидного профиля. Пациенты, их родственники и осуществляющие уход за ними лица должны быть осведомлены о возможных ранних симптомах СД (полиурия, полидипсия, кожный зуд, сухость во рту, немотивированное похудение, слабость и др.). В случае, если в процессе терапии определенным препаратом из группы ААП развиваются перечисленные метаболические нарушения, лечащему врачу следует рассмотреть возможность перехода на другой антипсихотический препарат, который вызывает их реже. Что же касается лиц с уже имеющимися нарушениями, применение ААП у них должно быть особенно осторожным из-за возможного ухудшения соматического состояния.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

11. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A et al. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394:240-8.
12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021.
13. Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Проблема соматического здоровья у психических больных: сахарный диабет 2. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2013;23(4). Gorobets L.N., Litvinov A.V., Polyakovskaya T.P. The problem of somatic health in mental patients: diabetes mellitus 2. *Social and clinical psychiatry*. 2013;23(4) (in Russian).
14. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2005;1:89-99. Gorobets L.N. Neuroendocrine dysfunctions in patients with schizophrenia. *Social and clinical psychiatry*. 2005;1:89-99 (in Russian).
15. Liu Y, Li Z, Zhang M et al. Exploring the pathogenetic association between schizophrenia and type 2 diabetes mellitus diseases based on pathway analysis. *BMC Med Genomics* 2013;6(Suppl.1):S17. DOI: 10.1186/1755-8794-6-S1-S17
16. Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Mitchell AJ. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132(2):144-57. DOI: 10.1111/acps.12439. Epub 2015 May 5. PMID: 25943829.
17. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, APA, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Obes Res* 2004;12:362-8. DOI: 10.1055/s-2004-815468. PMID: 14750042.
18. Lean ME, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(5):1597-605. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1597. PMID: 12716824.
19. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13(1):27-35. DOI: 10.1038/sj.mp.4002066. Epub 2007 Sep 11. PMID: 17848919.
20. Schwenkreis P, Assion H-J. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2004;5:73-82. DOI: 10.1080/15622970410029915

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Куртмамбетова Сабина Эридановна – студентка 1-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: elina16051976@yandex.ru

Андрух Яна Вячеславовна – студентка 1-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: prazdnik_01010@mail.ru

Куртмамбетов Руслан Эриданович – студент стоматологического фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: kurtmambetov@mail.ru

Примышева Елена Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: primysheva.helen@gmail.com

Репинская Ирина Николаевна – ассистентка каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», гл. внештатный эндокринолог Минздрава Республики Крым. E-mail: repinskaya.irina@mail.ru

Поступила в редакцию: 22.05.2024

Поступила после рецензирования: 23.05.2024

Принята к публикации: 23.05.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sabina E. Kurtmambetova – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: elina16051976@yandex.ru

Yana V. Andrukh – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: prazdnik_01010@mail.ru

Ruslan E. Kurtmambetov – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: kurtmambetov@mail.ru

Elena N. Primysheva – Cand. Sci. (Med.), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: primysheva.helen@gmail.com

Irina N. Repinskaya – Assistant, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: repinskaya.irina@mail.ru

Received: 22.05.2024

Revised: 23.05.2024

Accepted: 23.05.2024



Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения диабетической ретинопатии

Э.З. Каялиева✉, С.Р. Халилова, В.Б. Калиберденко

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

✉kayalievao@mail.ru

Аннотация

В статье рассмотрены современные представления о патогенезе, факторах риска, новых методах диагностики и лечения диабетической ретинопатии. Данное заболевание является специфическим микрососудистым глазным осложнением сахарного диабета и входит в группу ишемических ретинопатий, которые характеризуются значительным нарушением капиллярной перфузии, развитием внутриглазных новообразованных сосудов и ретинальным отеком. По статистике, около 366 млн человек в мире страдают сахарным диабетом – (IDF Atlas, 2011), а к 2030 г. ожидается увеличение числа больных в 2 раза, и этот глобальный рост окажет огромное влияние на распространенность диабетической ретинопатии. За последнее десятилетие достижения в области медицинских технологий и разработка новых методов лечения значительно улучшили диагностику и лечение пациентов, но тем не менее диабетический макулярный отек и пролиферативная диабетическая ретинопатия остаются ведущими причинами потери зрения.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, гипергликемия, гемато-ретиальный барьер, VEGF, цитокины, хемокины, ангиопоэтин-2, панретиальная фотокоагуляция.

Для цитирования: Каялиева Э.З., Халилова С.Р., Калиберденко В.Б. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения диабетической ретинопатии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 15–22. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00415

Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and treatment of diabetic retinopathy

Elmaz Z. Kayalievaa✉, Sevilya R. Khalilova, Vitaliy B. Kaliberdenko

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

✉kayalievao@mail.ru

Abstract

The article discusses current ideas about the pathogenesis, risk factors, and new methods of diagnosis and treatment of diabetic retinopathy. This disease is a specific microvascular ocular complication of diabetes mellitus and is part of the group of ischemic retinopathies, which are characterized by a significant violation of capillary perfusion, the development of intraocular newly formed vessels and retinal edema. Statistics show that almost 366 million people in the world suffer from diabetes mellitus (IDF Atlas, 2011). According to forecasts, this number is expected to double by 2030, and this global growth will have a huge impact on the prevalence of diabetic retinopathy. Over the past decade, advances in medical technology and the development of new treatment methods have significantly improved the diagnosis and treatment of patients, but nevertheless, diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy remain the leading causes of vision loss.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetes mellitus, hyperglycemia, hemato-retinal barrier, VEGF, cytokines, chemokines, angiopoietin-2, pan-retinal photocoagulation.

For citation: Kayalievaa E.Z., Khalilova S.R., Kaliberdenko V.B. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and treatment of diabetic retinopathy. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 15–22 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00415

Статистика гласит, что около 366 млн человек в мире страдают сахарным диабетом – СД (IDF Atlas, 2011). По прогнозам, к 2030 г. ожидается увеличение числа больных в два раза, и этот глобальный рост окажет огромное влияние на распространенность диабетической ретинопатии (ДРП) [1].

СД – это системное заболевание, при котором уровень глюкозы в крови хронически и часто резко повышается по двум причинам:

- 1) инсулин не секретируется островковыми клетками поджелудочной железы (СД 1-го типа);
- 2) секретируемый инсулин по ряду причин менее эффективен, чем обычно (СД 2-го типа).

За годы хронической гипергликемии у многих людей развиваются серьезные повреждения сетчатки. Симптомы ДРП широко варьируются и могут быть непропорциональны тяжести патологии органа. Например, глаза с легким диабетическим макулярным отеком

(ДМО), поражающим ямку одного глаза, могут иметь симптоматическое снижение зрения, тогда как глаза с тяжелой пролиферативной ретинопатией могут иметь остроту зрения 20/20 и не иметь никаких симптомов до тех пор, пока не начнет развиваться кровоизлияние в стекловидное тело. Это несоответствие между структурой и функцией является основанием для программ скрининга групп риска с целью выявления и лечения пациентов, имеющих риск потери зрения. В настоящее время разработана международная классификация ДРП, благодаря которой по результатам офтальмоскопии можно выставить ту или иную форму заболевания (см. таблицу).

Самыми ранними проявлениями ДРП считаются микроаневризмы или очаговые расширения микрососудов сетчатки, которые проявляются в виде темно-красных точек, преимущественно в заднем полюсе. Обычно эти поражения появляются и исчезают с тече-

| Международная классификация ДРП <i>International classification of diabetic retinopathy</i> | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уровень опасности | Результаты офтальмоскопии |
| Нет ретинопатии | Никаких отклонений |
| Легкая непролиферативная ретинопатия | Только микроаневризмы |
| Умеренная непролиферативная ретинопатия | Больше, чем просто микроаневризмы (кровоизлияния в сетчатку и твердые экссудаты), меньше, чем тяжелая непролиферативная ДРП |
| Тяжелая непролиферативная ретинопатия | Любая из следующих трех функций: <ul style="list-style-type: none"> • 20 кровоизлияний в сетчатку в каждом из 4 квадрантов • венозное биение в двух квадрантах • интратретиальные микрососудистые нарушения в одном квадранте |
| Очень тяжелая непролиферативная ретинопатия | Присутствуют любые две из вышеперечисленных функций |
| Пролиферативная ретинопатия | Одна или обе из следующих функций: <ul style="list-style-type: none"> • неоваскуляризация • преретинальное/стекловидное кровоизлияние |

нием времени и сами по себе не вызывают никаких симптомов. К клиническим проявлениям заболевания, по данным E. Fenwick и соавт., относятся: интратретиальные кровоизлияния, ватные пятна, венозные бусы или интратретиальные микрососудистые аномалии, микроаневризмы, а также появление новых кровеносных сосудов [2].

Современные достижения в понимании сложной патофизиологии ДРП позволили идентифицировать многие типы клеток, участвующих в патогенезе, однако к единому мнению ученые так и не пришли.

VEGF. Фактор роста эндотелия сосудов (*vascular endothelium growth factor*, VEGF) является наиболее широко исследованным фактором в отношении изменения гемато-ретиального барьера (ГРБ). Уровни VEGF значительно повышены у пациентов с ДМО по сравнению с недиабетическими заболеваниями глаз [3]. VEGF является мощным вазоактивным цитокином, вызывающим повышенную проницаемость сосудов. Он влияет на белки плотных соединений эндотелия, что приводит к «подтеканию» плазмы и отеку сетчатки. Исследования показали, что данный фактор индуцирует фосфорилирование VE-кадгерина, окклюдина и ZO-1 и таким образом дополнительно вызывает нарушение барьера. В научных работах D. Antonetti писал о том, что VEGF также стимулирует усиление лейкостаза в микрососудах сетчатки, а в дальнейшем лейкоциты высвобождают цитокины, что вызывает разрушение ГРБ [4].

Цитокины. Роль воспаления в развитии и прогрессировании ДРП изучается уже давно, но в последние 10 лет растет количество проводимых исследований в данном направлении. Это объясняется важностью молекулярных механизмов для разработки новых терапевтических подходов и методов лечения. Еще в 1960 г. E. Powell и R. Field заметили, что у пациентов с СД, получавших противовоспалительные лекарственные средства, наблюдался более низкий уровень заболеваемости ДРП [5]. Годы ранее исследования G. Luttu и соавт. выявили важную роль лейкоцитов в развитии данного заболевания, а последующее исследование установило, что ДРП является «воспалительным заболеванием» [6].

По мнению S. Rangasamy и соавт., существуют общие наборы воспалительных цитокинов, активность которых повышается как в сыворотке, так и в образцах стекловидного тела и водянистой влаги у пациентов с ДРП, и эти цитокины могут иметь множественные взаимодействия, влияющие на патогенез заболевания [7].

Ключевые факторы воспаления, участвующие в изменении ГРБ:

- 1) повышенная экспрессия молекул эндотелиальной адгезии, таких как ICAM1, VCAM1, PECAM-1 и P-селектин;
- 2) адгезия лейкоцитов к эндотелию;
- 3) высвобождение воспалительных хемокинов, цитокинов и факторов проницаемости сосудов;
- 4) изменение адгезивов и белков плотных соединений между эндотелиальными клетками;
- 5) инфильтрация лейкоцитов в нейросетчатку, что приводит к изменению ГРБ.

Гипергликемия. Патогенез ДРП, вызванный гипергликемией, связан с четырьмя основными биохимическими изменениями:

- 1) увеличение потока полиольных путей;
- 2) повышенное образование конечных продуктов гликирования;
- 3) активация изоформ протеинкиназы C;
- 4) увеличение потока гексозамина [8].

Эти пути приводят к сосудистой дисфункции и воспалению, после чего увеличиваются проницаемость, окклюзия сосудов и локальная ишемия. Кроме того, данные процессы усиливают регуляцию проангиогенных и воспалительных факторов, таких как VEGF, инсулиноподобный фактор роста (IGF), ангиопоетины (Ang-2), фактор роста стромального происхождения-1 (SDF-1), основной фактор роста фибробластов-2 (bFGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин (IL)-6.

Хемокины. Группа ученых во главе с A. Meleth провели ряд исследований, в которых изучали уровни хемокинов и молекул клеточной адгезии в водянистой влаге и стекловидном теле у пациентов с ДРП. Иммунокрашивание глаз показало, что TNF- α , MCP-1,

RANTES и ICAM-1 выявляются в глазах больных СД [9]. Через пару лет Y. Suzuki и соавт. в своей научной работе описали проведенное ими комплексное исследование с использованием набора цитокинов. Выяснилось, что уровни IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10 (CXCL10), IL-13, IP-10, MCP-1 (CCL2), MIP-1 β (CCL4), PDGF и VEGF в жидкости стекловидного тела значительно выше нормы у больных ДРП [10]. Кроме того, воспалительные факторы IP-10 и MCP-1 были обнаружены в слезах у пациентов с СД [11]. Подтверждается сказанное исследованиями M. Funk и соавт., в ходе которых стало ясно, что селективное блокирование VEGF с помощью инъекций бевацизумаба (анти-VEGF) не влияет на контроль других иммуногенных цитокинов, таких как MCP-1 и IL-6 в водянистой влаге [12]. Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), также известный как хемокиновый лиганд 2 (CCL2), вырабатывается эндотелиальными клетками сосудов сетчатки, пигментными эпителиальными клетками и глиальными клетками Мюллера в ответ на гипергликемию. Исследования, проведенные в лаборатории под руководством N. Katakami, показали, что генетический нокаут гена CCL2 у мышей с диабетом предотвращает изменение ГРБ [13]. Полученные данные свидетельствуют о том, что селективное ингибирование гена CCL2 может предотвратить появление изменений в ГРБ.

Лейкостаз. S. Schröder впервые описал лейкостаз в сосудистой сети сетчатки как важный феномен, связанный с увеличением количества нейтрофилов и моноцитов, которые связаны с сосудистыми нарушениями сетчатки на моделях крыс с СД [14]. Повышенная плотность нейтрофилов была обнаружена в сосудистой сети сетчатки при диабете, особенно вокруг диска зрительного нерва и макулы. Адгезии лейкоцитов в диабетической сетчатке способствует повышенная экспрессия молекул адгезии, таких как ICAM-1 и P-селектин, на эндотелии и его лейкоцитарном контррецепторе CD18 [15]. Это приводит к потере эндотелиальных клеток и разрушению внутреннего ГРБ. Нормальный внутренний ГРБ непроницаем для лейкоцитов, но активация лейкоцитов приводит к его временному распаду, что становится толчком к усилению провоспалительной реакции в сетчатке глаза.

Фоторецепторы. Роль фоторецепторов внешней части сетчатки обычно не рассматривалась в патогенезе ДРП, отчасти из-за значительного расстояния между фоторецепторами и микрососудистой сетью сетчатки, на которую оказывают влияние метаболические нарушения при СД. Тем не менее имеющиеся данные позволяют предположить, что уникальная восприимчивость сетчатки к повреждениям на самом деле является результатом присутствия фоторецепторов. В поддержку гипотезы фоторецепторов G. Arden и соавт. разослали опросник пациентам с СД, у которых был выявлен пигментный ретинит [16]. Результаты этих ответов показали, что ДРП была менее тяжелой у пациентов, у которых также был пигментный ретинит (и, следовательно, дегенерация фоторецепторов). Анализируя сказанное,

можно сделать вывод о том, что фоторецепторы оказывают выраженное влияние на патогенез и развитие ДРП.

Ангиопоэтин-2. Ангиопоэтины представляют собой семейство воспалительных факторов роста. Они связываются с рецепторной тирозинкиназой TIE2 и являются важными модуляторами ангиогенеза. Уровни ангиопоэтина-2 (Ang-2) в стекловидном теле значительно повышены у пациентов с клинически значимым макулярным отеком, что указывает на роль ангиопоэтина-2 в изменении ГРБ [17]. В 2011 г. S. Rangasamy и соавт. обнаружили повышенную экспрессию мРНК и белков Ang-2 в сетчатке глаз животных, больных диабетом [18]. К тому же ученые производили интравитреальное введение Ang-2 крысам, не страдающим СД, что показало трехкратное увеличение проницаемости сосудов сетчатки. Годы ранее был проведен эксперимент, во главе которого был U. Fiedler. Было выявлено, что Ang-2 способствует адгезии моноцитов путем повышения чувствительности эндотелиальных клеток к TNF- α и модулирует индуцированную TNF- α экспрессию молекул адгезии эндотелиальных клеток, а также вызывает потерю VE-кадгерина [19]. Это открытие идентифицирует Ang-2 как аутокринный регулятор воспалительных реакций эндотелиальных клеток, тем самым становится важной терапевтической мишенью при лечении больных ДРП.

Гемодинамические изменения. Висконсинское эпидемиологическое исследование ДРП (WESDR), а также Британское проспективное исследование СД (UKPDS) сообщили о значительной роли артериального давления (АД) в прогрессировании ДРП [20, 21]. Во многих научных работах описывается высокая частота обнаружения артериальной гипертензии у лиц с СД [22,23]. V. Patel после ряда наблюдений выяснил, что после успешной фотокоагуляции приток крови к сетчатке снижается, что было интерпретировано как коррекция гемодинамической ауторегуляции [24]. Артериальная гипертензия оказывает влияние на прогрессирование ДРП посредством двух механизмов. Во-первых, механическое растяжение и явное напряжение, оказываемое на эндотелиальные клетки высоким кровяным давлением и увеличением перфузии сетчатки, а также более высокой вязкостью крови, приводят к эндотелиальной дисфункции [25]. Во-вторых, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), участвующая в регуляции АД, также независимо участвует в патогенезе ДРП [26]. При проведении исследований выяснилось, что в сетчатке больных ДРП увеличивается экспрессия рецепторов и сигнальных молекул РААС, а именно ренина, ангиотензинпревращающих ферментов I и II (ACE I и ACE II), а также рецепторов ангиотензина [27]. Эти данные дают новое представление о значении блокады РААС как нового метода лечения ДРП.

Изменения в ГРБ. Нарушения в ГРБ являются отличительной чертой патогенеза ДРП. В норме этот барьер на уровне капилляров сетчатки включает эндотелиальные межклеточные соединения, базальную

мембрану и перicyты, которые покрывают сосуды снаружи. При СД происходят следующие изменения: потеря межклеточных соединений эндотелия, утолщение базальной мембраны и селективная потеря перicyтов. Последнее является одним из ранних гистопатологических поражений, наблюдаемых при ДРП. В норме перicyты (модифицированные гладкомышечные клетки) сокращаются и поддерживают капиллярный кровоток в сетчатке. Их потеря ведет к очаговому ослаблению капиллярной стенки, а также к неингибированной очаговой пролиферации эндотелиальных клеток, что становится причиной образования микроаневризм. Позже эндотелиальные клетки также погибают, что вызывает нарушение перфузии сетчатки. Распад ГРБ приводит к внутриретиальным кровоизлияниям, твердым эксудатам и макулярному отеку.

Диагностика

Ранние изменения на сетчатке глаза при ДРП не ощущаются пациентами из-за частого отсутствия симптомов нарушения и потери зрения. Таким образом, у больных СД необходимы регулярные исследования сетчатки при расширении зрачка, чтобы своевременно выявить угрожающие зрению изменения и дать возможность офтальмологам провести лечение.

Пациенты с СД 1-го типа должны ежегодно проходить обследование сетчатки, начиная с 11 лет и/или через 5 лет после постановки диагноза. В случае выявления изменений сетчатки рекомендуются более короткие интервалы наблюдения. При СД 2-го типа первое обследование сетчатки следует проводить сразу после постановки диагноза, поскольку предыдущая продолжительность заболевания неизвестна. Ежегодные контрольные осмотры рекомендуются при отсутствии изменений сетчатки, в противном случае рекомендуются более короткие интервалы. Беременность несет повышенный риск ухудшения ДРП из-за гормональных изменений. Во время беременности ДРП может начаться примерно в 10% случаев и может ухудшиться в еще большем проценте случаев при уже существующей ДРП до наступления беременности [27]. В случае пролиферативной ДРП до или вскоре после зачатия следует провести панретиальную лазерную коагуляцию, поскольку изменения сетчатки могут ухудшиться. Поэтому всем женщинам с диабетом, которые планируют забеременеть, следует проходить исследование глазного дна до зачатия, а затем каждые 3 мес во время беременности, чтобы при необходимости можно было своевременно вмешаться.

Профилактика потери зрения требует лучшего понимания фундаментальных процессов, которые ухудшают зрение, и улучшения диагностических тестов, позволяющих определить параметры для оценки реакции на фармакологическое вмешательство. Дисфункция сетчатки при диабете начинается до появления микрососудистых поражений. К счастью, современные технологические достижения позволили применять новые методы визуализации при заболеваниях сетчатки в клинической практике.

Дилатационная фундоскопия является важнейшим клиническим исследованием у больных СД при скрининговом осмотре у офтальмолога. Расширение зрачка необходимо для обеспечения правильного стереоскопического изображения, нужного для оценки макулярного отека, а также для визуализации периферической части сетчатки.

Флюоресцентная ангиография была введена в клиническую офтальмологическую практику Н. Novotny и соавт. [28] в 1960-е годы. Она позволяет оценить сосудистый статус сетчатки. В ходе исследования флуоресцеин, флуоресцентный краситель, вводится внутривенно и распределяется по всему организму. В глазу флуоресценция активируется синим светом с длиной волны 490 нм. Благодаря флуоресцентной ангиографии можно увидеть утечку сосудов, окклюзию капилляров, ишемические участки сетчатки и неоваскуляризацию.

Фотография глазного дна в широком поле (2-лазерная немидриатическая сканирующая лазерная офтальмоскопия со сверхширокоугольным полем обзора 200°) является новым методом диагностики. Его можно комбинировать с флуоресцентной ангиографией и получить информацию о периферической ишемии сетчатки или периферической неоваскуляризации. Согласно недавним исследованиям, широкоугольные изображения и традиционная цветная фотография глазного дна при мидриаза коррелируют с классификацией ДРП и визуализацией ДМО [29, 30].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – диагностическое исследование структур глаза, при котором используется специальное оборудование – когерентный томограф. Исследование предоставляет данные об объеме сетчатки и конфигурации макулярной области. В последние годы разрешение и скорость записи были значительно улучшены с помощью метода ОКТ в спектральной области (SD-ОКТ). Высокое разрешение, доступное при ОКТ в спектральной области, позволяет тщательно изучать слои и клетки сетчатки при СД и ее реакцию на лечение. При ДМО SD-ОКТ является очень ценным методом диагностики, позволяющим сравнивать последующие визиты с исходными данными, поскольку современные ОКТ-устройства используют отслеживание глаз для нахождения того же положения изображения во время последующих обследований. Карты толщины макулы и изображения ОКТ служат руководством для определения реакции на терапию анти-VEGF и макулярную лазерную терапию и широко используются в крупных клинических исследованиях.

Варианты лечения

Ключом к предотвращению и контролю глазных осложнений СД являются строгий гликемический контроль и контроль АД. Пациентам следует объяснять важность контроля основного заболевания, что было доказано в нескольких крупных клинических исследованиях [31–33]. Связь уровня глюкозы в крови с ретинопатией непрерывна и не имеет порогового значения,

хотя у лиц с уровнем гликированного гемоглобина (показатель хронической гликемии) менее 6,5% ретинопатия обычно развивается незначительно или вообще не развивается.

Исследование по контролю диабета и осложнениям показало, что строгий контроль уровня глюкозы (гликированный гемоглобин <6% или 42,1 ммоль/моль) у людей с СД 1-го типа предотвращает развитие ДПП и замедляет прогрессирование существующей ДПП на 76% [34].

Что касается контроля АД, исследование UKPDS обнаружило, что контроль АД также приводит к значительному снижению потери зрения [35]. Но в то же время исследование ACCORD Eye показало, что строгий контроль гипертензии не приводит к значительному снижению частоты ДПП [36]. Что касается контроля липидов, то R. Venarous и соавт. выяснили, что уровни холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов напрямую связаны с частотой и тяжестью ДПП, тогда как уровень холестерина липопротеидов высокой плотности связан с этим косвенно [37]. Исследование «Вмешательство фенофибратом и снижение частоты случаев диабета» показало, что фенофибрат (200 мг в день) снижает потребность в лазерном лечении ретинопатии у людей с диабетом 2-го типа [38]. Это было дополнительно подтверждено исследованием ACCORD Eye, которое предоставило доказательства того, что фенофибрат, добавленный к терапии симвастатином у людей с СД 2-го типа, замедлял прогрессирование ДПП через 4 года [36]. Целью лечения АД должно быть достижение систолического АД <140 мм рт. ст., а к терапии статинами следует добавить фенофибрат для оптимального контроля липидов в крови.

Большинство препаратов, которые проходят клинические испытания, являются препаратами, нацеленными на молекулу VEGF. В настоящее время благодаря использованию анти-VEGF-агентов стало доступно больше возможностей для предотвращения и даже обращения вспять потери зрения. Лекарственными средствами, которые непосредственно ингибируют молекулу VEGF, являются пегаптаниб (Macugen, OSI Pharmaceuticals), фрагмент моноклонального антитела ранибизумаб (Lucentis, Genentech Inc., Сан-Франциско) и полноразмерное антитело бевацизумаб (Avastin, Genentech Inc., Сан-Франциско). Некоторые методы лечения используют растворимые аналоги рецептора VEGF, ловушку VEGF (Regeneron Pharmaceuticals, Тэрритаун, Нью-Йорк), малые интерферирующие РНК, бевасираиб (Opko Health Inc., Майами, Флорида) и рапамицин (Sirolimus, MacuSight Inc., Юнион-Сити).

Ранибизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое блокирует все изоформы VEGF-A и имеет «повышенное сродство», обеспечивающее сильное сродство к связыванию с VEGF-A. В 2012 г. интравитреальный ранибизумаб получил одобрение Food and Drug Administration (FDA) для лечения ДМО на основании результатов нескольких крупных клинических исследований [39–44]. Эти испытания продемонстри-

ровали, что интравитреальное введение ранибизумаба значительно уменьшает отек желтого пятна и приводит к улучшению остроты зрения у пациентов. READ-2 сравнил монотерапию ранибизумабом с комбинацией ранибизумаба и лазерного лечения и обнаружил, что средняя острота зрения с наилучшей коррекцией лучше при монотерапии ранибизумабом с устойчивой эффективностью [42]. RESTORE также продемонстрировало превосходство монотерапии ранибизумабом над макулярной лазерной фотокоагуляцией и не выявило дополнительных преимуществ терапии ранибизумабом в сочетании с макулярной лазерной терапией [44]. Исследования RISE и RIDE предоставили дополнительные доказательства того, что монотерапия ранибизумабом обеспечивает быстрые и устойчивые результаты в уменьшении макулярного отека.

Бевацизумаб (Авастин, Genentech) представляет собой полноразмерное гуманизированное моноклональное антитело, почти в три раза превышающее размер молекулы ранибизумаба, которое также блокирует все изоформы VEGF-A. В исследовании BOLT (bevacizumab or laser therapy) проводилось сравнение интравитреального бевацизумаба с лазерной терапией и обнаружилось, что средняя максимальная корригированная острота зрения значительно лучше в группе бевацизумаба по сравнению с только лазерной терапией [45]. Бевацизумаб также применялся до и после операции для использования при витрэктомии по поводу ДПП. В исследованиях изучалось его влияние на интраоперационные маневры и интраоперационное кровотечение, а также на частоту послеоперационных кровоизлияний в стекловидное тело [46]. Тем не менее по-прежнему отсутствуют высококачественные доказательства, подтверждающие явную пользу. Другой препарат против VEGF, афлиберцепт, получил одобрение FDA в 2014 г. для лечения ДМО и потенциально может снизить частоту необходимых инъекций [47]. Использование анти-VEGF-агентов позволило значительно улучшить возможности лечения ДПП. Тем не менее использование фокальной/сетчатой макулярной лазерной терапии по-прежнему играет решающую роль в лечении этого заболевания.

Учитывая, что воспаление играет решающую роль при ДПП, для лечения ДМО используются различные кортикостероиды. T. Gardner и соавт. в своих работах указывают на то, что помимо противовоспалительного действия глюкокортикостероиды также ингибируют VEGF и увеличивают плотные контакты между эндотелиальными клетками капилляров [48]. Интравитреальное применение триамцинолона в сочетании с фокальной/сетчатой лазерной терапией продемонстрировало равную эффективность по сравнению с монотерапией ранибизумабом [40, 43]. Однако в недавних исследованиях интравитреальное введение триамцинолона в качестве монотерапии было менее эффективным по сравнению с макулярной лазерной фотокоагуляцией [49]. В 2013 г. появились доказательства того, что интравитреальный триамцинолон может замедлять про-

грессирование пролиферативной ДРП [50]. В другом рандомизированном многоцентровом трехлетнем исследовании FAME интравитреальные введения флуоцинолона ацетонида (0,2 и 0,5 мкг в день) обеспечили существенное улучшение зрения у пациентов с ДМО, однако почти у всех пациентов, получавших флуоцинолона ацетонид, наблюдалось образование катаракты, а частота инцизионных операций по поводу глаукомы составляла 4,8% (низкая доза) и 8,1% (высокая доза) [51]. Интересно отметить, что была также обнаружена повышенная эффективность использования флуоцинолона ацетонида при хроническом ДМО (продолжительностью >3 лет) по сравнению с нехроническим ДМО (продолжительностью <3 лет) [52]. На основании этого выдвинута гипотеза, что заболевание может быть вызвано VEGF на ранних стадиях заболевания, но при хроническом ДМО изменения микроокружения требуют воздействия стероидов на множество молекул-медиаторов.

Поскольку ежемесячные интравитреальные инъекции анти-VEGF являются бременем лечения не только для пациентов, но и для врачей, продолжаются исследования новых методов лечения с использованием биоразрушаемых имплантатов, биоразрушаемых микросфер и инкапсулированных клеток. Недавно было завершено клиническое исследование I фазы с использованием многофазового небiorазлагаемого имплантата для долгосрочной доставки лекарственного средства ранибизумаба на 20 пациентах с дегенерацией желтого пятна. Исследование показало постоянное среднее улучшение зрения на 10 букв в течение 1 года [53].

Панретинальная фотокоагуляция (PRP) в настоящее время остается стандартным лечением ДРП и значительно снижает риск потери зрения. Существуют убедительные доказательства использования фокальной макулярной лазерной фотокоагуляции для предотвращения потери зрения вследствие ДМО [54–56]. При этой процедуре ожоги большого размера и большей интенсивности (500 мкм) размещаются в средней периферии сетчатки на 360° за один или два сеанса. Лечение вызывает регресс новых сосудов примерно через 6 нед, но следует учитывать побочные эффекты, а именно ухудшение ранее существовавшего макулярного отека и нарушение функции периферической сетчатки и ночного видения [57]. Применение PRP принципиально не менялось до появления в последние годы PASCAL. Целью этого устройства было сократить время процедуры лазерного лечения и уменьшить боль пациента за счет снижения стимуляции цилиарных нервов в сосудистой оболочке, обеспечивая при этом те же терапевтические результаты. S. Al-Hussainy и соавт. в своих исследованиях выяснили, что PASCAL требует более короткой продолжительности фотокоагуляции, но большей мощности, что, как было показано, действительно уменьшает боль у пациентов с аналогичными результатами по сравнению с традиционной PRP [58]. Недавнее исследование PETER PAN [59] показало, что при более

низкой мощности были достигнуты аналогичные результаты с меньшей потерей зрения по сравнению со стандартными настройками PRP.

Несмотря на значительные успехи консервативной терапии в лечении ДРП, хирургическое вмешательство остается незаменимым вариантом лечения пациентов с осложнениями, включая неразрешающиеся кровоизлияния в стекловидное тело и тракционные отслойки сетчатки. Витрэктомия с индукцией задней отслойки стекловидного тела может быть использована для лечения ДМО с тракционным компонентом. Операция включает в себя трехпортовую технику с удалением стекловидного тела и крови, а также эндолазерную фотокоагуляцию, аналогичную лазерному лечению PRP. Внедрение системы Constellation со сверхскоростными фрезами, контролем рабочего цикла, улучшенной струйной системой и мощной эндоиллюминацией, а также хирургическими вмешательствами малого калибра (23 и 25 калибра) значительно улучшило зрение у пациентов.

В последние годы возросло число исследований метода избирательного применения субтермального воздействия на клетки ретинального пигментного эпителия. Преимуществом данного лечения является сохранение нейросенсорной сетчатки и, следовательно, уменьшение ятрогенных побочных эффектов, вызванных функциональной потерей ткани сетчатки и глубокими ожогами, которые вызывают долговременное рубцевание и фиброз. Два принципа помогают достичь этой цели. Во-первых, используются более длинные волны лазера: криптоновый красный 647 нм и диодный лазер 810 нм, чтобы уменьшить интенсивность ожога и избежать поглощения макулярными хромофорами. Во-вторых, разработка методов микропульсаров, которые увеличивают задержку между импульсами и уменьшают размеры поражений сетчатки за счет устранения диффузии тепла и роста поражений после лечения. В 2005 г. исследование подпорогового диодного микропульсарного лазера (SDM), в котором используется диодный лазер с длиной волны 810 нм с субоптимальной интенсивностью, применяемый ко всем областям утолщения желтого пятна, показало, что лазерная фотокоагуляция SDM аналогична предыдущим лазерным методам лечения, но при этом снижается процент ятрогенных побочных эффектов.

Большинство методов лечения установленных сосудистых поражений при ДРП снижают риск слепоты и потери зрения, но редко восстанавливают нормальное зрение. Продолжающееся воздействие гипергликемии, гипертензии и других системных заболеваний в конечном итоге все больше ухудшает зрение. В долгосрочном исследовании G. Blankenship и соавт. у пациентов, получавших панретинальную фотокоагуляцию, сохранялось хорошее зрение, но со временем оно постепенно ухудшалось [60]. Можно сделать вывод, что лечение долгосрочных последствий метаболической дисфункции на нейроретинальных клетках по-прежнему представляет собой проблему, которую ученым еще предстоит решить.

Заключение

ДРП и связанная с ней потеря зрения имеют множество отягощающих последствий, включая нарушение функционирования, отношений в семье, усиление социальной изоляции. Сообщалось также о ряде неблагоприятных эмоциональных реакций, таких как симптомы депрессии и тревоги. Увеличение числа больных значительно влияет на мировые системы здравоохранения, поэтому выявление лиц, наиболее подверженных риску прогрессирования ДРП, и раннее медицин-

ское вмешательство могут ограничить потерю зрения и снизить затраты, связанные с лечением более запущенного заболевания. Таким образом, системы здравоохранения должны всячески поддерживать проведение исследований по созданию новых методов диагностики и лечения ДРП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;(87):4-14.
- Fenwick E, Rees G, Pesudovs K et al. Social and emotional impact of diabetic retinopathy: a review. *Clin Experim Ophthalmol* 2012;(40):27-38.
- Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989;(107):244-9.
- Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999;(274):23463-7.
- Powell ED, Field RA. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1964;(2):17-8.
- Lutty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol* 1997;(151):707-14.
- Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012;19(1):52-9.
- Sang DN, D'Amore PA. Is blockade of vascular endothelial growth factor beneficial for all types of diabetic retinopathy? *Diabetologia* 2008;(51):1570-3.
- Meleth AD, Agrón E, Chan CC et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;(46):4295-301.
- Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2011;(55):256-63.
- Liu J, Shi B, He S et al. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol Vis* 2010;(16):2931-8.
- Funk M, Schmidinger G, Maar N et al. Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab. *Retina* 2010;(30):1412-9.
- Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism as a potential risk factor for diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;(89):e9-12.
- Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991;(139):81-100.
- Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol* 2008;(30):65-84.
- Arden GB. The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa: implications for pathophysiology and possible treatment. *Br J Ophthalmol* 2001;(85):366-70.
- Patel JJ, Hykin PG, Gregor ZJ et al. Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2005;(89):480-3.
- Rangasamy S, Srinivasan R, Maestas J et al. A potential role for angiopoietin-2 in the regulation of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;(52):3784-91.
- Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med* 2006;(12):235-9.
- Klein R, Klein BEK. Blood pressure control and diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2002;86(4):365-7.
- Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Archives of Ophthalmology* 2004;122(11):1631-40.
- Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988;11(10):821-7.
- Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetologica* 2005;42(Suppl.1):S17-S25.
- Patel V, Rassam S, Newsom R et al. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *British Medical Journal* 1992;305(6855):678-83.
- Kohner EM. The retinal blood flow in diabetes. *Diabete et Metabolisme* 1993;19(5):401-4.
- Wilkinson-Berka JL. Angiotensin and diabetic retinopathy. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2006;38(5-6):752-65.
- Pescosolido N, Campagna O, Barbato A. Diabetic retinopathy and pregnancy. *Int Ophthalmol* 2014;(34):989-97.
- Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 1961;(24):82-6.
- Kernt M, Hadi I, Pinter F et al. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography. *Diabetes Care* 2012;(35):2459-63.
- Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK et al. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012;(154):549-559.e2.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;(102):647-61.
- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;(44):156-63.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;(329):977-86.
- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for Type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;(48):643-8.
- The ACCORD, Study Group ACCORD, Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;(363):233-44.
- Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;(52):7464-9.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;(370):1687-97.
- Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;(120):2013-22.

40. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;(117):1064.e35-1077.e35.
41. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman MJ, Qin H, et al. Intra-vitreous ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;(119):2312-8.
42. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA et al. Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;(131):139-45.
43. Elman MJ, Bressler NM, Qin H et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;(118):609-14.
44. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;(118):615-25.
45. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;(130):972-9.
46. Ahn J, Woo SJ, Chung H, Park KH. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011;(118):2218-26.
47. Moradi A, Sepah YJ, Sadiq MA et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye (aflibercept) for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;(4):303-9.
48. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ et al. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl.2):S253-S262.
49. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;(115):1447-9;1449.e1-1449.e10.
50. Bressler SB, Qin H, Melia M et al. Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013;(131):1033-40.
51. Campochiaro P, Brown DM, Pearson A et al, FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;(110):2125-32.
52. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R et al, FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;(119):2125-32.
53. Rubio R. Long-acting anti-VEGF delivery: How close are we? Presented at the World Ophthalmology Congress, Tokyo, Japan, 2-6 April 2014.
54. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981;(88):583-600.
55. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007;(298):902-16.
56. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;(103):1796-806.
57. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007;(27):816-24.
58. Al-Hussainy S, Dodson PM, Gibson JM. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye* 2008;(22):96-9.
59. Muqit MM, Young LB, McKenzie R et al. Pilot randomised clinical trial of Pascal TargETEd Retinal versus variable fluence PANretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN Study. *Br J Ophthalmol* 2013;(97):220-7.
60. Blankenship GW. Fifteen-year argon laser and xenon photocoagulation visual results of Bascom Palmer Eye Institute's patients participating in the Diabetic Retinopathy Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990;(88):179-85; discussion 85-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каяльева Эльмаз Зевжетовна – студентка 2-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: kayalieva00@mail.ru

Халилова Севилья Руслановна – студентка 2-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: sevilyahalilova4@mail.ru

Калиберденко Виталий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Поступила в редакцию: 22.03.2024

Поступила после рецензирования: 28.03.2024

Принята к публикации: 04.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elmaz Z. Kayalieva – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: kayalieva00@mail.ru

Sevilya R. Khalilova – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: sevilyahalilova4@mail.ru

Vitaliy B. Kaliberdenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Vernadsky Crimean Federal University

Received: 22.03.2024

Revised: 28.03.2024

Accepted: 04.04.2024



Нарушения углеводного обмена у пациентов с боевыми травмами

С.В. Тополянская^{1,2}, М.Н. Куржос¹, Л.И. Бубман¹, Ю.Ю. Васильева¹, М.В. Голимбекова¹, К.Д. Мельникова¹, Т.М. Колонтай¹, М.Х. Пилярова¹, А.Ю. Молочников¹, Г.Ю. Мелик-Оганджян¹, К.А. Лыткина¹, Г.Г. Мелконян^{1,3}, С.А. Рачина¹

¹ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉sshekshina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучить частоту встречаемости и некоторые аспекты патологии углеводного обмена у пациентов с боевыми травмами конечностей.

Материалы и методы. В исследование включены 210 пациентов, перенесших ранение нижних или/и верхних конечностей в сроки от 4 до 58 дней (в среднем 15,9±8,7 дня) до поступления в стационар. Все участники исследования были мужчинами. Средний возраст пациентов составлял 36,0±8,4 года (19–59 лет). У всех пациентов проводилось определение концентрации глюкозы в венозной крови натощак. Пациентам с гипергликемией проводили исследование гликемического профиля и гликированного гемоглобина. Рассчитывали показатели стрессиндуцированной гипергликемии, предполагаемого среднего уровня глюкозы за последние 3 мес (ADAG), гликемического разрыва. Определяли инсулин в плазме крови натощак и рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR.

Результаты. Частота гипергликемии в изученной группе пациентов составила 23,3%. В общей группе пациентов средняя концентрация глюкозы составила 5,5±1,0 ммоль/л (3,1–9,73 ммоль/л). В группе раненых с гипергликемией средний уровень глюкозы в крови достигал 6,7±0,9 ммоль/л, у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы – 5,1±0,5 ммоль/л ($p < 0,000001$). Средняя концентрация глюкозы крови натощак у раненых в возрасте 40 лет и старше достигала 5,7±1,1 ммоль/л, моложе 40 лет – 5,2±0,8 ммоль/л ($p = 0,005$). Зарегистрирована достоверная прямая корреляция между уровнем глюкозы натощак при поступлении в стационар и возрастом пациентов ($r = 0,26$; $p = 0,00003$). Относительный риск гипергликемии у пациентов в возрасте 40 лет и старше составил 1,84 (доверительный интервал 1,005–3,37; $p = 0,01$). Среднее время, прошедшее с момента ранения, у пациентов с гипергликемией достигало 13,2±5,7 дня, с нормальной концентрацией глюкозы – 16,7±9,2 дня ($p = 0,02$). У пациентов с гипергликемией зарегистрированы более низкие показатели общего белка (58,3±10,2 и 62,1±6,9 г/л соответственно; $p = 0,004$), альбумина (31,2±4,6 и 33,2±4,9 г/л; $p = 0,04$), гемоглобина (97,7±18,9 и 105,9±16,9 г/л; $p = 0,004$), но более высокие показатели С-реактивного белка (61,0±55,4 и 32,9±38,1 мг/л; $p = 0,0001$), лейкоцитов (10,6±4,4 и 9,3±3,4×10⁹/л; $p = 0,02$), числа нейтрофилов (7,8±4,3 и 6,4±2,9×10⁹/л; $p = 0,01$), доли нейтрофилов (71,6±9,6% и 67,7±7,7%; $p = 0,004$), а также концентрации фибриногена (5,7±1,4 и 4,8±1,2 г/л; $p = 0,0002$), чем у раненых с нормальным уровнем глюкозы крови. У пациентов с гипергликемией средняя концентрация гликированного гемоглобина составила 5,3±0,6%, стрессиндуцированной гипергликемии – 1,4±0,2 ммоль/л. Медиана показателя гликемического разрыва достигала 1,51 ммоль/л (Q1–Q3: 0,88–2,1 ммоль/л). Медиана концентрации инсулина составила 12,9 мкМЕ/мл (Q1–Q3: 9,2–27,0 мкМЕ/мл), индекса инсулинорезистентности – 3,3 (Q1–Q3: 2,1–8,8). Концентрация глюкозы в крови натощак при последнем определении у пациентов с исходной гипергликемией достигала в среднем 5,8±1,3 ммоль/л. В ходе наблюдения у 64,6% раненых с гипергликемией при поступлении уровень глюкозы нормализовался, у 35,4% сохранялась небольшая гипергликемия. Медиана времени до нормализации концентрации глюкозы в крови натощак или до проведения последнего определения данного показателя составила 17,5 дня (Q1–Q3: 8–30 дней).

Выводы. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о достаточно частом обнаружении гипергликемии у пациентов с боевыми травмами конечностей. В большинстве своем повышение уровня глюкозы натощак небольшое и у большинства пациентов этот показатель нормализуется в течение относительно короткого периода времени. Необходимо продолжение исследований стрессиндуцированной гипергликемии у раненых и выяснение патогенетических основ этой патологии.

Ключевые слова: глюкоза, гипергликемия, стрессиндуцированная гипергликемия, гликированный гемоглобин, боевые ранения.

Для цитирования: Тополянская С.В., Куржос М.Н., Бубман Л.И., Васильева Ю.Ю., Голимбекова М.В., Мельникова К.Д., Колонтай Т.М., Пилярова М.Х., Молочников А.Ю., Мелик-Оганджян Г.Ю., Лыткина К.А., Мелконян Г.Г., Рачина С.А. Нарушения углеводного обмена у пациентов с боевыми травмами. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (4): 24–32. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00416

Hyperglycemia in patients with combat injuries

Svetlana V. Topolyanskaya^{1,2}, Maria N. Kurzjos¹, Leonid I. Bubman¹, Yulia Yu. Vasilyeva¹, Maria V. Golimbekova¹, Ksenia D. Melnikova¹, Tatiana M. Kolontai¹, Medina Kh. Pilyarova¹, Alexander Yu. Molochnikov¹, Gayane Yu. Melik-Ogandjanyan¹, Karine A. Lytkina¹, Georgiy G. Melkonyan^{1,3}, Svetlana A. Rachina¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²War Veterans Hospital No. 3, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉sshekshina@yandex.ru

Abstract

Aim. To investigate the prevalence and some aspects of the carbohydrate metabolism pathology in patients with combat limb injuries.

Materials and methods. 210 patients who suffered from combat injuries of the lower and/or upper extremities from 4 to 58 days (mean 15.9±8.7 days) before admission to the hospital were enrolled in the study. All study participants were men. The mean age of the patients was

36.0±8.4 years (19–59 years). Fasting venous blood glucose concentrations were determined in all patients. Patients with hyperglycemia underwent a study of the glycemic profile and HbA_{1c}. Stress-induced hyperglycemia, estimated mean glucose level over the past 3 months (ADAG), and glycemic gap were calculated. Insulin in fasting blood plasma was determined and the HOMA-IR insulin resistance index was calculated.

Results. The incidence of hyperglycemia was 23.3%. In the general group of patients, the mean glucose concentration was 5.5±1.0 mmol/l (3.1–9.73 mmol/l). In the group of patients with hyperglycemia, the mean blood glucose level reached 6.7±0.9 mmol/l, in patients with normal glucose concentration – 5.1±0.5 mmol/l ($p < 0.000001$). The mean fasting blood glucose concentration in patients aged 40 years and older reached 5.7±1.1 mmol/l, those under 40 years old – 5.2±0.8 mmol/l ($p = 0.005$). A significant direct correlation was registered between the fasting glucose level upon admission to the hospital and the age of the patients ($r = 0.26$; $p = 0.00003$). The relative risk of hyperglycemia in patients aged 40 years and older was 1.84 (confidence interval 1.005–3.37; $p = 0.01$). The mean time elapsed since injury in patients with hyperglycemia reached 13.2±5.7 days, with normal glucose concentration – 16.7±9.2 days ($p = 0.02$). Patients with hyperglycemia had lower levels of total protein (58.3±10.2 and 62.1±6.9 g/l, respectively; $p = 0.004$), albumin (31.2±4.6 and 33.2±4.9 g/l; $p = 0.04$), hemoglobin (97.7±18.9 and 105.9±16.9 g/l; $p = 0.004$), but higher levels of C-reactive protein (61.0±55.4 and 32.9±38.1 mg/l; $p = 0.0001$), leukocytes (10.6±4.4 and 9.3±3.4×10⁹/l; $p = 0.02$), count of neutrophils (7.8±4.3 and 6.4±2.9×10⁹/l; $p = 0.01$), proportion of neutrophils (71.6±9.6% and 67.7±7.7%; $p = 0.004$), as well as fibrinogen concentration (5.7±1.4 and 4.8±1.2 g/l; $p = 0.0002$) than patients with normal blood glucose levels. In patients with hyperglycemia, the mean HbA_{1c} level was 5.3±0.6%, stress-induced hyperglycemia – 1.4±0.2 mmol/l. The median glycemic gap reached 1.51 mmol/l (Q1–Q3: 0.88–2.1 mmol/l). The median insulin concentration was 12.9 μIU/ml (Q1–Q3: 9.2–27.0 μIU/ml), the insulin resistance index was 3.3 (Q1–Q3: 2.1–8.8). The mean fasting blood glucose concentration at the last determination in patients with initial hyperglycemia reached 5.8±1.3 mmol/l. During observation, in 64.6% of the patients with hyperglycemia upon admission, glucose levels returned to normal, while in 35.4% mild hyperglycemia remained. The median time to normalization of fasting blood glucose concentration or to the last determination of this indicator was 17.5 days (Q1–Q3: 8–30 days).

Conclusions. The study results indicate a frequent detection of hyperglycemia in patients with combat limb injuries. In most cases the increase in fasting glucose levels is small and in most patients this indicator returns to normal within a relatively short time. It is necessary to continue research of stress-induced hyperglycemia in the patients with combat injuries and to elucidate the pathogenetic basis of this pathology.

Keywords: glucose, hyperglycemia, stress-induced hyperglycemia, glycated hemoglobin, combat injuries.

For citation: Topolyanskaya S.V., Kurzhos M.N., Bubman L.I., Vasilyeva Yu.Yu., Golimbekova M.V., Melnikova K.D., Kolontai T.M., Pilyarova M.H., Molochnikov A.Yu., Melik-Oganjanyan G.Yu., Lytkina K.A., Melkonyan G.G., Rachina S.A. Hyperglycemia in patients with combat injuries. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 24–32 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00416

Введение

Стрессиндуцированная гипергликемия – повышение уровня глюкозы, обычно возникающее у пациентов с тяжелым заболеванием или травмой и обусловленное избыточным глюконеогенезом в печени, снижением выработки инсулина и инсулинорезистентностью (ИР) вследствие гормонального и цитокинового дисбаланса [1, 2]. Глюкоза является предпочтительным энергетическим субстратом для защиты клеток различных органов и систем и репарации тканей после травмы или заболевания. Чтобы удовлетворить эти энергетические потребности, печень метаболически перепрограммируется на восстановление глюкозы из лактата и гликогенных аминокислот в результате процессов протеолиза и липолиза в мышечной и жировой ткани [3]. По мнению некоторых ученых, стрессиндуцированная гипергликемия может быть важной и полезной в острой, угрожающей жизни ситуации, оказывая защитное действие и обеспечивая энергию для головного мозга и других органов и систем в момент стресса [1, 3]. Однако персистирующая гипергликемия и ИР могут оказаться пагубными в долгосрочной перспективе, способствуя эндотелиальной дисфункции, повышенному образованию свободных радикалов и окислительному стрессу, воспалительным реакциям, дисфункции сердечно-сосудистой и иммунной системы, выраженному метаболическому стрессу [1, 3].

Развитие стрессиндуцированной гипергликемии обусловлено сложным взаимодействием различных гормонов и цитокинов [4, 5]. Основной механизм взаимосвязи между стрессом и патологией углеводного обмена заключается в активации симпатической нервной системы и оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники [6]. Стимуляция двух этих звеньев приводит к повышению

уровня контринсулярных гормонов – катехоламинов, кортизола, глюкагона и гормона роста, которые усиливают гликогенолиз и гиперметаболизм и приводят к избыточной продукции глюкозы, снижению секреции инсулина и ИР [1, 5, 7]. По мнению ряда авторов, усиление печеночного глюконеогенеза, регулируемого катехоламинами, глюкагоном и цитокинами, по-видимому, является наиболее важным фактором, способствующим стрессиндуцированной гипергликемии [4, 5]. Преходящая ИР – еще один механизм, посредством которого «гормоны стресса» могут влиять на метаболизм глюкозы [7]. ИР возникает в результате дефектов пострецепторной передачи сигналов инсулина и подавления транспортера глюкозы, приводя к снижению опосредованного инсулином поглощения глюкозы [4]. Катехоламины и кортизол могут ингибировать связывание инсулина и его активацию, приводя к ИР с гиперинсулинемией; глюкокортикоиды также ограничивают поглощение глюкозы периферическими тканями, а гормон роста предотвращает активацию инсулина [4, 5, 7].

Синдром системного воспалительного ответа также может приводить к гипергликемии [7]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α) и интерлейкин (ИЛ)-6, способствует ИР и подавлению высвобождения инсулина, еще больше нарушая метаболизм глюкозы [4, 5, 7]. Воспаление способствует повышению уровня кортикотропин-релизинг-гормона и стимулирует высвобождение адренкортикотропного гормона, что, в свою очередь, приводит к гипергликемии [7]. Таким образом, в результате взаимодействия между различными гормонами и цитокинами возникают ИР и чрезмерный глюконеогенез в печени (см. рисунок) [4, 5].

Механизмы возникновения стрессиндуцированной гипергликемии (D. Vedantam и соавт., 2022, с изменениями [5]).
Mechanisms underlying the emergence of stress-induced hyperglycemia (D. Vedantam et al, 2022, with amendments [5]).



Хирургические операции, анестезия, некоторые терапевтические вмешательства (инфузии катехоламинов, кортикостероидов, энтеральное и парентеральное питание) и психологические факторы также могут приводить к гипергликемии у пациентов с тяжелой травмой или заболеванием [4, 5, 7]. Гипергликемия во время острых состояний может быть обусловлена и не диагностированным ранее сахарным диабетом (СД) [1].

Гипергликемия усугубляет цитокиновую, воспалительную и окислительную реакцию на стресс, потенциально создавая порочный круг, в результате которого гипергликемия приводит к дальнейшему повышению уровня глюкозы в крови и различным неблагоприятным последствиям [4, 8]. Гиперинсулинемия также может приводить к усилению воспалительных и гормональных нарушений и патологическому фибринолизу [4]. Глюкотоксичность, липотоксичность и воспаление – ключевые компоненты синдрома так называемой чрезмерной ИР, связанной с острым заболеванием (exaggerated global insulin-resistance syndrome associated with acute illness) [4].

Распространенность стрессиндуцированной гипергликемии составляет 4–4,9% у пациентов со всеми травмами, 7,8% – с черепно-мозговыми травмами средней и тяжелой степени, 24% – с ишемическими инсультами и 47,9% – у пожилых больных с переломом бедра [2, 8, 9]. По данным других авторов, до 50% пациентов отделений интенсивной терапии в первые 48 ч после поступления имеют повышение уровня глюкозы в крови [10]. Наряду с этим гипергликемию считают одним из наиболее распространенных осложнений у пациентов с черепно-мозговыми травмами, которое коррелирует с тяжестью травмы и ее неблагоприятными исходами [7]. Установлена также связь между гипергликемией и плохим прогнозом при ишемическом инсульте, субарахноидальном и внутримозговом кровоизлиянии [7, 8]. Стрессиндуцированная гипергликемия ассоциируется с увеличением смертности, особенно у пациентов без СД в анамнезе [2, 5], приводит к увеличению риска инфекционных осложнений, дисфункции иммунной системы, замедлению репарации тканей и полиорганной недостаточности [8]. Уровень глюкозы в крови при поступлении в стационар может представлять собой клинически значимый предиктор летального исхода и инфекционных осложнений у пациентов с трав-

мой, а достижение нормогликемии в раннем посттравматическом периоде может снизить риск неблагоприятного исхода [1].

Большинство исследований стрессиндуцированной гипергликемии проведено у гражданских пациентов с СД, травмами головного мозга, инсультами, но не у участников военных конфликтов [6]. В одном из израильских исследований у 82 пациентов с СД во время войны в Персидском заливе были зарегистрированы более высокие уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) по сравнению с этим показателем, измеренным до или после военных действий [11]. Еще в одной работе, проведенной среди госпитализированных пациентов с СД, отмечено повышение показателей глюкозы крови во время военной операции по сравнению с анализами, проведенными за неделю до ее начала [12]. В небольшом исследовании боснийских беженцев с посттравматическим стрессовым расстройством после воздействия стрессового фактора обнаружены значительно более высокие уровни глюкозы и инсулина [13].

В настоящее время в доступной литературе нам не удалось найти данные по патологии углеводного обмена у пациентов с боевыми травмами, полученными в ходе участия в специальной военной операции. Настоящее исследование было разработано с целью изучения возможных нарушений углеводного обмена и стрессиндуцированной гипергликемии у пациентов с боевыми ранениями.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости и некоторые аспекты патологии углеводного обмена у пациентов с боевыми ранениями конечностей.

Материалы и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (Москва) и представляла собой наблюдательное исследование. В исследование включали раненых с боевыми травмами конечностей. Всем пациентам проводилось определение концентрации глюкозы в венозной крови натощак. Пациентам с гипергликемией проводили исследование гликемического профиля и HbA_{1c}. HbA_{1c} (норма 4,0–6,0%) определялся методом хроматографии. Пациенты с тяжелой анемией и уровнем гемоглобина менее 80 г/л были исключены из анализа HbA_{1c}.

Определяли относительную (стрессиндуцированную) гипергликемию по формуле: концентрация глюкозы в крови при поступлении, разделенная на предполагаемый средний уровень глюкозы (HbA_{1c}) [14]. Рассчитывали предполагаемый средний уровень глюкозы за последние 3 мес по формуле ADAG (A1c-Derived Average Glucose study): $28,7 \times \text{HbA}_{1c} - 46,7$ [15]. Определяли гликемический разрыв по формуле: концентрация глюкозы при поступлении минус предполагаемый средний уровень глюкозы за последние 3 мес по формуле ADAG [2]. Инсулин в плазме крови натощак (норма 2,2–25,0 мкМЕ/мл) определяли методом иммунохемилюминесценции. Рассчитывали индекс ИР – HOMA-IR (норма 0–2,7).

Таблица 1. Сравнение других лабораторных показателей у пациентов с гипергликемией и с нормальным уровнем глюкозы
Table 1. Comparison of other laboratory parameters between patients with hyperglycemia and patients with normal blood glucose levels

| Показатель | Пациенты с гипергликемией (среднее ± СО) | Пациенты с нормальным уровнем глюкозы (среднее ± СО) | p |
|---------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------|
| Общий белок, г/л | 58,3±10,2 | 62,1±6,9 | 0,004 |
| Альбумин, г/л | 31,2±4,6 | 33,2±4,9 | 0,04 |
| Креатинин, мкмоль/л | 82,2±10,1 | 87,3±38,7 | 0,4 |
| Мочевина, ммоль/л | 5,2±1,7 | 5,6±3,2 | 0,4 |
| С-реактивный белок, мг/л | 61,0±55,4 | 32,9±38,1 | 0,0001 |
| СОЭ, мм/ч | 45,4±17,9 | 42,5±22,3 | 0,4 |
| Гемоглобин, г/л | 97,7±18,9 | 105,9±16,9 | 0,004 |
| Лейкоциты, ×10 ⁹ /л | 10,6±4,4 | 9,3±3,4 | 0,02 |
| Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л | 7,8±4,3 | 6,4±2,9 | 0,01 |
| Нейтрофилы, % | 71,6±9,6 | 67,7±7,7 | 0,004 |
| Тромбоциты, ×10 ⁹ /л | 517,8±218 | 522,1±211 | 0,9 |
| Фибриноген, г/л | 5,7±1,4 | 4,8±1,2 | 0,0002 |

Наряду с этим всем пациентам проводили стандартные общий и биохимический анализы крови, а также скрининговую коагулограмму.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13). Количественные переменные исследованы на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилкса. При нормальном распределении описание количественных переменных представляли в виде минимального, максимального, среднего значения и стандартного отклонения (СО), качественных – в виде n (%), при ненормальном распределении – в виде медианы и квартилей. Проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В скрининговое исследование по изучению частоты и характера гипергликемии у пациентов с боевыми травмами конечностей включены 210 пациентов, перенесших ранение нижних или/и верхних конечностей в сроки от 4 до 58 дней (в среднем 15,9±8,7 дня) до поступления в стационар. Все участники исследования были мужчинами. Возраст пациентов варьировал от 19 до 59 лет, в среднем составляя 36,0±8,4 года. Доля больных 19–29 лет достигала 26,2%, 30–39 лет – 38,1%, 40–49 лет – 29,5%, 50 лет и старше – 5,7%. Наиболее частой локализацией ран были голени (у 29,3%), стопы (12,8%), голени и стопы (9,6%), бедра (9,2%) и бедра в сочетании с голенями (8,4%). У 26,6% раненых были ампутированы нижние или верхние конечности.

Частота гипергликемии в изученной группе пациентов составила 23,3%. В большинстве своем отмечалось небольшое повышение концентрации глюкозы в крови. Так, у 9 (18,4%) пациентов глюкоза находилась в диапазоне 5,91–5,99 ммоль/л, 20 (40,8%) – 6,05–6,59 ммоль/л, 12 (24,5%) – 7,1–7,93 ммоль/л, 4 (8,2%) – 8,2–8,95 ммоль/л, 3 (6,1%) – 9,1–9,73 ммоль/л. У 37 (17,6%)

раненых уровень глюкозы в венозной крови натощак превышал 6,1 ммоль/л. В общей группе пациентов средняя концентрация глюкозы составила 5,5±1,0 ммоль/л, варьируя от 3,1 до 9,73 ммоль/л. В группе раненых с гипергликемией средний уровень глюкозы в крови достигал 6,7±0,9 ммоль/л, у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы – 5,1±0,5 ммоль/л ($p < 0,000001$).

Средний возраст раненых с гипергликемией составлял 39,2±7,7 года, с нормальной концентрацией глюкозы в крови – 35,0±8,4 года ($p = 0,002$). В группе пациентов с гипергликемией 51,1% раненых были в возрасте 40 лет и старше, тогда как с нормальной концентрацией глюкозы – 30,9% ($p = 0,01$). Зарегистрирована достоверная прямая корреляция между уровнем глюкозы натощак при поступлении в стационар и возрастом пациентов ($r = 0,26$; $p = 0,00003$). Средняя концентрация глюкозы крови натощак у раненых в возрасте 40 лет и старше достигала 5,7±1,1 ммоль/л, моложе 40 лет – 5,2±0,8 ммоль/л ($p = 0,005$). Относительный риск гипергликемии у пациентов в возрасте 40 лет и старше составил 1,84, доверительный интервал – 1,005–3,37 ($p = 0,01$).

Среднее время, прошедшее с момента ранения, у пациентов с гипергликемией достигало 13,2±5,7 дня, с нормальной концентрацией глюкозы – 16,7±9,2 дня ($p = 0,02$). Значимых корреляций между временем, прошедшим с момента ранения, и глюкозой крови натощак при поступлении обнаружено не было ($r = -0,1$; $p = 0,14$).

Сравнение показателей общего и биохимического анализов крови в группе пациентов с гипергликемией и нормальным уровнем глюкозы крови натощак представлено в табл. 1.

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией глюкозы в крови натощак при поступлении в стационар и другими лабораторными показателями представлены в табл. 2.

Таблица 2. Корреляции между глюкозой крови и другими лабораторными показателями
Table 2. Correlations between blood glucose levels and other laboratory parameters

| Показатель | r (коэффициент корреляции) | p |
|------------------------------------|----------------------------|---------|
| Общий белок | -0,15 | 0,04 |
| Альбумин | -0,15 | 0,08 |
| Креатинин | -0,03 | 0,66 |
| Мочевина | -0,04 | 0,56 |
| C-реактивный белок | 0,21 | 0,002 |
| СОЭ | 0,14 | 0,06 |
| Гемоглобин | -0,15 | 0,03 |
| Железо | -0,16 | 0,03 |
| Лейкоциты | 0,11 | 0,1 |
| Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,15 | 0,03 |
| Нейтрофилы, % | 0,21 | 0,0019 |
| Тромбоциты | -0,03 | 0,63 |
| Фибриноген | 0,32 | 0,00003 |

Таблица 3. Характеристика пациентов с гипергликемией (n=95)
Table 3. Characteristics of patients with hyperglycemia (n=95)

| Параметры | Среднее \pm СО | Min-Max |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|
| Возраст, лет | 40,14 \pm 8,2 | 20–59 |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 6,99 \pm 1,3 | 5,91–15,1 |
| Глюкоза в 9:00, ммоль/л | 5,92 \pm 1,7 | 4–12,6 |
| Глюкоза в 12:00, ммоль/л | 6,7 \pm 2,9 | 4–19,1 |
| Глюкоза в 16:00, ммоль/л | 6,7 \pm 2,1 | 4,4–14,2 |
| Глюкоза в 21:00, ммоль/л | 7,4 \pm 2,1 | 4–15,3 |
| HbA1c, % | 5,3 \pm 0,6 | 4,4–7,6 |
| Стрессиндуцированная гипергликемия, ммоль/л | 1,4 \pm 0,2 | 1,1–1,92 |
| ADAG (предполагаемый средний уровень глюкозы за последние 3 мес) | 5,67 \pm 1,0 ммоль/л (102,0 \pm 18,8 мг/дл) | 4,1–9,5 ммоль/л (73,8–171,4 мг/дл) |

Наблюдалась также корреляция между концентрацией глюкозы в венозной крови натощак и числом вторичных хирургических обработок ран ($r=0,15$; $p=0,03$).

При проведении регрессионного анализа значимыми факторами, связанными с гипергликемией, были возраст пациентов ($\beta=0,27$; $p=0,02$) и процентное число нейтрофилов ($\beta=0,35$; $p=0,01$). Итоговой наиболее значимой переменной, ассоциированной с гипергликемией, оказался возраст пациентов ($\beta=0,3$; $p=0,04$).

В повторных анализах крови средняя концентрация глюкозы натощак у пациентов с гипергликемией составила $5,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($4,1–9,0$ ммоль/л), тогда как исходная – $6,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,000001$). Среднее время до нормализации уровня глюкозы или до последнего ее определения составило $20,3 \pm 16,7$ дня ($3–83$ дня), медиана – 17 дней (Q1–Q3: $7,5–25$ дней).

Характеристика пациентов с гипергликемией представлена в табл. 3.

Медиана показателя гликемического разрыва составила $1,51$ ммоль/л ($27,2$ мг/дл) [Q1–Q3: $0,88–2,1$ ммоль/л ($15,9–37,7$ мг/дл)].

При проведении корреляционного анализа в изученной группе пациентов с гипергликемией показатели HbA_{1c} коррелировали только с концентрацией глюкозы в крови натощак ($r=0,49$; $p=0,004$), ADAG – лишь с глюкозой крови натощак ($r=0,49$; $p=0,004$) и стрессиндуцированной гипергликемией ($r=-0,43$; $p=0,01$), показа-

тели гликемического разрыва – с глюкозой крови натощак ($r=0,67$; $p=0,00003$), стрессиндуцированной гипергликемией ($r=0,98$; $p<0,0000001$) и ADAG ($r=-0,40$; $p=0,03$). Параметры стрессиндуцированной гликемии коррелировали с глюкозой крови натощак ($r=0,6$; $p=0,0009$), уровнем гемоглобина ($r=-0,4$; $p=0,03$), C-реактивного белка ($r=0,4$; $p=0,05$), концентрацией железа ($r=-0,42$; $p=0,04$), процентным числом нейтрофилов ($r=0,37$; $p=0,04$). Наблюдалась также тенденция к обратной взаимосвязи между стрессиндуцированной гликемией и уровнем общего белка ($r=-0,3$; $p=0,1$) и альбумина ($r=-0,4$; $p=0,1$).

Концентрация инсулина в плазме крови натощак и НОМА-IR у пациентов с гипергликемией представлены в табл. 4. Уровень инсулина был повышен у 3 из 10 обследованных пациентов, НОМА-IR – у 6 из 10 раненых. При проведении корреляционного анализа достоверных взаимосвязей между НОМА-IR и другими изученными клиническими и лабораторными параметрами обнаружено не было. Содержание инсулина в плазме крови коррелировало только с НОМА-IR ($r=0,98$; $p=0,00001$).

Повторное определение глюкозы крови натощак было проведено у 65 (68,4%) из 95 пациентов с гипергликемией, у 30 раненых данный показатель больше не определялся. Концентрация глюкозы крови натощак при последнем определении достигала в среднем

Таблица 4. Инсулин и HOMA-IR у пациентов с гипергликемией (n=10)
Table 4. Insulin levels and insulin resistance index in patients with hyperglycemia (n=10)

| Параметры | Медиана [Q1–Q3] | Min–Max | Норма |
|------------------|-----------------|-----------|----------|
| Инсулин, мкМЕ/мл | 12,9 [9,2–27,0] | 7,0–46,7 | 2,2–25,0 |
| HOMA-IR | 3,3 [2,1–8,8] | 1,51–16,9 | 0–2,7 |

5,8±1,3 ммоль/л, варьируя от 4,1 до 12 ммоль/л. В ходе наблюдения у 64,6% из 65 раненых уровень глюкозы нормализовался, у 35,4% сохранялась небольшая гипергликемия. Средняя концентрация глюкозы у этих пациентов достигала 7,1 ммоль/л (5,97–12 ммоль/л). У 16 из этих раненых уровень глюкозы крови натощак не превышал 7 ммоль/л, у трех он находился в пределах 7,21–7,92 ммоль/л, у одного – 8,32 ммоль/л, у двух – 9,04–9,1 ммоль/л и лишь еще у одного – 12 ммоль/л. Медиана времени до нормализации концентрации глюкозы крови натощак или до проведения последнего определения данного показателя составила 17,5 дня (Q1–Q3: 8–30 дней). В ходе наблюдения лишь 3 пациентам (в возрасте 56, 46 и 37 лет) был поставлен диагноз впервые выявленного СД.

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о достаточно частом повышении глюкозы крови у пациентов с ранениями конечностей. Частота гипергликемии в изученной группе раненых составила 23,3%.

Очень ограниченное число исследований были посвящены влиянию боевой травмы на повышение уровня глюкозы. Так, израильские исследователи обнаружили более высокие показатели глюкозы в дни военных операций по сравнению с другим временем, особенно среди тех, кто проживал в местах, где интенсивность военной угрозы выше. Аналогично нашим данным, в этом исследовании повышение уровня глюкозы крови было минимальным (в целом по группе всего лишь на 2,1% выше). По мнению авторов этой работы, не только гипергликемия, но и относительное повышение уровня глюкозы натощак может быть связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [6].

Хорошо известно, что при острых стрессовых реакциях происходит нарушение гомеостаза глюкозы, а война – это выраженный стресс, хотя ее точное влияние на углеводный обмен неизвестно. Еще в одном израильском исследовании уровни глюкозы у госпитализированных взрослых пациентов были значительно выше во время военной кампании по сравнению с неделей, предшествовавшей войне (9,7 и 9,3 ммоль/л соответственно) [12]. В другом небольшом исследовании с участием боснийских беженцев после воздействия стрессового фактора наблюдалось достоверное повышение уровня глюкозы и инсулина в крови; авторы этой работы пришли к выводу о независимом влиянии острого психологического стресса на метаболизм глюкозы [13].

В наших наблюдениях средний возраст раненых с гипергликемией достигал практически 40 лет и был достоверно выше, чем у пациентов с нормальной кон-

центрацией глюкозы в крови, а в группе пациентов с гипергликемией более половины были в возрасте 40 лет и старше. В индийском наблюдательном исследовании гипергликемии среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) средний возраст участников составил 40,3 года и среди них преобладали мужчины [16]. В этом исследовании частота гипергликемии среди пациентов, не страдавших ранее СД, составила 20,3% [16], тогда как в нашей работе – 23,3%. У 87,5% наших раненых с гипергликемией уровень HbA_{1c} был менее 5,7%, у 6,2% – 5,7%, 3,1% – 6,5% и 7,6%, а в индийском исследовании у 77,3% участников HbA_{1c} был менее 5,7%, а у 20,7% этот показатель находился в диапазоне от 5,7 до 6,4% [16].

Вместе с тем в исследовании Y. Chen и соавт. частота стрессиндуцированной гипергликемии у пациентов с переломом бедра составила 47,9% [9]. Однако, в отличие от наших наблюдений, средний возраст участников этого исследования был 75,2 года (тогда как у нас – 36 лет), 64,5% были женщинами, 57,7% страдали артериальной гипертензией, 49,9% – ишемической болезнью сердца (или она была диагностирована у близких родственников), 37,7% были с ожирением [9].

По нашим данным в большинстве случаев отмечалось небольшое повышение концентрации глюкозы в крови и лишь у 14,3% пациентов с гипергликемией уровень глюкозы натощак превышал 8 ммоль/л. Уровень и частота гипергликемии в нашей работе были ниже, чем в анализе A. Corstjens и соавт., которые обнаружили, что 38% пациентов стационара общего профиля имели гипергликемию натощак более 7 ммоль/л или выше 11,1 ммоль/л при двух случайных определениях, а у пациентов ОРИТ в 23,3% случаев была зарегистрирована гипергликемия выше 11,1 ммоль/л [17]. Эти различия могут объясняться тем, что наши пациенты – это крепкие молодые мужчины, не имевшие до ранения соматической патологии, поэтому у них и меньший уровень глюкозы, и меньшая частота гипергликемии.

В 12-летнем исследовании долгосрочных исходов у пациентов с травмами и с гипергликемией участники с травматическими повреждениями были моложе, чаще были мужчинами и имели более низкие уровни глюкозы при поступлении, чем больные, не имевшие травм (123 и 133 мг/дл соответственно) [18]. В нашей работе средняя концентрация глюкозы в крови натощак была аналогичной и составляла 125,9 мг/дл. В вышеуказанном исследовании у пациентов с травмами гипергликемический индекс лучше коррелировал со смертностью, чем у больных без травм [18].

Время, прошедшее с момента ранения, у наших пациентов с гипергликемией составляло в среднем 13,2 дня, с нормальной концентрацией глюкозы – 16,7 дня, и эти различия были статистически достоверными. Эти данные подтверждают тот факт, что максимальный уровень глюкозы отмечается в момент стресса. Так, у здоровых прыгунов с тарзанки концентрация глюкозы и «гормонов стресса» повышалась непосредственно перед прыжком и после него, функция β-клеток поджелу-

дочной железы снижалась непосредственно перед прыжком, а резистентность к инсулину повышалась сразу после прыжка [19]. По данным M. Plummer и соавт. максимальная частота гипергликемии у пациентов в ОРИТ регистрируется в первые 48 ч после поступления, когда до 50% этих больных имеют гипергликемию [10]. По мнению A. Laird и соавт., гипергликемия вследствие метаболического стресса проявляется в ранние сроки госпитализации больных в ОРИТ и разрешается, как только катаболические реакции затихают [20].

У наших раненых с гипергликемией отмечались более высокие показатели С-реактивного белка, лейкоцитов, нейтрофилов и фибриногена. Как было уже отмечено ранее в данной статье, синдром системного воспалительного ответа может играть важную роль в развитии стрессиндуцированной гипергликемии, а повышение уровня провоспалительных цитокинов способствует ИР и подавлению высвобождения инсулина [4, 5, 7]. По нашим наблюдениям у пациентов с гипергликемией были более высокие уровни лейкоцитов и нейтрофилов, но не тромбоцитов. В исследовании C.-S. Rau и соавт. у пациентов со стрессиндуцированной гипергликемией наблюдалось значительно большее число нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов по сравнению с пациентами с нормогликемией. В этом исследовании, аналогично нашим данным, также не было отмечено значительного увеличения числа тромбоцитов. Хорошо известно, что после травмы в результате системной воспалительной реакции происходит изменение числа лейкоцитов и их субпопуляций, а сразу после травмы наблюдается повышение числа и активности нейтрофилов [21]. В нашей группе пациентов с гипергликемией наблюдалась обратная корреляция между временем с момента ранения и числом лейкоцитов ($r=-0,21$; $p=0,04$), а также нейтрофилов ($r=-0,21$; $p=0,04$), однако с числом тромбоцитов никакой взаимосвязи обнаружено не было ($r=0,02$; $p=0,85$). Одновременно с увеличением числа нейтрофилов и других популяций лейкоцитов наблюдается повышение концентраций провоспалительных цитокинов [21], которые, как отмечалось ранее, способствуют гипергликемии.

В нашей работе мы использовали уравнение ADAG, которое, по мнению ряда ученых, отражает сильную корреляцию между HbA_{1c} и средним уровнем глюкозы в крови в течение предыдущих 3 мес [15]. Кроме того, мы рассчитывали гликемический разрыв (уровень глюкозы при поступлении минус ADAG), который отражает повышение глюкозы у больных СД при возникновении критических состояний. В проведенных ранее исследованиях величина гликемического разрыва более 72 мг/дл и 80 мг/дл ассоциировалась с неблагоприятными исходами у пациентов с СД и абсцессом печени, а также у пациентов ОРИТ [22, 23]. Стоит отметить, что среди наших пациентов только у одного гликемический разрыв превышал 67 мг/дл. По мнению других авторов, коэффициент стрессиндуцированной гипергликемии (уровень глюкозы при поступлении, разделенный на HbA_{1c}) может использоваться в качестве лучшего био-

маркера критического состояния по сравнению с абсолютной гипергликемией. Даже при относительно низкой концентрации глюкозы (менее 10 ммоль/л) этот показатель способствовал выявлению пациентов с высоким риском возникновения критического состояния, причем как с гипергликемией, так и без нее [14]. В исследовании G. Roberts и соавт. средний уровень стрессиндуцированной гипергликемии составил 1,11 ммоль/л, тогда как у нас – 1,4 ммоль/л, однако в их работе 16,7% пациентов имели повышение $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. В этой работе увеличение показателя стрессиндуцированной гипергликемии на каждые 0,1 ммоль/л приводило к повышению риска развития критического состояния на 20%. У участников этого исследования с показателем стрессиндуцированной гипергликемии более 1,14 риск критического состояния увеличивался в 2,4 раза, более 1,38 – в 3,9 раза [14]. В нашей работе только у одного пациента показатель стрессиндуцированной гипергликемии был менее 1,14, у 18 пациентов он составлял 1,15–1,38, у 12 – 1,39–1,92. Медиана показателя стрессиндуцированной гипергликемии среди наших раненых составила 1,33 (Q1–Q3: 1,26–1,42). У наших пациентов с показателем стрессиндуцированной гипергликемии выше 1,42 зарегистрированы более высокие показатели глюкозы натощак ($7,6 \pm 1,3$ и $6,7 \pm 0,6$ ммоль/л; $p=0,005$), меньший HbA_{1c} ($4,8 \pm 0,5\%$ и $5,2 \pm 0,4\%$; $p=0,03$) и средняя глюкоза по формуле ADAG ($91,0 \pm 15,9$ и $102,9 \pm 12,2$ мг/дл; $p=0,03$), более высокий гликемический разрыв ($46,6 \pm 11,3$ и $18,5 \pm 9,5$ мг/дл; $p<0,000001$), меньший уровень гемоглобина в общей крови ($97,5 \pm 21,9$ и $113,3 \pm 15,7$ г/л; $p=0,03$), а также большая доля нейтрофилов ($71,3 \pm 9,4\%$ и $57,3 \pm 18,7\%$; $p=0,05$). Раненые в нашем исследовании с показателем стрессиндуцированной гипергликемии, соответствующим 3–4-му квартилю, были более старшего возраста ($42,2 \pm 9,7$ и $36,5 \pm 6,3$ года; $p=0,05$), имели более высокий уровень глюкозы в 12 ч ($7 \pm 0,7$ и $5,7 \pm 1,3$ ммоль/л; $p=0,04$), меньший HbA_{1c} ($4,8 \pm 0,5\%$ и $5,3 \pm 0,4\%$; $p=0,002$), меньшую глюкозу по формуле ADAG ($92,4 \pm 13,5$ мг/дл и $106,6 \pm 10,7$ мг/дл; $p=0,002$), более высокий гликемический разрыв ($37,5 \pm 13,4$ и $14,8 \pm 8,5$ мг/дл; $p=0,000004$), а также большую долю нейтрофилов периферической крови ($68,3 \pm 11,4\%$ и $54,2 \pm 20,1\%$; $p=0,02$).

Все наши пациенты были с проникающими минно-взрывными или огнестрельными ранениями конечностей. В исследовании J. Meizoso и соавт. у умерших пациентов с травмой и гипергликемией в 4–8 раз чаще наблюдалось сочетание гипергликемии и проникающей травмы по сравнению с тупой травмой. В этом исследовании гипергликемия при поступлении свыше 150 мг/дл достоверно предсказывала смертность у пациентов с проникающей травмой и выше 200 мг/дл – с тупой [24]. В нашей работе у абсолютного большинства пациентов (у 89,5%) уровень глюкозы крови натощак был менее 150 мг/дл, у 8,4% он находился в диапазоне 150–175 мг/дл и лишь у 2,1% он превышал 200 мг/дл. В исследовании A. Laird и соавт. ранняя гипергликемия с концентрацией глюкозы ≥ 200 мг/дл у пациентов с

травмами ассоциировалась с значительно более высоким риском инфекционных осложнений и смертельного исхода, но такого повышения не было отмечено при более низких значениях глюкозы [20].

В нашей работе у 6 из 10 пациентов с определенным НОМА-IR этот показатель был повышен. Состояние ИР описано в разных исследованиях пациентов с различными травмами, включая ожоги. По данным ряда авторов, взрослые пациенты с травмами имели в два раза меньшее поглощение глюкозы, несмотря на гиперинсулинемию, а у детей с сильными ожогами инсулин-стимулированное поглощение глюкозы составляло только половину по сравнению со здоровыми детьми [25].

В ходе наблюдения трем нашим пациентам был поставлен диагноз впервые выявленного СД. По данным американских исследователей, ветераны боевых действий, особенно с черепно-мозговыми травмами, имеют высокий риск возникновения СД, что может быть связано с нейроэндокринными нарушениями, посттравматическим стрессовым расстройством, хронической посттравматической энцефалопатией и сидячим образом жизни [26].

Несмотря на достаточно существенные результаты, полученные в ходе настоящего исследования, в данной работе имеется ряд ограничений. Все пациенты в этом исследовании были с ранами конечностей, поэтому оценить вклад другой патологии, в первую очередь травм головного мозга, в развитие гипергликемии не представилось возможным. С учетом относительно ко-

роткого времени наблюдения за пациентами с гипергликемией в стационаре не удалось оценить ее долгосрочные исходы и более точно определить долю пациентов с полной нормализацией гликемии. По техническим причинам не удалось провести гормональное исследование катехоламинов, кортизола и глюкагона, что не позволило уточнить роль гормональных нарушений в развитии гипергликемии у раненых.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о достаточно частом обнаружении гипергликемии у пациентов с боевыми травмами конечностей. В большинстве своем повышение уровня глюкозы натошак в этой группе пациентов небольшое, и у большинства раненых этот показатель нормализуется в течение относительно короткого периода времени. Наиболее часто гипергликемия регистрируется у пациентов более старшего возраста. Наше исследование закладывает основу для последующего изучения стрессиндуцированной гипергликемии у раненых и выяснения патогенетических основ этой патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Литература / References

- Di Luzio R, Dusi R, Mazzotti A et al. Stress Hyperglycemia and Complications Following Traumatic Injuries in Individuals With/Without Diabetes: The Case of Orthopedic Surgery. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:9-17. DOI: 10.2147/DMSO.S225796
- Rau CS, Wu SC, Chen YC et al. Stress-Induced Hyperglycemia in Diabetes: A Cross-Sectional Analysis to Explore the Definition Based on the Trauma Registry Data. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(12):1527. DOI: 10.3390/ijerph14121527
- Rugg C, Schmid S, Zipperle J, Kreutziger J. Stress hyperglycaemia following trauma – a survival benefit or an outcome detriment? *Curr Opin Anaesthesiol* 2024;37(2):131-8. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001350
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373(9677):1798-807. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5
- Vedantam D, Poman DS, Motwani L et al. Stress-Induced Hyperglycemia: Consequences and Management. *Cureus* 2022;14(7):e26714. DOI: 10.7759/cureus.26714
- Yitshak-Sade M, Mendelson N, Novack V et al. The association between an increase in glucose levels and armed conflict-related stress: A population-based study. *Sci Rep* 2020;10(1):1710. DOI: 10.1038/s41598-020-58679-z
- Shi J, Dong B, Mao Y et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget* 2016;7(43):71052-61. DOI: 10.18632/oncotarget.11958
- Zhang H, Yue K, Jiang Z et al. Incidence of Stress-Induced Hyperglycemia in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sciences* 2023;13(4):556. DOI: 10.3390/brainsci13040556
- Chen Y, Yang X, Meng K et al. Stress-induced hyperglycemia after hip fracture and the increased risk of acute myocardial infarction in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2013;36(10):3328-32. DOI: 10.2337/dc13-0119
- Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med* 2014;40(7):973-80. DOI: 10.1007/s00134-014-3287-7
- Rubinstein A, Koffler M, Villa Y, Graff E. The Gulf War and diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993;10(8):774-6. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1993.tb00163.x
- Boaz M, Matas Z, Chaimy T et al. Institutional point-of-care glucometer identifies population trends in blood glucose associated with war. *Diabetes Technol Ther* 2013;15(11):964-7. DOI: 10.1089/dia.2013.0035
- Nowotny B, Cavka M, Herder C et al. Effects of acute psychological stress on glucose metabolism and subclinical inflammation in patients with post-traumatic stress disorder. *Horm Metab Res* 2010;42(10):746-53. DOI: 10.1055/s-0030-1261924
- Roberts GW, Quinn SJ, Valentine N et al. Relative Hyperglycemia, a Marker of Critical Illness: Introducing the Stress Hyperglycemia Ratio. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(12):4490-7. DOI: 10.1210/jc.2015-2660
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R et al. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31(8):1473-8. DOI: 10.2337/dco8-0545
- Sharma J, Chittawar S, Maniram RS et al. Clinical and epidemiological study of stress hyperglycemia among medical intensive care unit patients in Central India. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(1):137-41. DOI: 10.4103/2230-8210.196011
- Corstjens AM, van der Horst IC, Zijlstra JG et al. Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? *Crit Care* 2006;10(3):216. DOI: 10.1186/cc4957
- Vogelzang M, Nijboer JM, van der Horst IC et al. Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients. *J Trauma* 2006;60(4):873-7. DOI: 10.1097/oi.ta.0000195715.63978.80
- Kruyt ND, van Westerloo DJ, DeVries JH. Stress-induced hyperglycemia in healthy bungee jumpers without diabetes due to decreased pancreatic β -cell function and increased insulin resistance. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(4):311-4. DOI: 10.1089/dia.2011.0171

20. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD et al. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004;56(5):1058-62. DOI: 10.1097/01.ta.0000123267.39011.9f
21. Rau C-S, Kuo SC-H, Tsai C-H et al. Elevation of White Blood Cell Subtypes in Adult Trauma Patients with Stress-Induced Hyperglycemia. *Diagnostics* 2023;13(22):3451. DOI: 10.3390/diagnostics13223451
22. Liao WI, Sheu WH, Chang WC et al. An elevated gap between admission and A1C-derived average glucose levels is associated with adverse outcomes in diabetic patients with pyogenic liver abscess. *PLoS One* 2013;8(5):e64476. DOI: 10.1371/journal.pone.0064476
23. Liao WI, Wang JC, Chang WC et al. Usefulness of Glycemic Gap to Predict ICU Mortality in Critically Ill Patients With Diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1525. DOI: 10.1097/MD.0000000000001525
24. Meizoso JP, Ray JJ, Karcutskie CA et al. Admission hyperglycemia is associated with different outcomes after blunt versus penetrating trauma. *J Surg Res* 2016;206(1):83-9. DOI: 10.1016/j.jss.2016.07.012
25. Cree MG, Wolfe RR. Postburn trauma insulin resistance and fat metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294(1):E1-9. DOI: 10.1152/ajpendo.00562.2007
26. Saberian S, Mustroph CM, Atif F et al. Traumatic Brain Injury as a Potential Risk Factor for Diabetes Mellitus in the Veteran Population. *Cureus* 2022;14(7):e27296. DOI: 10.7759/cureus.27296

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тополянская Светлана Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: sshekshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Куржос Мария Николаевна – врач-терапевт ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: masha1shevchyk@gmail.com

Бубман Леонид Игоревич – врач-хирург ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: bubmanli@gvv3.net; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Васильева Юлия Юрьевна – врач клинико-диагностической лаб. ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: vasilievay@gvv3.net

Голимбекова Мария Вячелавовна – врач-терапевт ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: golimbekovamv@gvv3.net; ORCID: 0009-0003-6234-2807

Мельникова Ксения Дмитриевна – врач-терапевт ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: melnikovakd@gvv3.net

Колонтай Татьяна Михайловна – врач-эндокринолог ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: kolontaitm@gvv3.net

Пиларова Медина Халитовна – врач-гериятр ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: pilyarovamk@gvv3.net

Молочников Александр Юрьевич – зав. хирургическим отделением №21 ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: molochnikovay@gvv3.net

Мелик-Оганджян Гаянэ Юрьевна – зам. глав. врача ГБУЗ ГВВ №3 по медицинской части. E-mail: nachmed@gvv3.net

Лыткина Каринэ Арнольдовна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: lytkinaka@gvv3.net; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ ГВВ №3, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Поступила в редакцию: 15.04.2024

Поступила после рецензирования: 23.04.2024

Принята к публикации: 25.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana V. Topolyanskaya – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), War Veterans Hospital No. 3. E-mail: sshekshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Maria N. Kurzhos – general practitioner, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: masha1shevchyk@gmail.com

Leonid I. Bubman – surgeon, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: bubmanli@gvv3.net; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Yulia Yu. Vasilyeva – doctor, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: vasilievay@gvv3.net

Maria V. Golimbekova – general practitioner, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: golimbekovamv@gvv3.net; ORCID: 0009-0003-6234-2807

Ksenia D. Melnikova – general practitioner, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: melnikovakd@gvv3.net

Tatiana M. Kolontai – endocrinologist, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: kolontaitm@gvv3.net

Medina Kh. Pilyarova – geriatrician, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: pilyarovamk@gvv3.net

Alexander Yu. Molochnikov – head of the Surgical Department No. 21, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: molochnikovay@gvv3.net

Gayane Yu. Melik-Ogandjanyan – Deputy Chief doctor, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: nachmed@gvv3.net

Karine A. Lytkina – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief doctor, War Veterans Hospital No. 3. E-mail: lytkinaka@gvv3.net; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Georgiy G. Melkonyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief doctor, War Veterans Hospital No. 3, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Svetlana A. Rachina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Received: 15.04.2024

Revised: 23.04.2024

Accepted: 25.04.2024



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА



500 мг

+



500 мг



1000 мг

+



1000 мг

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



1000 мг

+



1000 мг

Базовая информация о препарате Ранекса® от 25.03.2024.

Международное непатентованное наименование: ранолазин, дозировка 500 мг и 1000 мг. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия. Препарат Ранекса предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). Препарат Ранекса показан к применению у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), за исключением амиодарона; беременность; период грудного вскармливания.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП). 2. Alexopoulos D, Kochiadakis G, Afthonidis D, et al. Ranolazine reduces angina frequency and severity and improves quality of life: Observational study in patients with chronic angina under ranolazine treatment in Greece (OSCAR-GR). Int J Cardiol. 2016;205:111-116. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.180. 3. Diedrichs H, Wollenberg U, Schmerbach K, et al. Application of Ranolazine in Stable Angina Pectoris Therapy (ARETHA): Real-World Data from an Observational Study. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6. doi:10.4172/2155-9880.1000412.

← Для просмотра ОХЛП и ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса® Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. RU_Ran_07_2024_v01_print, одобрен 12.04.2024.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com





Не йодом единым. Роль селена, цинка, витаминов А, С, Е в физиологии и патологии щитовидной железы

Д.И. Трухан✉, И.В. Друк, И.А. Викторова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают одно из центральных мест в клинической эндокринологии. Основными компонентами для синтеза гормонов ЩЖ являются йод и аминокислота тирозин. Исследования, проведенные в XXI в., свидетельствуют об определенном влиянии на метаболизм и функцию ЩЖ и других микроэлементов и витаминов. Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных изучению влияния микроэлементов селена, цинка, витаминов А, С, Е на физиологию и патологию ЩЖ, включавший источники до 29.02.2024. Адекватное поступление селена, цинка вместе с двумя другими важными микроэлементами (йодом и железом), а также витаминами А, С, Е способствует нормальному метаболизму ЩЖ. Поддержание физиологического баланса микроэлементов и витаминов посредством разумной диеты или приема нутрицевтиков необходимо для предотвращения заболеваний ЩЖ и поддержания общего состояния здоровья. Базальный анализ микроэлементов и витаминов представляется целесообразным для лучшего отбора пациентов, нуждающихся в заместительной терапии с использованием нутрицевтиков.

Ключевые слова: щитовидная железа, йод, селен, цинк, витамин А, бета-каротин, витамин С, витамин Е, диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, рак щитовидной железы.

Для цитирования: Трухан Д.И., Друк И.В., Викторова И.А. Не йодом единым. Роль селена, цинка, витаминов А, С, Е в физиологии и патологии щитовидной железы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 34–45. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00417

Not iodine alone. Role of selenium, zinc, vitamins A, C, E in the physiology and pathology of the thyroid gland

Dmitry I. Trukhan✉, Inna V. Druk, Inna A. Viktorova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Diseases of the thyroid gland occupy one of the central places in clinical endocrinology. The main components for the synthesis of thyroid hormones are iodine and the amino acid tyrosine. Studies conducted in the 21st century indicate a certain effect on the metabolism and function of the thyroid gland and other microelements and vitamins. We searched the PubMed and Scopus information databases for publications devoted to the study of the influence of trace elements selenium, zinc, vitamins A, C, E on the physiology and pathology of the thyroid gland, including sources up to 29.02.2024. Adequate intake of selenium, zinc, along with two other important microelements (iodine and iron), as well as vitamins A, C, E, contributes to normal metabolism of the thyroid gland. Maintaining a physiological balance of micronutrients and vitamins through a sensible diet or taking nutraceuticals is essential to preventing thyroid disease and maintaining overall health. Basal analysis of microelements and vitamins seems appropriate for better selection of patients in need of replacement therapy using nutraceuticals

Keywords: thyroid gland, iodine, selenium, zinc, vitamin A, beta-carotene, vitamin C, vitamin E, diffuse toxic goiter, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyroid cancer.

For citation: Trukhan D.I., Druk I.V., Viktorova I.A. Not iodine alone. Role of selenium, zinc, vitamins A, C, E in the physiology and pathology of the thyroid gland. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 34–45 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00417

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают одно из центральных мест в клинической эндокринологии. Этот орган, по форме напоминающий бабочку, весит от 20 до 40 г, но его патология по распространенности делит пальму первенства с сахарным диабетом, намного опережая другие эндокринные нарушения [1]. Значимость патологии ЩЖ особенно возросла в последние десятилетия в связи с ростом йододефицитных состояний и последствиями аварии на АЭС в Чернобыле и Фукусиме.

Общепринятой единой классификации заболеваний ЩЖ не существует. Наиболее обоснована и распространена классификация, в основу которой положено функциональное состояние этого органа. В соответствии с данной классификацией выделяют:

- синдром тиреотоксикоза;
- синдром гипотиреоза;
- болезни ЩЖ без нарушения ее функции [2].

Синдром тиреотоксикоза – клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов. В большинстве случаев тиреотоксикоз развивается вследствие избыточной продукции тиреоидных гормонов ЩЖ (гипертиреоз).

Диффузный токсический зоб – генетическое аутоиммунное заболевание с врожденным дефектом в системе иммунологического выживания, обусловленное повышенной секрецией ЩЖ гормонов тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). В англоязычной специализированной литературе чаще используется синоним «болезнь Грейвса». Аутоиммунный тиреоидит – орнано-

специфическое аутоиммунное заболевание ЩЖ, которое в ряде случаев приводит к ее деструкции с формированием первичного гипотиреоза [1, 2].

Тиреоидные гормоны – T_4 и T_3 . Основными компонентами для синтеза являются йод (150–200 мкг/сут) и аминокислота тирозин [3].

Исследования, проведенные в XXI в., свидетельствуют об определенном влиянии на метаболизм и функцию ЩЖ других микроэлементов и витаминов. Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных изучению влияния микроэлементов селена, цинка, витаминов А, С, Е на физиологию и патологию ЩЖ, включавший источники до 29.02.2024.

Селен

Селен является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья человека и особенно для сбалансированного иммунного ответа. Он замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма. Является существенной частью ферментной системы глутатионпероксидазы, влияет на активность фермента. Глутатионпероксидаза защищает внутриклеточные структуры от повреждающего действия свободных кислородных радикалов, которые образуются как при обмене веществ, так и под влиянием внешних факторов, в том числе ионизирующего излучения [4].

Впервые селен был признан необходимым для здоровья в 1957 г. [5]. Считается, что содержание селена в организме человека находится в диапазоне 13–20 мг [6]. Рекомендуемая в США диетическая норма селена для подростков и взрослых составляет 55 мкг в день [7].

Селен оказывает комплексное воздействие на эндокринную систему [8], имеет решающее значение для гомеостаза нескольких важнейших функций, например, связанных с иммуно-эндокринной функцией и путями сигнальной трансдукции [9]. Селен также участвует в росте клеток, апоптозе и модификации действия клеточных сигнальных систем и факторов транскрипции [10].

Адекватная доступность и метаболизм трех важнейших микроэлементов – йода, селена и железа – обеспечивают основные требования для функционирования и действия гормональной системы ЩЖ у человека, позвоночных животных и их эволюционных предшественников [11]. Йод и селен по-разному взаимодействуют в метаболизме ЩЖ. Данные на животных и людях показали, что концентрация селена и экспрессия селенопротеина связаны с потреблением йода [12].

Высокое потребление или воздействие йода может снизить концентрацию селена и экспрессию селенопротеина в ЩЖ, тогда как низкое потребление йода может быть связано с повышенным уровнем селена в ЩЖ, селенопротеина и маркеров селена в крови [13–16]. Чрезмерное потребление селена усугубляет последствия дефицита йода, в то время как соответствующее поступле-

ние селена может уменьшить неблагоприятное воздействие избытка йода на ЩЖ и предотвратить воспаление, фиброз и разрушение ЩЖ [17]. Селен является важным элементом в биосинтезе и метаболизме гормонов ЩЖ [18].

Селен имеет высокую концентрацию в ткани ЩЖ и используется для синтеза селенопротеинов [16, 19]. Он осуществляет свою биологическую функцию через селенопротеины, основными классами которых являются глутатионпероксидаза (GPX), йодтирониндейодиназа (DIO), тиоредоксинредуктаза (TXNRD), селенопротеин P (SEPP), селенопротеин K (SELK). Они участвуют во многих разнообразных биологических процессах, включая синтез ДНК, оксидоредукцию, антиоксидантную защиту, передачу окислительно-восстановительных сигналов, метаболизм гормонов ЩЖ, иммунные реакции и ряд других [20, 21]. Три различных селензависимых йодтирониндейодиназы (типы I, II и III) могут как активировать, так и инактивировать гормоны ЩЖ, что делает селен важным микроэлементом для нормального развития, роста и обмена веществ [22, 23]. Селен содержится в виде селеноцистеина в каталитическом центре ферментов, защищающих ЩЖ от повреждения свободными радикалами [23, 24].

Статус селена изменяется при доброкачественных и злокачественных заболеваниях ЩЖ [17]. Концентрация селена в сыворотке (возможно, также на тканевом уровне) снижается при воспалительных состояниях и может варьировать в зависимости от тяжести и продолжительности воспалительного процесса [21]. Различные соединения селена используются для профилактики или лечения широко распространенных заболеваний, таких как зоб, аутоиммунные заболевания ЩЖ или рак ЩЖ (РЩЖ). В таких случаях эффект от добавления селена кажется полезным и рациональным [17, 21].

Адекватное питание селеном поддерживает эффективный синтез и метаболизм гормонов ЩЖ и защищает ЩЖ от повреждения чрезмерным воздействием йода. В регионах с комбинированным тяжелым дефицитом йода и селена нормализация снабжения йодом обязательна перед началом приема добавок селена с целью профилактики гипотиреоза [25]. Селенопротеины DIO (йодтирониндейодиназы) катализируют превращение T_4 в более активный T_3 и поддерживают его стабильный уровень. Дефицит селена снижает способность T_4 превращаться в T_3 [26].

В датском исследовании [14] у пациентов с впервые диагностированной болезнью Грейвса (диффузным токсическим зобом) и аутоиммунным гипотиреозом наблюдался значительно более низкий уровень селена. В китайском перекрестном обсервационном исследовании [27] распространенность патологических состояний ЩЖ (гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и увеличение ЩЖ) была значительно ниже в округе с достаточным содержанием селена, чем в округе с низким содержанием селена (18,0% против 30,5%; $p < 0,001$). Более высокий уровень селена в сыворотке был связан с более низким

риском развития аутоиммунного тиреоидита (отношение шансов – ОШ 0,47; 95% доверительный интервал – ДИ 0,35–0,65), субклинического гипотиреоза (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,58–0,93), гипотиреоза (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,63–0,90) и увеличения ЩЖ (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,59–0,97).

Хотя йод является основным фактором множественной этиологии заболеваний ЩЖ и основным фактором, определяющим размер ЩЖ, эндокринологи предположили, что селен также влияет на размер ЩЖ [15]. В ходе биосинтеза и хранения тиреоидных гормонов нормальная функция клеток ЩЖ и сосудистых фолликулярных единиц требует адекватного поступления селена. Йодный статус является основным фактором изменения размера ЩЖ у людей с дефицитом йода. У людей с высоким содержанием йода влияние селена на размер ЩЖ было более выраженным, чем у людей с дефицитом йода. Крупное французское интервенционное исследование показало, что недостаточное потребление селена связано с увеличением объема ЩЖ у женщин, но не у мужчин [28], что усложняет клиническое использование селена. Так, у женщин наблюдалась обратная связь между статусом селена и объемом ЩЖ ($p=0,003$). Наблюдался защитный эффект селена против зоба (ОШ 0,07; 95% ДИ 0,008–0,6) и повреждения ткани ЩЖ (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,06–0,7) [28]. Поэтому при определении оптимальной дозировки селена в будущих исследованиях следует учитывать пол пациентов. В польском исследовании [29] было отмечено, что средняя концентрация селена в крови была статистически достоверно ниже у детей с зобом по сравнению с детьми с ЩЖ в пределах нормы ($44,4 \pm 7,8$ мкг/л против $49,2 \pm 9,1$ мкг/л, $p=0,044$). Авторы отметили, что наблюдаемая несмотря на надлежащую йодную профилактику частота возникновения зоба у школьников в 7% случаев свидетельствует о том, что на развитие зоба влияют иные факторы, помимо дефицита йода [29].

Немецкое наблюдательное исследование взаимосвязи между селеном и болезнью Грейвса показало, что концентрация селена в сыворотке у пациентов в стадии ремиссии была выше (>120 мкг/л), чем у пациентов с рецидивом [30], тогда как концентрация селена в сыворотке у впервые диагностированных пациентов ниже, чем у здоровых лиц [14]. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии селена на аутоиммунный процесс в ЩЖ. В китайском исследовании [31] установлено, что дефицит селена увеличивает риск гипертиреоза как при болезни Грейвса, так и при узловом зобе, но добавление селена не влияет на уровни аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) и пролиферацию Т-клеток. Выздоровление от гипертиреоза происходило быстрее при приеме соответствующих добавок селена в сочетании с лечением тиамазолом, чем при использовании только тиамазола [32].

Хорватские ученые [33] оценили влияние приема фиксированной комбинации антиоксидантов (селен, витамины С и Е, бета-каротин) на скорость достижения эутиреоза в группе пациентов болезнью Грейвса, полу-

чавших тиреостатик метимазол. Результаты этого исследования показали, что пациенты, получавшие добавки с антиоксидантами в дополнение к терапии метимазолом, достигали эутиреоза быстрее, чем группа, получавшая только метимазол.

Селен может влиять на прогрессирование аутоиммунных заболеваний ЩЖ, воздействуя на иммунные реакции [5]. Патогенез аутоиммунных заболеваний ЩЖ в условиях низкого содержания селена неясен. Возможные механизмы включают снижение клеточного иммунного ответа, снижение продукции интерферона- γ и других цитокинов при дефиците селена или чрезмерную реакцию иммунной системы. Баланс между окислением и антиоксидантами является важной особенностью аутоиммунитета ЩЖ [34]. Статус селена влияет на иммунные функции, например, на дифференцировку Т-клеток, а дефицит селена связан с клетками/маркерами Th2, в то время как более высокие концентрации селена, по-видимому, способствуют усилению ответа Th1 и Treg [35]. В американском экспериментальном исследовании у мышей с дефицитом селена наблюдались снижение количества зрелых и функциональных Т-клеток, а также неспособность Т-клеток подавлять продукцию свободных радикалов кислорода с последующей гиперпродукцией оксидантов с последующим подавлением пролиферации Т-клеток [36]. Селенометионин ингибирует интерферон- γ , фактор некроза опухоли α и интерлейкин-2, и этот эффект усиливается в сочетании с лечением левотироксином. Т-клетки особенно чувствительны к окислительному стрессу, а Т-клетки с дефицитом селенопротеинов не могут пролиферировать в ответ на стимуляцию своего рецептора из-за его неспособности подавлять выработку свободных радикалов кислорода [36].

В экспериментальных исследованиях добавление селена снижало распространенность тиреоидита и инфильтрацию лимфоцитов в ЩЖ, влияло на дифференцировку Т-клеток и повышало активность регуляторных Т-клеток. Диета с низким содержанием селена может способствовать выработке аутоантител против тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы [37, 38]. Селен может подавлять чрезмерную активность иммунной системы или нарушать иммунную функцию Т-лимфоцитов посредством антиоксидантных механизмов, участвующих в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ [21, 39, 40].

Введение селена как при аутоиммунном тиреоидите (тиреоидит Хашимото), так и при легкой болезни Грейвса улучшает клинические показатели и самочувствие пациентов и снижает титры антител к тиреопероксидазе [17]. Добавки селена могут подавлять Th1-зависимый иммунный ответ, подавляя воспалительную реакцию и деструктивное повреждение ЩЖ. В датском метаанализе [41] сообщается, что добавление селена снижает уровень антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, получавших левотироксин, через 3, 6 и 12 мес, а также у нелеченых пациентов через 3 мес. В китайском

метаанализе [42] отмечается также снижение уровня антител к тиреоглобулину при совместном применении левотироксина и добавки селена через 3 и 6 мес.

Снижение уровня аутоантител ЩЖ при приеме добавок селена продемонстрировано и в других исследованиях [43–47]. Таким образом, низкое потребление селена (низкий статус селена) коррелирует с повышенным риском развития антитиреоидных аутоантител, а его прием снижает их титры. Существует возможность потенциального снижения дозы заместительной терапии левотироксином, необходимой при гипотиреозе, и/или вероятность того, что это предотвращает прогрессирование субклинического гипотиреоза [48].

Добавление селена к лечению левотироксином может быть полезным у пациентов с низким потреблением селена и с легкой формой или ранней стадией аутоиммунного тиреоидита [21]. Прием добавок селена у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом связан не только со снижением уровня антител к тиреоидной пероксидазе, но и с улучшением ультразвуковых показателей ЩЖ и улучшением качества жизни [49, 50].

Связь между селеном и раком изучается уже давно. Добавки селена могут снизить заболеваемость раком печени, пищевода, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и молочной железы [51, 52]. Ряд данных подтверждает гипотезу о том, что низкие уровни селена связаны с увеличением заболеваемости РЩЖ [53, 54].

Антиканцерогенное действие селена, хотя и не до конца изучено, в основном объясняется антиоксидантными свойствами селенопротеинов, а также способностью модулировать пролиферацию клеток (клеточный цикл и апоптоз), энергетический метаболизм и клеточный иммунный ответ, которые значительно изменяются во время онкогенеза [55]. Селен способствует гибели и апоптозу раковых клеток, продуцируя супероксидные радикалы и запуская апоптоз митохондрий. При этом селен может избирательно вызывать апоптоз раковых клеток, не вызывая значительного повреждения нормальных клеток [56]. Соответственно, колебания уровня селена могут влиять на нормальный физиологический процесс ЩЖ и способствовать развитию патологических процессов, в том числе онкологических [57, 58].

При диффузном токсическом зобе (болезни Грейвса) часто возникают ассоциированные иммунопатии, наиболее изученной является эндокринная инфильтративная офтальмопатия (орбитопатия Грейвса) [59, 60]. В австралийском исследовании концентрация селена в сыворотке пациентов с орбитопатией Грейвса ниже, чем у здоровых людей [61], что указывает на то, что дефицит селена может быть независимым фактором риска этого состояния. Средние уровни селена в сыворотке были значительно ниже при наличии орбитопатии ($1,10 \pm 0,18$ мкм), чем при болезни Грейвса без орбитопатии ($1,19 \pm 0,20$ мкм); $p=0,001$. Средние уровни селена снижались параллельно с увеличением тяжести орбитопатии; уровень селена составил $1,19 \pm 0,20$ мкм при болезни Грейвса без орбитопатии, $1,10 \pm 0,19$ мкм –

при среднетяжелой и тяжелой орбитопатии и $1,09 \pm 0,17$ мкм – при угрожающей зрению орбитопатии ($p=0,003$) [61]. Многоцентровое проспективное плацебо- и сывороточно-контролируемое исследование пациентов с орбитопатией Грейвса продемонстрировало улучшение качества жизни и показателей активности заболевания [62]. При оценке через 6 мес лечение селеном было связано с улучшением качества жизни ($p<0,001$), меньшим поражением глаз ($p=0,01$) и замедлением прогрессирования орбитопатии Грейвса ($p=0,01$) по сравнению с плацебо. Португальские эндокринологи [49] считают, что добавки селена при орбитопатии Грейвса связаны с улучшением качества жизни и поражением глаз, а также с задержкой прогрессирования глазных заболеваний. Добавление селена полезно в случаях легкой/умеренной орбитопатии Грейвса [21]. В одном из последних обзоров [63] также отмечается, что добавки селена показали свою пользу у пациентов с легкой орбитопатией Грейвса в европейских популяциях, предположительно селенодефицитных. На целесообразность использования селена при умеренно активной орбитопатии в клинической практике указывают итальянские эндокринологи [64], эндокринологи американской Mayo Clinic [65], мексиканские офтальмологи [66].

Рекомендации по клинической практике Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO) 2021 г. по медикаментозному лечению орбитопатии Грейвса [67] включают добавки селена в схему лечения легкой формы орбитопатии, рекомендуя 6-месячное лечение препаратами селена для пациентов с легкой формой орбитопатии кратковременной продолжительности для предотвращения прогрессирования до более тяжелых форм орбитопатии [67].

Таким образом, статус селена оказывает большое влияние на нормальное развитие и функцию ЩЖ, и он является потенциальным кандидатом на улучшение клинических маркеров, эффективности базовой терапии и качества жизни пациентов с болезнью Грейвса, аутоиммунным тиреоидитом и связанным с ним гипотиреозом, РЩЖ.

Адекватное поступление селена вместе с двумя другими важными микроэлементами – йодом и железом – необходимо для здоровья ЩЖ в период развития и подросткового возраста, а также у взрослого и стареющего населения [11, 15, 17]. Поддержание физиологического баланса селена посредством разумной диеты или приема добавок селена необходимо для предотвращения заболеваний ЩЖ и поддержания общего состояния здоровья [21]. Базальный анализ селена представляется целесообразным для лучшего отбора пациентов, нуждающихся в заместительной терапии [48].

В нескольких исследованиях отмечено улучшение функции ЩЖ при совместном применении добавок селена с цинком [68, 69].

Цинк

Цинк необходим для здоровья человека и играет роль в экспрессии генов, делении и росте клеток, а также в

работе различных ферментов, участвующих в иммунной и репродуктивной функции [19].

Научные данные показывают, что цинк играет ключевую роль в метаболизме гормонов ЩЖ, в частности, регулируя активность ферментов дейодиназ, синтез тиреотропин-рилизинг-гормона и ТТГ, а также модулируя структуры основных вовлеченных факторов транскрипции в синтезе гормонов ЩЖ. Концентрация цинка в сыворотке также влияет на уровни T_3 , T_4 и ТТГ в сыворотке. Кроме того, исследования показали, что переносчики цинка (ZnT) присутствуют в гипоталамусе, гипофизе и ЩЖ, но их функции остаются неизвестными [70].

Установлено, что цинк влияет на множество аспектов иммунной системы, от кожного барьера до регуляции генов в лимфоцитах. Для нормального развития и функционирования клеток, опосредующих неспецифический иммунитет, таких как нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, цинк имеет решающее значение. Дефицит цинка также влияет на развитие приобретенного иммунитета, препятствуя как росту, так и некоторым функциям Т-лимфоцитов (активация, выработка Th1-цитокинов и помощь В-лимфоцитам). Аналогично нарушаются развитие В-лимфоцитов и выработка антител, особенно иммуноглобулина класса G [71, 72].

Дефицит цинка негативно влияет на макрофаги – ключевые клетки многих иммунологических функций, что может привести к нарушению регуляции внутриклеточного уничтожения, продукции цитокинов и фагоцитоза. Влияние цинка на эти ключевые иммунологические медиаторы обусловлено многогранностью его участия в основных клеточных функциях, таких как репликация ДНК, транскрипция РНК, клеточное деление и активация клеток. Апоптоз также потенцируется дефицитом цинка. Важным моментом является действие цинка как антиоксиданта, а также его участие в метаболизме и стабилизации клеточных мембран [73–75].

Американские ученые [76] отмечают, что дефицит цинка, связанный с гипотиреозом, приводит к подавлению активности Т-лимфоцитов, и предполагают важность оценки уровня цинка и его восстановления, когда это необходимо, для поддержания эффективного иммунного ответа у пациентов с гипотиреозом.

Гипотиреоз сопровождается низким уровнем цинка [77]. В турецком исследовании [78] у пациентов с нормальной ЩЖ уровни цинка достоверно положительно коррелировали с уровнями свободного T_3 ($p < 0,001$). В группе пациентов с узловым зобом объем ЩЖ отрицательно коррелировал с уровнями ТТГ ($p = 0,014$) и циркулирующего цинка ($p = 0,045$). Множественный регрессионный анализ выявил достоверную связь между объемом ЩЖ и цинком только у пациентов с узловым зобом ($p = 0,043$). В группе пациентов с аутоиммунным тиреоидитом уровни аутоантител ЩЖ и цинка имели значительную положительную корреляцию [78].

Цинк также может влиять на объем ЩЖ, отмечена его положительная корреляция с концентрацией цинка [79, 80]. Ученые из Саудовской Аравии [81] отметили,

что уровень цинка в моче ($p < 0,005$) был снижен у пациентов с заболеваниями ЩЖ по сравнению с контрольной группой.

Диетические добавки цинка, первоначально использовавшиеся для восстановления иммунной функции, также улучшают функцию ЩЖ, например, снижают уровень ТТГ [19].

Изменения микроэлементов в сыворотке крови и тканях ЩЖ могут быть связаны с патогенезом РЩЖ. Цинк необходим для метаболизма гормонов ЩЖ и потенциально связан с раком. Поэтому крайне важно оценить дефицит микроэлементов для оптимизации целенаправленной нутритивной терапии у пациентов с РЩЖ [19]. В чешском метаанализе [82] отмечено, что снижение уровня цинка в сыворотке обнаруживается у пациентов с РЩЖ. В исследовании турецких ученых [83] отмечено, что уровни цинка и селена у мужчин и женщин с РЩЖ в до- и послеоперационных измерениях были достоверно ниже. В кувейтском исследовании [84] уровни цинка в сыворотке крови больных РЩЖ были ниже, чем у здоровых людей. После хирургического лечения отмечена тенденция к восстановлению уровня цинка. В иранском исследовании [85] концентрации цинка ($p = 0,01$) и витамина Е ($p = 0,002$) в сыворотке крови были ниже у больных РЩЖ по сравнению со здоровыми лицами из контрольной группы.

В экспериментальном исследовании малайзийских ученых [86] показано, что совместное применение лития и цинка генерирует более высокие уровни T_3 и T_4 , что позволяет предполагать, что цинк оказывает регулирующее воздействие на гормоны ЩЖ.

В греческом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [69] прием цинка/селена в сочетании с гипокалорийной диетой увеличивал скорость метаболизма в состоянии покоя (RMR), показатели теста «вставай и иди» (TUG) и уровни селена у людей с избыточной массой тела и ожирением. В иранском двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании [68] прием цинка отдельно или в сочетании с селеном улучшает функцию ЩЖ у женщин с избыточной массой тела или ожирением с гипотиреозом.

В британском обзоре, опубликованном в текущем году [87], отмечается, что цинк не может храниться в значительных количествах в организме, поэтому его регулярное потребление с пищей имеет важное значение. ZIP4 и/или ZnT5B транспортируют ионы цинка, поступающие с пищей, из двенадцатиперстной кишки в энтероцит, ZnT1 транспортирует ионы цинка из энтероцита в кровотоки, а ZnT5B (двунаправленный переносчик цинка) способствует эндогенной секреции цинка в просвет кишечника. Предполагаемые промоторы абсорбции цинка, которые увеличивают его биодоступность, включают аминокислоты, высвобождаемые в результате переваривания белка, и цитрат, тогда как пищевые фитаты, казеин и кальций могут снижать биодоступность цинка. В кровообращении 70% цинка связано с альбумином, а большая часть цинка в организме содер-

жится в скелетных мышцах и костях. Приобретенный дефицит цинка обычно проявляется в более позднем возрасте наряду с такими факторами риска, как синдром мальабсорбции, но такие лекарства, как тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид) и блокаторы рецепторов ангиотензина, также могут вызывать дефицит цинка [87].

Таким образом, статус цинка также влияет на развитие и функцию ЩЖ.

Витамины (А, С, Е) могут сдвигать провоспалительный Th17-опосредованный иммунный ответ, возникающий при аутоиммунных заболеваниях, в сторону регуляторного фенотипа Т-клеток [88], что позволяет предполагать их позитивный эффект при аутоиммунном тиреоидите и болезни Грейвса.

Витамин А

Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам. Он оказывает многообразное влияние на жизнедеятельность организма, играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах (вследствие большого количества ненасыщенных связей), участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липидов. Термин «витамин А» охватывает группу химически родственных органических соединений, которая включает ретинол, ретиналь, ретиноевую кислоту и ее производные (ретиноиды), несколько провитаминов (предшественников) каротиноидов, в первую очередь бета-каротин.

Витамин А и его активные производные оказывают значимое влияние на морфологию, функцию и гомеостаз ЩЖ [89].

Пищевой статус витамина А и ретиноидов (т.е. наличие или отсутствие дефицита) способен модулировать метаболизм ЩЖ [90] отдельно или во взаимодействии с другими микроэлементами, особенно с йодом [91–93]. Дефицит витамина А может отрицательно влиять на метаболизм ЩЖ, коррелирует со структурными и функциональными нарушениями ЩЖ и часто связан с дефицитом йода [92, 94–96].

Витамин А участвует в модуляции функции гипоталамуса, связанной с секрецией ТТГ [90, 97]. Ретинол и ретинол-связывающий белок (RBP) образуют третичный комплекс с транстиретином (TTR), который также участвует в транспортировке гормонов ЩЖ в крови [91, 92, 96, 98]. Статус витамина А также влияет на периферический метаболизм гормонов ЩЖ [93, 94].

Ретиноиды участвуют в различных иммунных функциях, а также в процессе активации, пролиферации и дифференцировки регуляторных Т-клеток (Treg). Это особенно важно, учитывая высокую распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ, патогенез которых, по-видимому, связан с изменением гомеостаза регуляторных Т-клеток [89]. Кроме того, витамин А поддерживает фагоцитарную активность макрофагов [99].

Ретиноиды также участвуют в модуляции экспрессии генов посредством взаимодействия с ядерными рецепторами, а также действуют как кофакторы роста и диф-

ференцировки клеток. Способность ретиноевой кислоты увеличивать поглощение йода и активность трансмембранного белка – симпортера натрия-йода в клеточных линиях РЩЖ человека позволяет предположить, что некоторые ретиноиды и их производные могут быть использованы при лечении различных опухолей ЩЖ [89].

Основной предшественник витамина А бета-каротин известен своими антиоксидантными свойствами и, как было доказано, играет роль в профилактике различных клинических состояний, таких как рак, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания, также ряд исследований продемонстрировали положительную связь между уровнем бета-каротина и функцией ЩЖ. Т₄ усиливает превращение бета-каротина в ретинол [100].

В индийском исследовании было обнаружено, что наблюдаются увеличение содержания бета-каротина и ретинола при гипотиреозе и их снижение при гипертиреоидных состояниях соответственно [101].

В немецком исследовании [102] уровень бета-каротина в сыворотке крови в группе гипотиреоза (в среднем 1,1 мкг/мл) был значительно выше ($p < 0,05$) по сравнению с эутиреоидным контролем (0,6 мкг/мл), в группе гипертиреоза наблюдались значительно более низкие значения (0,3 мкг/мл). Уровни ретинола существенно не различались, хотя в группе с гипертиреозом они были немного ниже (0,6 мкг/мл), чем среднее значение (0,7 мкг/мл) в других группах. По мнению авторов, принятая в Центральной Европе диета, богатая витамином А и белком, по-видимому, исключает дефицит витамина А как при гипер-, так и при гипотиреозе [102].

В итальянском исследовании [103] у больных с гипотиреозом отмечалось значительное увеличение содержания бета-каротина, с ретинолом такого увеличения не отмечено. У пациентов с гипертиреозом уровни бета-каротина и ретинола были нормальными. Уровни транспортных белков (РА и RBP) оказались ниже только при гипертиреозе, но не изменились при гипотиреозе. По мнению авторов, результаты показывают, что изменение уровня бета-каротина в плазме, обнаруженное у пациентов с гипотиреозом, не является прямым следствием недостатка гормона ЩЖ в метаболизме витамина А, а является косвенным следствием заболевания ЩЖ [103].

Среди дерматологических проявлений гипотиреоза отмечается желтушность кожных покровов, обусловленная не патологией билиарного тракта, а гиперкаротинемией [104, 105].

В недавнем обзоре, посвященном гиперкаротинемии [106], отмечено, что она характеризуется каротинодермией, приводящей к пожелтению кожи, особенно ладоней и подошв. Гиперкаротинемия развивается у лиц, потребляющих высокие дозы продуктов, богатых каротиноидами, или добавок бета-каротина (>30 мг в день) в течение нескольких месяцев. Меньшее или нормальное потребление каротиноидов очень редко приводит к

метаболической каротиноемии из-за генетических дефектов фермента бета-каротин-15,15'-диоксигеназы. Более того, известно, что у людей с гипотиреозом и сахарным диабетом при нормальном потреблении продуктов, богатых каротиноидами, гиперкаротиноемия склонна к развитию. Однако недавно ряд исследований показали, что нет никакой существенной корреляции между потреблением каротиноидов и гиперкаротинемией, что указывает на то, что в развитии гиперкаротиноемии играет роль генетический фактор [106].

Витамин С

Витамин С (аскорбиновая кислота) участвует в поддержании ряда функций организма, и доказана его роль в работе ряда органов и систем. Кроме этого, витамин С имеет ведущее значение в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению устойчивости организма к инфекциям, улучшает абсорбцию железа. Хотя его основной формой в организме является аскорбат, он действует как ко-субстрат для нескольких ферментов и антиоксидантов. Его антиоксидантные свойства хорошо известны [107].

В целом ряде исследований при гипертиреозе отмечено снижение уровня витамина С в плазме [108–112]. В турецких исследованиях [108–110] уровень витамина С и селена в плазме и витамина Е в сыворотке был ниже у пациентов с гипертиреозом. Лечение тиреостатиком пропилтиоурацилом в течение 3 мес вызывало частичный возврат антиоксидантной активности к эутиреоидному уровню [109]. Нелеченый токсический многоузловой зоб вызывает глубокие изменения компонентов антиоксидантной системы, и пациентам с гипертиреозом могут быть полезны нутрицевтики с антиоксидантами [110]. Еще в одном турецком исследовании [108] гипертиреоз характеризовался снижением уровня витамина С, витамина Е и GPx в плазме. Уровни витамина С и витамина Е были значительно повышены в эутиреоидном статусе по сравнению с гипертиреоидным статусом [108]. В индийском исследовании [111] витамин С и GSH (восстановленного глутатиона) были значительно снижены у пациентов с гипертиреозом по сравнению со здоровой контрольной группой. Эндокринологи из Польши [112] предположили, что это снижение уровня витамина С связано с его чрезмерным употреблением и увеличением потребности в нем у пациентов с гипертиреозом и болезнью Грейвса.

Низкий уровень витамина С может предрасполагать к эндотелиальным изменениям [113], что также может способствовать нарушению функции ЩЖ [114, 115].

В недавно опубликованном обзоре иранских ученых [100] отмечается, что витамин С потенциально может выступать в качестве противоракового средства при лечении РЩЖ. Витамин С индуцирует ферроптоз в клетках анапластического РЩЖ, что предполагает его потенциал в качестве терапевтического агента [116]. Витамин С ингибирует сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/AKT в клетках РЩЖ посредством АФК-зависимого механизма [116, 117]. Данные этих исследований

показывают, что витамин С убивает клетки РЩЖ, ингибируя эти пути с помощью различных механизмов [118].

Витамин С участвует в клеточных функциях как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Его антиоксидантные эффекты в качестве кофактора для многочисленных биосинтетических и генно-регуляторных ферментов играют важную роль в нескольких иммуномодулирующих механизмах. К ним относятся миграция нейтрофилов к месту инфекции, усиление фагоцитоза и образование оксидантов, а также уничтожение микробов [100]. Витамин С ослабляет гиперергические воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток. Прием витамина С позволяет нормализовать уровень витамина С как в сыворотке крови, так и в лейкоцитах [119]. В иранском исследовании [120] уровни антител к тиреоидной пероксидазе у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом значительно снизились в группах, получавших селен (селенит натрия) или витамин С, но не изменились у субъектов, принимавших плацебо. Эти результаты подчеркивают антиоксидантное действие витамина С на антитела, специфичные к ЩЖ.

В колумбийском исследовании [121] у пациентов с гипотиреозом на фоне приема витамина С отмечены снижение концентрация ТТГ и повышение свободного T_4 и T_3 в сыворотке. У всех пациентов была сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта и не было хорошего контроля функции ЩЖ при приеме левотироксина до начала приема витамина С. Итальянские эндокринологи [122] отмечают, что высокий рН желудка может препятствовать всасыванию левотироксина и, следовательно, снижение рН с помощью витамина С может улучшить всасывание препарата. В иранском экспериментальном исследовании [123] витамин С улучшал функции печени и почек у крыс с гипотиреозом за счет уменьшения окислительного повреждения тканей.

Витамин Е

Витамин Е оказывает антиоксидантное действие и взаимодействует с фактором транскрипции Nrf-2, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена [124].

Витамин Е играет главную роль в мембранах митохондрий, который реагирует с пероксильными радикалами быстрее, чем молекулы полиненасыщенных жирных кислот, и при этом защищает мембраны от чрезмерного окислительного повреждения. Митохондрии являются одновременно основным местом производства и основной мишенью активных форм кислорода (АФК). Обзор итальянских ученых [125] суммирует имеющиеся данные о способности добавок витамина Е защищать митохондрии от окислительного поврежде-

ния при гипертиреозе – состоянии, которое приводит к увеличению выработки митохондриями АФК и окислительному повреждению. Установлено, что добавление витамина Е экспериментальным животным с гипертиреозом ограничивает вызванное гормонами ЩЖ увеличение митохондриальных АФК и окислительного повреждения. Более того, витамин Е предотвращает снижение высокофункциональных компонентов митохондриальной популяции, вызванное гипертиреозом, тем самым сохраняя функцию клеток [125].

Острый и чрезмерный прием йода приводит к индуцированной йодом цитотоксичности ЩЖ. В китайском экспериментальном исследовании [126] показано, что избыток йода приводит к повреждению ЩЖ, а добавление витамина Е может частично уменьшить цитотоксичность ЩЖ, вызванную йодом. В иранском экспериментальном исследовании [127] хроническое введение витамина Е крысам с гипотиреозом снижало маркеры окислительного стресса в тканях аорты и сердца. В следующем исследовании [128] было показано, что витамин Е предотвращает повреждение тканей печени и почек у крыс с гипотиреозом.

Гипотиреоз оказывает ряд побочных эффектов на когнитивные функции. Лечение только левотироксинном не может восстановить когнитивные нарушения у пациентов с гипотиреозом. Добавки витамина Е могут быть полезны при нарушениях, связанных с окислительным стрессом, и могут эффективно замедлить прогрессирование болезни Альцгеймера. Добавление витамина Е к левотироксину улучшает когнитивный дефицит при гипотиреозе, вызванном пропилтиоурацилом, за счет снижения статуса окислительного стресса [129]. Заместительная терапия левотироксинном в сочетании с витамином Е снижает индекс клеточного апоптоза гиппокампа за счет уменьшения окислительного стресса, предполагая, что на модели крыс с гипотиреозом механизмы повреждения тканей гиппокампа связаны с апоптозом гиппокампа, вызванным выраженным окислительным стрессом [130]. В индийском экспериментальном исследовании [131] показана эффективность добавки витамина Е для предотвращения развития офтальмопатии, связанной с гипотиреозом.

Таким образом, витамины А, С, Е также участвуют в физиологии и патологии ЩЖ.

Для нормализации функции ЩЖ используются добавки микроэлементов селена и цинка, как по отдельности, так и совместно, а также с добавлением обладающих антиоксидантной активностью витаминов А, С, Е. Как было отмечено в обзоре, их добавление повышает эффективность базисной терапии тиреостатиками [32, 33, 109, 129] и левотироксинном [21, 36, 42, 48, 121, 122, 129, 130].

Перед назначением нутрицевтиков целесообразно провести определение их текущего базового уровня [11, 15, 17, 21, 48].

Выбор нутрицевтика

В качестве витаминно-минерального комплекса выбора можно рассмотреть комбинированные нутрицевтики линейки Селцинк® (PRO.MED.CS Praha a. s., Чешская Республика). В состав таблетки Селцинк Плюс® входит комплекс микроэлементов и витаминов, обладающий антиоксидантной активностью, в частности: селен – 50 мкг; цинк – 8 мг; бета-каротин – 4,8 мг; витамин Е – 23,5 мг; витамин С – 200 мг. Состав препарата Селцинк Ультра Флю® характеризуется повышенным содержанием цинка и витамина С, одна таблетка содержит: селен – 50 мкг; цинк – 20 мг; витамин С – 225 мг.

Эффекты нутрицевтиков линейки Селцинк® обусловлены свойствами входящих в состав препарата микроэлементов селена и цинка, а также важных витаминов А, С и Е. Селцинк Плюс® более 20 лет присутствует на фармацевтическом рынке Российской Федерации. Селцинк Плюс® длительное время успешно применяется в составе дополнительной терапии для профилактики и лечения эректильной дисфункции, лечения мужского бесплодия, хронических заболеваний органов мочевыделительной системы и для профилактики онкологических заболеваний (рак простаты, карцинома шейки матки, рака молочных желез), облегчает симптомы урогенитальной атрофии у женщин в климактерии. В урологической практике были проведены исследования по терапии нарушений фертильности при хроническом простатите и туберкулезе простаты.

В последние годы препараты линейки Селцинк® успешно применяются с целью неспецифической профилактики [132–134] и лечения [135–138] острой респираторной вирусной инфекции, а также в реабилитационном периоде [132, 139, 140].

При выборе нутрицевтика при патологии ЩЖ следует учитывать текущий уровень микроэлементов и витаминов. Содержание бета-каротина в нутрицевтике Селцинк Плюс® небольшое (4,8 мг) – в 6 раз ниже критического содержания бета-каротина (>30 мг в день) [106], но при наличии клинических признаков гиперкаротинемии или повышенном уровне бета-каротина предпочтительнее применение нутрицевтика Селцинк Ультра Флю®.

Заключение

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о целесообразности использования в комплексном лечении заболеваний ЩЖ микроэлементов селена и цинка, а также витаминов А, С и Е. Наличие в арсенале эндокринолога и терапевта нутрицевтиков линейки Селцинк® – Селцинк Плюс® и Селцинк Ультра Флю® – позволит повысить качество и эффективность медицинской помощи пациентам с заболеваниями ЩЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. Учеб. пособие. СПб.: СпецЛит, 2023. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54271252>
- Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nephrology. Endocrinology. Hematology. Textbook allowance. Saint Petersburg: SpetsLit, 2023. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54271252> (in Russian).
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багисева Н.В. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2021. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45609234>
- Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Clinic, diagnosis and treatment of major hematological and endocrine diseases. Novokuznetsk: Polygraphist, 2021. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45609234> (in Russian).
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. Учеб. пособие. СПб.: СпецЛит, 2017. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198>
- Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nephrology. Endocrinology. Hematology. Textbook allowance. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198> (in Russian).
- Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants (Basel)* 2022;11(2):251. DOI: 10.3390/antiox11020251
- Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedus L. Selenium in thyroid disorders – essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(3):165-76. DOI: 10.1038/s41574-019-0311-6
- GB Health Watch. Selenium. Available at: <https://www.gbhealthwatch.com/Nutrient-Selenium-Overview.php> (accessed on 2 March 2024).
- Benvenega S, Feldt-Rasmussen U, Bonofiglio D, Asamoah E. Nutritional Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition. *Nutrients* 2019;11(9):2214. DOI: 10.3390/nu11092214
- Balázs C, Rácz K. The role of selenium in endocrine system diseases. *Orv Hetil* 2013;154(41):1628-35. DOI: 10.1556/OH.2013.29723
- Gorini F, Sabatino L, Pingitore A, Vassalle C. Selenium: An Element of Life Essential for Thyroid Function. *Molecules* 2021;26(23):7084. DOI: 10.3390/molecules26237084
- Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 2005;184(3):455-65. DOI: 10.1677/joe.1.05971
- Köhrle J. Selenium, Iodine and Iron-Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. *Int J Mol Sci* 2023;24(4):3393. DOI: 10.3390/ijms24043393
- Köhrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005;26(7):944-84. DOI: 10.1210/er.2001-0034
- Brauer VF, Schweizer U, Köhrle J, Paschke R. Selenium and goiter prevalence in borderline iodine sufficiency. *Eur J Endocrinol* 2006;155(6):807-12. DOI: 10.1530/eje.1.02302
- Bulow Pedersen I, Knudsen N, Carle A et al. Serum selenium is low in newly diagnosed graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(4):584-90. DOI: 10.1111/cen.12185
- Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(5):441-8. DOI: 10.1097/01.med.0000433066.24541.88
- Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(2):155-64. DOI: 10.1111/cen.12066
- Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(5):392-401. DOI: 10.1097/MED.000000000000190
- Liu Y, Huang H, Zeng J, Sun C. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: A cross-sectional study. *BMC Public Health* 2013;13:1153. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1153
- Zhou Q, Xue S, Zhang L, Chen G. Trace elements and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:904889. DOI: 10.3389/fendo.2022.904889
- Gupta S, Jaworska-Bieniek K, Lubinski J, Jakubowska A. Can selenium be a modifier of cancer risk in CHEK2 mutation carriers? *Mutagenesis* 2013;28(6):625-9. DOI: 10.1093/mutage/get050
- Duntas LH, Benvenega S. Selenium: an element for life. *Endocrine* 2015;48(3):756-75. DOI: 10.1007/s12020-014-0477-6
- Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2009;9(3):277-94. DOI: 10.2174/187153009789044392
- Guastamacchia E, Giagulli VA, Licchelli B, Triggiani V. Selenium and Iodine in Autoimmune Thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015;15(4):288-92. DOI: 10.2174/1871530315666150619094242
- Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur Lekarski* 2015;38(228):348-53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098657/>
- Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 2002;12(10):867-78. DOI: 10.1089/105072502761016494
- Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol Trace Elem Res* 2014;159(1-3):87-98. DOI: 10.1007/s12011-014-9992-9
- Wu Q, Rayman MP, Lv H et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):4037-47. DOI: 10.1210/jc.2015-2222
- Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3):309-15. DOI: 10.1530/eje.0.1480309
- Brzozowska M, Kretowski A, Podkowiak K et al. Evaluation of influence of selenium, copper, zinc and iron concentrations on thyroid gland size in school children with normal ioduria. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20(120):672-7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17007265/>
- Werthenbruch T, Willenberg HS, Sagert C et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med Chem* 2007;3(3):281-4. DOI: 10.2174/157340607780620662
- Wang Y, Zhao F, Rijntjes E et al. Role of selenium intake for risk and development of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(2):568-80. DOI: 10.1210/jc.2018-01713
- Wang L, Wang B, Chen SR et al. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by graves' disease: A prospective pilot study. *Horm Metab Res* 2016;48(9):559-64. DOI: 10.1055/s-0042-110491
- Vraça VB, Skreb F, Cepelak I et al. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clinica Chimica Acta* 2004;341(1-2):55-63. DOI: 10.1016/j.cccn.2003.10.028
- Ruggeri RM, Campennì A, Giuffrida G et al. Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: An update. *Minerva Endocrinol* 2020;45(4):326-44. DOI: 10.23736/S0391-1977.20.03268-X
- Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:705-43. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
- Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK et al. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2010;69(3):300-10. DOI: 10.1017/S002966511000176X
- Wang W, Xue H, Li Y et al. Effects of selenium supplementation on spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. *Thyroid* 2015;25(10):1137-44. DOI: 10.1089/thy.2014.0568
- McLachlan SM, Aliesky H, Banuelos B et al. Variable effects of dietary selenium in mice that spontaneously develop a spectrum of thyroid autoantibodies. *Endocrinology* 2017;158(11):3754-64. DOI: 10.1210/en.2017-00275
- Stoedter M, Renko K, Hog A, Schomburg L. Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. *Biochem J* 2010;429(1):43-51. DOI: 10.1042/BJ20091868
- Broome CS, McArdle F, Kyle JA et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):154-62. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.154
- Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2016;26(12):1681-92. DOI: 10.1089/thy.2016.0256
- Wang YS, Liang SS, Ren JJ et al. The Effects of Selenium Supplementation in the Treatment of Autoimmune Thyroiditis: An Overview of Systematic Reviews. *Nutrients* 2023;15(14):3194. DOI: 10.3390/nu15143194
- Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2002;87:1687-91. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8421
- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003;148:389-93. DOI: 10.1530/eje.0.1480389
- Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol* 2006;190:151-6. DOI: 10.1677/joe.1.06661
- Sturniolo G, Mesa J. Selenium supplementation and autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Nutr* 2013;60(8):423-6. DOI: 10.1016/j.endonu.2013.07.001
- Winther KH, Bonnema SJ, Cold F et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur J Endocrinol* 2015;172:657-67. DOI: 10.1530/EJE-15-0069
- Valea A, Georgescu CE. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. *Hormones (Athens)* 2018;17(2):183-96. DOI: 10.1007/s42000-018-0033-5
- Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol* 2017;2017:1297658. DOI: 10.1155/2017/1297658

50. Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders. *Diagnostics (Basel)* 2018;8(4):70. DOI: 10.3390/diagnostics8040070
51. Davis CD, Tsuji PA, Milner JA. Selenoproteins and cancer prevention. *Annu Rev Nutr* 2012;32:73-95. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071811-150740
52. Renko K, Hofmann PJ, Stoedter M et al. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. *FASEB J* 2009;23(6):1758-65. DOI: 10.1096/fj.08-119370
53. Glattre E, Nygard JF, Aaseth J. Selenium and cancer prevention: observations and complexity. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26(2-3):168-9. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.04.021
54. Combs GF Jr. Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J Nutr* 2005;135(2):343-7. DOI: 10.1093/jn/135.2.343
55. Rua RM, Nogales F, Carreras O, Ojeda ML. Selenium, selenoproteins and cancer of the thyroid. *J Trace Elem Med Biol* 2023;76:127115. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.127115
56. Xiang N, Zhao R, Zhong W. Sodium selenite induces apoptosis by generation of superoxide via the mitochondrial-dependent pathway in human prostate cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(2):351-62. DOI: 10.1007/s00280-008-0745-3
57. De Oliveira Maia M, Batista BAM, Sousa MP et al. Selenium and thyroid cancer: a systematic review. *Nutr Cancer* 2020;72(8):1255-63. DOI: 10.1080/01635581.2019.1679194
58. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012;379(9822):1256-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
59. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменения органа зрения при заболеваниях внутренних органов. *Справочник поликлинического врача*. 2012;9:50-7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22599039>
60. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органа зрения при соматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2015;8:132-6. DOI: 10.17116/terarkh2015878132-?136
61. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Changes in the organ of vision in somatic diseases. *Therapeutic archive*. 2015;8:132-6. DOI: 10.17116/terarkh2015878132-?136 (in Russian).
62. Trukhan D.I., Goldstein RF, Sanders KM et al. Serum selenium status in graves' disease with and without orbitopathy: A case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(6):905-10. DOI: 10.1111/cen.12392
63. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al. European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364:1920-31. DOI: 10.1056/NEJMo11012985
64. Fooks W, Maliakkal Hernandez J, Mansour TN. Selenium supplementation in thyroid eye disease: an updated review from a clinical ophthalmic perspective. *Orbit* 2023 Nov 17:1-11. DOI: 10.1080/01676830.2023.2276783
65. Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G et al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to graves' disease treated with methimazole: Results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2017;40(3):281-7. DOI: 10.1007/s40618-016-0559-9
66. Genere N, Stan MN. Current and emerging treatment strategies for graves' orbitopathy. *Drugs* 2019;79(2):109-24. DOI: 10.1007/s40265-018-1045-9
67. Almanza-Monterrubio M, Garnica-Hayashi L, Dávila-Camargo A, Nava-Castañeda Á. Oral selenium improved the disease activity in patients with mild graves' orbitopathy. *J francais d'ophtalmologie* 2021;44(5):643-51. DOI: 10.1016/j.jfo.2020.08.029
68. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L et al. The 2021 European group on graves' orbitopathy (Eugogo) clinical practice guidelines for the medical management of graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-g67. DOI: 10.1530/eje-21-0479
69. Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F et al. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Am Coll Nutr* 2015;34(5):391-9. DOI: 10.1080/07315724.2014.926161
70. Zavros A, Andreou E, Aphasimis G et al. The Effects of Zinc and Selenium Co-Supplementation on Resting Metabolic Rate, Thyroid Function, Physical Fitness, and Functional Capacity in Overweight and Obese People under a Hypocaloric Diet: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2023;15(14):3133. DOI: 10.3390/nu15143133
71. Severo JS, Morais JBS, de Freitas TEC et al. The Role of Zinc in Thyroid Hormones Metabolism. *Int J Vitam Nutr Res* 2019;89(1-2):80-8. DOI: 10.1024/0300-9831/a000262
72. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2 Suppl):447S-463S. DOI: 10.1093/ajcn/68.2.447S
73. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2008;56(1):15-30. DOI: 10.1007/s00005-008-0003-8
74. Kirkil G, Hamdi Muz M, Seçkin D et al. Antioxidant effect of zinc picolinate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008;102(6):840-4. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.010
75. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res* 2021;14:527-50. DOI: 10.2147/JIR.S295377
76. Li J, Cao D, Huang Y et al. Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Front Nutr* 2022;9:798078. DOI: 10.3389/fnut.2022.798078
77. Paulazo MA, Klecha AJ, Sterle HA et al. Hypothyroidism-related zinc deficiency leads to suppression of T lymphocyte activity. *Endocrine* 2019;66(2):266-77. DOI: 10.1007/s12020-019-01936-7
78. Betsy A, Binitha M, Sarita S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *Int J Trichol* 2013;5(1):40-2. DOI: 10.4103/0974-7753.114714
79. Ertek S, Cicero AF, Caglar O, Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)* 2010;9(3):263-8. DOI: 10.14310/horm.2002.1276
80. El-Fadeli S, Bouhouch S, Skalny AV et al. Effects of imbalance in trace element on thyroid gland from Moroccan children. *Biol Trace Elem Res* 2016;170(2):288-93. DOI: 10.1007/s12011-015-0485-2
81. Kudabayeva KI, Koshmaganbetova GK, Mickuviene N et al. Hair trace elements are associated with increased thyroid volume in schoolchildren with goiter. *Biol Trace Elem Res* 2016;174(2):261-6. DOI: 10.1007/s12011-016-0711-6
82. Al-Bazi MM, Kumosani TA, Al-Malki AL et al. Association of trace elements abnormalities with thyroid dysfunction. *Afr Health Sci* 2021;21(3):1451-9. DOI: 10.4314/ahs.v21i3.56
83. Gumulec J, Masarik M, Adam V et al. Serum and tissue zinc in epithelial malignancies: A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e99790. DOI: 10.1371/journal.pone.0099790
84. Baltaci AK, Dundar TK, Aksoy F, Mogulkoc R. Changes in the serum levels of trace elements before and after the operation in thyroid cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2017;175(1):57-64. DOI: 10.1007/s12011-016-0768-2
85. Al-Sayer H, Mathew TC, Asfar S et al. Serum changes in trace elements during thyroid cancers. *Mol Cell Biochem* 2004;260(1-2):1-5. DOI: 10.1023/B:MABL.0000026027.20680.c7
86. Emami A, Nazem MR, Shekarriz R, Hedayati M. Micronutrient status (calcium, zinc, vitamins D and E) in patients with medullary thyroid carcinoma: A cross-sectional study. *Nutrition* 2017;41:86-9. DOI: 10.1016/j.nut.2017.04.004
87. Pathak R, Pathak A. Effectiveness of zinc supplementation on lithium-induced alterations in thyroid functions. *Biol Trace Elem Res* 2021;199(6):2266-71. DOI: 10.1007/s12011-020-02356-9
88. Stiles LI, Ferrao K, Mehta KJ. Role of zinc in health and disease. *Clin Exp Med* 2024;24(1):38. DOI: 10.1007/s10238-024-01302-6
89. Fiorino S, Gallo C, Zippi M et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res* 2020;32(10):2115-31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y
90. Capriello S, Stramazzo I, Bagagnoli MF et al. The relationship between thyroid disorders and vitamin A: A narrative minireview. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:968215. DOI: 10.3389/fendo.2022.968215
91. Biebinger R, Arnold M, Koss M et al. Effect of concurrent vitamin A and iodine deficiencies on the thyroid-pituitary axis in rats. *Thyroid* 2006;16:961-5. DOI: 10.1089/thy.2006.16.961
92. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(1):117-32. DOI: 10.1016/j.beem.2009.08.012
93. O'Kane SM, Mulhern MS, Pourshahidi LK et al. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutr Rev*. 2018 Jun 1;76(6):418-431. DOI: 10.1093/nutrit/nuy008
94. Carazo A, Macáková K, Matoušová K et al. Vitamin A update: Forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients* 2021;13(5):1703. DOI: 10.3390/nu13051703
95. Zimmermann MB. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: Effects on the pituitary-thyroid axis. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77(3):236-40. DOI: 10.1024/0300-9831.77.3.236
96. Brossaud J, Pallet V, Corcuff JB. Vitamin A, endocrine tissues and hormones: interplay and interactions. *Endocr Connect* 2017;6(7):R121-R130. DOI: 10.1530/EC-17-0101
97. Grignard E, Håkansson H, Munn S. Regulatory needs and activities to address the retinoid system in the context of endocrine disruption: The European viewpoint. *Reprod Toxicol* 2020;93:250-8. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.03.002
98. Wolf G. The regulation of the thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland by thyroid hormone and by 9-cis-retinoic acid. *Nutr Rev* 2002;60:374-7. DOI: 10.1301/00296640260385919
99. Li Y, Wongsiriroj N, Blaner WS. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014;3(3):126-39. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.05.04

99. Diyya ASM, Thomas NV. Multiple Micronutrient Supplementation: As a Supportive Therapy in the Treatment of COVID-19. *Biomed Res Int* 2022;2022:3323825. DOI: 10.1155/2022/3323825
100. Farasati Far B, Broomand Lomer N, Gharedaghi H et al. Is beta-carotene consumption associated with thyroid hormone levels? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1089315. DOI: 10.3389/fendo.2023.1089315
101. Goswami UC, Choudhury S. The status of retinoids in women suffering from hyper- and hypothyroidism: interrelationship between vitamin A, beta-carotene and thyroid hormones. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69(2):132-5. DOI: 10.1024/0300-9831.69.2.132
102. Aktuna D, Buchinger W, Langsteger W et al. Beta-carotene, vitamin A and carrier proteins in thyroid diseases. *Acta Med Austriaca* 1993;20(1-2):17-20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8475673/>
103. Marrocco W, Adonccchi L, Suraci C et al. Behavior of vitamin A, beta-carotene, retinol binding protein and prealbumin in the plasma of hypo- and hyperthyroid subjects. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1984;60(4):769-75. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6428435/>
104. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С. Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2023. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50390726>
- Trukhan D.I., Viktorova I.A., Ivanova D.S. Current aspects of the clinic, diagnosis and treatment of diseases of the gallbladder and biliary tract. Saint Petersburg: SpetsLit, 2023. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50390726> (in Russian).
105. Рожкова М.Ю., Трухан Д.И., Иванова Д.С., Голошубина В.В. Актуальные аспекты экстрагенитальной патологии: в фокусе – недостаточность секреторной функции щитовидной железы и дисфункциональные расстройства билиарного тракта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(3):6-11. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00215
- Rozhkova M.Yu., Trukhan D.I., Ivanova D.S., Goloshubina V.V. Actual aspects of extragenital pathology: focus on insufficiency of the secretory function of the thyroid gland and dysfunctional disorders of the biliary tract. *Clinical review for general practice*. 2023;4(3):6-11. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00215 (in Russian).
106. Priyadarshani AMB. Insights of hypercarotenaemia: A brief review. *Clin Nutr ESPEN* 2018;23:19-24. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.12.002
107. Figueroa-Méndez R, Rivas-Arancibia S. Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Front Physiol* 2015;6:397. DOI: 10.3389/fphys.2015.00397
108. Ademoglu E, Gokkusu C, Yarman S, Azizlerli H. The effect of methimazole on the oxidant and antioxidant system in patients with hyperthyroidism. *Pharmacol Res* 1998;38:93-6. DOI: 10.1006/phrs.1998.0336
109. Ozdem S, Aliciguzel Y, Ozdem SS, Karayalcin U. Effects of propylthiouracil treatment on antioxidant activities in blood of toxic multinodular goiter patients. *Pharmacology* 2000;61(1):31-6. DOI: 10.1159/000028377
110. Alicigüzel Y, Ozdem SN, Ozdem SS et al. Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Free Radic Biol Med* 2001;30(6):665-70. DOI: 10.1016/S0891-5849(00)00509-8
111. Mohan Kumar KM, Bobby Z, Selvaraj N et al. Possible link between glycated hemoglobin and lipid peroxidation in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta* 2004;342:187-92. DOI: 10.1016/j.cccn.2003.12.027
112. Londzin-Olesik M, Kos-Kudła B, Nowak A et al. The effect of thyroid hormone status on selected antioxidant parameters in patients with Graves' disease and active thyroid-associated orbitopathy. *Endokrynol Pol* 2020;71(5):418-24. DOI: 10.5603/EP.a2020.0049
113. Woollard KJ, Loryman CJ, Meredith E et al. Effects of oral vitamin C on monocyte: endothelial cell adhesion in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;294:1161-8. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00603-4
114. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2126-32. DOI: 10.1210/jc.2005-2108
115. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Castro A et al. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3337-43. DOI: 10.1210/jc.2006-0841
116. Böttger F, Vallés-Martí A, Cahn L, Jimenez CR. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021;40(1):343. DOI: 10.1186/s13046-021-02134-y
117. Su X, Shen Z, Yang Q, et al. Vitamin C kills thyroid cancer cells through ROS-dependent inhibition of MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways via distinct mechanisms. *Theranostics* 2019;9(15):4461-73. DOI: 10.7150/thno.35219
118. Jingtai Z, Linfei H, Yuyang Q et al. Targeting Aurora-a inhibits tumor progression and sensitizes thyroid carcinoma to Sorafenib by decreasing PFKFB3-mediated glycolysis. *Cell Death Dis* 2023;14(3):224. DOI: 10.1038/s41419-023-05709-z
119. Ebrahimzadeh-Attari V, Panahi G, Hebert JR et al. Nutritional approach for increasing public health during pandemic of COVID-19: A comprehensive review of antiviral nutrients and nutraceuticals. *Health Promot Perspect* 2021;11(2):119-36. DOI: 10.34172/hpp.2021.17
120. Karimi F, Omrani GR. Effects of selenium and vitamin C on the serum level of antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2019;42(4):481-7. DOI: 10.1007/s40618-018-0944-7
121. Jubiz W, Ramirez M. Effect of vitamin C on the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism and gastritis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):E1031-E1034. DOI: 10.1210/jc.2013-4360
122. Centanni M, Gargano L, Canettieri G et al. Thyroxine in goiter, helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354(17):1787-95. DOI: 10.1056/NEJMoA043903
123. Esmaeilzadeh M, Hosseini M, Beheshti F et al. Vitamin C improves liver and renal functions in hypothyroid rats by reducing tissue oxidative injury. *Int J Vitam Nutr Res* 2020;90(1-2):84-94. DOI: 10.1024/0300-9831/a000495
124. Iddir M, Brito A, Dingo G et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020;12(6):1562. DOI: 10.3390/nu12061562
125. Napolitano G, Fasciolo G, Di Meo S, Venditti P. Vitamin E Supplementation and Mitochondria in Experimental and Functional Hyperthyroidism: A Mini-Review. *Nutrients* 2019;11(12):2900. DOI: 10.3390/nu11122900
126. Yu J, Shan Z, Chong W et al. Vitamin E ameliorates iodine-induced cytotoxicity in thyroid. *J Endocrinol* 2011;209(3):299-306. DOI: 10.1530/JOE-11-0030
127. Hedayati M, Niazmand S, Hosseini M et al. Vitamin E improved redox homeostasis in heart and aorta of hypothyroid rats. *Endocr Regul* 2017;51(4):205-12. DOI: 10.1515/enr-2017-0021
128. Hedayati-Moghadam M, Baghchehgi Y, Beheshti F et al. Vitamin E Prevented Hepatic and Renal Tissue Damage in Hypothyroid Rats. *Adv Biomed Res* 2023;12:75. DOI: 10.4103/abr.abr_275_21
129. Pan T, Zhong M, Zhong X et al. Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents oxidative stress and cognitive deficit in experimental hypothyroidism. *Endocrine* 2013;43:434-9. DOI: 10.1007/s12020-012-9801-1
130. Guo Y, Wan SY, Zhong X et al. Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents the oxidative stress and apoptosis in hippocampus of hypothyroid rats. *Neuroendocrinol Lett* 2014;35:684-90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702296/>
131. Kumar N, Das A, Kumari N et al. Intermittent Fasting and Vitamin E Supplementation Attenuates Hypothyroidism-Associated Ophthalmopathy. *Mol Nutr Food Res* 2024 Feb 11:e2300589. DOI: 10.1002/mnfr.202300589
132. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в кuratione коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. *Фарматека*. 2021;28(10):34-45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45
- Trukhan D.I., Davydov E.L. The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on non-specific prevention. *Farmateka*. 2021;28(10):34-45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 (in Russian).
133. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А., Чусов И.С. Возможности терапевта в профилактике и на реабилитационном этапе после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;5:6-15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064
- Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A., Chusov I.S. Opportunities of the therapist in prevention and at the rehabilitation stage after new coronavirus infection (COVID-19) in comorbid patients with arterial hypertension. *Clinical review for general practice*. 2021;5:6-15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 (in Russian).
134. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;7:21-34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085
- Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A. Nutraceuticals in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical review for general practice*. 2021;7:21-34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 (in Russian).
135. Трухан Д.И., Турутина Н.М. Витаминно-минеральные комплексы в лечении острых респираторных вирусных инфекций. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;6:52-60. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00177
- Trukhan D.I., Turutina N.M. Vitamin and mineral complexes in the treatment of acute respiratory viral infections. *Clinical review for general practice*. 2022;6:52-60. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00177 (in Russian).
136. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С., Голошубина В.В. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности витаминно-минеральных комплексов в лечении, профилактике и реабилитации. *Фарматека*. 2023;30(1-2):136-45. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.136-145

- Trukhan D.I., Viktorova I.A., Ivanova D.S., Goloshubina V.V. Acute respiratory viral infections: possibilities of vitamin and mineral complexes in treatment, prevention and rehabilitation. *Фарматека*. 2023;30(1-2):136-45. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.136-145 (in Russian).
137. Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинова А.А., Андрианов А.И. Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(8):42-5. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00330
Popova E.N., Ponomareva L.A., Chinova A.A., Andrianov A.I. Multifaceted approach to treatment of acute respiratory viral infections. *Clinical review for general practice*. 2023;4(8):42-5. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00330 (in Russian).
138. Попова Е.Н., Митькина М.И., Чинова А.А., Пономарева Л.А. Роль витаминов и микроэлементов в профилактике и лечении бронхолегочных заболеваний у взрослых. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(2):36-42. DOI: 10.47407/kr2023.4.2.00202
Popova E.N., Mitkina M.I., Chinova A.A., Ponomareva L.A. The role of vitamins and minerals in prevention and treatment of bronchopulmonary diseases in adults. *Clinical review for general practice*. 2023;4(2):36-42. DOI: 10.47407/kr2023.4.2.00202 (in Russian).
139. Трухан Д.И. Коморбидный пациент на терапевтическом приеме в период пандемии COVID-19. Актуальные аспекты реабилитационного периода. *Фарматека*. 2022;29(13):15-24. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.15-24
Trukhan D.I. A comorbid patient at a therapeutic reception during the COVID-19 pandemic. current aspects of the rehabilitation period. *Фарматека*. 2022;29(13):15-24. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.15-24 (in Russian).
140. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Витаминно-минеральные комплексы в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;5:33-46. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00160
Trukhan D.I., Ivanova D.S. Vitamin and mineral complexes in prevention, treatment and rehabilitation after acute respiratory viral infections and new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical review for general practice*. 2022;5:33-46. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00160 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Друк Инна Викторовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: drukinna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8317-7765

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Поступила в редакцию: 02.04.2024

Поступила после рецензирования: 16.04.2024

Принята к публикации: 18.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Inna V. Druk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: drukinna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8317-7765

Inna A. Viktorova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Received: 02.04.2024

Revised: 16.04.2024

Accepted: 18.04.2024

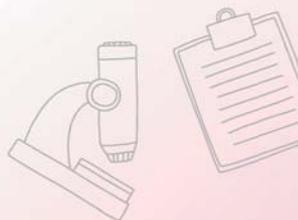
СЕЛЦИНК® ПЛЮС



Источник важных микроэлементов (Zn, Se) и витаминов (С, Е и бета-каротин) для профилактики и адъювантной терапии эндокринопатий¹⁻⁵

Селцинк® Плюс

Zn 8 мг | Se 50 мкг | Вит. С 200 мг
Вит. Е 23,5 мг | Бета-каротин 4,8 мг



PRO.MED.CS
Praha a.s.



www.selzink.ru

1. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum*, 2018; 20 (7): 63-68.
2. С.Д. Косюра, Е.Н. Ливанцова, Ю.Р. Варавва и др. Витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен и цинк. *Лечебное дело* 1.2019 с 58-61.
3. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний. *Акушерство и гинекология*, 2021; 2: 150-156.
4. Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. *Гинекология*, 2018; 20 (1): 35-38.
5. Трухан Д.И. и др. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности витаминно-минеральных комплексов в лечении, профилактике и реабилитации. *Фарматека*, 2023;30(1-2). Уполномоченный представитель производителя: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru

РЕКЛАМА

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ



Оригинальная статья

Экспрессия ARID1a в эндометрии женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и ожирением

М.Б. Хамошина¹, Г.Х. Толибова^{2,3}, Т.Г. Траль², Ю.С. Артеменко^{✉1}¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия[✉]iu.pavlova@yandex.ru

Аннотация

Одной из ведущих причин госпитализации женщин в гинекологический стационар являются аномальные маточные кровотечения (АМК). Ежегодный рост числа пациентов с ожирением и сочетание данного заболевания с АМК может приводить к выраженной анемии пациенток, что крайне негативно влияет на репродуктивное здоровье нации. При рутинном патоморфологическом исследовании биоптатов эндометрия нами было зафиксировано, что у пациенток с АМК и ожирением зачастую АМК протекало на фоне наличия в эндометрии фазы десквамации (АМК-Е), в сравнении с нормовесными. Предположение, что причиной последнего может быть замедленная регенерация эндометрия на фоне хронического латентного воспаления, легло в основу настоящего исследования, целью которого была оценка экспрессии пролиферативного маркера – белка, обогащенного АТ-доменом взаимодействия 1a (ARID1a), представителя семейства SWI/SNF, играющего важную роль в регуляции синтеза ДНК, транскрипции, метилирования ДНК и восстановлении поврежденных ДНК в биоптатах эндометрия пациенток с АМК и ожирением, и его роли в патогенезе эндометриальной дисфункции.

Материалы и методы. В исследование включены 40 образцов эндометрия от пациенток репродуктивного возраста с АМК-Е: 20 – от пациенток с АМК-Е и ожирением (1-я группа) и 20 – от пациенток с нормальным индексом массы тела и АМК (2-группа). Десять образцов эндометрия были получены от здоровых женщин репродуктивного возраста, взятых на 2–3-й день менструального цикла. Всем пациенткам проведено гистологическое исследование по стандартной методике. На втором этапе выполнено иммуногистохимическое исследование маркера пролиферации ARID1a с использованием поликлональных кроличьих антител к Anti-ARID1a (клон EPR13501-73) в стандартном разведении (1:500) согласно протоколу производителя Abscam (Великобритания). Для статистического анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США). Для определения статистически значимых различий между количественными параметрами с нормальным распределением использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом 95% доверительного интервала к последующим post-hoc-тестом Геймса–Хоуэлла для множественных сравнений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Экспрессия ARID1a оценивалась в железистом и стромальном компартменте эндометрия. В железах эндометрия экспрессия ARID1a статистически значимо была выше в 1-й группе пациенток с ожирением по сравнению с нормовесными и контрольной группой. В строме эндометрия экспрессия пролиферативного маркера была выше в основной группе по сравнению с контрольной. Однако при межгрупповом сравнении внутри основной группы статистическая значимость в уровне экспрессии не была достигнута.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможном патологическом влиянии ожирения на структурно-функциональные свойства эндометрия, что приводит к замедленной регенерации эндометрия за счет железистого компонента и, следовательно, к АМК-Е.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, ожирение, эндометриальная дисфункция, ARID1a.

Для цитирования: Хамошина М.Б., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Артеменко Ю.С. Экспрессия ARID1a в эндометрии женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и ожирением. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 46–52. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00418

Original article

ARID1a expression in the endometrium of women of reproductive age with abnormal uterine bleeding and obesity

Marina B. Khamoshina¹, Gulrukhsor Kh. Tolibova^{2,3}, Tatyana G. Tral², Yulia S. Artemenko^{✉1}¹ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;² Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;³ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia[✉]iu.pavlova@yandex.ru

Abstract

Objective. The aim of the study was to evaluate the expression of the proliferative marker ARID1a in endometrial biopsies of patients with abnormal uterine bleeding (AUB) and obesity and its role in the pathogenesis of endometrial dysfunction.

Materials and methods. The study included 40 endometrial samples from patients of reproductive age with AUB-E: 20 from patients with AUB-E and obesity (group 1) and 20 from patients with normal body mass index (BMI) and AUB (group 2). 10 endometrial samples were obtained from healthy women of reproductive age, taken on the 2nd-3rd day of the menstrual cycle. All patients underwent histological examination according to the standard procedure. At the second stage, an immunohistochemical study of the ARID1a proliferation marker was performed using polyclonal rabbit antibodies to Anti-ARID1a (clone EPR13501-73) in standard dilution (1:500) according to the protocol of the manufacturer

Abcam (Great Britain). The IBM SPSS Statistics v.26 program (IBM Corporation, USA) was used for statistical data analysis. To determine statistically significant differences between quantitative parameters with a normal distribution, one-factor analysis of variance (ANOVA) was used with the calculation of a 95% confidence interval followed by the post-hoc Games-Howell test for multiple comparisons. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. ARID1a expression was evaluated in the glandular and stromal compartments of the endometrium. In the endometrial glands, the expression of ARID1a was statistically significantly higher in the first group of obese patients compared with the normal and control groups. In the endometrial stroma, the expression of the proliferative marker was higher in the main group compared with the control group. However, when comparing between groups within the main group, statistical significance in the level of expression was not achieved.

Conclusion. The results obtained demonstrate the possible pathological effect of obesity on the structural and functional properties of the endometrium, which leads to delayed regeneration of the endometrium due to the glandular component and, consequently, to AUB-E.

Keywords: abnormal uterine bleeding, obesity, endometrial dysfunction, ARID1a.

For citation: Khamoshina M.B., Tolibova G.Kh., Tral T.G., Artemenko Yu.S. ARID1a expression in the endometrium of women of reproductive age with abnormal uterine bleeding and obesity. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 46–52 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00418

Введение

В настоящее время отмечается рост числа пациенток с аномальными маточными кровотечениями (АМК). Согласно данным мировой статистики, каждая третья пациентка репродуктивного возраста сталкивается хотя бы раз в жизни с симптомами АМК [1, 2]. В России этот показатель составляет 30% и достигает 70% в перименопаузальном периоде [3]. АМК определяется как кровотечение, чрезмерное по длительности (более 8 дней), объему (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней) [2]. Негативное влияние АМК на физическое, социальное, эмоциональное [4] и материальное качество жизни женщины, а также увеличение риска преждевременной смерти [5] приумножает значимость данного заболевания.

Существующая на сегодняшний день классификация PALM-COEIN унифицирует тактику ведения пациенток с АМК [2, 6]. Категория PALM включает структурные изменения эндометрия (АМК – Р-полип; АМК-А – аденомиоз; АМК-L – лейомиома; АМК-М – злокачественные/предраковые состояния). Аббревиатура COEIN содержит заболевания, обусловленные неструктурными изменениями матки, такими как коагулопатия (АМК-С), овуляторная дисфункция (АМК-О), эндометриальные причины (АМК-Е), ятрогенные причины (АМК-И) и неклассифицированные (АМК-Н). На сегодняшний день активно изучаются эндометриальные причины АМК (АМК-Е), составляющие порядка 50% всех причин АМК [7] и заключающиеся в первичном заболевании эндометрия. Также на сегодняшний день неизвестно, обусловлены ли механизмы, возникающие при наличии миомы матки или аденомиоза, существующими аномалиями в эндометрии (АМК-Е) или они являются вторичным эффектом из-за наличия миомы матки или аденомиоза [8].

В качестве эндометриальных причин рассматриваются нарушение регенерации эндометрия, аномальный ангиогенез, чрезмерное воспаление, дефект гипоксического ответа [9]. Перименопаузальный эндометрий подвержен множеству изменений, включающих отек тканей, увеличение кровотока в эндометрии, проницаемости и хрупкости сосудов, а также большой приток лейкоцитов. В совокупности это рассматривается как воспалительное явление [10]. Разрешение воспаления имеет решающее значение для ограничения повреждения эндометрия и контроля объема менструальной кровопотери.

С целью прекращения менструального кровотечения необходимы три составляющих: сужение спиральных артериол для контроля кровотока, эффективный гемостатический ответ, который восстанавливает поврежденные сосуды в функциональном слое, и своевременно произведенная реэпителизация обнаженного базального эндометрия [11]. Восстановление и регенерация эндометрия происходят за счет трех компартментов: эпителиального, стромального и сосудистого [12].

Ежегодный рост числа пациентов с избыточной массой тела и ожирением [13] и влияние их на репродуктивное здоровье женщин нацеливает на поиск возможных путей взаимосвязи данной патологии с эндометриальными причинами АМК. Ожирение зачастую рассматривается как фактор риска АМК-М и АМК-О, а также как предиктор рецидивов АМК. Влияние ожирения на эндометриальную дисфункцию изучено недостаточно. При рутинном патоморфологическом исследовании биоптатов эндометрия нами было зафиксировано, что у пациенток с ожирением зачастую АМК протекало на фоне наличия в эндометрии фазы десквамации, в сравнении с нормовесными [14]. Мы предположили, что одним из патогенетических механизмов полученных нами результатов может быть замедленная регенерация эндометрия у пациенток данной когорты.

Белок, обогащенный АТ-доменом взаимодействия 1a (ARID1a), представляет собой белок семейства SWI/SNF, ремоделирующих нуклеосомы, которые, как считается, играют важную роль в регуляции синтеза ДНК, транскрипции, метилирования ДНК, восстановлении повреждений ДНК [15].

ARID1a с известной функцией супрессора опухолей был связан как с эндометриозом, так и с регуляцией восприимчивости эндометрия [16–18]. В последнее время активно изучается участие ARID1a в имплантации и поддержании беременности на ранних сроках. В нормальных условиях ARID1a поддерживает сильную ядерную экспрессию во всех отделах матки на протяжении всего менструального цикла у женщин и на протяжении всей ранней беременности у мышей [17]. Ранее сообщалось, что удаление маточного ARID1a у мышей вызывает бесплодие из-за дефектов имплантации и децидуализации, повышенной патологической пролиферации эпителия, вызванной эстрадиолом, и снижения передачи сигналов эпителия прогестероном перед имплантацией [17].

Недостаточно изученной остается роль ARID1a в нормальной физиологии эндометрия и при доброкачественных заболеваниях. В исследовании Т.Н. Kim и соавт. (2015 г.) уровни ARID1a были значительно ниже как в стромальных, так и в эпителиальных клетках эндометрия у пациенток с эндометриозом в пролиферативной и секреторной фазах по сравнению с женщинами без эндометриоза [17].

Данные последних исследований демонстрируют необходимость гипоксии для своевременного прекращения менструального кровотечения [19], а чрезмерное воспаление способствует замедленной регенерации эндометрия на мышинных моделях, которые находились на диете с высоким содержанием жира [7].

Мы предположили, что высокий индекс массы тела (ИМТ) у женщин может привести к снижению пролиферативной активности эндометрия за счет формирования провоспалительного профиля, приводящего к тяжелой гипоксии и, таким образом, послужить причиной АМК-Е.

Цель исследования – оценить экспрессию пролиферативного маркера ARID1a в биоптатах эндометрия пациенток с АМК и ожирением и его роль в патогенезе эндометриальной дисфункции.

Материалы и методы

В наше исследование были включены 40 биоптатов эндометрия, взятых во время маточного кровотечения, пациенток с верифицированным диагнозом АМК, относящегося к категории АМК-Е. В зависимости от наличия ожирения пациентки были стратифицированы на две группы: 1-я группа (n=20) включала пациенток с ожирением (ИМТ \geq 30 кг/м²), 2-я группа (n=20) – нормовесных пациенток (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²). В качестве группы контроля (n=10) были взяты биоптаты эндометрия от здоровых женщин репродуктивного возраста на 2–3-й день менструального цикла. Каждая пациентка дала добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Фиксация полученного материала проводилась в 10% нейтральном формалине с последующим обезвоживанием в спиртах нарастающей концентрации. Срезы толщиной 3–4 мкм изготавливали после заливки материала парафином. Далее проводились депарафинирование срезов и окрашивание препарата гематоксилином и эозином. При световой микроскопии (увеличение \times 100, \times 200, \times 400) оценивали структуру железистого и стромального компонента и его соответствие фазе цикла. Иммуногистохимическое исследование (НИИ АГиР им. Д.О. Отта, патологоанатомическое отделение с лабораторией иммуногистохимии, заведующая отделением – Г.Х. Толибова, заведующая лабораторией – Т.Г. Траль) проводили на парафиновых срезах. Для проведения иммуногистохимической реакции использовали одноэтапный протокол с демаскировкой антигена. Оценку экспрессии ARID1a проводили с использованием первичных поликлональных кроличьих антител к Anti-ARID1a (клон EPR13501-73) в стандартном разведении (1:500) производства

Abscam (Великобритания). Визуализацию экспрессии маркера проводили на микроскопе Olympus BX46, программное обеспечение CellSens 47 Entry. Методом морфометрии определяли площадь экспрессии маркера в эндометрии (железах и строме) в программе «ВидеоТест-Морфология 5.2» (Россия) на 10 микрофотографиях с каждого микропрепарата. Расчет площади экспрессии осуществляли по формуле $S(\%) = S_{\text{позитив}}/S_{\text{общая}} \times 100$. Для статистической обработки данных использовали пакет программ SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, США). Для определения статистически значимых различий между количественными параметрами с нормальным распределением использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) с последующим post-hoc тестом Геймса–Хоуэлла для множественных сравнений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток 1-й группы составил 36,2 \pm 8,8 года (95% ДИ 32,0–40,5), 2-й группы – 35 \pm 9,1 года (95% ДИ 30,6–39,3), группы контроля – 32,5 \pm 7,9 года (95% ДИ 26,9–38,2), $p=0,56$.

При рутинном патоморфологическом исследовании в 1-й группе фаза десквамации отмечалась у 13 (65%) пациенток, фаза пролиферации – 5 (25%), фаза секреции – 2 (10%), во 2-й группе эндометрий фазы десквамации был зафиксирован у 9 (45%) женщин, фазы пролиферации – 8 (40%), фазы секреции – 3 (15%). В группе контроля 4 (40%) пациентки имели эндометрий фазы десквамации, 4 (40%) – фазы пролиферации и 2 (20%) – фазы секреции.

Экспрессия ARID1a верифицировалась в железах и стромальном компоненте эндометрия и имела ядерную локализацию. В эндометрии женщин с АМК и ожирением и нормовесных пациенток отмечается выраженная экспрессия ARID1a, которая локализуется в ядрах желез и стромы эндометрия. В контрольной группе диагностировано равномерное распределение экспрессии в обеих гистогенетических структурах эндометрия (рис. 1).

Результаты иммуногистохимического исследования показали статистически значимые различия в экспрессии ARID1a как в железистом ($p=0,005$), так и в стромальном компоненте эндометрия ($p < 0,001$) между сравниваемыми группами. Данные анализа морфометрического исследования экспрессии маркера в железах эндометрия с применением статистических программ представлены в табл. 1. Экспрессия ARID1a в железах была выше у женщин с АМК и ожирением по сравнению с нормовесными и контрольной группой (рис. 2).

Результаты морфометрического исследования экспрессии ARID1a в стромальном компоненте эндометрия представлены в табл. 2. Статистически значимое повышение экспрессии ARID1a было обнаружено в строме эндометрия пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Внутри основных групп значимое отличие не обнаружено ($p=0,998$); рис. 3.

Рис. 1. Экспрессия ARID1a в эндометрии пациенток с АМК и ожирением (а) в сравнении с нормовесными (б) и контрольной группой (в), иммуногистохимическое исследование, ×200.
 Fig. 1. Expression of ARID1a in the endometrium of patients with AMC and obesity (a) in comparison with normal weight (b) and control group (c), IHC, ×200.

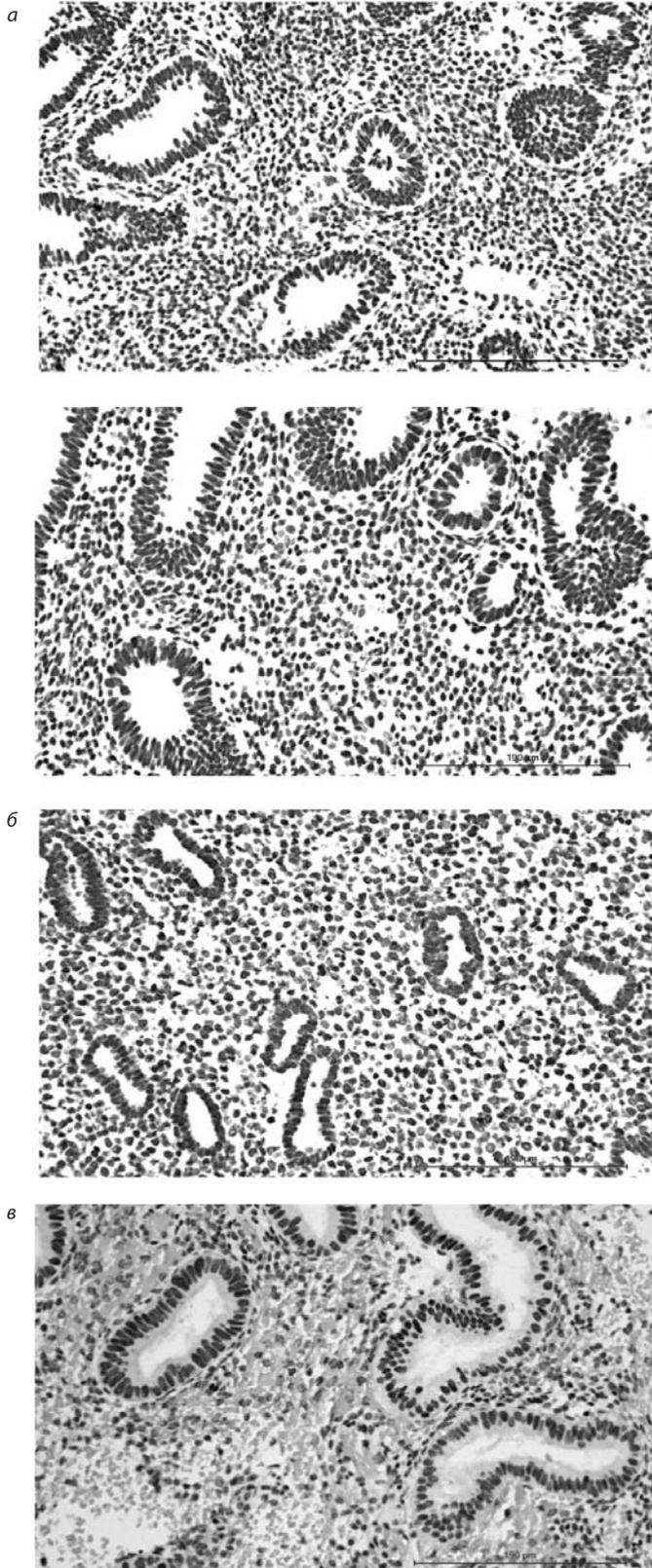


Таблица 1. Площадь экспрессии ARID1a в железистом компоненте эндометрия, %
 Table 1. ARID1a expression area in the glandular component of the endometrium, %

| Группа | M±SE | 95% ДИ | p |
|---------------------------|----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| АМК + ожирение (n=20) | 16,9±1,1 | 14,7–19,1 | p=0,005* p ₁₋₂ =0,028* p ₁₋₃ =0,004* p ₂₋₃ =0,962 |
| АМК + нормовесные (n=20) | 13,1±0,9 | 11,2–15 | |
| Контрольная группа (n=10) | 12,8±0,4 | 11,8–13,8 | |

*Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Рис. 2. Экспрессия ARID1a в железистом компоненте эндометрия пациенток с АМК и ожирением в сравнении с нормовесными и контрольной группой.

Fig. 2. Expression of ARID1a in the glandular component of the endometrium of patients with AMC and obesity in comparison with normal and control groups

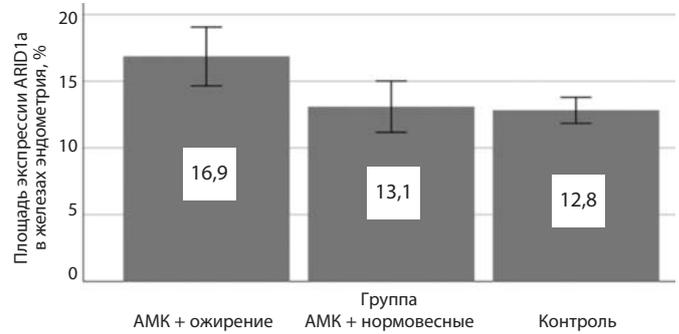


Таблица 2. Площадь экспрессии ARID1a в строме эндометрия, %
 Table 2. ARID1a expression area in the endometrial stroma, %

| Группа | M±SE | 95% ДИ | p |
|---------------------------|----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| АМК + ожирение (n=20) | 42,1±1,6 | 38,7–45,5 | p<0,001* p ₁₋₂ =0,998 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* |
| АМК + нормовесные (n=20) | 42,3±2,3 | 37,5–47,1 | |
| Контрольная группа (n=10) | 27,3±1,5 | 24–30,6 | |

*Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Рис. 3. Экспрессия ARID1a в строме эндометрия пациенток с АМК и ожирением в сравнении с нормовесными и контрольной группой.
 Fig. 3. Expression of ARID1a in the endometrial stroma of patients with AMC and obesity in comparison with normal and control groups.

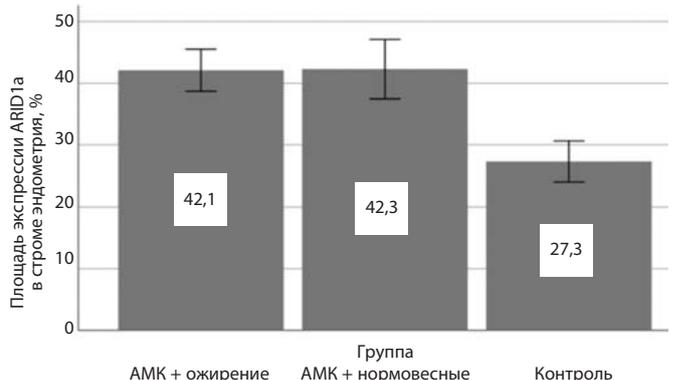


Таблица 3. Оптическая плотность экспрессии ARID1a в железах эндометрия (усл. ед.)
Table 3. Optical density of ARID1a expression in endometrial glands (confl. units)

| Группа | M±SE | 95% ДИ | p |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| АМК + ожирение (n=20) | 0,17±0,01 | 0,15–0,18 | p=0,05 p ₁₋₂ =0,961 p ₁₋₃ =0,091 p ₂₋₃ =0,056 |
| АМК + нормовесные (n=20) | 0,16±0,01 | 0,14–0,18 | |
| Контрольная группа (n=10) | 0,19±0,01 | 0,16–0,22 | |

Таблица 4. Оптическая плотность экспрессии ARID1a в строме эндометрия (усл. ед.)
Table 4. Optical density of ARID1a expression in the endometrial stroma (confl. units)

| Группа | M±SE | 95% ДИ | p |
|---------------------------|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| АМК + ожирение (n=20) | 0,18±0,01 | 0,17–0,19 | p=0,001* p ₁₋₂ =0,889 p ₁₋₃ =0,001* p ₂₋₃ =0,011* |
| АМК + нормовесные (n=20) | 0,19±0,01 | 0,16–0,22 | |
| Контрольная группа (n=10) | 0,24±0,01 | 0,22–0,27 | |

*Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

При оценке оптической плотности экспрессии ARID1a в железах эндометрия не было зафиксировано статистически значимой разницы внутри основных групп. Аналогичные результаты были получены при сравнении с контрольной группой. Результаты оптической плотности экспрессии маркера в железах эндометрия представлены в табл. 3.

Анализ оптической плотности экспрессии ARID1a в стромальном компоненте эндометрия продемонстрировал статистически значимое ее снижение в группе пациенток с АМК и ожирением по сравнению с контрольной группой (p=0,001) и в группе пациенток с нормальным ИМТ так же по сравнению с группой контроля (p=0,011), однако при сравнении внутри основных групп значимое отличие не выявлено (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании нами было обнаружено, что ожирение может способствовать замедленной регенерации эндометрия за счет его железистого компонента, что в итоге приводит к профузным АМК без структурных причин.

Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, участвующий во многих метаболических процессах [20]. Избыток жировой ткани приводит к формированию хронического латентного воспаления, метаболическим нарушениям, окислительному стрессу, иммунной и митохондриальной дисфункциям [21]. Основными регуляторами воспалительных реакций в жировой ткани считаются макрофаги, хотя есть исследования о роли нейтрофилов в инициации воспаления [22, 23]. Чрезмерное накопление жировой ткани в организме приводит к ее дисфункции и формированию латентного низкоуровневого воспаления ввиду избыточного синтеза провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α, интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-12, ИЛ-1β и др. [22].

Последние, в свою очередь, способствуют прогрессированию воспалительной реакции, увеличению количества макрофагов в жировой ткани и поддержанию их в провоспалительном состоянии [24]. Вдобавок продуцируемый жировой тканью адипокин – лептин, избыток которого отмечается у пациентов с ожирением, усиливает воспалительную реакцию и препятствует разрешению воспаления [25]. Важно отметить, что провоспалительные цитокины не только локально накапливаются в жировой ткани, но и проникают в системный кровоток, распространяясь по всему организму и вызывая воспалительные реакции в других тканях, включая органы малого таза [26].

Активно изучается влияние ожирения на функциональную активность эндометрия с точки зрения рака эндометрия [27] и нарушения имплантационных способностей [28]. Неконтролируемый внегонадный синтез эстрогенов адипоцитами способствует развитию гиперплазии и рака эндометрия, приводя к АМК-М [29, 30]. Одними из первых, кто изучал взаимосвязь ожирения с эндометриальной дисфункцией и развитием обильной менструальной кровопотери, были J.J. Reavey и соавт. (2021 г.). В своем исследовании они отметили положительную корреляцию ИМТ с менструальной кровопотерей у женщин и подтвердили, что диета с высоким содержанием жиров значительно замедляла восстановление эндометрия на мышинной модели менструации. У мышей с избыточной массой тела также наблюдалось значительное повышение уровня медиаторов воспаления в эндометрии и снижение пролиферации эпителиальных клеток эндометрия [7]. Как упоминалось выше, гипоксия играет ключевую роль в быстром восстановлении эндометрия, необходимом для ограничения менструальной кровопотери. Эта локальная гипоксия может изменять воспалительную среду, влиять на ремоделирование сосудов и модулировать пролиферацию эндометрия для оптимизации функции эндометрия [31]. Взаимодействие провоспалительных цитокинов в эндометриальной среде с гипоксической реакцией активно изучается. Роль гипоксии в стимулировании набора нейтрофилов при карциноме эндометрия была подтверждена помещением мышей в гипероксические камеры [32]. Это привело к резкому снижению притока нейтрофилов в опухоль, а также улучшило способность этих клеток противостоять росту опухоли за счет повышенной активации и экспрессии нескольких матриксных металлопротеиназ (ММП) и продукции активных форм кислорода. Возможно, что у пациенток в АМК-Е наблюдается дефект гипоксического ответа на фоне ожирения и хронического латентного воспаления, что приводит к замедлению регенерации эндометрия и профузным маточным кровотечениям.

Выводы

Таким образом, влияние ожирения на функцию эндометрия, вероятно, многофакторно. Можно предположить, что формирование и прогрессирование провоспалительного профиля у пациентов с ожирением способ-

ствуется вовлечению в воспалительный процесс ткани эндометрия и потере ее функциональной активности. Наше исследование демонстрирует новые доказательства влияния ожирения на маточную кровопотерю, экспрессия ARID1a в железистом компартменте у пациенток с АМК и ожирением была выше, что предполагает замедленное восстановление и регенерацию эндометриальной ткани, а также снижение пролиферативной активности и длительное кровотечение. Новые пути патогенеза эндометриальных причин при АМК позволяют расширить терапевтические и профилактические возможности, направленные на снижение частоты рецидивов данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), May 24, 2018.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. DOI:10.1002/ijgo.12666
- Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2021. Дата обращения: 12.03.2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/645_1
- Abnormal uterine bleeding. Clinical recommendations Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/645_1. Date of application: 12.03.2024 (in Russian).
- Dutton B, Kai J. Women's experiences of heavy menstrual bleeding and medical treatment: a qualitative study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2023;73(729):e294-e301. DOI: 10.3399/BJGP.2022.0460
- Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3464. DOI: 10.1136/bmj.m3464
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM- COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:3-13. DOI:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
- Reavey JJ, Walker C, Murray AA et al. Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair. *J Endocrinol.* 2021;249(2):71-82. DOI: 10.1530/JOE-20-0446
- Vannuccini S, Jain V, Critchley H, Petraglia F. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. *Fertil Steril.* 2022;118(4):625-36. DOI:10.1016/j.fertnstert.2022.07.021
- Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE et al. Menstruation: science and Society. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:624-64. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.06.004
- Armstrong GM, Maybin JA, Murray AA et al. Endometrial apoptosis and neutrophil infiltration during menstruation exhibits spatial and temporal dynamics that are recapitulated in a mouse model. *Sci Rep.* 2017;7(1):17416. DOI: 10.1038/s41598-017-17565-x
- Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):290-308. DOI: 10.1038/s41574-021-00629-4
- Salamonsen LA, Hutchison JC, Gargett CE. Cyclical endometrial repair and regeneration. *Development.* 2021;148(17):dev199577. DOI: 10.1242/dev.199577
- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):96-105. DOI: 10.14341/omet12809
- Источники финансирования. Публикация выполнена в рамках проекта РУДН №030145-0-000.
- Funding.** This publication has been supported by project of RUDN University №030145-0-000.
- Вклад авторов.** М.Б. Хамошина – концепция и дизайн исследования; Ю.С. Артеменко – обзор литературы, сбор и обработка материалов; Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль – проведение исследования; Ю.С. Артеменко, Г.Х. Толибова – статистическая обработка данных; Ю.С. Артеменко – написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.
- Contribution of the authors.** M.B. Khamoshina – concept and design of the study; Yu.S. Artemenko – literature review, collection and processing of materials; G.H. Tolibova, T.G. Tral – conducting research; Yu.S. Artemenko, G.H. Tolibova – statistical data processing; Yu.S. Artemenko – text writing. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.
- Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism.* 2022;19(1):96-105. DOI: 10.14341/omet12809 (in Russian).
- Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Петренко Н.В., Демина О.А. Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(Спецвыпуск):36-41. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-36-41
- Artemenko Y.S., Khamoshina M.B., Petrenko N.V., Demina O.A. Pathomorphological features of endometrium in abnormal uterine bleeding in obese patients of reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(Supplement):36-41. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-36-41 (in Russian).
- Ayhan A, Mao TL, Suryo Rahmanto Y et al. Increased proliferation in atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia of the endometrium with concurrent inactivation of ARID1A and PTEN tumour suppressors. *J Pathol Clin. Res.* 2015;1(3):186-93. DOI: 10.1002/cjp.222
- Mathur R. ARID1A loss in cancer: Towards a mechanistic understanding. *Pharmacol Ther.* 2018;190:15-23. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.001
- Kim TH, Yoo JY, Wang Z et al. ARID1A Is Essential for Endometrial Function during Early Pregnancy. *PLoS Genet.* 2015;11(9):e1005537. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005537
- Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1835-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814
- Maybin JA, Murray AA, Saunders PTK et al. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1 α are required for normal endometrial repair during menstruation. *Nat Commun.* 2018;9(1):295. DOI: 10.1038/s41467-017-02375-6
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97. DOI: 10.1038/nri2921
- Pararasa C, Bailey CJ, Griffiths HR. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology.* 2015;16(2):235-48. DOI: 10.1007/s10522-014-9536-x
- Murray PJ, Allen JE, Biswas SK et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 2014;41(1):14-20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008
- Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils Actively Contribute to Obesity-Associated Inflammation and Pathological Complications. *Cells.* 2022;11(12):1883. DOI: 10.3390/cells11121883
- Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism.* 2017;72:120-43. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.005
- Santander AM, Lopez-Ocejo O, Casas O et al. Paracrine Interactions between Adipocytes and Tumor Cells Recruit and Modify Macrophages to the Mammary Tumor Microenvironment: The Role of Obesity and In-

- flammation in Breast Adipose Tissue. *Cancers* (Basel). 2015;7(1):143-78. DOI: 10.3390/cancers7010143
26. Nteeba J, Ortinau LC, Perfield JW, Keating AF. Diet-induced obesity alters immune cell infiltration and expression of inflammatory cytokine genes in mouse ovarian and peri-ovarian adipose depot tissues. *Mol Reprod Dev.* 2013;80(11):948-58. DOI: 10.1002/mrd.22231
27. MacKintosh ML, Derbyshire AE, McVey RJ et al. The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk. *Int J Cancer.* 2019;144(3):641-50. DOI: 10.1002/ijc.31913
28. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):22. DOI: 10.1186/s12958-018-0336-z
29. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4225-30. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4638
30. Thrastardottir TO, Copeland VJ, Constantinou C. The Association Between Nutrition, Obesity, Inflammation, and Endometrial Cancer: A Scoping Review. *Curr Nutr Rep.* 2023;12(1):98-121. DOI: 10.1007/s13668-022-00447-8
31. Martínez-Aguilar R, Kershaw LE, Reavey JJ et al. HYPOXIA AND REPRODUCTIVE HEALTH: The presence and role of hypoxia in the endometrium. *Reproduction.* 2021;161(1):F1-F17. DOI: 10.1530/REP-20-0268
32. Mahiddine K, Blaisdell A, Ma S et al. Relief of tumor hypoxia unleashes the tumoricidal potential of neutrophils. *J Clin Invest.* 2020;130(1):389-403. DOI: 10.1172/JCI130952

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., зав. отд. патоморфологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», доц. каф. акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: gulyatolibova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6216-6220

Траль Татьяна Георгиевна – канд. мед. наук, зав. лаб. иммуногистохимии патологоанатомического отделения ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». E-mail: ttg.tral@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8948-4811

Артеменко Юлия Сергеевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: iu.pavlova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2116-1420

Поступила в редакцию: 17.03.2024

Поступила после рецензирования: 26.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina B. Khamoshina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia.
E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Gulrukhsor Kh. Tolibova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathomorphology Department, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Associate Professor, Mechnikov North-Western State Medical University.
E-mail: gulyatolibova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6216-6220

Tatyana G. Tral – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunohistochemistry, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: ttg.tral@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8948-4811

Yulia S. Artemenko – Graduate Student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia.
E-mail: iu.pavlova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2116-1420

Received: 17.03.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 28.03.2024

Кардосал®
Олмесартан медоксомил



Кардосал® (олмесартан) обладает высокой антигипертензивной эффективностью¹⁻² и дополнительными ангиопротективными свойствами^{3-4*}

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® 10 МГ

Показания к применению: лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат принимают в одно и то же время независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата: 10 мг, 20 мг или 40 мг. **Максимальная суточная доза** составляет 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина [КК] менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; первичный гиперальдостеронизм. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; гиперкалиемия; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК более 20 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; пожилой возраст (старше 65 лет): как правило, у пожилых пациентов коррекции дозы препарата не требуется; при увеличении дозы олмесартана медоксомила до максимальной (40 мг в сутки) необходимо тщательно контролировать АД; применение у пациентов негроидной расы; печеночная недостаточность умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота) и гипонатриемия (например, у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли); при одновременном применении с высокими дозами диуретиков; при одновременном применении с препаратами лития; одновременное применение с ингибиторами АПФ или алискиренсодержащими препаратами; прочие состояния, сопровождающиеся активацией РААС. **Побочное действие (часто).** *Нарушения со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* фарингит, ринит, бронхит, кашель. *Нарушения со стороны пищеварительного тракта:* диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота. *Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:* боль в спине, боль в костях, артрит. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* гематурия, инфекции мочевыводящих путей. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* гипертриглицеридемия, гиперурикемия. **Общие нарушения:** боль, боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, слабость. *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение активности креатинфосфокиназы. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кардосал® 10 мг от 27.03.19 с внесенными изменениями от 01.06.2021, 17.03.2023 и 22.05.2023.**

* Статистически значимое снижение уровня маркеров воспаления, предотвращение ремоделирования в резистивных сосудах малого калибра у пациентов с артериальной гипертензией. ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.

1. Redon J. and Fabia M.J. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(3): 147-156. 2. Fabia M.J. et al.; Journal of Hypertension 2007;25:1327-1336. 3. Fliser D. et al. Circulation 2004,110,1103-7. 4. Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2:165-172.



Персонализированный подход к диагностике и лечению рецидивирующих форм бактериального вагиноза

Т.Ю. Пестрикова^{✉1}, А.В. Котельникова¹⁻³, Е.А. Юрасова¹, Н.В. Стрельникова¹, И.В. Юрасов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

²КГБУЗ «Городская клиническая больница им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

³Многофункциональный медицинский центр «Дорогая Мадлен», Хабаровск, Россия

[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

По данным мировой статистики, бактериальный вагиноз (БВ) занимает одно из первых мест среди заболеваний влагалища. Частота его распространения в популяции колеблется от 12 до 80% и зависит от контингента обследованных женщин. БВ развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста: у 80–87% женщин с патологическими вагинальными выделениями и 37–40% беременных.

Цель. Оценить эффективность трехэтапной терапии рецидивирующих и сочетанных форм БВ на основе особенностей микробиома генитального тракта у женщин раннего репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 445 женщин, которые были разделены нами на следующие клинические группы. В группу IP вошли 174 (39,10±2,31%) женщины с подтвержденным диагнозом «рецидивирующий БВ». В группу IP были включены 153 (34,38±2,25%) женщины, у которых БВ сочетался с цервицитом неспецифической этиологии. В группу ИП были включены 85 (19,10±1,86%) пациенток с верифицированным диагнозом «рецидивирующий БВ» в сочетании с вульвовагинальным кандидозом. В группу сравнения вошли 33 (7,42±1,24%) женщины, результаты обследования у которых соответствовали данным референсных значений. Верификация диагноза у пациенток проводилась при обращении в женскую консультацию на основе данных анамнеза, характера жалоб, результатов клиническо-лабораторных методов обследования. Лабораторное обследование включало pH-метрию влагалищной жидкости при помощи кольпотеста; бактериоскопическое (уретра, цервикальный канал, влагалище, прямая кишка), бактериологическое исследование и метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени характеризовали биотоп влагалища. Пациенткам с рецидивирующим БВ была предложена трехэтапная терапия по разработанному нами персонализированному алгоритму с учетом сопутствующей вагинальной патологии.

Результаты. Полученные данные свидетельствовали об улучшении качества жизни пациенток, прошедших курс трехэтапной терапии. Клинический эффект показал, что рецидивы заболевания отсутствовали у пациенток группы ИП в 83% случаев, в группе IP и IP – у 90% и 91% женщин соответственно. Наибольшая частота рецидивов после проведенной терапии через 6 и 12 мес была отмечена у пациенток группы ИП, что составило 6% и 8% клинических случаев ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что использование предложенного алгоритма диагностики и трехэтапной терапии рецидивирующих и сочетанных форм БВ позволило снизить частоту репродуктивных потерь у пациенток групп проспективного исследования: самопроизвольных выкидышей на ранних и поздних сроках гестации – в 6,29, эктопических беременностей – в 5,54, преждевременных родов – в 3,65 раза. Частота нормальных срочных родов у женщин групп проспективного исследования после проведенной трехэтапной терапии возросла в 1,4 раза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, вагинит, микробиом генитального тракта, критерий Амсея, метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Котельникова А.В., Юрасова Е.А., Стрельникова Н.В., Юрасов И.В. Персонализированный подход к диагностике и лечению рецидивирующих форм бактериального вагиноза. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 54–60. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00419

Personalized approach to the diagnosis and treatment of recurrent forms of bacterial vaginosis

Tatyana Yu. Pestrikova^{✉1}, Anastasia V. Kotelnikova¹⁻³, Elena A. Yurasova¹, Natalya V. Strelnikova¹, Igor V. Yurasov^{1,2}

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²Voino-Yasenetsky City Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia;

³Multifunctional medical center "Dorogaya Madlen", Khabarovsk, Russia

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

According to world statistics, bacterial vaginosis (BV) occupies one of the first places among vaginal diseases. The frequency of its distribution in the population ranges from 12% to 80% and depends on the contingent of women examined. BV develops mainly in women of reproductive age: in 80–87% of women with pathological vaginal discharge and 37–40% of pregnant women.

Aim. To evaluate the effectiveness of three-stage therapy for recurrent and combined forms of BV based on the characteristics of the microbiome of the genital tract in women of early reproductive age.

Materials and methods. We observed 445 women, who were divided into the following clinical groups. The IP group included 174 (39.10±2.31%) women with a confirmed diagnosis of recurrent BV. The IIP group included 153 (34.38±2.25%) women in whom BV was combined with cervicitis of nonspecific etiology. Group IIP included 85 (19.10±1.86%) patients with a verified diagnosis of recurrent BV in combination

with vulvovaginal candidiasis. The comparison group included 33 (7.42±1.24%) women, whose examination results corresponded to the reference values. Verification of the diagnosis in patients was carried out when contacting the antenatal clinic, based on the anamnesis, the nature of the complaints, and the results of clinical and laboratory examination methods. Laboratory examination included: pH – measurement of vaginal fluid using colpotest; bacterioscopic (urethra, cervical canal, vagina, rectum), bacteriological examination and polymerase chain reaction method in real time characterized the vaginal biotope. Patients with recurrent BV were offered three-stage therapy according to a personalized algorithm we developed, taking into account concomitant vaginal pathology.

Results. The data obtained indicated an improvement in the quality of life of patients who underwent a course of three-stage therapy. The clinical effect showed that there were no relapses of the disease in patients of the IIIIP group in 83% of cases, in the IIP and IP groups – in 90% and 91% of women, respectively. The highest frequency of relapses after therapy after 6 and 12 months was observed in patients of group IIIIP, which amounted to 6% and 8% of Clinical cases ($p < 0.05$).

Conclusion. Our data indicate that the use of the proposed diagnostic algorithm and three-stage therapy for recurrent and combined forms of BV made it possible to reduce the frequency of reproductive losses in patients in the prospective study groups: spontaneous miscarriages in early and late gestation – in 6.29, ectopic pregnancies – by 5.54 times, premature births by 3.65 times. The frequency of normal term births in women in the prospective study groups after three-stage therapy increased by 1.4 times.

Keywords: bacterial vaginosis, vaginitis, microbiome of the genital tract, Amsel criterion, real-time polymerase chain reaction method.

For citation: Pestrikova T.Yu., Kotelnikova A.V., Yurasova E.A., Strelnikova N.V., Yurasov I.V. Personalized approach to the diagnosis and treatment of recurrent forms of bacterial vaginosis. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 54–60 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00419

По данным мировой статистики, бактериальный вагиноз (БВ) занимает одно из первых мест среди заболеваний влагалища. Частота его распространения в популяции колеблется от 12 до 80% и зависит от контингента обследованных женщин [1]. БВ развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста: у 80–87% женщин с патологическими вагинальными выделениями и 37–40% беременных [2].

Несмотря на частоту заболевания, непрекращающиеся исследования и обилие фармпрепаратов, призванных бороться с патогенной микрофлорой, частота рецидивов БВ остается высокой и, по данным различных авторов, составляет через 3 мес после лечения 15–30%, а через 6–8 мес достигает 75–80% [3–5].

БВ ассоциирован с инфекционными осложнениями после гистерэктомии и некоторых других гинекологических операций, аборт, возникновением воспалительных заболеваний органов малого таза, тазовых абсцессов при установке внутриматочных контрацептивов, перитонита, цервикальными интраэпителиальными неоплазиями [6]. Заболевание не представляет непосредственной опасности для жизни женщины, однако является фактором риска развития осложнений беременности: самопроизвольных абортов, внутриамниотической инфекции, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела [2, 7, 8].

На основании изложенного целью исследования была оценка эффективности трехэтапной терапии рецидивирующих и сочетанных форм БВ на основе особенностей микробиома генитального тракта у женщин раннего репродуктивного возраста.

Материалы и методы

В ходе научно-исследовательской работы, проведенной на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России [КГБУЗ «Родильный дом №1» г. Хабаровска – женская консультация Центрального (№1) и Краснофлотского (№3) районов] с 2016 по 2020 г., нами были обследованы 445 женщин, по возрастной категории относящихся к раннему репродуктивному периоду.

При формировании проспективного исследования были использованы следующие критерии отбора пациенток:

- ранний репродуктивный возраст пациенток групп обследования (от 18 до 35 лет);
- наличие эпизодов БВ в анамнезе;
- верификация диагноза на основании критериев Амселя и метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Критерии исключения пациенток:

- возраст старше 35 лет;
- подтвержденная клинически, лабораторно или инструментально беременность;
- сифилис, ВИЧ-инфекция;
- сахарный диабет;
- онкологические заболевания любой этиологии и локализации;
- впервые выявленный БВ;
- наличие инфекций, передаваемых половым путем.

Пациентки проспективного исследования (Р) с рецидивирующим БВ (n=412) были разделены нами на 4 клинические группы:

- В группу IP вошли 174 (39,10±2,31%) женщины с подтвержденным диагнозом «рецидивирующий БВ» (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра МКБ-10 N89 – Другие невоспалительные болезни влагалища).
- В группу IIP были включены 153 (34,38±2,25%) женщины, у которых БВ сочетался с цервицитом неспецифической этиологии (N72 – Воспалительная болезнь шейки матки).
- В группу IIIIP были включены 85 (19,10±1,86%) пациенток с верифицированным диагнозом «рецидивирующий БВ» в сочетании с вульвовагинальным кандидозом (N77.1 – Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках/V37.3 (N77.1) – Кандидоз вульвы и вагины).
- В группу сравнения (ГС) вошли 33 (7,42±1,24%) женщины, результаты обследования у которых соответствовали данным референсных значений.

Специальные исследования проведены на базе независимой лаборатории ООО «Юнилаб Хабаровск» и бак-

Таблица 1. Методы лечения, применяемые у пациенток групп проспективного исследования
Table 1. Treatment methods used in patients of the prospective trial groups

| | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Группа IP | <ul style="list-style-type: none"> Местная схема терапии: гель, содержащий 2QR-комплекс полисахаридов – по 1 аппликатору 2 раза в сутки 5 дней, затем вагинальный крем, состоящий из 100 мг буюконазола нитрата и 100 мг клиндамицина фосфата – по 1 аппликатору 1 раз в сутки 3 дня, затем с целью восстановления оптимальной микрофлоры – капсулы вагинальные, содержащие <i>L. casei rhamnosus Doderleini</i> в титре не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных бактерий, – по 1 капсуле 2 раза в сутки 7 дней либо по 1 капсуле 1 раз в сутки 14 дней |
| | <ul style="list-style-type: none"> В случаях выраженного анаэробного дисбиоза пациенткам был рекомендован перорально метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки 7 дней |
| Группа IIP | <ul style="list-style-type: none"> Местная схема терапии: гель, содержащий 2QR-комплекс полисахаридов – по 1 аппликатору 2 раза в сутки 5 дней, затем вагинальный крем, состоящий из 100 мг буюконазола нитрата и 100 мг клиндамицина фосфата – по 1 аппликатору 1 раз в сутки 3 дня, затем с целью восстановления оптимальной микрофлоры – капсулы вагинальные, содержащие <i>L. casei rhamnosus Doderleini</i> в титре не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных бактерий, – по 1 капсуле 2 раза в сутки 7 дней либо по 1 капсуле 1 раз в сутки 14 дней |
| | <ul style="list-style-type: none"> Системная антимикробная терапия – амоксициллин клавуланат по 625 мг 3 раза в сутки на протяжении 10 дней |
| | <ul style="list-style-type: none"> При обнаружении представителей класса <i>Mollicutes</i> назначали джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки 7 дней |
| Группа IIIP | <ul style="list-style-type: none"> Местная схема терапии: гель, содержащий 2QR-комплекс полисахаридов – по 1 аппликатору 2 раза в сутки 5 дней, затем вагинальный крем, состоящий из 100 мг буюконазола нитрата и 100 мг клиндамицина фосфата – по 1 аппликатору 1 раз в сутки 3 дня, затем с целью восстановления оптимальной микрофлоры – капсулы вагинальные, содержащие <i>L. casei rhamnosus Doderleini</i> в титре не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных бактерий, – по 1 капсуле 2 раза в сутки 7 дней либо по 1 капсуле 1 раз в сутки 14 дней |
| | <ul style="list-style-type: none"> Системная антимикотическая терапия – флуконазол по 150 мг 3 дозы с интервалом 72 ч (1, 4 и 7-й дни) |

териологической лаборатории БУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева» г. Хабаровска.

Верификация диагноза у пациенток проводилась при обращении в женскую консультацию на основе данных анамнеза, характера жалоб, результатов клиническо-лабораторных методов обследования. Лабораторное обследование включало: рН-метрию влагалищной жидкости при помощи кольпотеста; бактериоскопическое (уретра, цервикальный канал, влагалище, прямая кишка), бактериологическое исследование и метод ПЦР-РВ (Фемофлор 16 и Фемофлор Скрин) характеризовали биотоп влагалища.

Всем 412 пациенткам с рецидивирующим БВ была предложена трехэтапная терапия по разработанному нами персонализированному алгоритму с учетом сопутствующей вагинальной патологии (табл. 1).

Положительный эффект лечения состоял в отсутствии субъективных критериев, таких как жалобы пациенток на выделения из половых путей, зуд, боль, жжение, дискомфорт, диспареунию.

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимы с нормами этики. Исследование получило одобрение этического комитета ФГБОУ ВО ДВГМУ (протокол №1 от 15.06.2016). Все пациентки группы обследования подписывали добровольное информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ MS Office 2017 и Statistica 10.0. Проводился расчет относительных и средних показателей и их ошибок,

изучалось распределение признака в статистической совокупности, анализировались структура и особенности распределения в различных группах сравнения, проводилась оценка достоверности разности показателей с использованием параметрических и непараметрических методов, а также изменений показателей после лечения (наблюдение до и после эксперимента). Критерий Стьюдента применялся, когда исходные данные имели нормальное распределение и наблюдалось равенство дисперсий сравниваемых групп (гомоскедастичность).

Результаты

Средний возраст пациенток ($n=445$) на момент включения их в исследование составил $25,8 \pm 4,7$ года.

Анализ социального статуса, возраста и профессионального состава женщин групп исследования показал, что данные были идентичными. Каждая вторая пациентка во всех группах исследования имела сексуальный дебют в возрасте старше 18 лет. Половой дебют в возрасте младше 18 лет, что повышает в дальнейшем риски развития воспалительных заболеваний органов малого таза, был чаще отмечен у пациенток групп обследования IP и IIP.

При оценке реализации репродуктивной функции женщин обследуемых групп было выявлено, что наиболее неблагоприятные исходы беременностей достоверно чаще были зарегистрированы у представительниц группы IP и IIP ($p < 0,01$) по сравнению с ГС.

Анализ собственных исследований показал, что у женщин всех групп проспективного обследования до лечения микробиоценоз генитального тракта был представлен лидирующим видом лактобацилл с пониженными протективными свойствами – *L. iners* и *L. gasseri*

Таблица 2. Видовой состав *Lactobacillus* spp. у пациенток групп проспективного исследования до лечения
Table 2. *Lactobacillus* spp. species composition in patients of the prospective trial groups before treatment

| Вид микроорганизма | Группа IP (n=38) | Группа IIP (n=20) | Группа IIIP (n=33) | ГС (n=33) |
|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| <i>L. crispatus</i> | 9 (23,68±6,90%)* | 6 (30,00±10,25%)* | 4 (12,12±5,68%)* | 33 (100-10,81%) |
| <i>L. iners</i> | 29 (76,32±6,90%) | 11 (55,00±11,12%) | 12 (36,36±8,37%) | 12 (36,36±8,37%) |
| <i>L. gasseri</i> | 23 (60,53±7,93%)* | 12 (60,00±10,95%) | 12 (36,36±8,37%) | 3 (9,09±5,00%) |
| <i>L. jensenii</i> | 9 (23,68±6,90%) | 8 (40,00±10,96%) | 6 (18,18±6,71%) | 11 (33,33±8,21%) |
| <i>L. johnsonii</i> | 7 (18,42±6,29%) | 7 (35,00±10,67%) | 8 (24,24±7,46%) | 4 (12,12±5,68%) |
| <i>L. vaginalis</i> | 16 (42,12±8,01%)* | 6 (30,00±10,25%)* | 11 (33,33±8,21%)* | 29 (87,88±5,68%) |
| <i>L. acidophilus</i> | 6 (15,79±5,92%)* | 9 (45,00±11,12%)* | 9 (27,27±7,75%)* | 30 (90,91±5,00%) |

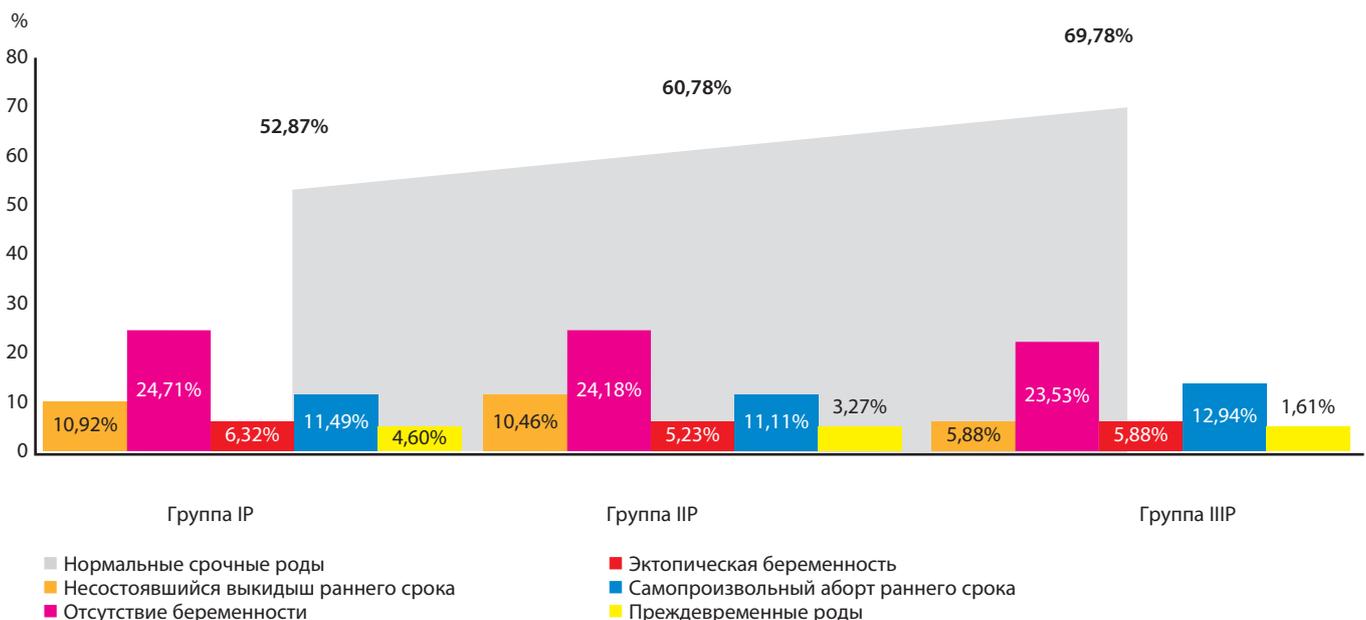
Примечание. Здесь и далее в табл. 3: $P(\chi^2 > t) = p$; для фкр $p = \alpha$; * $p(\alpha) < 0,05$, ** $p(\alpha) < 0,01$, *** $p(\alpha) < 0,001$ степень статистической значимости при сравнении с ГС.

Таблица 3. Видовой состав *Lactobacillus* spp. у пациенток групп проспективного исследования после лечения
Table 3. *Lactobacillus* spp. species composition in patients of the prospective trial groups after treatment

| Вид микроорганизма | Группа IP (n=38) | Группа IIP (n=20) | Группа IIIP (n=33) | ГС (n=33) |
|-----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <i>L. iners</i> | 9 (23,68±6,90%) | 9 (45,00±11,12%) | 13 (39,39±8,51%) | 12 (36,36±8,37%) |
| <i>L. gasseri</i> | 7 (18,42±6,29%) | 4 (20,00±8,94%) | 6 (18,18±6,71%) | 3 (9,09±5,00%) |
| <i>L. crispatus</i> | 31 (81,58±6,29%)* | 17 (85,00±7,98%)* | 29 (87,88±5,68%)* | 33 (100-10,81%) |
| <i>L. jensenii</i> | 22 (57,89±8,01%)* | 12 (60,00±10,95%)* | 21 (63,64±8,37%)* | 11 (33,33±8,21%) |
| <i>L. johnsonii</i> | 11 (28,95±7,36%) | 7 (35,00±10,67%) | 4 (12,12±5,68%) | 4 (12,12±5,68%) |
| <i>L. vaginalis</i> | 20 (52,63±8,10%) | 16 (80,00±8,94%)* | 6 (18,18±6,71%)* | 29 (87,88±5,68%) |
| <i>L. acidophilus</i> | 36 (94,74±3,62%)* | 19 (95,00±4,87%) | 30 (90,91±5,00%)* | 30 (90,91±5,00%) |

Рис. 1. Реализация репродуктивного потенциала у женщин групп проспективного исследования после лечения.

Fig. 1. Realization of reproductive potential in women of the prospective trial groups after treatment.



($p < 0,001$) и статистически значимо отличался от пациенток ГС (табл. 2).

У пациенток в группе IP до лечения преобладали *L. iners* – у 76,32% ($p < 0,001$) и *L. gasseri* – у 60,53% жен-

Рис. 2. Частота рецидивов дисбиотических состояний влагалища у пациенток групп проспективного исследования после лечения в течение года.

Fig. 2. Frequency of vaginal dysbiosis relapses in patients of the prospective trial groups within a year after treatment.

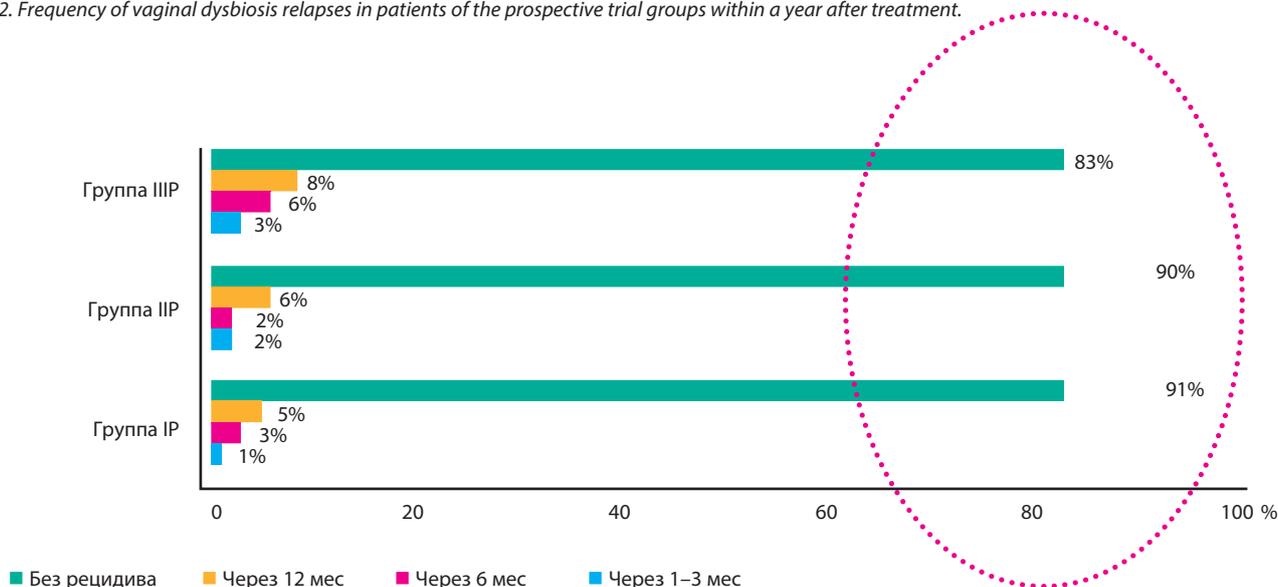
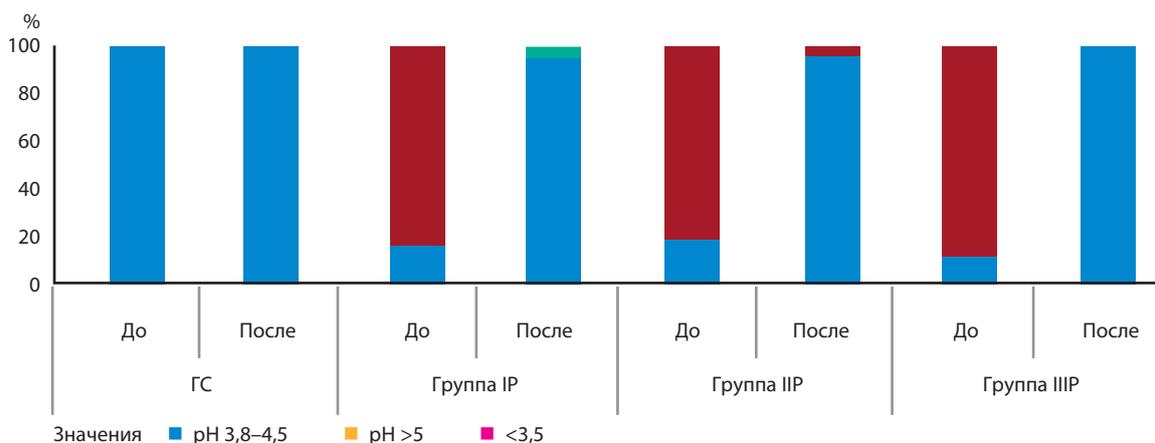


Рис. 3. Оценка кислотно-щелочного баланса влагалищной жидкости у женщин групп проспективного исследования до и после проведенной терапии.

Fig. 3. Assessment of vaginal pH balance in women of the prospective trial groups before and after treatment.



щип по сравнению с частотой распространения *L. crispatus* и *L. jensenii*, которые были выявлены у 23,68% обследуемых соответственно ($p < 0,001$). У представительниц группы IР *L. crispatus* была обнаружена в 30,00%, *L. acidophilus* – в 45,00% и *L. vaginalis* – в 30,00% случаев ($p < 0,001$). Доминирующую роль играли следующие виды лактобацилл: *L. iners* – у 55,00% и *L. gasseri* – у 60,00% пациенток. У женщин группы IIIР так же, как и у представительниц остальных групп, преобладали в биотопе *L. iners* и *L. gasseri*, что составило по 36,36% случаев соответственно. *L. crispatus* была выявлена в 12,12% случаях.

При анализе данных табл. 3 было обнаружено, что у пациенток всех групп проспективного обследования после проведенной трехэтапной терапии, доминировали виды *L. crispatus* ($p < 0,01$), *L. jensenii* ($p < 0,05$) и *L. acidophilus* ($p < 0,05$), что свидетельствует о восстановлении оптимальной микрофлоры влагалища и pH влагалищной среды.

L. iners встречалась в равном количестве случаев у пациенток групп проспективного исследования, что достоверно не отличалось от пациенток ГС проспективного исследования ($p < 0,05$).

Оценка показателей репродуктивного потенциала у женщин групп проспективного исследования после проведенной терапии (рис. 1) показала, что у них достоверно чаще были зарегистрированы благоприятные исходы беременностей ($p < 0,01$).

Как следует из данных рис. 2, рецидивы заболевания отсутствовали у пациенток группы IIIР в 83% случаев, в группе IIР и IР – у 90% и 91% женщин соответственно. Наибольшая частота рецидивов после проведенной терапии через 6 и 12 мес была отмечена у пациенток группы IIIР – 6% и 8% клинических случаев ($p < 0,05$).

При оценке pH влагалищного содержимого пациенток групп проспективного исследования было обнаружено, что диапазон кислотности после предложенной нами трехэтапной терапии ($p < 0,01$) был в пределах ре-

ференсных значений от 94 до 100% у всех обследуемых женщин, так же как у пациенток ГС (рис. 3).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что использование предложенного алгоритма диагностики и трехэтапной терапии рецидивирующих и сочетанных форм БВ позволило снизить частоту репродуктивных потерь у пациенток групп проспективного исследования: самопроизвольных выкидышей на ранних и поздних сроках гестации – в 6,29, эктопических беременностей – в 5,54, преждевременных родов – в 3,65 раза. Частота нормальных срочных родов у женщин групп проспективного исследования после проведенной трехэтапной терапии возросла в 1,4 раза.

Обсуждение

Проблема своевременной клинико-лабораторной диагностики и адекватного лечения инфекционных заболеваний женских половых органов с воспалительным и невоспалительным генезом, хроническим течением и рецидивирующим характером продолжает оставаться одной из самых важных в глобальной акушерско-гинекологической практике. Неудовлетворенность эффективностью и безопасностью стандартных схем лечения, незначительные промежутки времени ремиссии между эпизодами рецидивов побуждают ученых к поиску новых альтернативных подходов [1, 9–12]. Ряд исследователей рекомендуют с целью определения видового и количественного состава микробиоты влагалища микробиологические исследования и/или определение ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus* spp. и общего количества бактерий во влагалищном отделяемом использовать метод ПЦР (количественное исследование) [13–15].

Полученные нами данные подчеркивают целесообразность использования метода ПЦР-РВ в алгоритме диагностики рецидивирующего БВ наряду со стандартными критериями R. Amsel и соавт., что позволяет определить возбудителей БВ в 100% клинических случаев. Предложенный трехэтапный алгоритм лечения рецидивирующих и сочетанных форм БВ позволяет

восстановить видовой спектр *Lactobacillus* spp. у 89,27% пациенток.

Персонализированный алгоритм диагностики и трехэтапного лечения рецидивирующих и сочетанных форм БВ позволяет снизить не только частоту рецидивирования этого патологического процесса, но и частоту репродуктивных потерь.

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать использование разработанного алгоритма диагностики и трехэтапную терапию рецидивирующих и сочетанных форм БВ у женщин раннего репродуктивного возраста.

Перспективным направлением дальнейших научных исследований могут стать изучение микробиома генитального тракта женщин репродуктивного периода в свете учения о симбиотических взаимодействиях бактерий, вирусов, грибов и простейших с клетками эукариот; особенностей вирусно-бактериальных ассоциаций влагалища, цервикального канала, полости матки и их значения для прогнозирования наступления беременности, вынашивания плода и нормального течения родов; взаимозависимости типа микробных биоценозов ассоциаций с клиническими инфекционно-воспалительными синдромами. Наиболее видимым триггерным механизмом запуска дисбиотического процесса представляется изменение количественного и качественного состава видов лактобацилл как типичных нормальных резидентов влагалища.

Вклад авторов. Т.Ю. Пестрикова: концепция и дизайн исследования, написание текста. А.В. Котельникова, Е.А. Юрасова, Н.В. Стрельникова, И.В. Юрасов: сбор и обработка материала.

Contribution of authors. T.Yu. Pestrikova: concept and design of the study, writing the text. A.V. Kotelnikova, E.A. Yurasova, N.V. Strelnikova, I.V. Yurasov: collection of material, processing of material.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The work was done without sponsorship.

Литература / References

1. Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2022. Bacterial vaginosis. Clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. 2022 (in Russian).
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2019. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the female genital tract. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow, 2019 (in Russian).
3. Воспалительные заболевания в гинекологии. Под ред. С.О. Дубровиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. Inflammatory diseases in gynecology. Ed. S.O. Dubrovina. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian).
4. Кира Е.Ф., Яцышина Д.В., Дьяконов С.А. Микробные тайны. StatusPraesens. *Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2020;4(69):70-5.
5. Kira E.F., Yatsyshina D.V., Dyakonov S.A. Microbial secrets. StatusPraesens. *Gynecology, obstetrics, infertile marriage.* 2020;4(69):70-5 (in Russian).
6. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res* 2016;3:4.
7. Shiraz A, Crawford R, Egawa N et al. The early detection of cervical cancer: The current and changing landscape of cervical disease detection. *Cytopathology* 2020;31(4):258-70.
8. Лetyaeva O.I. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(2):100-4. Letyaeva O.I. Bacterial vaginosis: modern possibilities and prospects for long-term control. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(2):100-4 (in Russian).
9. Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM et al. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(3):356.
10. Дикке Г.Б., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века. *Акушерство и гинекология.* 2021;9(4):52-62.

- Dicke G.B., Baranov I.I., Bayramova G.R. Bacterial vaginosis: a paradox of the 21st century. *Obstetrics and gynecology*. 2021;9(4):52-62 (in Russian).
10. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Шматкова А.С., Ковалева Т.Д. Проблемы диагностики и профилактики рецидивов при хронических цервицитах и вагинитах. *Доктор.Ру*. 2020;19(6):57-62. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Shmatkova A.S., Kovaleva T.D. Problems of diagnosis and prevention of relapses in chronic cervicitis and vaginitis. *Doctor.Ru*. 2020;19(6):57-62 (in Russian).
 11. Будиловская О.В., Крысанова А.А., Шипицына Е.В. и др. Диагностика вагинальных инфекций с учетом профилей лактобациллярной микрофлоры и локального иммунного ответа слизистой влагалища. *Молекулярная медицина*. 2020;18(3):56-64. Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Shipitsyna E.V. et al. Diagnosis of vaginal infections taking into account the profiles of lactobacillary microflora and the local immune response of the vaginal mucosa. *Molecular medicine*. 2020;18(3):56-64 (in Russian).
 12. Vitale SG, Ferrari F, Ciebiera M, Zgliczyńska M et al. The Role of Genital Tract Microbiome in Fertility: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2021;23(Suppl.1):180.
 13. Cartwright CP, Lembke BD, Ramachandran K et al. Development and validation of a semiquantitative, multitarget PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2012;50:2321-9.
 14. Пестрикова Ю.Т., Юрасова А.Е., Котельникова В.А., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;2(1):48-53. Pestrikova Yu.T., Yurasova A.E., Kotelnikova V.A., Knyazeva T.P. Modern approaches to verification of the diagnosis of bacterial vaginosis and management tactics. *Breast cancer. Mother and child*. 2018;2(1):48-53 (in Russian).
 15. Mendling W. Vaginal microbiota. *Adv Exp Med Biol* 2016;902:83-93.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: typ50@rambler.ru

Котельникова Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ, врач гинекологического отделения КГБУЗ «ГКБ им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого», врач-гинеколог многофункционального медицинского центра «Дорогая Мадлен». E-mail: tempo-m@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8143-5932

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Стрельникова Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: jpdom@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1749-1323

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ, зав. гинекологическим отделением КГБУЗ «ГКБ им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0001-6397-7052

Поступила в редакцию: 25.04.2024

Поступила после рецензирования: 13.05.2024

Принята к публикации: 16.05.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Yu. Pestrikova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Anastasia V. Kotelnikova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Far Eastern State Medical University, doctor, Voino-Yasenetsky City Clinical Hospital, gynecologist, Multifunctional medical center "Dorogaya Madlen". E-mail: tempo-m@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8143-5932

Elena A. Yurasova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Natalya V. Strelnikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Far Eastern State Medical University.
E-mail: jpdom@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1749-1323

Igor V. Yurasov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University, Department Head, Voino-Yasenetsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-6397-7052

Received: 25.04.2024

Revised: 13.05.2024

Accepted: 16.05.2024



Индивидуализация гормональной терапии: междисциплинарный подход

Аннотация

Сегодня при назначении менопаузальной или заместительной гормональной терапии у клиницистов возникает немало практических вопросов. Основной целью рабочего совещания экспертов стали обсуждение принципов назначения гормональной терапии пациенткам различного возраста и с различными гинекологическими и соматическими заболеваниями и коморбидными состояниями и определение тактики выбора вида терапии исходя из принципов индивидуализации.

Ключевые слова: эстрогены, прогестерон, трансдермальные формы, гипоэстрогения.

Для цитирования: Индивидуализация гормональной терапии: междисциплинарный подход. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (4): 61–70. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00420

Personalization of hormone therapy: interdisciplinary approach

Abstract

Today, clinicians deal with many practical issues when prescribing menopausal or hormone replacement therapy. The main goal of the expert workshop was to discuss the principles of prescribing hormone therapy to patients of various age groups with various gynecological and somatic disorders and comorbidities, to determine the tactics for selection of the type of therapy based on the personalization principles.

Keywords: estrogens, progesterone, transdermal forms, hypoestrogenism

For citation: Personalization of hormone therapy: interdisciplinary approach. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (4): 61–70 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00420

Обзор последних данных по эстрогенодефицитным состояниям у пациенток репродуктивного возраста представила **Карина Рустамовна Бондаренко**, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Факторов гипоэстрогении в репродуктивном возрасте немало: это и физиологические причины (лактационная аменорея), и возможные хирургические вмешательства, такие как двусторонняя овариэктомия, и гиперпролактинемия, и функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), и органические поражения гипоталамо-гипофизарной области (синдром пустого турецкого седла, болезнь Иценко–Кушинга, краниофарингиома, синдром Шихана), и преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), и длительный прием некоторых лекарственных препаратов. Спикер отметила, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) не относится к гипоэстрогенным состояниям и не требует назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с эстрогенами.

Что касается ФГА, то это состояние возникает без идентифицируемых органических причин – например, на фоне стрессовых факторов или активных спортивных занятий. На фоне снижения объема адипоцитов запускается каскад патологических реакций, приводящих к гипоэстрогении при ФГА (рис. 1). При стрессе кортикотропин-релизинг-гормон ингибирует частоту выброса гонадотропин-релизинг-гормона, а кортизол подавляет репродуктивную функцию на уровне гипоталамуса, гипофиза и матки. Сопутствующий энергетический дисбаланс может повышать чувствительность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси к стрессу. К другим факторам развития ФГА относят гипермета-

Рис. 1. Патофизиология ФГА.

Fig.1. Functional hypothalamic amenorrhea pathophysiology.



болические состояния, мальабсорбцию (глютеновая энтеропатия, целиакия), ограничение определенных продуктов (жиров), а также генетическую предрасположенность.

Клиническую картину ФГА составляют олиго- и аменорея, задержка полового созревания, бесплодие, сексуальные нарушения, вульвовагинальная атрофия, отсутствие вазомоторных симптомов, а также остеопороз и низкоэнергетические переломы. В целом ФГА – это диагноз исключения, поэтому необходимо проанализировать наличие каких-либо возможных органических заболеваний и тщательно собрать анамнез пациентки (указания на перенесенный стресс, интенсивные занятия спортом, расстройство пищевого поведения). Стоит оценить уровни хорионического гонадотропина человека, тироксина, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, антимюллера гормона, пролактина, общего тестостерона, дегидроэпи-

андростерон-сульфата, 17-ОН-прогестерона у пациенток с клинической гиперандрогенией, провести пробу с микронизированным прогестероном (Утрожестан®), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, магнитно-резонансную томографию головного мозга. После верификации диагноза стоит оценить минеральную плотность костной ткани (МПК) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у женщин с аменореей длительностью более полугода и проанализировать липидный профиль.

Последствия гипоестрогении в репродуктивном возрасте неблагоприятны для сердечно-сосудистой системы. Исследование женского ишемического синдрома (The Women's Ischemia Syndrome Evaluation – WISE) показало, что гипоестрогения гипоталамического происхождения связана с повышенным риском ишемической болезни сердца у женщин в репродуктивном возрасте. У спортсменок с ФГА подтверждены формирование эндотелиальной дисфункции, а также изменение липидного профиля в сторону повышения уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Модификация образа жизни (увеличение потребления калорий, снижение физической активности) становится важным аспектом терапии ФГА. При отсутствии эффекта от терапии, направленной на модификацию образа жизни, назначают трансдермальный эстрадиол – ТДЭ (например, Эстрожель®) с циклическим гестагеном в течение 12–14 дней ежемесячно (для защиты эндометрия) короткими курсами. Показано, что на фоне использования трансдермальных эстрогенов наблюдается увеличение МПК, в то время как гормональные пероральные контрацептивы не рекомендуется назначать пациенткам с аменореей с целью профилактики потери МПК. Восстановление менструальной функции может произойти в течение 6 мес (до 33 мес) после нормализации массы тела (согласно исследованиям, менструации возобновлялись в среднем при наборе массы тела до значений на 2,05 кг больших, чем масса тела, при которой развивалась аменорея). Достаточное содержание подкожно-жирового слоя в организме является необходимым, но недостаточным условием для возобновления менструаций.

Вопросы эффективности и безопасности назначения ЗГТ при различных клинических формах ПНЯ (см. таблицу) рассмотрела **Светлана Владимировна Юрнева**, доктор медицинских наук, ведущий научный со-

трудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В задачи терапии входят облегчение вазомоторных и урогенитальных симптомов, положительное действие на качество жизни (настроение, когнитивная функция, жизненный тонус, состояние костно-мышечной системы), повышение шансов на наступление беременности естественным путем, минимизация долгосрочных рисков ПНЯ.

После постановки окончательного диагноза важно оценить возраст пациентки. Так, в пубертатном периоде стоит начинать с низких доз эстрогенов в сочетании с микронизированным прогестероном, избегая назначения комбинированных оральных контрацептивов. В репродуктивном возрасте наряду с психологической поддержкой стоит рассмотреть прием ЗГТ до возраста естественной менопаузы. Отечественные работы показывают, что ЗГТ с низкими и, в ряде случаев, стандартными дозами эстрадиола не позволяет полностью купировать симптомы эстрогенодефицита у женщин с ПНЯ и обеспечить высокий уровень качества жизни. Требуются более высокие, чем стандартные, дозы эстрадиола (в рамках инструкции) и более высокие дозы гестагенов для нивелирования симптомов или поддержки состояния МПК (эту позицию поддерживают EMAS, IMS и NICE).

Еще в одной российской работе, проведенной на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», оценивалось качество жизни пациенток с ПНЯ, принимающих ЗГТ. Женщинам назначали разные дозы эстрогенов: низкую (1 мг эстрадиола перорально), стандартную (2 мг эстрадиола перорально; 1 грамм 0,1% геля трансдермально; 1,5 мг 0,06% геля трансдермально; 50 мкг эстрадиола в сутки трансдермально), высокую (1,5 и 2,0 г 0,1% геля трансдермально), а также комбинированные оральные контрацептивы. Анализ качества жизни пациенток с ПНЯ показал: к нормальному 50-балльному порогу приблизились только оценки принимавших высокодозированную, но не наиболее часто назначаемую ЗГТ со стандартной дозой эстрадиола. Качество жизни пациенток с ПНЯ было напрямую связано с дозой эстрадиола в составе ЗГТ: при увеличении дозы эстрадиола повышалась оценка по большинству показателей опросника качества жизни SF-36. Отмеченное улучшение с увеличением дозы эстрадиола в составе ЗГТ соответствует результатам анализа удовлетворенности лечением пациенток с ПНЯ: положительная оценка те-

| Клинические формы ПНЯ <i>Clinical forms of premature ovarian failure</i> | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------|---------------------|-------------------------------|
| Клиническая форма | Жалобы | Менструации | Фертильность | Антимюллеров гормон | Фолликулостимулирующий гормон |
| Норма | Нет | Регулярные | Норма | Норма | Норма |
| Оккультная (скрытая) | Нет | Регулярные | ↓ | ↓ | Норма |
| Биохимическая | Нет | Регулярные | ↓ | ↓ | ↑ |
| Клиническая | Обусловлены дефицитом эстрадиола | Задержки или полное прекращение | ↓ | ↓ | ↑ |

рапии в 100% случаев была дана только женщинами, которые использовали высокодозированную ЗГТ, тогда как пользователи наиболее часто назначаемой ЗГТ со стандартной дозой эстрадиола были довольны терапией только в 55% случаев. Отечественные эксперты сделали вывод о том, что основная стратегия для улучшения качества жизни женщин с ПНЯ – это адекватное восполнение дефицита эстрогенов путем назначения достаточных доз ЗГТ.

Парентеральный путь введения эстрогенов предпочтителен из-за отсутствия первичного прохождения активного вещества через печень и минимизации протромботических эффектов. Использование микронизированного прогестерона в составе комбинированной ЗГТ имеет преимущества в виде отсутствия тромбогенных эффектов и меньшего риска рака молочной железы (РМЖ). Дозы эстрогенов, назначаемых при ПНЯ, обычно выше, чем при менопаузальной гормональной терапии (МГТ), и стандартных доз прогестерона может не хватить для защиты эндометрия. Женщины с ранней и поздней менопаузой имеют больший риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с женщинами с возрастом наступления менопаузы в 40–49 лет, поэтому важно, чтобы пациентки, имеющие риск ВТЭ, получали трансдермальные формы эстрогенов.

В целом женщины с ПНЯ нуждаются в особом подходе при врачебном консультировании с тщательным анализом жалоб, которые могут свидетельствовать о недостаточной компенсации дефицита эстрогенов на фоне ЗГТ. Результаты отечественного исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра подходов к тактике ведения пациенток с ПНЯ. Необходимы оперативное проведение исследований для оптимизации ведения молодых женщин с ПНЯ и ранней менопаузой, оценка и улучшение качества их жизни и долгосрочных показателей заболеваемости и смертности.

О репродуктивных факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин подробно рассказала **Вера Ефимовна Балан**, профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского», президент Междисциплинарной ассоциации специалистов по здоровому старению.

К факторам риска ССЗ относят ранний возраст менархе, нарушения менструального цикла, СПКЯ, ФГА, масса тела ребенка при рождении более 4 кг, гестационный сахарный диабет (СД), прибавку массы тела более 12 кг за беременность, преэклампсию, гипертензивные расстройства во время беременности, невынашивание беременностей, возраст наступления первой и последней беременности, возраст наступления менопаузы, длительность постменопаузы.

Выявление аномалий менструального цикла в подростковом возрасте может способствовать раннему обнаружению потенциальных проблем со здоровьем у взрослых. К характеристикам менструального цикла,

связанным с сердечно-сосудистым риском, относятся преждевременное, позднее или нерегулярное менархе, СПКЯ, ФГА. Также важно учитывать риски, связанные с гормональной контрацепцией.

Маркером состояния здоровья сосудов является состояние эндотелия. Эндотелиальная дисфункция – это центральный механизм формирования обструктивных и необструктивных форм ишемической болезни сердца, связанных как с традиционными, так и со специфическими факторами риска ССЗ. Женщины с естественной ранней менопаузой имеют более высокую генетическую предрасположенность к ССЗ. Назначение МГТ в период перименопаузы и ранней постменопаузы способствует снижению риска ССЗ за счет протективных механизмов эстрогенов: усиления ангиогенеза и расширения сосудов, уменьшения фиброза и окислительного стресса, защиты эндотелия.

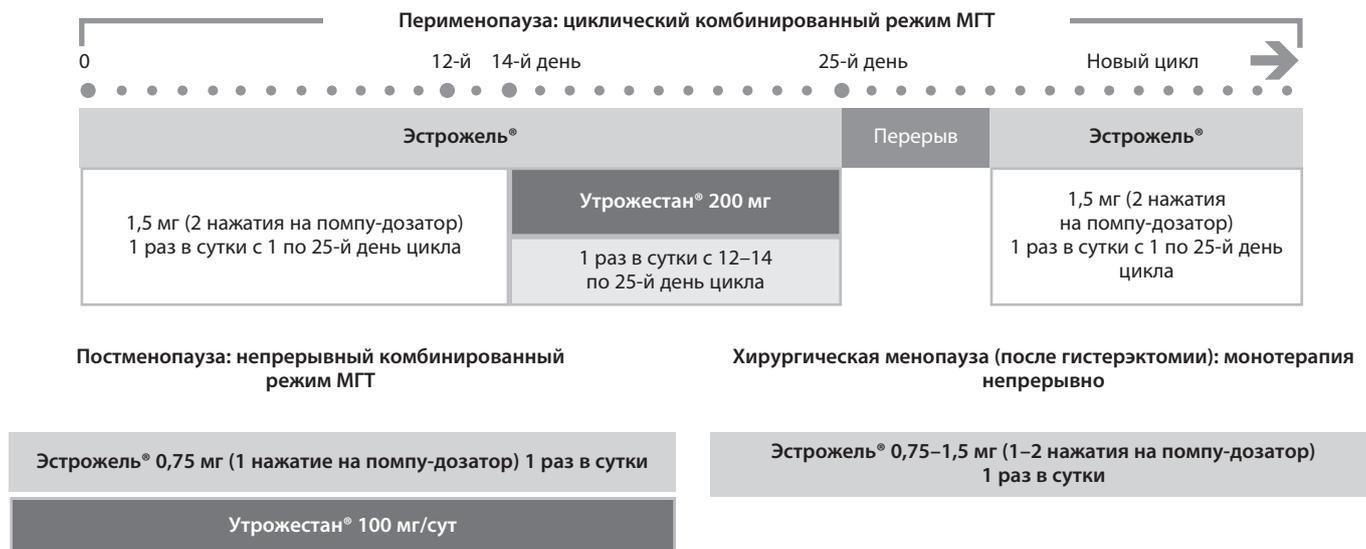
У женщин с приливами МГТ устраняет эндотелиальную дисфункцию и повышает чувствительность к инсулину, снижает частоту заболеваний коронарных артерий. Приливы могут опосредованно влиять на состояние коронарных артерий, при этом, как правило, коронарные артерии хорошо отвечают на терапию экзогенными эстрогенами. Согласно теории «терапевтического окна», МГТ оказывает благоприятный эффект у женщин, недавно вступивших в менопаузу, с приливами и здоровыми коронарными артериями, но не оказывает благоприятного эффекта у женщин более старшего возраста без приливов и с более кальцифицированными и менее реагирующими на эстрогены коронарными артериями (постменопауза более 10 лет и возраст старше 60 лет). И если ответ на вопрос о необходимости назначения МГТ в раннем менопаузальном периоде представляется однозначным, то вопрос выбора формы МГТ актуален всегда.

Согласно результатам национального регистрационного исследования, на фоне трансдермального применения МГТ было отмечено статистически значимое снижение риска развития инфаркта миокарда (по сравнению с пероральной эстрогеновой терапией). Показано, что индекс массы тела (ИМТ) не влияет на увеличение рисков при применении трансдермальных эстрогенов, которые вписываются в схемы ведения пациенток как перименопаузального, так и постменопаузального периода, а также с хирургической менопаузой (рис. 2).

Наряду с персонифицированной МГТ и ЗГТ с использованием ТДЭ и микронизированного прогестерона (Эстрожель®/Утрожестан®) важно помнить о целесообразности саплементарной поддержки. В частности, клинически доказано, что добавление комплекса Фамвитель® к МГТ улучшает динамику менопаузальных симптомов и симптомов тревожности. Оптимальный курс приема составляет 3 мес, все компоненты разделены на два вида капсул («утро» и «вечер») с учетом их синергии и суточных биоритмов женщины климактерического возраста.

По данным исследований, прием этого комплекса на протяжении 8 нед способствует:

Рис. 2. Оптимальный выбор МГТ.
Fig. 2. Optimal choice of menopausal hormone therapy.



- снижению количества ежедневно выпавших волос на 50%;
- повышению увлажненности кожи на 13%;
- уменьшению глубины и объема морщин (27% и 23% соответственно);
- уменьшению ломкости ногтей;
- уменьшению объема талии на 2 см и бедер на 1,3 см;
- уменьшению выраженности целлюлита;
- снижению выраженности симптомов климактерия.

Тему индивидуализации МГТ – уже у коморбидных пациенток – продолжила **Светлана Владимировна Юренева**.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по менопаузе, рекомендуется отдавать предпочтение трансдермальному пути введения препаратов эстрогенов у женщин с климактерическими симптомами и наличием коморбидных состояний: болезней печени и поджелудочной железы, нарушенной всасываемости в желудочно-кишечном тракте; расстройств коагуляции, повышенного риска венозного тромбоза; гипертриглицеридемии до и на фоне пероральных препаратов; артериальной гипертензии (>170/100 мм рт. ст.); гиперинсулинемии; повышенного риска образования или наличия камней в желчных путях; мигрени; ожирения. Трансдермальные формы эстрогенов вследствие отсутствия первичной стадии печеночного метаболизма, в отличие от пероральных форм эстрогенов, имеют более благоприятный профиль безопасности – не повышают риск венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) и желчнокаменной болезни. Использование трансдермальных форм эстрогенов ассоциировано с меньшим риском больших сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта) и ВТЭО, чем использование эквивалентных доз пероральных форм эстрогенов.

ТДЭ благодаря отсутствию первичного печеночного метаболизма не влияет на метаболизм печеночных белков и систему гемостаза и не повышает тромботические риски. Трансдермальные препараты рекомендованы при отклонениях в показателях функции печени, при болезнях печени и поджелудочной железы, приеме препаратов, индуцирующих печеночные ферменты (карбамазепин, ламотриджин и пр.) ввиду отсутствия первичного печеночного метаболизма, при пероральном приеме левотироксина (при гипотиреозе), при нарушенной всасываемости в желудочно-кишечном тракте, заболеваниях, которые могут повлиять на всасываемость перорального препарата (болезнь Крона и пр.), чувствительности к лактозе (большинство пероральных препаратов содержит лактозу). ТДЭ в меньшей степени способен вызвать такой побочный эффект, как тошнота, и показан при стойких неприятных симптомах и/или побочных эффектах при приеме пероральных эстрогенов.

Крайне важен вопрос рисков венозного тромбоза на фоне МГТ. ТДЭ ввиду отсутствия первичного печеночного метаболизма не оказывает влияния на систему гемостаза, артериальное давление (АД), уровень триглицеридов, ассоциированный с риском тромбоза. Показано, что пероральные эстрогены повышают риск ВТЭ в общей популяции в 1,7 раза по сравнению с плацебо, поэтому для женщин с риском ССЗ предпочтительнее трансдермальная терапия эстрадиолом и микронизированным прогестероном, если это необходимо для защиты матки. Препараты ТДЭ в меньшей степени влияют на факторы свертывания крови, АД, уровень триглицеридов, С-реактивного белка и глобулина, связывающего половые гормоны, и в низких дозах предпочтительны для женщин с риском ВТЭ, гипертензией, гипертриглицеридемией, ожирением, метаболическим синдромом, СД и желчнокаменной болезнью в анам-

незе. Микронизированный прогестерон считается нейтральным в отношении тромботических рисков.

Гипертриглицеридемия считается независимым фактором риска ССЗ. Развившаяся до и на фоне пероральных препаратов, она становится прямым противопоказанием для приема пероральных эстрогенов. МГТ в целом не рекомендована в качестве терапии первой линии коррекции дислипидемии с целью профилактики рисков ССЗ.

Большое количество клинических рекомендаций показывает, что ТДЭ не повышают уровень триглицеридов. Пероральные эстрогены оказывают благоприятное воздействие на липидный профиль, однако связаны с повышением триглицеридов в сыворотке, поэтому женщинам с гипертриглицеридемией следует предлагать ТДЭ и избегать пероральных форм. При наличии риска ССЗ/ВТЭО и на фоне повышенного уровня триглицеридов предпочтительны ТДЭ в сочетании с нейтральным в отношении метаболизма липидов пероральным микронизированным прогестероном или дидрогестероном. Кроме того, ТДЭ ввиду отсутствия первичного печеночного метаболизма не оказывают стимулирующего влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, благодаря чему не повышают риск артериальной гипертензии, а также не создают дополнительного риска ВТЭ у женщин с повышенным ИМТ.

При наличии симптомов менопаузы у женщин с СД 2-го типа следует рассмотреть назначение МГТ после учета коморбидных состояний. Женщинам с СД 2-го типа, ИМТ > 30 кг/м² и низким или умеренным риском ССЗ рекомендованы ТДЭ; при ИМТ < 30 кг/м² и низком риске ССЗ ТДЭ назначают без возрастных ограничений. В случае необходимости назначения гестагена следует использовать тот, который оказывает нейтральное воздействие на метаболизм глюкозы, например, пероральный микронизированный прогестерон или дидрогестерон.

В своем докладе **Виктория Борисовна Мычка**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, продолжила обсуждение кардиоваскулярных рисков у женщин в менопаузе. Согласно рекомендациям IMS по гормональной терапии в менопаузе, МГТ снижает риск развития ССЗ путем положительного влияния на метаболический синдром, улучшает метаболизм липидов и углеводов, уменьшает объем висцерального жира, снижает риск наступления СД и улучшает чувствительность к инсулину при инсулинорезистентности (ИР), снижает риск коронарного атеросклероза, инфарктов. Использование трансдермальных форм эстрогенов ассоциировано с меньшим риском больших сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта) и ВТЭО, чем использование эквивалентных доз пероральных форм эстрогенов. В постменопаузе следует предпочесть

трансдермальные пути введения препаратов гормональной терапии, поскольку они оказывают наименьшее влияние на коагуляцию, метаболизм глюкозы и липидов.

Согласно Российским критериям приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями, при ожирении нежелательно назначать препараты, содержащие гестагены с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, предпочтение отдается метаболически нейтральным прогестагенам.

Важно учитывать и другие свойства прогестагена в составе МГТ. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон оказывают защитное влияние на эндометрий, обладают более благоприятным профилем безопасности в отношении риска ВТЭ в сравнении с норэтистероном и медроксипрогестероном. При комбинированном лечении следует отдавать предпочтение натуральному (микронизированному) прогестерону, поскольку он лишен антиапоптотических свойств других прогестагенов в отношении клеток молочной железы (МЖ) и поэтому в наименьшей степени ассоциирован с повышением риска РМЖ по сравнению с другими гестагенами.

Тему выбора МГТ пациенткам с метаболическими нарушениями затронула **Юлия Александровна Тишова**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». Новые критерии Международной федерации диабета определяют метаболический синдром при наличии центрального ожирения (окружность талии > 94 см для европеоидов-мужчин и > 80 см для женщин с учетом этнической специфики для других групп) в сочетании с любыми двумя из четырех нижеследующих факторов:

- увеличение уровня триглицеридов > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение этого нарушения;
- снижение содержания липопротеидов высокой плотности < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение данного нарушения;
- повышение АД: систолическое АД > 130 или диастолическое АД > 85 мм рт. ст. – или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии;
- повышение глюкозы натощак в плазме > 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный СД 2-го типа.

Ожирение – это фактор риска ВТЭ и ее осложнений. Применение пероральных форм эстрогенов у женщин с ожирением связано с повышением рисков ВТЭО, в то время как ТДЭ не повышают эти показатели независимо от ИМТ пациентки. ТДЭ следует рассматривать в качестве терапии первой линии и отдавать им предпочтение у женщин с факторами риска сердечно-сосудистых событий (повышенные АД и ИМТ, ожирение). Женщинам с повышенным риском ВТЭО, включая

ИМТ > 30 кг/м², следует рекомендовать ТДЭ (в монотерапии или в сочетании с микронизированным прогестероном), а не пероральные формы эстрогенов.

Курение – еще один важный и независимый фактор риска ССЗ и первого инфаркта миокарда. В России курят 10% женщин, и эта цифра, по прогнозам специалистов, к 2028 г. увеличится до 12,91%. У курящих женщин при пероральном приеме концентрация эстрогенов снижается на 50% из-за влияния компонентов сигаретного дыма на печеночный метаболизм, тем самым нивелируется положительное влияние эстрогенов на липидный обмен и даже может возникать гипертриглицеридемия. ТДЭ позволяют избежать негативного влияния курения на сердечно-сосудистые риски.

О факторах риска развития РМЖ и возможных реакциях ткани на МГТ рассказала **Ирина Владимировна Колядина**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Согласно данным литературы, при назначении ЗГТ с синтетическим прогестероном повышается риск развития РМЖ. Однако важно отметить, что пациентки в

описанных исследованиях принимали именно синтетический прогестерон. Формула микронизированного прогестерона полностью соответствует формуле эндогенного гормона, что гарантирует идентичность фармакологических эффектов и аналогичное влияние на организм. Микронизация (измельчение) и заключение в жировую оболочку (липосферу) обеспечивает более полное и быстрое растворение и всасывание вещества. Рандомизированные исследования по ЗГТ с микронизированным прогестероном показали отсутствие увеличения риска развития РМЖ и рака эндометрия (рис. 3). Микронизированный прогестерон является безопасной и эффективной опцией заместительной комбинированной менопаузальной эндокринотерапии и не повышает риск развития РМЖ.

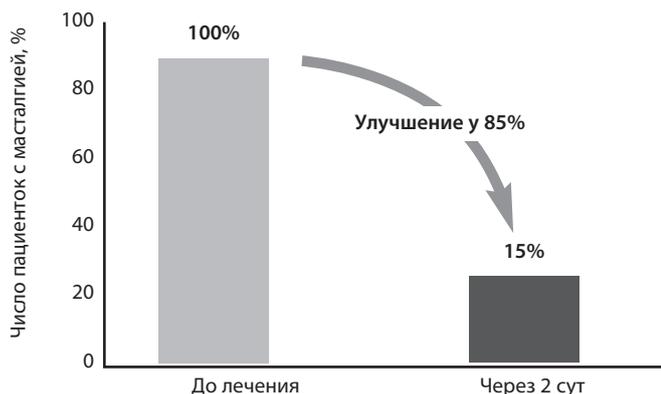
Это подтвердило и другое клиническое исследование, здоровье участниц которого оценивали в течение 12 лет. У пациенток, использовавших Прожестожель (трансдермальный микронизированный прогестерон), частота развития РМЖ не увеличилась. Прожестожель, 1% гель микронизированного прогестерона для трансдермального введения, содержит прогестерон, идентичный эндогенному по химическому строению и молекулярной массе. Препарат значительно не влияет на уровень прогестерона в плазме и действует только местно. В тканях МЖ прогестерон уменьшает проницаемость капилляров и интенсивность циклического

Рис. 3. Рандомизированные исследования по заместительной МГТ с микронизированным прогестероном.
Fig. 3. Randomized trials of menopausal hormone replacement therapy with micronized progesterone.

| Исследования | Число больных | Срок наблюдения, лет | Риск развития злокачественных опухолей, включая РМЖ |
|---------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| KEEPS | 728 (42–58 лет) | 4 | Нет увеличения риска развития РМЖ и рака эндометрия |
| ELITE | 643 (средний возраст 55,45 года) | 5 | Нет увеличения риска развития РМЖ, рака поджелудочной железы и глиобластомы |
| DANISH OSTEOPOROSIS | 502 (45–58 лет) | 10 | Нет увеличения риска развития любого рака, в том числе РМЖ |

Микронизированный прогестерон является безопасной и эффективной опцией заместительной комбинированной менопаузальной эндокринотерапии и не повышает риск развития РМЖ

Рис. 4. Облегчение боли в МЖ на 2-е сутки терапии Прожестожелем.
Fig. 4. Clinical improvement after 2 days.



отека соединительной стромы. Клиническое улучшение отмечают 85% женщин (рис. 4) уже через 2 сут, максимально стойкий эффект отмечается при ежедневном применении препарата на протяжении 3–6 мес.

Особое внимание присутствующих Ирина Владимировна обратила на тот факт, что в делении клеток МЖ участвуют только эстрогены. Так называемый эстроген-зависимый сигнальный путь начинается с проникновения эстрогена в клетку: гормон соединяется с рецептором, находящемся на ядре как здоровой, так и опухолевой клетки, и стимулирует его. Передача сигнала инициирует процесс деления клетки. Прогестерон не участвует в делении ни здоровой, ни опухолевой клетки и уравновешивает действие эстрогенов, в достаточном количестве снижая число эстрогеновых рецепторов, подавляя митозы.

Подробно алгоритм обследования МЖ у пациенток разных возрастных групп озвучила **Алла Александровна Анисимкова**, врач лучевой и интервенционной диагностики МЖ отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». Так, женщины старше 40 лет независимо от наличия или отсутствия жалоб направляются на маммографию, по результатам которой формируются три потока пациенток: без изменений в МЖ, с признаками диффузной мастопатии и с узловыми образованиями. Для женщин в возрастном диапазоне от 20 до 40 лет определяют наличие факторов риска РМЖ:

- при отсутствии изменений и факторов риска пациентке рекомендуется очередной осмотр 1 раз в 2 года;
- при наличии факторов риска, но без изменений в тканях проводится УЗИ МЖ, профилактическая консультация онколога для определения тактики наблюдения (осмотр, магнитно-резонансная томография, УЗИ, маммография);
- во всех остальных ситуациях стоит рекомендовать консультацию онколога и дообследование.

Высокая маммографическая плотность является независимым и сильным фактором риска РМЖ, увеличивающим риск его развития в несколько раз, что существенно больше, чем значимость многих других факторов риска. Для снижения маммографической плотности приемлемо использовать длительное патогенетическое лечение трансдермальным микронизированным прогестероном (Прожестожель): показано, что на фоне его назначения пациенткам с мастопатией в течение 1 года маммографическая плотность уменьшается. Прожестожель снижает число эстрогеновых рецепто-

ров, активирует ферменты, обеспечивающие переход эстрадиола в менее активные формы, тормозит циклическую секрецию гонадотропинов, оказывает натрий-диуретический эффект, предотвращает задержку жидкости в тканях МЖ, регулирует локальный уровень эстрогенов в тканях, ограничивая их пролиферативное действие, снижает проницаемость капилляров, уменьшая степень отека тканей железы и интенсивность масталгии, блокирует рецепторы пролактина, а также способствует уменьшению маммографической плотности.

Светлана Владимировна Юренина обратила внимание коллег на то, что, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Доброкачественная дисплазия молочной железы» 2020 года, в основе патогенеза доброкачественной дисплазии МЖ (ДДМЖ) лежит хроническая гиперэстрогения. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, что в том числе приводит к обтурации протоков и формированию кист. Прогестерон, напротив, противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. В патогенезе ДДМЖ имеют значение такие факторы, как овариальная недостаточность (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы цикла, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона), изменение рецепции к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, изменение васкуляризации ткани МЖ.

Согласно приказу №1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» от 20.10.2020 (вступил в силу

Рис. 5. Изменения, полученные на фоне терапии Прожестожелем.
Fig. 5. Changes achieved against the background of Progestogel therapy.



01.01.2021, действует до 01.01.2027), при исключении злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями МЖ должны находиться под диспансерным наблюдением врача акушера-гинеколога, который оказывает медицинскую помощь по диагностике доброкачественной патологии МЖ и лечению доброкачественных диффузных изменений с учетом сопутствующей гинекологической патологии. Пациенткам с фиброзно-кистозной болезнью с целью купирования болевого синдрома рекомендовано использование препаратов на основе микронизированного прогестерона. Клинические исследования трансдермального пути введения микронизированного прогестерона показали уменьшение напряжения и болезненности МЖ, регрессию кист по данным УЗИ на фоне терапии. Наиболее целесообразно назначение препаратов прогестерона при сочетанных гиперпластических процессах.

В случае проведения системного лечения существует необходимость таргетной терапии мастопатии. Концентрация прогестерона в лютеиновой фазе должна быть достаточной для подавления избыточной эстрогеновой стимуляции пролиферации клеток МЖ. Местный способ доставки прогестерона создает намного более высокую концентрацию прогестерона непосредственно в ткани МЖ, чем системный, поэтому целесообразно использовать и Утрожестан®, и Прожестожель. Топическое применение создает высокую концентрацию прогестерона только в тканях МЖ: в системном кровотоке концентрация прогестерона оказывается в 10 раз ниже, чем в ткани.

Одно из крупных многоцентровых исследований BREAST-1 среди гинекологов с участием 1044 женщин подтвердило эффективность монотерапии Прожестожелем (рис. 5). На фоне терапии улучшилась ультразвуковая и маммографическая картина, быстро купировалась масталгия (через 3–6 мес). Клинический результат (снижение интенсивности болевых ощущений) большинство пациенток отмечали уже в первые дни терапии Прожестожелем (см. рис. 4), что повышало compliance назначенной терапии.

Результаты другого многоцентрового открытого проспективного когортного исследования BREAST-2 подтвердили эффективность монотерапии Прожестожелем в лечении диффузной фиброзно-кистозной мастопатии: среднее количество образований различной эхогенности снизилось в 2,2 раза через 6 мес лечения. Кроме того, было отмечено достоверное клиническое улучшение признаков заболевания при ультразвуковой оценке образований средних размеров и различной эхогенности через 3 и 6 мес в динамике проводимой терапии. В результате проведения многоцентрового наблюдательного исследования BREAST-2 среди онкологов России были сделаны следующие выводы:

1. Работа подтвердила эффективность и безопасность монотерапии диффузно-фиброзной мастопатии препаратом Прожестожель в условиях рутинной клинической практики онкологов.

2. Эффективность препарата Прожестожель была подтверждена клиническими и лабораторными данными: произошло снижение количества и размеров образований по УЗИ, уменьшение болевых ощущений в МЖ, улучшение состояния МЖ согласно рентгеномаммографическому исследованию.

В конце своего выступления Светлана Владимировна сделала несколько выводов: так, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (ДДМЖ) характеризуется наличием образований различной эхогенности в обеих МЖ, поэтому результатом лечения будет считаться не только устранение клинических симптомов, но и уменьшение количества и размеров образований и снижение маммографической плотности. В связи с дисгормональной природой заболевания в репродуктивном возрасте и в перименопаузе важно устранить и системный дисбаланс половых стероидов (лечение нарушений менструального цикла, недостаточности лютеиновой фазы, назначение МГТ). По данным проведенных ранее исследований (BREAST-1, 2), через 6 мес применения Прожестожеля картина менялась с BI-RADS 2 до BI-RADS 1, образования исчезали или уменьшались в размерах, снижалось их количество.

О связи различных эндокринопатий и доброкачественных заболеваний МЖ во втором своем докладе рассказала **Юлия Александровна Тишова**. Среди всех органов репродуктивной системы, подверженных риску гормонально-зависимых гиперпластических процессов, МЖ страдают наиболее часто, первыми сигнализируя о расстройствах нейрогуморального гомеостаза всей репродуктивной системы. В основе патогенеза ДДМЖ лежит нарушение баланса между прогестероном и эстрогенами (хроническая относительная гиперэстрогения в сочетании с прогестеронодефицитными состояниями). Эстрогены вызывают пролиферацию соединительной ткани – стромы МЖ и протокового альвеолярного эпителия (что приводит к обтурации протоков и формированию кист), усиливают активность фибробластов, повышают гидратацию соединительной ткани. Прогестерон, напротив, противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия, тормозит митотическую активность и влияет на активность ферментов биотрансформации эстрогенов.

Эндогенный прогестерон оказывает антипролиферативный эффект за счет предотвращения избыточной пролиферации, обеспечения дифференцировки эпителия, торможения митотической активности эпителиальных клеток, препятствования увеличению проницаемости капилляров, уменьшения отека соединительнотканной стромы. При ограничении действия прогестерона пролиферация начинает доминировать над процессами апоптоза.

Как действует трансдермальный микронизированный прогестерон на ткани МЖ? Его эффекты весьма значимы: Прожестожель восполняет дефицит прогестерона в ткани МЖ, ограничивает пролиферативное действие эстрогенов на ткани, облегчает боль в МЖ (масталгию/мастоиди-

Рис. 6. Механизм формирования связи СПКЯ с ДДМЖ.
Fig. 6. Mechanism underlying formation of the association of PCOS with BBD.

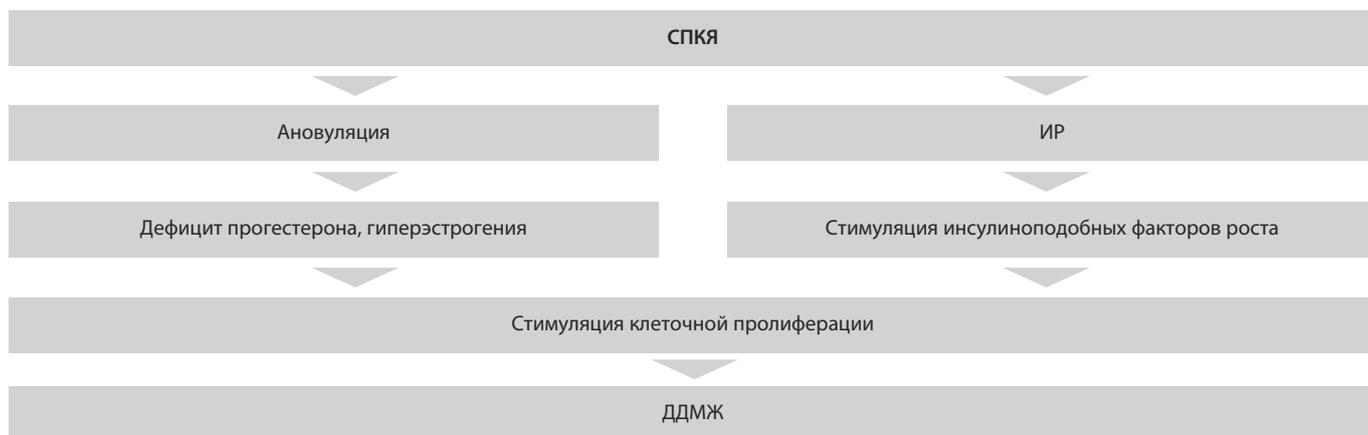


Рис. 7. Витажиналь® Инозит: усиленный состав микронутриентов с синергичным действием для контроля над ИР при СПКЯ.
Fig. 7. Vitagynal® Inosit: enhanced formulation of micronutrients exerting synergistic effect to ensure control over insulin resistance in individuals with PCOS.



нию), уменьшает степень отека в МЖ, стимулирует продукцию ферментов, способствующих превращению активных эстрогенов в менее активные и неактивные формы, блокирует рецепторы эстрогенов, улучшая всасывание жидкости из ткани МЖ, уменьшает сдавление млечных протоков, блокирует рецепторы пролактина, снижая лактопоз. Для достижения антипролиферативного эффекта в МЖ гестагены следует назначать в непрерывном режиме: 2,5 мг геля (1 аппликация) наносят на кожу каждой МЖ каждый день в течение минимум 3 мес.

В своем финальном докладе **Карина Рустамовна Бондаренко** высказала мысль о том, что МЖ – это «лакмусовая бумажка» гинекологической патологии. Состояния, сопровождающиеся дефицитом прогестерона в МЖ и требующие ее защиты, довольно разнообразны: это гиперплазия эндометрия, эндометриоз, синдром предменструального напряжения, бесплодие, хро-

нические воспалительные заболевания органов малого таза, нарушения менструального цикла, а также сопутствующие заболевания – СД 2-го типа, ожирение, гиперпролактинемия, болезни щитовидной железы. Также подтверждена связь СПКЯ с заболеваниями МЖ из-за формирования ИР (рис. 6).

Интересны эффекты мио-инозитола в тканях МЖ в процессе купирования ИР. Он способствует транслокации транспортера глюкозы GLUT4 на плазматическую мембрану, усиливая поглощение глюкозы (расходование энергии) в тканях мозга и сердечной мышцы и одновременно уменьшая высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани. Кроме того, мио-инозитол усиливает активность гликогенсинтазы, а доступность другого изомера D-хироинозитола значительно увеличивается в тканях с большими запасами гликогена, таких как печень или скелетные мышцы. Происходит стимуляция синтеза гликогена (запас энергии)

в жировой ткани, печени, мышцах. Таким образом, инозит, в частности, входящий в состав препарата Витажиналь® Инозит, способствует уменьшению проявлений ИР (рис. 7).

При ДДМЖ прогестагены снижают болевой синдром в МЖ у некоторых женщин. Согласно рандомизированному клиническому исследованию, вагинальное применение микронизированного прогестерона на 19–25-й день цикла в течение 6 циклов уменьшало боль в груди у 65% женщин по сравнению с 22% контрольной группы. Французское когортное исследование по применению прогестерона и оценке риска РМЖ у пациенток с ДДМЖ, в том числе с узловой гиперплазией, фиброаденомой, фиброзно-кистозной болезнью, изолированными кистами, изолированной масталгией и выделениями из сосков, показало, что Прожестожель в циклическом режиме 1–37 мес в сочетании с пероральными прогестагенами значительно снижал риск развития РМЖ, а связь между трансдермальным применением

препарата Прожестожель и риском развития РМЖ отсутствовала.

На основании большого эпидемиологического исследования объединенной группы экспертов по изучению гормональных факторов РМЖ (Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer – CGHFBC) специалисты сделали выводы о том, что в целом риск РМЖ при МГТ не стоит интерпретировать изолированно: решение о назначении МГТ следует принимать на индивидуальной основе и рассматривать препараты в контексте общих преимуществ, получаемых от использования МГТ, включая купирование симптомов и улучшение качества жизни, а также сердечно-сосудистые и костные защитные эффекты.

Редакционный материал. Обзор подготовлен по материалам рабочего совещания экспертов «Индивидуализация гормональной терапии: междисциплинарный подход».



Современные представления о патогенезе гестационного сахарного диабета

М.Л. Леффа¹, Н.М. Старцева¹, С.М. Семятов¹, Н.Х. Кизима^{1,2}, М.Х. Маштагова³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²АНО «Центр биотической медицины», Москва, Россия;

³Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Москва, Россия

✉ lemin.leffad@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Гестационный сахарный диабет (ГСД) на сегодняшний день является самым частым видом нарушения обмена веществ у беременных, последствия которого являются значимыми для врачей различных специальностей. Особенности течения ГСД определяют целый спектр совершенно новых проблем, связанных с состоянием здоровья новорожденных. На это повлияли, с одной стороны, пандемия ожирения, спровоцировавшая экспоненциальный рост встречаемости ГСД, и инсулинорезистентности, ответственной за более раннее начало ГСД, с другой – внедрение в клиническую практику четких единых критериев диагностики, принятых крупными международными медицинскими ассоциациями. Поскольку распространенность ГСД постоянно растет, разработка новых прогностических и диагностических тестов для этого патологического состояния, связанного с беременностью, имеет большое значение для улучшения исхода как матерей, так и детей.

Цель. Изучить современные представления о патогенезе ГСД.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 9 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. В обзоре представлены данные о различных механизмах возникновения ГСД.

Выводы. ГСД является растущей проблемой общественного здравоохранения, связанным с ростом ожирения. Чтобы свести к минимуму осложнения для матери и ребенка, его крайне важно своевременно диагностировать. Тем не менее идеальный скрининг ГСД все еще не разработан. Исследования, обсуждаемые в этом обзоре, подчеркивают серьезность проблемы ГСД, включая выявление и преодоление факторов риска, точную диагностику и лечение заболевания с целью предотвращения сопутствующих осложнений.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, интерлейкины, микробиота, щитовидная железа, диета.

Для цитирования: Леффа М.Л., Старцева Н.М., Семятов С.М., Кизима Н.Х., Маштагова М.Х. Современные представления о патогенезе гестационного сахарного диабета. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (4): 71–75. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00421

Modern ideas about the pathogenesis of gestational diabetes mellitus

Mohamed L. Leffad¹, Nadezhda M. Startseva¹, Said M. Semiatov¹, Nadiya K. Kizima^{1,2}, Milana H. Mashtagova³

¹Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Center of Biotic Medicine, Moscow, Russia;

³Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

✉ lemin.leffad@gmail.com

Abstract

Aim. Gestational diabetes mellitus (GDM) is by far the most common type of metabolic disorder in pregnant women, the consequences of which are significant for doctors of various specialties. Features of the course of GDM determine a whole range of completely new problems associated with the health of newborns. This was influenced, on the one hand, by the obesity pandemic, which provoked an exponential increase in the incidence of GDM, and insulin resistance, responsible for the earlier onset of GDM, and on the other hand, by the introduction into clinical practice of clear unified diagnostic criteria adopted by major international medical associations. As the prevalence of GDM continues to increase, the development of new prognostic and diagnostic tests for this pregnancy-associated condition is of great importance to improve outcomes for both mothers and children.

Purpose. To study modern ideas about the pathogenesis of GDM.

Material and methods. To write this review, a search was carried out for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 9 years. The review included articles from the peer-reviewed literature.

Results. The review presents data on various mechanisms of GDM occurrence.

Conclusion. Thus, GDM is a growing public health problem associated with rising obesity. To minimize complications for mother and baby, early diagnosis is essential. However, ideal screening for GDM has not yet been developed. The studies discussed in this review highlight the seriousness of GDM, including identifying and managing risk factors, accurately diagnosing and treating the disease to prevent associated complications.

Keywords: gestational diabetes mellitus, interleukins, microbiota, thyroid gland, diet.

For citation: Leffad M.L., Startseva N.M., Semiatov S.M., Kizima N.K., Mashtagova M.H. Modern ideas about the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (4): 71–75 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00421

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из наиболее распространенных неблагоприятных заболеваний во время беременности, и его распространенность растет в рамках глобальной пандемии диабета как в развитых, так и в развивающихся странах. ГСД является

сложным и многофакторным заболеванием с несколькими аспектами, способствующими объяснению его патофизиологии, хотя это еще не полностью прояснено [1].

По данным Международной диабетической федерации, Юго-Восточная Азия имела самую высокую рас-

пространенность ГСД – 26,6%, за ней следовали Ближний Восток/Северная Африка (18%), Европа (14%) и Африка (9,5%) [2].

Важность диеты в профилактике ГСД не вызывает сомнения. Однако доказательства связи между диетой до и во время беременности в профилактике ГСД остаются неубедительными [3]. Стоит напомнить о том, что метаболизм глюкозы меняется в зависимости от хода беременности и потребностей плода. Сначала уровень глюкозы падает, вероятно, как из-за увеличения объема материнской крови, так и из-за использования плода, далее происходят снижение чувствительности к инсулину и повышение инсулинорезистентности [4].

Провоспалительные цитокины и ГСД

Интерлейкин (ИЛ)-6 – это признанный воспалительный цитокин, опосредующий врожденный и адаптивный иммунитет и многочисленные физиологические процессы, включая защитные и регенеративные. ИЛ-8 – это провоспалительный хемокин, который выполняет основную функцию в привлечении и активации нейтрофилов, но также участвует в различных других клеточных процессах. Эти два ИЛ в избытке выражены на фето-материнском интерфейсе в ходе беременности и, как было показано, участвуют в многочисленных процессах, связанных с беременностью [5].

Системное, хроническое, субклиническое воспаление, которое включает в себя несбалансированную выработку цитокинов, является ключевой особенностью при ГСД. Такое метаболически индуцированное воспаление называется «метавоспалением». Хотя в некоторых исследованиях наблюдалось отсутствие значительной связи между циркулирующими уровнями ИЛ-6 и ГСД, повышенная концентрация ИЛ-6 часто отмечалась у пациентов с ГСД, даже независимо от ожирения [6–8].

Недавние исследования показали, что измененные профили цитокинов и микроРНК связаны с патофизиологическими процессами, происходящими при гипергликемии во время беременности. Нормальная беременность характеризуется низкой степенью воспаления, а провоспалительный и противовоспалительный баланс цитокинов имеет решающее значение для нормального течения беременности. ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли α , ИЛ-6 и ИЛ-17 являются основными провоспалительными цитокинами с многочисленными последствиями в патофизиологии ГСД во время беременности [9, 10].

В I и III триместре беременности повышенная секреция провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α и ИЛ-6) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и ИЛ-4) наблюдается у женщин с ГСД [11].

Микробиота и ГСД

Еще одним механизмом патогенеза ГСД является микробиота кишечника, которая, по-видимому, претерпевает важные сдвиги во время нормальной беременности. В конце беременности картина микробиоты

кишечника напоминает разрушительный состав микробиоты кишечника по положению состава взрослых с диабетом 2-го типа [12]. М. Fugmann и соавт. (2015 г.) проанализировали микробиоту стула как у инсулинорезистентных женщин с ГСД, так и у здоровых беременных. Они обнаружили, что женщины с кишечным микробиомом, в котором доминируют *Prevotellaceae*, были перепредставлены в группе ГСД [13].

Микробиота кишечника колонизирует кишечник хозяина и известна как «второй геном» [14].

Микробиота кишечника варьируется от человека к человеку в зависимости от многочисленных факторов, таких как диета, образ жизни, предыдущая фармакотерапия и возраст, что представляет собой уникальный и индивидуальный «отпечаток пальца». Беременность, как нормальная, так и осложненная заболеваниями, также меняет состав и активность микробиоты кишечника из-за увеличения жировой ткани, гормональных изменений и повышенного высвобождения провоспалительных цитокинов [15].

Метаисследование включало 23 исследования взаимосвязи между ГСД и микробиотой кишечника, 17 из которых показали значительное нарушение микробиоты кишечника у беременных женщин с ГСД [16].

По сравнению с состоянием до зачатия, во время беременности микробиота кишечника характеризуется увеличением количества бактерий, принадлежащих к типу *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, с одновременным истощением полезных *Roseburia intestinalis* и *Faecalibacterium prausnitzii* [17].

В исследовании R. Cortez и соавт. по сравнению со здоровыми беременными у пациентов с ГСД было более высокое количество *Ruminococcus*, *Eubacterium* и *Prevotella*, а также меньшее количество бактерий, принадлежащих к родам *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Roseburia*, *Dialister* и *Akkermansia*. *Ruminococcaceae* участвует в энергетическом метаболизме, сигнализации инсулина и воспалительных процессах, а увеличение относительного количества *Ruminococcaceae*, коррелирующее с концентрацией глюкозы натощак и ИК, привело к большему риску развития ГСД [18, 19].

Физиологическое увеличение массы тела во время беременности также влияет на состав микробиоты кишечника, благоприятствуя большему количеству *Bifidobacterium* spp. и меньшей доле *Staphylococcus* spp. Эти изменения в микробном составе более выражены при беременности с ожирением и у женщин с избыточной массой тела во время беременности [20].

В целом было обнаружено, что инсулинорезистентность связана с более высоким соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes* и уменьшенным количеством бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii* [21].

Существует все больше доказательств того, что кишечная флора играет роль в нарушении метаболизма глюкозы. Кроме того, измененная кишечная флора у беременных женщин с ГСД может быть фактором риска нарушений метаболизма глюкозы у их потомства [22].

A. Yuste Gómez и соавт. в своем исследовании пришли к выводу, что образ жизни и диеты влияют на развитие ГСД и на перинатальные исходы [23].

ГСД и щитовидная железа

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) играют важную роль в развитии плода на протяжении всей беременности [24]. Напомним, что ЩЖ выделяет два йодированных гормона, а именно тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Т4 является прогормоном для Т3 и нуждается в преобразовании в Т3 для создания мощных эффектов, опосредованных рецепторами. Большая часть циркулирующего Т3 вырабатывается из Т4 в процессе дейодирования в экстракореоидных тканях, в то время как остальная часть, менее 20%, выделяется непосредственно ЩЖ [25]. Дисфункция ЩЖ связана с изменениями гомеостаза глюкозы и инсулинорезистентности, которые могут быть тесно связаны с ГСД [26].

ЩЖ плода формируется к 10–12 нед беременности и начинает вырабатывать гормон ЩЖ к 18–20 нед беременности. Уровень гормонов ЩЖ в сыворотке крови плода не достигает уровня взрослых до 36 нед беременности. Таким образом, плод зависит от материнского гормона ЩЖ, пересекающего плаценту в критический период развития в I триместре. В начале беременности материнский тиреотропин сыворотки (тиреоид-стимулирующий гормон – тиреотропный гормон, ТТГ) снижается, в основном из-за слабого стимулирующего эффекта хорионического гонадотропина человека на ЩЖ с последующим увеличением уровней свободного Т4 [27].

Функция ЩЖ и метаболизм гормонов ЩЖ претерпевают значительные изменения во время беременности. Плацентарный хорионический гонадотропин человека структурно похож на ТТГ и стимулирует ЩЖ непосредственно через рецепторы ТТГ, поэтому секреция ТТГ ненадолго подавляется в I триместре, в то время как концентрации свободного Т4 и свободного Т3 в сыворотке крови повышаются. Гормоны ЩЖ являются важными регуляторами всех метаболических систем [28, 29].

Функция ЩЖ матери в течение I триместра играет жизненно важную роль в метаболизме матери [27, 30, 31]. Многочисленные исследования выявили определенное влияние аномальной функции ЩЖ в I триместре на неблагоприятные материнские осложнения [32–35].

J. Luo и соавт. (2021 г.) в своем исследовании пришли к выводу, что дисфункция ЩЖ была связана с риском развития ГСД [36–38].

Риск ГСД был на 50% выше у женщин с гипотиреозом по сравнению с теми, у кого нормальная функция ЩЖ [39].

K. Huang и соавт. (2024 г.) пришли к выводу, что более высокий уровень ТТГ является фактором риска для ГСД, гормоны ЩЖ играют ключевую роль в метаболизме глюкозы, а ТТГ в сыворотке крови у пациентов с нормальной функцией ЩЖ положительно коррелирует с гипергликемией и инсулинорезистентностью [40].

Макро-, микроэлементы и ГСД

Минералы и микроэлементы являются необходимыми для нормального функционирования организма, но присутствуют в нем только в малых количествах. Тем не менее они демонстрируют четко определенные биохимические функции. Наиболее масштабные проблемы, затрагивающие ≥ 1 млрд человек во всем мире, связаны с недостаточным снабжением ряда минералов и микроэлементов, включая йод, селен, цинк, кальций, хром, кобальт, железо, бор и магний [41]. Многие когортные исследования показали, что гомеостаз микроэлементов может быть изменен с помощью сахарного диабета [42]. Ранние дисбалансы в конкретных элементах могут играть важную роль в нарушении метаболизма инсулина [43, 45]. Важными для нормального протекания беременности, здоровья матери и ребенка являются микроэлементы: железо, йод, кальций, магний, марганец, медь – и витамины: С, Е, D, РР (никотиновая кислота), В₁, В₂, В₆, В₉ (фолиевая кислота), В₁₂ [46]. Дефицит усугубляется во время беременности из-за увеличения потребности в энергии и питательных веществах, вызывая неблагоприятные последствия для матери и ребенка, но может быть смягчен такими вмешательствами, как добавки микроэлементов [47]. Снижение концентраций витамина С в плазме, витаминов D, Е, В₁, В₁₂, селена и цинка было связано с ГСД, хотя результаты исследований противоречат друг другу.

Дефицит витамина D, возможно, является недостаточностью микроэлементов, наиболее последовательно связанной с ГСД. Однако смешанные переменные, включая этническую принадлежность, пребывание на солнце и сезонность, могут затруднить контроль независимой взаимосвязи между статусом витамина D и ГСД, поэтому корреляция остается неопределенной [48–53].

Уровень магния, цинка, кальция и витамина D в сыворотке крови значительно ниже у женщин с ГСД по сравнению со здоровыми беременными женщинами [54]. H. Hamdan и соавт. (2022 г.) пришли к выводу, что селен ниже среди женщин с ГСД по сравнению с беременными женщинами без ГСД [55]. Исследования показали, что некоторые микроэлементы, такие как селен, цинк и хром, регулируют чувствительность организма к инсулину и играют важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы в крови. Таким образом, дефицит селена, цинка и хрома может быть связан с развитием резистентности к инсулину и непереносимости глюкозы. Это подтверждается результатами демографического исследования о том, что уровни цинка, селена и хрома у пациентов с диабетом или беременных женщин были ниже, чем у здоровых людей [56].

Дефицит железа является наиболее распространенным дефицитом микроэлементов в мире. Считается, что перегрузка железом повышает риск осложнений беременности, таких как преэклампсия и, возможно, ГСД. K. Yang и соавт. (2022 г.) пришли к выводу, что уровень железа в сыворотке крови, ферритина, насыщения трансферрином, гепцидина и гемоглобина были

выше, а общая способность связывать железо была ниже у пациентов с ГСД, чем у тех, у кого нет ГСД. Высокий уровень ферритина и гемоглобина в сыворотке крови был связан с риском ГСД [57–58].

Диета и ГСД

Лечение первой линии при ГСД – это медицинская диетическая терапия, а также контроль массы тела и физическая активность. Было доказано, что одного изменения образа жизни достаточно для контроля уровня глюкозы в крови у 70–85% женщин, у которых был диагностирован ГСД [59]. Было проведено лишь несколько клинических испытаний, сравнивающих низкоуглеводные диеты с диетами с высоким содержанием углеводов. Hernandez и соавт. сравнили 40% углеводную диету с 60% углеводной диетой в рандомизированном исследовании: 60% углеводная диета состояла из более сложных углеводов. Низкоуглеводная диета привела к снижению постпрандиальной глюкозы, более низкой среднесуточной концентрации глюкозы, по сравнению с 60% углеводной диетой. Другие авторы показали снижение потребности в инсулине у женщин с

ГСД, когда они потребляли диету с низким гликемическим индексом [60].

S. Yisahak и соавт. (2019 г.) пришли к выводу, что вегетарианские диеты во время беременности были связаны с более низкой массой плода, предположительно из-за снижения массы тела матерей. Примечательно, что вегетарианство не было связано с такими заболеваниями, как ГСД, анемия, преэклампсия и риск преждевременных родов [61].

Данные эпидемиологических и клинических исследований показали, что западные диеты, определяемые как высокое потребление красного мяса, переработанного мяса, рафинированных зерновых продуктов, сладостей, фастфуда и картофеля фри, были связаны с повышенным риском нескольких заболеваний, таких как диабет 2-го типа, ожирение, метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца [62].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The work was done without sponsorship.

Литература / References

- Mustad VA, Huynh DTT, López-Pedrosa JM et al. The Role of Dietary Carbohydrates in Gestational Diabetes. *Nutrients* 2020;12(2):385. DOI: 10.3390/nu12020385
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-81.
- Schoenaker DA, Mishra GD, Callaway LK, Soedamah-Muthu SS. The Role of Energy, Nutrients, Foods, and Dietary Patterns in the Development of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care* 2016;39(1):16-23. DOI: 10.2337/dci15-0540
- Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016;26:109-27.
- Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A et al. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci* 2022;23(23):14574. DOI: 10.3390/ijms232314574
- Tang M, Luo M, Lu W et al. Nerve Growth Factor Is Closely Related to Glucose Metabolism, Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in the Second Trimester: A Case-Control Study in Chinese. *Nutr Metab* 2020;17:98.
- Siddiqui S, Waghdhare S, Goel C et al. Augmentation of IL-6 Production Contributes to Development of Gestational Diabetes Mellitus: An Indian Study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2019;13:895-9.
- Keckstein S, Pritz S, Amann N et al. Sex Specific Expression of Interleukin 7, 8 and 15 in Placentas of Women with Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci* 2020;21:8026.
- Toljic M, Nikolic N, Joksic I et al. Expression of miRNAs and proinflammatory cytokines in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *J Reprod Immunol* 2024;162:104211. DOI: 10.1016/j.jri.2024.104211
- Cao W et al. Maternal lipids, BMI and IL-17/IL-35 imbalance in concurrent gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Exp Ther Med* 2018.
- Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 2015;16:13442-73.
- Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome* 2018;6:89.
- Fugmann M, Breier M, Rottenkolber M et al. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci Rep* 2015;5:13212.
- Li D, Wang P, Wang P et al. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol Adv* 2016;34:1210-24.
- Gohir W, Whelan FJ, Surette MG et al. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet. *Gut Microbes* 2015;6:310-20.
- Dualib PM, Ogassavara J, Mattar R et al. Gut microbiota and gestational Diabetes Mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;180:109078.
- Obuchowska A, Gorczyca K, Standylo A et al. Effects of Probiotic Supplementation during Pregnancy on the Future Maternal Risk of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci* 2022;23:8253.
- Cortez RV, Taddei CR, Sparvoli LG et al. Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine* 2019;64:254-64.
- Ponzo V, Fedele D, Goitre I et al. Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Nutrients* 2019;11:330.
- Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Guadix P et al. Leptin and Nutrition in Gestational Diabetes. *Nutrients* 2020;12(7):1970. DOI: 10.3390/nu12071970
- Silke C, Marie-Christine S. Microbial Regulation of Glucose Metabolism and Insulin Resistance. *Genes* 2018;9:10.
- Ren Y, Zeng Y, Wu Y et al. The Role of Gut Microbiota in Gestational Diabetes Mellitus Affecting Intergenerational Glucose Metabolism: Possible Mechanisms and Interventions. *Nutrients* 2023;15(21):4551. DOI: 10.3390/nu15214551
- Yuste Gómez A, Ramos Álvarez MDP, Bartha JL. Influence of Diet and Lifestyle on the Development of Gestational Diabetes Mellitus and on Perinatal Results. *Nutrients* 2022;14(14):2954. DOI: 10.3390/nu14142954
- Springer D, Jiskra J, Limanova Z et al. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54(2):102-16.
- Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(1):39-55.
- Jing S, Xiaoying D, Ying X et al. Different levels of thyroid hormones between impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: free T3 affects the prevalence of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in opposite ways. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(6):890-8.
- Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(5):e2015-23. DOI: 10.1210/clinem/dg2275
- Gietka-Czernel M, Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med* 2021;131(3):266-75.
- Mavromati M, Jornayvaz FR. Hypothyroidism-associated dyslipidemia: potential molecular mechanisms leading to NAFLD. *Int J Mol Sci* 2021;22(23):12797.
- Vrijkotte TG, Hrudej EJ, Twickler MB. Early maternal thyroid function during Gestation is Associated with fetal growth, particularly in male newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):1059-66.
- Du MK, Ge LY, Zhou ML et al. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on neonatal birth weight. *J Zhejiang Univ Sci B* 2017;18(3):263-71.
- Ittermann T, Schipf S, Dorr M et al. Hyperthyroxinemia is positively associated with prevalent and incident type 2 Diabetes Mellitus in two population-based samples from Northeast Germany and Denmark. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28(2):173-9.
- Chen GD, Gou XY, Pang TT et al. Associations between thyroid function and gestational Diabetes Mellitus in Chinese pregnant women: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord* 2022;22(1):44.

34. Furnica RM, Gruson D, Lazarus JH et al. First trimester isolated maternal hypothyroxinaemia: adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(4):576-83.
35. Леффа́д М.Л., Старцева Н.М., Семьятов С.М. и др. Гестационный сахарный диабет ассоциирован с субклиническим гипотиреозом. Материнские и перинатальные исходы. *Акушерство и гинекология*. 2023;11(3):17-23. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-3-17-23
36. Leffad M.L., Startseva N.M., Semyatov S.M. and others. Gestational diabetes mellitus is associated with subclinical hypothyroidism. Maternal and perinatal outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2023;11(3):17-23. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-3-17-23 (in Russian).
37. Luo J, Wang X, Yuan L, Guo L. Association of thyroid disorders with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocrine* 2021;73(3):550-60. DOI: 10.1007/s12020-021-02712-2
38. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(5):e2015-23. DOI: 10.1210/clinem/dgz275
39. Safian S, Esna-Ashari F, Borzouei S. Thyroid Dysfunction in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2020;16(8):895-9. DOI: 10.2174/1573399816666191223111833
40. Li F, Hu Y, Zeng J et al. Analysis of risk factors related to gestational diabetes mellitus. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020;59(5):718-22. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.07.016
41. Huang K, Su S, Wang X et al. Association Between Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Gestational Diabetes: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109(2):e780-e787. DOI: 10.1210/clinem/dgad518
42. Dube P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients* 2020;12(6):1864. DOI: 10.3390/nu12061864
43. Wolide AD, Zawdie B, Alemayehu T, Tadesse S. Association of trace metal elements with lipid profiles in type 2 diabetes mellitus patients: A cross sectional study. *BMC Endocr Disord* 2017;17(1):64. DOI: 10.1186/s12902-017-0217-z
44. Sun W, Yang J, Wang W et al. The beneficial effects of Zn on Akt-mediated insulin and cell survival signaling pathways in diabetes. *J Trace Elements Med Boil* 2018;46(1):17-27. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.12.005
45. Zhang Q, Sun X, Xiao X et al. Dietary Chromium Restriction of Pregnant Mice Changes the Methylation Status of Hepatic Genes Involved with Insulin Signaling in Adult Male Offspring. *PLoS One* 2017;12:e0169889. DOI: 10.1371/journal.pone.0169889
46. Tinkov AA, Sinitskii A, Popova E et al. Alteration of local adipose tissue trace element homeostasis as a possible mechanism of obesity-related insulin resistance. *Med Hypotheses* 2015;(85):343-7. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.06.005
47. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Витамины и минералы: значимость приема во время беременности. *Гинекология*. 2015;17(6). Sokur T.N., Dubrovina N.V. Vitamins and minerals: the importance of taking them during pregnancy. *Gynecology*. 2015;17(6) (in Russian).
48. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12(2):491. DOI: 10.3390/nu12020491
49. Zhang M-X, Pan G-T, Guo J-F et al. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2015;(7):8366-75.
50. Parast VM, Paknahad Z. Antioxidant Status and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Clin Nutr Res* 2017;6:81-8.
51. Bartáková V, Pleskačová A, Kuricová K et al. Dysfunctional protection against advanced glycation due to thiamine metabolism abnormalities in gestational diabetes. *Glycoconj J* 2016;(33):591-8.
52. Sukumar N, Venkataraman H, Wilson S et al. Vitamin B12 Status among Pregnant Women in the UK and Its Association with Obesity and Gestational Diabetes. *Nutrients* 2016;(8):768.
53. Bo S, Lezo A, Menato G et al. Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition* 2005;(21):186-91.
54. Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D et al. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br J Nutr* 2016;(116):1409-15.
55. Jamilian M, Mirhosseini N, Eslahi M et al. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19(1):107. DOI: 10.1186/s12884-019-2258-y
56. Hamdan HZ, Hamdan SZ, Adam I. Association of Selenium Levels with Gestational Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022;14(19):3941. DOI: 10.3390/nu14193941
57. Yao X, Liu R, Li X et al. Zinc, selenium and chromium co-supplementation improves insulin resistance by preventing hepatic endoplasmic reticulum stress in diet-induced gestational diabetes rats. *J Nutr Biochem* 2021;(96):108810. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2021.108810
58. Yang K, Yang Y, Pan B et al. Relationship between iron metabolism and gestational diabetes mellitus: A systemic review and meta analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2022;31(2):242-54. DOI: 10.6133/apjcn.202206_31(2).0010
59. Petry CJ. Iron Supplementation in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes: A Narrative Review. *Nutrients* 2022;14(22):4791. DOI: 10.3390/nu14224791
60. American Diabetes Association 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care* 2017;(40):S114-S119.
61. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U et al. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2020;12(10):3050. DOI: 10.3390/nu12103050
62. Yisahak SF, Hinkle SN, Mumford SL et al. Vegetarian diets during pregnancy, and maternal and neonatal outcomes. *Int J Epidemiol* 2021;50(1):165-78. DOI: 10.1093/ije/dyaa200
63. Quan W, Zeng M, Jiao Y et al. Western Dietary Patterns, Foods, and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr* 2021;12(4):1353-64. DOI: 10.1093/advances/nmaa184

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Леффа́д Мохамед Лемин – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lemin.leffad@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6816-3314

Старцева Надежда Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: n.startseva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-5795-2393

Семьятов Саид Мухамьятович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: semyatov-sm@rudn.ru; ORCID: 0000-0002-0582-3618

Кизима Надия Ханиевна – лаборантка Центра биоэлементологии и экологии человека АНО «Центр биотической медицины», студентка 5-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: olxovikova1997@gmail.com; ORCID: 0009-0004-1760-2654

Маштагова Милана Хароновна – врач акушер-гинеколог ЖК №11 ММКЦ «Коммунарка». E-mail: milana_haronovna@mail.ru; ORCID: 0009-0005-4354-2701

Поступила в редакцию: 06.05.2024

Поступила после рецензирования: 14.05.2024

Принята к публикации: 16.05.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mohamed L. Leffad – Postgraduate Student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: lemin.leffad@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6816-3314

Nadezhda M. Startseva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: n.startseva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-5795-2393

Said M. Semyatov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: semyatov-sm@rudn.ru; ORCID: 0000-0002-0582-3618

Nadiya K. Kizima – Laboratory Assistant, Center of Biotic Medicine, Student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: olxovikova1997@gmail.com; ORCID: 0009-0004-1760-2654

Milana H. Mashtagova – obstetrician gynecologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarika". E-mail: milana_haronovna@mail.ru; ORCID: 0009-0005-4354-2701

Received: 06.05.2024

Revised: 14.05.2024

Accepted: 16.05.2024



Оригинальная статья

Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом (пилотное исследование)

Л.М. Мусаева✉, И.В. Меньшикова, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉musaeva-93@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов и приводящее к ранней инвалидизации больных. Основная цель лечения – облегчить боль, вызванную заболеванием, задержать развитие заболевания, снизить уровень заболеваемости и улучшить качество жизни пациентов. В настоящее время специфичность и чувствительность методов диагностики РА не убедительны. В последние десятилетия исследования были сосредоточены на патогенезе и открытии потенциальных биомаркеров с использованием новых и высокоточных методов, в частности метаболомики. Метаболомика – наука, изучающая низкомолекулярные соединения (метаболиты), участвующие в биохимических процессах и являющиеся конечными продуктами обмена веществ. Метаболиты отражают текущее состояние организма человека, поэтому могут служить перспективными биомаркерами.

Цель. Изучить метаболомный профиль больных РА с целью поиска потенциальных биомаркеров для диагностики и оценки терапии.

Материал и методы. Основную исследуемую группу составили 14 пациентов с впервые установленным диагнозом РА – РА de novo. Группу контроля составили 16 здоровых добровольцев. Метаболиты в плазме крови были исследованы с помощью сверхэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тройным квадрупольным анализатором. У пациентов с РА de novo и здоровых людей было проанализировано 93 метаболита. В группе больных РА проанализирована связь этих метаболитов с активностью по DAS28, С-реактивным белком, скоростью оседания эритроцитов, наличием ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду.

Результаты. При сравнении больных РА и здоровых добровольцев были выявлены наиболее значимые метаболиты, играющие важную роль в патогенезе РА: лейцин/изолейцин, тирозин, лизин, валин, фенилаланин, пролин, орнитин, аспаргат, глутамин и длинноцепочечные ацилкарнитины (C14, C14-OH, C16-1, C18). Мы обнаружили взаимосвязь активности РА по DAS28 с уровнями лейцина/изолейцина ($p=0,03$) и пролина ($p=0,05$). Установлена обратная корреляция между АЦЦП и глутамином ($p=0,041$) и прямая корреляция между АЦЦП и пролином ($p=0,039$), обратная корреляция между РФ и фенилаланином ($p=0,0491$) и гистицином ($p=0,04$).

Заключение. Метаболомика открывает новые возможности для дальнейшего изучения РА, поскольку позволяет идентифицировать метаболиты, наиболее связанные с заболеванием, что повышает точность диагностики РА и может способствовать персонализации терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метаболомное профилирование, метаболиты, биомаркеры.

Для цитирования: Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М. Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом (пилотное исследование). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 76–82. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00422

Original article

Metabolomic profiling in patients with rheumatoid arthritis (a pilot study)

Larisa M. Musaeva✉, Irina V. Menshikova, Svetlana A. Appolonova, Ksenya M. Shestakova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉musaeva-93@mail.ru

Abstract

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease characterized by progressive joint damage and leading to early disability in patients. The main purpose of its treatment is to alleviate the pain caused by the disease, delay the development of the disease, reduce the morbidity rate, and improve the quality of life of patients. At present the specificity and sensitivity of RA diagnosis methods are not convincing. In recent decades, research has focused on pathogenesis and the discovery of potential biomarkers using new and high-precision methods, in particular metabolomics. Metabolomics is a science studying low molecular weight compounds (metabolites) involved in biochemical processes and being the end products of metabolism. Metabolites reflect the current state of the humans body and can therefore serve as perspective biomarkers.

Aim. To study the metabolomic profile of patients with RA without therapy in order to search for potential biomarkers for diagnosis and evaluation of therapy.

Material and methods. The main study group consisted of 14 patients with a newly diagnosed RA – de novo RA. 16 healthy volunteers formed the control group. Metabolites in blood plasma were studied using ultra-performance liquid chromatography in combination with a triple quadrupole analyzer. A total of 93 metabolites were analyzed in de novo RA patients and healthy controls. In the group of RA patients the relationship of these metabolites with DAS28 activity, CRP, ESR, the presence of RF and ACCP were analyzed.

Results. The most significant metabolites that play an important role in the pathogenesis of RA were identified: leucine/isoleucine, tyrosine, lysine, valine, phenylalanine, proline, ornithine, glutamine aspartate and long-chain acylcarnitines (C14, C14-OH, C16-1, C18). We found a correlation between DAS28 and leucine ($p=0,03$) and proline ($p=0,05$) levels. An inverse correlation was established between ACCP and glutamine

($p=0,041$) and a direct correlation between ACCP and proline ($p=0,039$), an inverse correlation between RF and phenylalanine ($p=0,0491$) and histidine ($p=0,04$).

Conclusion. Metabolomics provides promising opportunities for further research in RA as it allows to identify metabolites most associated with disease, which can improve the accuracy of RA diagnosis and serve as targets for therapy

Keywords: rheumatoid arthritis, metabolomic profiling, metabolomics, biomarkers.

For citation: Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M. Metabolomic profiling in patients with rheumatoid arthritis (a pilot study). *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 76–82 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00422

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов и приводящее к ранней инвалидизации пациентов [1]. Этиология РА остается неизвестной, однако большую роль в развитии заболевания играют генетические факторы риска, эпигенетические модификации и окружающая среда [2]. В основе патогенеза РА лежит нарушение работы иммунной системы: аномальные клеточные и гуморальные иммунные реакции, приводящие к развитию антител к собственным тканям организма. Патологические изменения при РА начинаются в синовиальной оболочке суставов с образования паннуса – инфильтрации синовиальной оболочки иммунными клетками и развития воспаления [3]. Диагноз РА основывается на наличии клинических, лабораторных и иммунных маркеров, таких как антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) и ревматоидный фактор (РФ) [4]. Однако диагностика РА вызывает ряд трудностей, так как классические биохимические и иммунологические анализы не всегда позволяют выявить явный патологический процесс [5]. На ранней стадии заболевания часто сложно диагностировать и отличить от других аутоиммунных заболеваний [6]. Исследования показали, что в этиологии и патогенезе РА участвуют многочисленные метаболиты, которые возникают в результате нарушений метаболических путей [7, 8], при этом некоторые метаболиты, связанные с прогрессированием заболевания, возникают на ранней стадии заболевания, до появления характерных симптомов, поэтому усилия исследователей направлены на поиск дополнительных маркеров, имеющих диагностическое и прогностическое значение с точки зрения персонализации терапии.

В настоящее время изучением метаболитов и метаболических путей занимается одна из отраслей эпигенетики – метаболомика. Метаболомика – развивающаяся наука, которая следует за развитием геномики, транскриптомики и протеомики и изучает все низкомолекулярные соединения (метаболиты), участвующие в биохимических процессах и являющиеся конечными продуктами метаболизма [9]. Известно, что классические биохимические параметры – это крупные белковые молекулы, которые являются продуктом жизнедеятельности целого органа и системы. Метаболиты, напротив, являются конечным результатом взаимодействий между генами, РНК и белками, которые наиболее точно и всесторонне описывают молекулярный фенотип биологического объекта и могут выступать в качестве потенциальных биомаркеров [10]. Связанные с патологическим состоянием изменения метаболомного про-

филя описаны при различных заболеваниях, например, при злокачественных новообразованиях [11], воспалительных заболеваниях [12] и РА [13]. Метаболический отпечаток отражает активность воспалительного заболевания, что сопровождается значительными изменениями метаболизма. Таким образом, особенности метаболомного профиля при различной патологии могут дать представление о патогенезе заболевания, быть предикторами ранней диагностики и отражать эффективность проводимой терапии [13, 14].

Материал и методы

В рамках пилотного исследования были обследованы 30 пациентов Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и соответствовал этическим принципам проведения медицинских исследований с участием людей, изложенным в Хельсинкской декларации. В основную группу были включены пациенты с преимущественно ранней стадией РА ($n=14$), группу контроля составили лица без ревматологических и сердечно-сосудистых заболеваний ($n=16$). Диагноз РА устанавливали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению РА, утвержденными Минздравом России в 2021 г. [4], и классификационными критериями Американского колледжа ревматологов от 2010 г. Для оценки активности заболевания проводился подсчет суставов (число болезненных суставов, число припухших суставов) с последующей оценкой по индексу DAS28-CRP. Также пациентам проводились оценка рентгенологической стадии РА по Штейнброкеру и оценка функциональных нарушений. Всем пациентам проводили оценку антропометрических показателей, общеклиническое обследование, оценку локального статуса, общий и биохимический анализы крови, рентгенографию кистей и стоп. Группы были сопоставимы по полу, однако отличались по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). На момент включения в исследование пациенты основной группы принимали антигипертензивную терапию и гиполипидемическую терапию – 71,4% и 36,5% пациентов соответственно.

Метаболомное профилирование было проведено в Центре биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского Университета. Для проведения метаболомного анализа исследовали венозную кровь натощак, количественный анализ выполняли с использованием смеси изотопно-меченных стандартов исследуемых соединений. Инструментальный анализ методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии и tandemной масс-спектрометрии проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200, соединенном с трехквადрупольным масс-спектрометром 6450С (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение выполняли на колонке Discovery PFP HS F5 2,1×150,3 мкм (Supelco Inc., США) с использованием предколонки Waters WAT084560 (Waters Inc., США).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.1.7 (ООО «Статтех», Россия). Данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) или числа и пропорций (%). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе данных было выявлено, что больные обеих групп были сопоставимы по полу, однако пациенты основной группы были старше: медиана возраста составляла 61,50 [57,00; 71,25] года, а в контрольной

группе – 39,50 [30,00; 42,25] года. В обеих группах преобладали женщины: 71,4% (n=10) при 28,6% мужчин (n=4) в основной группе и 62,5% (n=10) при 37,5% мужчин (n=6) в контрольной группе. Коморбидность преобладала в основной группе: гипертоническая болезнь (ГБ) встречалась достоверно чаще – у 71,4% (n=10) пациентов, в группе контроля – у 0% ($p < 0,001$) пациентов; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 35,7% (n=5) и 6,2% (n=2) пациентов ($p = 0,072$); сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – у 14,3% (n=2) и 0% (n=0) пациентов соответственно ($p = 0,209$). У пациентов основной группы и группы контроля имелись следующие факторы риска РА: курение – у 21,4% (n=3) и 12,5% (n=2) пациентов ($p = 0,642$), ожирение – у 28,6% (n=4) и 6,2% (n=1) пациентов ($p = 0,157$), заболевания пародонта у 35,7% в основной группе ($p = 0,014$), дислипидемия – у 78,6% (n=11) и 62,5% (n=10) пациентов ($p = 0,440$) соответственно. Пациенты основной группы, страдающие ГБ (71,4%, n=10), принимали антигипертензивные препараты. В контрольной группе испытуемые не принимали никаких лекарственных препаратов. Средняя активность РА по DAS28 составила 4,60 [4,35; 5,02], средняя длительность – 2 года [1,00; 3,75], при этом серопозитивность по РФ выявлена у 50% (n=7) пациентов. В основной группе пациенты имели преимущественно II [I; II] рентгенологическую стадию и II [II; II] класс функциональных нарушений. Полная характеристика групп представлена в табл. 1.

Был проведен количественный анализ 93 метаболитов всем участникам исследования. При сравнении ре-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп
Table 1. Characteristics of the studied groups

| Показатель | Категория | Группа | | p |
|-----------------------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| | | РА | Контроль | |
| Пол, абс. (%) | Мужчины | 4 (28,6%) | 6 (37,5%) | 0,709 |
| | Женщины | 10 (71,4%) | 10 (62,5%) | |
| ИБС, абс. (%) | Нет | 9 (64,3%) | 15 (93,8%) | 0,072 |
| | Есть | 5 (35,7%) | 1 (6,2%) | |
| Курение, абс. (%) | Не курит | 11 (78,6%) | 14 (87,5%) | 0,642 |
| | Курит | 3 (21,4%) | 2 (12,5%) | |
| Ожирение, абс. (%) | Нет | 10 (71,4%) | 15 (93,8%) | 0,157 |
| | Есть | 4 (28,6%) | 1 (6,2%) | |
| Заболевания пародонта, абс. (%) | Нет | 9 (64,3%) | 16 (100,0%) | 0,014 |
| | Есть | 5 (35,7%) | 0 | |
| ГБ, абс. (%) | Нет | 4 (28,6%) | 16 (100,0%) | <0,001 |
| | Есть | 10 (71,4%) | 0 | |
| СД 2, абс. (%) | Нет | 12 (85,7%) | 16 (100,0%) | 0,209 |
| | Есть | 2 (14,3%) | 0 | |
| Дислипидемия, абс. (%) | Нет | 3 (21,4%) | 6 (37,5%) | 0,440 |
| | Есть | 11 (78,6%) | 10 (62,5%) | |
| Прием антигипертензивных препаратов, абс. (%) | Без сопутствующей терапии | 3 (21,4%) | 16 (100,0%) | <0,001 |
| | На терапии | 10 (71,4%) | 0 | 0,001 |
| Возраст, Me [IQR] | – | 61,50 [57,00; 71,25] | 39,50 [30,00; 42,25] | <0,001 |
| ИМТ, кг/м ² , Me [IQR] | – | 27 [25; 30] | 22 [20; 27] | 0,016 |
| С-реактивный белок, Me [IQR] | – | 9,00 [6,90; 13,00] | 1,00 [0,15; 3,00] | <0,001 |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч, Me [IQR] | – | 26 [12; 30] | 8 [6; 9] | <0,001 |

Рис. 1. Значимые метаболиты пациентов с РА и контрольной группы.
 Fig. 1. Significant metabolites of patients with RA and the controls.

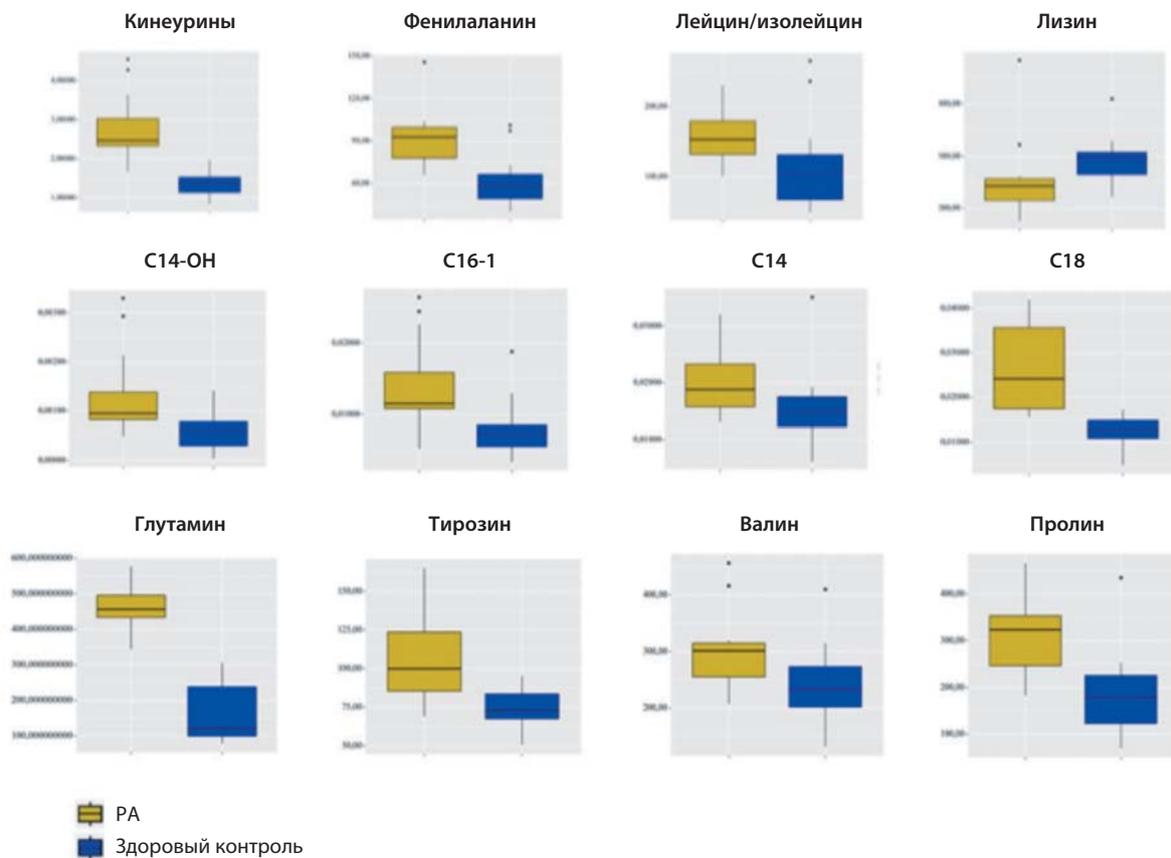


Рис. 2. Тепловая карта метаболитов в исследуемых группах.
 Fig. 2. Heatmap of metabolites for the studied groups.

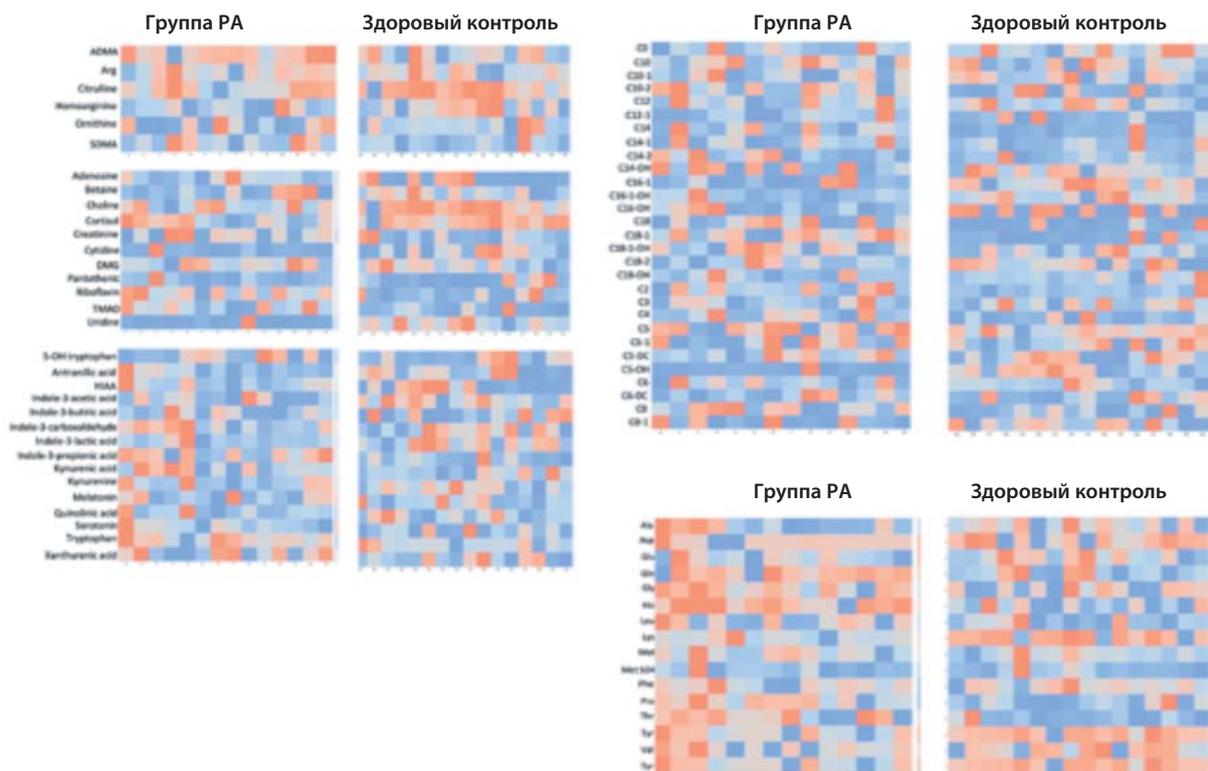


Таблица 2. Показатели статистически значимых метаболитов в зависимости от группы
Table 2. Levels of significant metabolites by groups

| Показатель, Ме [IQR] | Группа | | p |
|----------------------|----------------------------|-------------------------|--------|
| | РА | Контроль | |
| Аспарат | 0,00 [0,00; 19,99] | 173,82 [132,36; 194,71] | <0,001 |
| Глутамин | 456,60 [433,39; 495,91] | 121,39 [99,40; 238,08] | <0,001 |
| Кинеурины | 2,47 [2,33; 3,04] | 1,386 [1,14; 1,54] | <0,001 |
| Лейцин/изолейцин | 153,06 [131,72; 179,17] | 104,92 [66,87; 131,19] | 0,010 |
| Орнитин | 6277,67 [5560,01; 8000,45] | 56,81 [44,39; 79,14] | <0,001 |
| Фенилаланин | 92,96 [77,93; 99,68] | 58,53 [49,08; 66,33] | <0,001 |
| Пролин | 323,63 [247,00; 353,36] | 179,15 [122,99; 225,42] | <0,001 |
| Тирозин | 99,98 [85,51; 123,76] | 72,86 [67,51; 83,56] | <0,001 |
| Валин | 301,65 [255,09; 314,97] | 233,40 [201,60; 273,53] | 0,022 |
| C14 | 0,0188 [0,0158; 0,0233] | 0,0149 [0,0123; 0,0175] | 0,018 |
| C14-ОН | 0,0010 [0,0008; 0,0014] | 0,0006 [0,0003; 0,0008] | <0,001 |
| C16-1 | 0,0115 [0,0108; 0,0159] | 0,0074 [0,0055; 0,0085] | 0,001 |
| C18 | 0,0242 [0,0174; 0,0357] | 0,0127 [0,0108; 0,0148] | <0,001 |

зультатов двух групп было выявлено статистически значимое различие следующих метаболитов: лейцина/изолейцина ($p=0,010$), лизина ($p<0,001$), метаболитов триптофана – кинеурина ($p<0,001$), орнитина ($p<0,001$), фенилаланина ($p<0,001$), валина ($p=0,022$), длинноцепочечных ацилкарнитинов C14, C14-ОН, C16-1, C18 ($p<0,001$), глутамина ($p<0,001$), пролина ($p<0,001$), тирозина ($p<0,001$), аспартата ($p<0,001$); рис. 1, 2; табл. 2. Взаимосвязи между концентрациями метаболитов, активностью РА по DAS28, рентгенологической стадией, функциональными нарушениями, показателями липидного профиля, уровнем С-реактивного белка, сопутствующими заболеваниями (ГБ, СД 2, ИБС) и факторами риска РА были исследованы с помощью корреляционного анализа. Были обнаружены обратная корреляционная связь активности РА (индекса DAS28) с уровнем глутамина ($p=0,011$) и прямая корреляционная связь с уровнем лейцина/изолейцина ($p=0,03$) и пролина ($p=0,05$), а уровень орнитина обратно коррелировал с длительностью заболевания ($p=0,011$). При проведении регрессионного анализа не было выявлено корреляционной связи между статистически значимыми метаболитами и курением, поражением пародонта, ИБС, ГБ, ИМТ, лишь уровень орнитина был значимо снижен у пациентов с ожирением ($p=0,048$). Выявлена прямая корреляционная связь с заметной теснотой связи по шкале Чеддока между уровнем метаболита триптофана (кинеурина) и рентгенологической стадией заболевания ($p=0,012$), уровень кинеурина при остеопорозе был статистически значимо ниже ($p=0,036$). При оценке взаимосвязи АЦЦП и аминокислот были установлены обратная корреляционная связь с глутамином ($p=0,041$) и прямая корреляционная связь с пролином ($p=0,039$), обратная корреляция между РФ и фенилаланином ($p=0,0491$) и гистидином ($p=0,04$). Также мы обнаружили прямую корреляционную связь между уровнем холестерина и липопротеинов низкой плотности с уровнями лейцина/изолейцина ($p=0,035$), тиро-

зина ($p=0,030$), триптофана ($p=0,006$), валина ($p=0,034$). Кроме того, установлена обратная связь между длительностью заболевания и C18 ацилкарнитинном ($p<0,05$). Уровень C14 ацилкарнитина коррелировал с наличием СД 2 у пациентов основной группы ($p=0,045$). Установлена также обратная связь между активностью по DAS28 и C14-ОН ($p=0,05$).

Обсуждение

В пилотном исследовании впервые в России проведена оценка метаболомного профиля у пациентов с РА ранней стадии, не получавших базисную или генно-инженерную биологическую терапию. Выявлены статистически значимые метаболиты при сравнении с группой контроля. Примененная нами аналитическая процедура позволила провести одновременный качественный и количественный анализ 93 метаболитов в сыворотке крови человека. Показано, что уровни 15 из 93 метаболитов отличались в группе больных РА от контрольной группы. Уровни метаболитов могут зависеть в том числе от возраста человека. Сравнимые нами группы отличались по возрасту, однако даже после поправки на возраст выявленные различия метаболитов сохранялись между группами, что повышает достоверность их связи с определенной нозологией (в нашем случае с РА).

Выделенные метаболиты в первую очередь связаны с нарушениями гликолитического пути, метаболизма жирных кислот и аминокислот, а также других сопряженных метаболических путей, например, циклом трикарбоновых кислот, циклом мочевины.

Основным источником энергии является глюкоза, метаболизм которой не только обеспечивает энергию для физической активности, но также опосредует множество физиологических функций, образуя сложные сигнальные сети [15]. Уровень глюкозы зависит от аэробного и анаэробного гликолиза [16], при этом основным источником продуктивности организма является аэробный гликолиз. Цитратный цикл является цент-

ральным метаболическим путем для всех аэробных метаболических процессов [17]. У больных РА нами выявлен повышенный уровень метаболитов, участвующих в цитратном цикле: лейцина/изолейцина, валина, пролина, фенилаланина, глутамин.

В предыдущих исследованиях показано, что метаболизм пролина тесно связан с РА [18], а его деградация сопряжена с энергетическим потреблением при длительном течении РА [19]. Нарушение метаболизма пролина влияет на цикл лимонной кислоты, тем самым участвуя в энергообеспечении при патологических состояниях, и вызывает повреждение хрящей и костей [18]. Уровень пролина у наших пациентов с РА был повышен при сравнении с группой контроля и продемонстрировал прямую зависимость от уровня АЦЦП, а также коррелировал с активностью заболевания.

В другом исследовании показано, что высокие концентрации орнитина, пролина, аспартата были связаны с дисфункцией скелетных мышц [20]. Таким образом, повышенный уровень пролина у больных с ранней стадией РА отражает высокую воспалительную активность.

J. Li и соавт. показали также, что глутамат может быть новым предиктором ранней эрозии кости при РА [18]. Основным субстратом для глутамата является глутамин, повышение которого выявлено как у пациентов нашей основной группы, так и в исследовании R. Madsen и соавт. [13] у больных РА. Напротив, D. Mason обнаружил повышенный уровень глутамин у АЦЦП-негативных пациентов с РА [21], что подтверждается и нашими данными: высокий уровень глутамин обратно коррелировал с уровнем АЦЦП.

В развитии и прогрессировании РА участвуют различные липидные метаболиты, но наиболее обсуждаемыми являются холестерин и глицерин. В условиях по-

вышенного энергопотребления уровень жирных кислот повышается. Исследования показали, что уровень общего холестерина ниже у больных РА с активным воспалением [13, 17]. И чем дольше длится воспаление, тем больше жирных аминокислот задействованы в обеспечении энергии. Повышенные уровни холестерина и жирных кислот (средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности связаны с тяжестью заболевания [22]. Согласно нашим результатам, подтверждены ранее полученные данные: у пациентов в группе с РА уровни длинноцепочечных ацилкарнитинов были статистически выше, чем в контрольной группе.

Заключение

РА представляет собой сложный патогенетический процесс, что требует дальнейшего создания новых чувствительных методов клинической диагностики и эффективных программ лечения. Различия в метаболических путях РА и здоровых людей могут помочь понять фундаментальный механизм заболевания. В научной литературе продолжается накопление данных исследований по изучению метаболомного профиля у пациентов с ревматическими заболеваниями в разных популяциях, которые могут быть неоднородны. Для выделения определенных метаболитов как потенциальных биомаркеров ранней диагностики и выбора наиболее эффективной персонализированной терапии РА необходимы дальнейшие углубленные исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The work was done without sponsorship.

Литература / References

- Filipowicz-Sosnowska A. Drug-free remission: the goal of the future in management of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia* 2017;55(6):284-9.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365(23):2205-19.
- Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2020;110:102400.
- Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. 2021. Rheumatoid arthritis. Clinical recommendations. Approved by the Russian Ministry of Health. 2021 (in Russian).
- Martinez-Prat L, Nissen MJ, Lamacchia C et al. Comparison of Serological Biomarkers in Rheumatoid Arthritis and Their Combination to Improve Diagnostic Performance. *Front Immunol* 2018;9:1113. Published 2018 Jun 6.
- Riccardi A, Martinroche G, Contin-Bordes C et al. Erosive arthritis autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2022;52:151947.
- Wang Z, Long H, Chang C et al. Crosstalk between metabolism and epigenetic modifications in autoimmune diseases: a comprehensive overview. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(18):3353-69.
- Glocker MO, Guthke R, Kekow J, Thiesen HJ. Rheumatoid arthritis, a complex multifactorial disease: on the way toward individualized medicine. *Med Res Rev* 2006;26(1):63-87.
- Madsen R, Lundstedt T, Trygg J. Chemometrics in metabolomics – a review in human disease diagnosis. *Anal Chim Acta* 2010;659(1-2):23-33.
- Rinschen MM, Ivanisevic J, Giera M, Siuzdak G. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20(6):353-67.
- Leichtle AB, Nuoffer JM, Ceglarek U et al. Serum amino acid profiles and their alterations in colorectal cancer. *Metabolomics* 2012;8(4):643-53.
- Hisamatsu T, Okamoto S, Hashimoto M et al. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2012;7(1):e31131.
- Madsen RK, Lundstedt T, Gabrielsson J, et al. Diagnostic properties of metabolic perturbations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(1):R19.
- Semerano L, Roméo PH, Boissier MC. Metabolomics for rheumatic diseases: has the time come? *Ann Rheum Dis* 2015;74(7):1325-6.
- Yang XY, Zheng KD, Lin K et al. Energy Metabolism Disorder as a Contributing Factor of Rheumatoid Arthritis: A Comparative Proteomic and Metabolomic Study. *PLoS One* 2015;10(7):e0132695.
- Jones RG, Thompson CB. Revving the engine: signal transduction fuels T cell activation. *Immunity* 2007;27(2):173-8.
- Ouyang X, Dai Y, Wen JL, Wang LX. ¹H NMR-based metabolomic study of metabolic profiling for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(13):1411-20.
- Li J, Che N, Xu L et al. LC-MS-based serum metabolomics reveals a distinctive signature in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2018;37(6):1493-502.

19. Pandhare J, Donald SP, Cooper SK, Phang JM. Regulation and function of proline oxidase under nutrient stress. *J Cell Biochem* 2009;107(4):759-68.
20. Andonian BJ, Johannemann A, Hubal MJ et al. Altered skeletal muscle metabolic pathways, age, systemic inflammation, and low cardiorespiratory fitness associate with improvements in disease activity following high-intensity interval training in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2021;23(1):187. Published 2021 Jul 10.
21. Mason DJ. The role of glutamate transporters in bone cell signalling. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4(2):128-31.
22. Lauridsen MB, Bliddal H, Christensen R et al. 1H NMR spectroscopy-based interventional metabolic phenotyping: a cohort study of rheumatoid arthritis patients. *J Proteome Res* 2010;9(9):4545-53.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мусаева Лариса Магомедовна – аспирантка каф. госпитальной терапии №1, врач-терапевт Университетской клинической больницы №1 Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: musaeva-93@mail.ru

Меньшикова Ирина Вадимовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1, зав. ревматологическим отд-нием Университетской клинической больницы №1 Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Апполонова Светлана Александровна – канд. хим. наук, доц. каф. фармакологии, рук. Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Шестакова Ксения Михайловна – канд. фарм. наук, зав. лаб. биоинформатики и фармакологического моделирования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Поступила в редакцию: 14.05.2024

Поступила после рецензирования: 21.05.2024

Принята к публикации: 23.05.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa M. Musaeva – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: musaeva-93@mail.ru

Irina V. Menshikova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Svetlana A. Appolonova – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Ksenya M. Shestakova – Cand. Sci. (Pharm.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Received: 14.05.2024

Revised: 21.05.2024

Accepted: 23.05.2024



Клинический случай

Тактика врача первичного звена при выявлении очаговых образований в легочной ткани

Е.В. Усачева^{✉1}, А.В. Паленых¹, Н.А. Усачев², И.Ю. Ботвинко³¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;²БУЗОО «Городская поликлиника №4», Омск, Россия;³БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть №7», Омск, Россия[✉]ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Аннотация

С целью своевременного и качественного оказания медицинской помощи населению в рамках улучшения материальной базы медицинских организаций многие лечебно-профилактические учреждения в последние три года были оснащены современным рентгеновским оборудованием. Большое количество пациентов были подвергнуты исследованию – компьютерной томографии органов грудной полости, что позволило выявить у ряда лиц бессимптомно протекающие образования в легочной ткани. С учетом необходимости своевременной дифференциальной диагностики таких образований и в первую очередь с целью исключения злокачественных легочных новообразований встает вопрос о том, какой тактики необходимо придерживаться врачу первичного звена в случае первичного выявления у пациента очагового образования в легких. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий выявление легочного образования, требовавшего активной тактики ведения пациентки, представлены инструменты, использование которых придает врачу уверенности в своих действиях по ранней диагностике злокачественных новообразований легких.

Ключевые слова: очаговые образования, легочный фиброз, рак легкого, риск малигнизации, компьютерная томография, первичное звено.**Для цитирования:** Усачева Е.В., Паленых А.В., Усачев Н.А., Ботвинко И.Ю. Тактика врача первичного звена при выявлении очаговых образований в легочной ткани. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 83–88. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00423

Clinical case

The actions of the doctor in detecting a focal formation in the lung tissue

Elena V. Usacheva^{✉1}, Alina V. Palenykh¹, Nikita A. Usachev², Irina Yu. Botvinko³¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;²City Polyclinic No. 4, Omsk, Russia;³Clinical Medical and Sanitary Unit No. 7, Omsk, Russia[✉]ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Abstract

In order to provide timely and quality medical care to the population within the framework of improving the material base of medical organizations, many treatment and preventive care institutions have been equipped with modern X-ray equipment in the last three years. A large number of patients have been subjected to computed tomography of the chest organs, which has made it possible to detect asymptomatic pulmonary masses in a number of individuals. Taking into account the necessity of timely differential diagnostics of such masses and, first of all, in order to exclude malignant pulmonary neoplasms, the question arises what tactics should be followed by a primary care physician in case of detection of pulmonary neoplasms in a patient for the first time. The article presents a Clinical case demonstrating the detection of pulmonary neoplasm, which required active tactics of patient management, and presents tools, the use of which gives the doctor confidence in his actions for early diagnosis of malignant neoplasms.

Keywords: nodes, pulmonary fibrosis, lung cancer, risk of malignant neoplasms, computed tomography, outpatient care.**For citation:** Usacheva E.V., Palenykh A.V., Usachev N.A., Botvinko I.Yu. The actions of the doctor in detecting a focal formation in the lung tissue. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 83–88 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00423

Введение

До настоящего времени методом первичного выявления очагов в легочной ткани остается традиционное рентгенологическое исследование [1]. Одиночные очаги выявляются в 0,2–1,0% случаев от всех рентгенологических исследований легких, при этом ряд авторов считает, что по меньшей мере 95% узелков являются доброкачественными [2, 3]. По мнению других авторов, половина из всех впервые выявленных в легких одиночных очагов являются злокачественными [4].

На обзорных рентгенограммах или флюорограммах выявить одиночный очаг размером менее 1 см затруд-

нительно. Поэтому на сегодняшний день все большее значение в диагностике легочных образований приобретает компьютерная томография (КТ), позволяющая выявлять очаги в легочной ткани в 4 раза чаще за счет возможности визуализации более мелких образований [2]. Тем не менее КТ также не является абсолютным методом в диагностике злокачественных новообразований (ЗНО) в легких: при наличии высокой чувствительности КТ к выявлению очагов специфичность метода остается довольно низкой. Одной из причин низкой специфичности метода является то, что в настоящее время не существует достоверных КТ-при-

знаков злокачественности или доброкачественности процесса [4, 5]. Поэтому для врача первичного звена при выявлении у пациента очагов в легочной ткани важным является определение дальнейшей диагностической тактики в каждом конкретном случае: активное вмешательство или динамическое наблюдение.

Нами представлен клинический случай ведения пациента с впервые выявленным образованием в легочной ткани в амбулаторной практике.

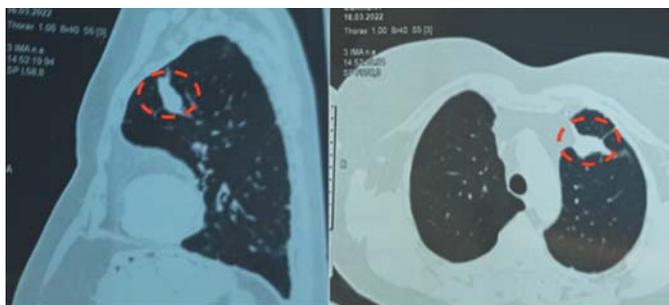
Клинический случай

Пациентка Я. 80 лет 19 марта 2023 г. поступила в пульмонологическое отделение многопрофильного стационара с жалобами на выраженную инспираторную одышку, слабость и утомляемость.

Из анамнеза известно, что в феврале 2022 г. перенесла коронавирусную инфекцию COVID-19 с развитием вирусной пневмонии и поражением легочной ткани в объеме 25%. В марте 2022 г. в исходе заболевания пациентке проведена контрольная КТ органов грудной полости, при которой был выявлен участок безвоздушной легочной ткани. Данный участок был описан врачом-рентгенологом как локализованная в

Рис. 1. КТ органов грудной полости от 16.03.2022: зона консолидации легочной паренхимы (56НУ) с одиночным кальцинатом.

Fig. 1. Chest CT, 16.03.2022: area of pulmonary parenchymal consolidation (56HU) with a single calcified focus.



переднем сегменте верхней доли левого легкого зона консолидации легочной паренхимы с одиночным кальцинатом (до 2 мм) неправильной формы. Более того, присутствовали признаки фиброателектаза (рис. 1).

Пациентка 16 марта 2022 г. была направлена на консультацию к врачу-онкологу, который выставил диагноз «поствоспалительный пневмофиброз в исходе пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19» и рекомендовал повторить КТ через 3 мес. В сентябре 2022 г. пациентка стала отмечать постепенно нарастающую одышку и быструю утомляемость при физических нагрузках, в связи с чем самостоятельно выполнила КТ органов грудной полости, по результатам которой были выявлены солидное образование переднего сегмента верхней доли левого легкого размерами 51×27×24 мм и признаки массивного экссудативного плеврита слева.

С результатами контрольного КТ органов грудной полости пациентка обратилась амбулаторно к врачу-пуль-

мологу. На приеме у врача-пульмонолога было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей, при котором подтверждено наличие большого количества жидкости в левой плевральной полости толщиной 120 мм. С учетом массивности плеврита, тахипноэ 32 в минуту и сатурации 90% пациентка была направлена на госпитализацию по неотложной помощи. В приемном покое стационара была проведена плевральная пункция с удалением 1,3 л красно-кирпичной жидкости. При исследовании плевральной жидкости атипичных клеток не обнаружено, пациентка выписана на амбулаторное лечение под наблюдение врача-терапевта с повторной консультацией врача-онколога. Начат диагностический поиск.

При видеотрахеобронхоскопии 13 декабря 2022 г. выявлена деформация левого нижнедолевого бронха с циркулярной рубцовой деформацией (до 2 мм), слизистая не изменена, биопсия не взята. В этот же день выполнено УЗИ плевральных полостей, выявлена осумкованная жидкость с множественными перегородками, проведена пункция с удалением 1,5 л красно-кирпичной жидкости, выполнено УЗИ шейных и подключичных лимфоузлов (структурных изменений не выявлено), УЗИ органов брюшной полости (диффузные изменения в печени и в поджелудочной железе). В декабре 2022 г. консилиумом врачей-онкологов выставлен диагноз: «ЗНО левого легкого, St3b, T4N2Mo, клиническая группа 4, левосторонний плеврит, хроническая дыхательная недостаточность. Ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск 4 (очень высокий), хроническая сердечная недостаточность 2А, функциональный класс II. Сахарный диабет второго типа. Анемия легкой степени тяжести».

За последующие 3 мес диспансерного наблюдения у врача-терапевта участкового было проведено 2 плевральных пункции с удалением 1200 и 1500 мл красно-кирпичной жидкости, атипичных клеток в исследуемом материале обнаружено не было. С 10 марта 2023 г. пациентка отметила ухудшение самочувствия в виде прогрессирования клинической симптоматики, 16 марта 2023 г. была госпитализирована.

В анализе плевральной жидкости от 19 марта 2023 г. впервые были выявлены атипичные клетки, что подтвердило наличие ЗНО легкого: плевральная жидкость мутная, цвет коричнево-красный, проба Ривальта положительная, лейкоциты 10–12 в поле зрения, эритроциты в большом количестве в поле зрения, эозинофилы 2%, нейтрофилы 86%, лимфоциты 12%, кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены, АК – выявлены клетки недифференцированной аденокарциномы.

С учетом стадии патологического процесса пациентке было рекомендовано симптоматическое лечение в территориальной медицинской организации. На фоне прогрессирования опухолевого процесса 2 октября 2023 г. пациентка умерла.

Обсуждение

История вопроса о возникновении очаговых образований легочной ткани волновала врачей-исследователей еще в XIX в., именно тогда, в 1894 г., была опубликована статья S. Gemmell и R. Buchanan «Случай сифилитического изъязвления трахеи и бронхов с уплотнением фиброзной ткани и казеозными (туберкулезными) узелками. Образования в базальных отделах легких, увеличение лимфатических желез и гуммы в печени» [6]. Шли годы, развивалась медицина, и уже ко второй половине XX в. было отмечено резкое возрастание числа исследований, касающихся образований в легочной паренхиме [7, 8]. В последние годы в связи с применением новых методов диагностики количество научных публикаций, посвященных вопросам впервые выявленных легочных образований, существенно увеличилось [9–16].

Алгоритм ведения пациентов с наличием очаговых образований в легочной ткани впервые был предложен обществом Флейшнера [17] в 2004 г. (Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society). В 2005 и 2013 гг. алгоритм был дополнен информацией в отношении солидных и субсолидных узлов соответственно, а в 2017 г. в связи с накоплением новых научных данных – полностью обновлен.

Изучением вопроса очаговых образований в легочной ткани занимается и Британское торакальное общество (British Thoracic Society), которое в 2015 г. предложило собственные рекомендации по ведению пациентов с образованиями в легких [18]. В России в настоящее время реализуется пилотный проект по проведению скрининга на выявление образований с помощью низкодозовой КТ органов грудной полости [19]. Данное исследование является методом скрининга рака легкого, проводится среди здоровых лиц с небольшим риском развития онкологического процесса в легких с целью выявления и своевременного лечения ранних бессимптомных форм заболевания.

Независимо от авторства цель всех рекомендаций одна – предотвращение инвазивных процедур у пациентов с доброкачественными узлами и быстрое оперативное лечение злокачественных узлов. Таким образом, на основании анализа литературных данных и рекомендаций научных обществ следует учитывать, что вероятность того, что впервые выявленное у пациента образование в легочной ткани окажется злокачественным, зависит от шести параметров образования: размера, типа, скорости роста, характера края, локализации и риска малигнизации (озлокачествления). Рассмотрим данные параметры.

Размер образования. Известно, что риск озлокачествления повышается в соответствии со следующей тенденцией: при размере образования менее 5 мм риск незначительный (менее 1%), от 5 до 9 мм – риск повышается до 6%, от 8 до 20 мм – риск озлокачествления существенно увеличивается и составляет 18%. Если размер образования 20 мм и более, то вероятность озлока-

чествления составляет уже 50% [20]. Важно отметить, что при размерах образования 30 мм и более всеми профессиональными врачебными сообществами рекомендуется выбирать инвазивную стратегию ведения пациента и резецировать образование, так как вероятность озлокачествления превосходит все риски, связанные с выполнением операции.

Тип образования в зависимости от плотности. Плотность образования в легочной ткани, определяемая при КТ, позволяет разделить все очаги на три группы: очаги по типу матового стекла, субсолидные очаги и очаги солидного типа. Очаги по типу матового стекла отличаются низкой плотностью, на их фоне видны стенки бронхов, контуры сосудов и элементы измененного легочного интерстиция. Очаги субсолидного типа характеризуются наличием более плотного участка в центре и зоны низкой плотности по типу матового стекла на периферии. Известно, что частично солидные узлы малигнизируются в 63%, узлы по типу матового стекла – в 18%, а солидные узлы – в 7% случаев [20].

Рост образования. Показателем роста является увеличение линейного размера образования более чем на 1,5 мм либо увеличение объема образования более чем на 2 мм³ (или более чем на 25% от первоначального размера). Анализ роста образования может быть проведен по любым изображениям – флюорограммам, рентгенограммам, компьютерным томограммам. Как правило, стабильный по размеру в течение 2 лет или более узел считают доброкачественным. Для количественной оценки темпов роста опухоли была предложена условная единица – время удвоения объема (ВУО). В случае удвоения объема образования в течение более 600 дней риск злокачественности оценивается в 0,8%, если удвоение объема произошло в течение 400–600 дней – 4%, менее 400 дней – риск злокачественности увеличивается до 9,9%. Было показано, что доброкачественными являются образования, имеющие ВУО более 465 сут, в то время как ВУО злокачественных узлов в большинстве случаев составляет от 20 до 400 дней [20–22].

Характер края образования. Риск злокачественности относительно невысок у образований с ровными краями (20%) и повышается при неровных краях: бугристые – 60%, спикурообразные – 90–95% [23].

Локализация образования. В исследовании A. McWilliams из 102 злокачественных узлов почти две трети располагались в верхних долях, из 77 узлов с перифиссуральным расположением, установленным при КТ, ни один не являлся злокачественным [24]. Таким образом, локализация в верхних долях легких свидетельствует о более высоком риске того, что образование является злокачественным.

Риск малигнизации образования. Известны факторы риска, которые повышают вероятность малигнизации легочных образований: курение в анамнезе ≥ 20 пачка/лет, профессиональные вредности (асбестоз, бериллиоз, силикоз, работа с ураном или радоном), наличие хронической легочной патологии (эмфизема, легочный фиброз, хроническое интерстициальное забо-

| Свойства образований в легочной ткани у пациентки Я. в динамике <i>Dynamic changes in properties of pulmonary masses in patient Ya.</i> | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------|
| Свойство образования | Март 2022 г. | Ноябрь 2022 г. |
| Размер | Не описано | 51×27×24 мм |
| Тип | Не описано | Солидное образование |
| Края | Не описано | Не описано |
| Локализация | Верхняя доля | Верхняя доля |
| Рост = время удвоения | – | Не рассчитано |
| Риск малигнизации (рассчитан нами ретроспективно) | 48,5% | 79,64% |

ление легких), любое онкозаболевание в анамнезе самого пациента или рак легкого в семейном анамнезе, пожилой возраст, маргинальное существование пациента [25]. Для объективизации риска малигнизации легочных узлов предложен ряд калькуляторов, в том числе модель Brock (PanCan), которая представляет собой многомерную модель, оценивающую вероятность того, что описанный на КТ легочный узел будет диагностирован как рак в течение 2–4-летнего периода наблюдения [25].

Приведенный нами клинический случай, когда от момента выявления образования в легочной ткани до момента установления диагноза «рак легкого» прошло 12 мес, формирует вопрос о том, мог ли диагноз ЗНО быть установлен на более ранней стадии, чем St3b, T4N2Mo, параканкрозный экссудативный плеврит, клиническая группа 4. Для ответа на данный вопрос мы сравнили свойства образования, выявленного у пациентки, по данным КТ в марте 2022 г. и в ноябре 2022 г. (см. таблицу).

При анализе данных установлено следующее:

1. Размер образования при первом обследовании описан не был, при повторном исследовании размер составил 51×27×24 мм. Известно, что узлы размером более 30 мм рекомендуют сразу резецировать, так как риск злокачественности превосходит все риски, связанные с выполнением операции.

2. Тип образования у пациентки был описан только при повторном исследовании как солидное образование (риск малигнизации около 7%).

3. Рост образования в исследовании от ноября 2022 г. описан как «увеличение образования», приведен размер образования при первом и втором исследованиях, однако не акцентировано внимание лечащего врача на том, что увеличение значимое: увеличение линейного размера на 1,5 мм и более, объема образования на 2 мм³ и более (25% и более от общего объема); не было рассчитано ВУО.

4. Ретроспективно нами проведен расчет ВУО. Для расчета был использован онлайн-калькулятор (<https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/pulmonary-nodules/pn-risk-calculator/>). ВУО составило 141,43 дня, при этом известно, что ВУО менее 400 дней свидетельствует о риске малигнизации, равном 9%.

5. Локализация образования в легочной ткани у пациентки Я. соответствовала самому высокому риску злокачественности – верхняя доля. Известно, что в 60–70% случаев ЗНО легких локализуются в верхней доле,

Рис. 2. Результаты ретроспективного расчета риска малигнизации с помощью калькулятора модели Brock у пациентки Я. в марте и в ноябре 2022 г.

Fig. 2. Results of retrospective malignancy risk calculation in patient Ya. obtained in March and November 2022 using the Brock model.



в 25–30% – в нижней доле, в 2–5% – в средней доле легкого [20].

6. Риск малигнизации у пациентки Я. нами был рассчитан с помощью онлайн-калькулятора по модели Brock (Brock University Calculator, <https://www.britthoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/pulmonary-nodules/pn-risk-calculator/>, рис. 2).

Онлайн-калькулятор предлагает автоматически формируемое заключение, которое в данном клиническом случае регламентирует применение инвазивной тактики ведения пациентки. Таким образом, по состоянию на март 2022 г. впервые выявленное у пациентки Я. объемное образование в верхней доле левого легкого с высоким риском вероятности было злокачественным, что требовало выбрать активную стратегию: направление на позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), совмещенную с КТ, – ПЭТ/КТ, которая на сегодняшний день является современным неинвазивным методом диагностики рака легкого, специфичность и точность которого в разы превышает классическую рентгеновскую КТ. Этот метод диагностики позволяет более четко определить первичную опухоль, отличить опухолевую ткань от участков ателектаза и фиброзных изменений, расположенных рядом. Доказана высокая эффективность в оценке состояния лимфоузлов, а также в обнаружении отдаленных метастазов [26].

Отвечая на поставленный нами вопрос о том, мог ли диагноз ЗНО легкого быть установлен на более ранней стадии, чем St3b, T4N2Mo, клиническая группа 4, считаем – да. Однако в данной ситуации, с учетом возраста пациентки, ее коморбидного фона и распространенности опу-

холевого процесса на момент обращения за медицинской помощью, проведение оперативного вмешательства, к сожалению, уже не представлялось возможным.

Заключение

Для улучшения качества медицинской помощи пациентам с впервые выявленными по данным КТ органов грудной полости образованиями в легочной ткани необходимо:

1) врачу-рентгенологу в протоколе КТ органов грудной полости описывать пять свойств образования: размер, тип, рост, характер края, локализация образования;

2) лечащему врачу при динамическом наблюдении за образованием рассчитывать ВУО с записью в первичной медицинской документации;

3) врачу-онкологу и врачу-терапевту участковому при впервые выявленном образовании в легочной

ткани при первичном осмотре и далее в динамике ежегодно рассчитывать риск малигнизации, в том числе используя доступные онлайн-калькуляторы, при риске малигнизации более 10% в срочном порядке направлять пациентов на ПЭТ/КТ и/или выбрать инвазивную тактику – проведение биопсии/удаления образования.

Таким образом, использование современных простых объективизирующих методик позволяет выявлять онкологические заболевания на ранних стадиях и, стратифицируя пациентов в зависимости от риска, выбирать активную стратегию диагностики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Информация о спонсорстве. Спонсор отсутствует.

Sponsorship information. There is no sponsor.

Литература / References

1. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н. и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. *Современная онкология*. 2022;24(3):269-304.
2. Тюрин И.Е. Дифференциальная диагностика одиночных очагов в легких. *Полклинника*. 2014;(3-1):28-32. Tyurin I.E. Differential diagnosis of single lesions in the lungs. *Clinic*. 2014;(3-1):28-32. (in Russian).
3. Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the Patient With a Pulmonary Nodule: A Review. *Journal of the American Medical Association Health Forum* 2022;327(3):264-73.
4. Силантьева Н.К., Петросян А.П., Агабабян Т.А. и др. Динамическая и перфузионная компьютерная томография при одиночных очагах в легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017;6(6):55-61. Silant'yeva N.K., Petrosyan A.P., Agababyan T.A. et al. Dynamic and perfusion computed tomography for single lesions in the lungs. *Oncology. Journal named after P.A. Herzen*. 2017;6(6):55-61 (in Russian).
5. Wu Z, Wang F, Cao W et al. Lung cancer risk prediction models based on pulmonary nodules: A systematic review. *Thoracic Cancer* 2022;13(5):664-77.
6. Zaevloshin MN. Syphilis of trachea and bronchi with stenosis of the trachea. *Vestnik dermatologii i venerologii* 1961;35:75-7.
7. Holin SM. Pulmonary nodules found in Cleveland survey. *Journal of Community Medicine and Public Health Reports* 1956;71(9):907-8.
8. Burrows FG. Pulmonary nodules in rheumatoid disease: a report of two cases. *British Journal of Radiology* 1967;40(472):256-61.
9. Cai J, Xu D, Liu S et al. The Added Value of Computer-aided Detection of Small Pulmonary Nodules and Missed Lung Cancers. *Journal of Thoracic Imaging*. 2018;33(6):390-5.
10. Alpert JB, Ko JP. Management of Incidental Lung Nodules: Current Strategy and Rationale. *Radiologic Clinics of North America*. 2018;56(3):339-51.
11. Schmid-Bindert G, Vogel-Claussen J, Gütz S et al. Incidental Pulmonary Nodules – What Do We Know in 2022. *Respiration* 2022;101(11):1024-34.
12. Farjah F, Monsell SE, Smith-Bindman R et al. Fleischner Society Guideline Recommendations for Incidentally Detected Pulmonary Nodules and the Probability of Lung Cancer. *Journal of the American College of Radiology* 2022;19(11):1226-35.
13. Patel P, Abbas H, Alghanim F et al. Incidental Pulmonary Nodules and Lung Cancer Screening. *American Thoracic Society scholar* 2023;4(2):243-5.
14. Horst C, Patel S, Nair A. Reporting and management of incidental lung findings on computed tomography: beyond lung nodules. *British Journal of Radiology*. 2023;96(1142):20220207.
15. Borg M, Kristensen K, Alstrup G et al. Consequences of Losing Incidental Pulmonary Nodules to Follow-Up: Unmonitored Nodules Progressing to Stage IV Lung Cancer. *Respiration* 2024;103(2):53-9.
16. Bagga B, Fansiwala K, Thomas S et al. Outcomes of Incidental Lung Nodules With Structured Recommendations and Electronic Tracking. *Journal of the American College of Radiology* 2022;19(3):407-14.
17. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237(2):395-400.
18. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70(12):1188.
19. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Владзимирский А.В. и др. Результаты первого года скрининга рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии в Москве. *Вопросы онкологии*. 2019;(2). Morozov S.P., Gombolevsky V.A., Vladzimirsky A.V. et al. Results of the first year of lung cancer screening using low-dose computed tomography in Moscow. *Oncology issues*. 2019;(2) (in Russian).
20. Mehta HJ, Ravenel JG, Shaftman SR et al. The utility of nodule volume in the context of malignancy prediction for small pulmonary nodules. *Chest* 2014;145(3):464-72.
21. Mendoza DP, Petranovic M, Som A et al. LUNG-RADS category 3 and 4 nodules on lung cancer screening in clinical practice. *American Journal of Roentgenology* 2022;219(1):55-65.
22. Li K, Yip R, Avila R et al. Size and Growth Assessment of Pulmonary Nodules: Consequences of the Rounding. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(4):657-62.
23. Панина А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Туркинбаев Е.К. и др. Характеристика узловых образований LUNG-RADS 4A и 4B категорий, обнаруженных при скрининге рака легкого с применением низкодозной компьютерной томографии. *Онкология и радиология Казахстана*. 2022;64(2):19-23. Panina A.S., Zholdybai Zh.Zh., Turkinbaev E.K. et al. Characteristics of nodular formations of LUNG-RADS categories 4A and 4B detected during lung cancer screening using low-dose computed tomography. *Oncology and radiology of Kazakhstan*. 2022;64(2):19-23 (in Russian).
24. Порханов В.А., Шульженко Л.В., Поляков И.С. и др. Диагностика солитарных очаговых образований легких и стратегия диспансерного наблюдения за пациентами. *Казанский медицинский журнал*. 2016;(5). Porkhanov V.A., Shulzhenko L.V., Polyakov I.S. et al. Diagnosis of solitary focal formations of the lungs and strategy for follow-up of patients. *Kazan Medical Journal*. 2016;(5) (in Russian).
25. Chung K, Mets OM, Gerke PK et al. Brock malignancy risk calculator for pulmonary nodules: validation outside a lung cancer screening population. *Thorax* 2018;73(9):857-63.
26. Hochegger B, Alves GR, Irion KL et al. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. *Jornal brasileiro de pneumologia*. 2015;41(3):264-74.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Усачева Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: elenav.usacheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6134-1533

Паленых Алина Витальевна – студентка 4-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: palenyh@gmail.com; ORCID: 0009-0009-3077-4895

Усачев Никита Андреевич – врач-терапевт БУЗОО ГП №4. E-mail: usakrule@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6051-1089

Ботвинко Ирина Юрьевна – врач функциональной диагностики БУЗОО КМСЧ №7. E-mail: irinabotvinko@mail.ru

Поступила в редакцию: 04.03.2024

Поступила после рецензирования: 18.03.2024

Принята к публикации: 21.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Usacheva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Omsk State Medical University. E-mail: elenav.usacheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6134-1533

Alina V. Palenykh – student, Omsk State Medical University. E-mail: palenyh@gmail.com; ORCID: 0009-0009-3077-4895

Nikita A. Usachev – therapist, City Polyclinic No. 4. E-mail: usakrule@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6051-1089

Irina Yu. Botvinko – doctor of functional diagnostics, Clinical Medical and Sanitary Unit No. 7. E-mail: irinabotvinko@mail.ru

Received: 04.03.2024

Revised: 18.03.2024

Accepted: 21.03.2024



Лекция

Изучение распространенности и клинических проявлений коревой инфекции на современном этапе

Д.С. Каскаева✉, Е.А. Теппер, М.М. Петрова

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
✉dashakas.ru@mail.ru

Аннотация

В настоящее время проблема кори имеет огромную значимость, так как все чаще встречаются случаи этого заболевания и в современном мире. Основной причиной повышения заболеваемости считают недостаточный охват населения иммунизацией, рост числа отказов от прививок против кори. Также важно отметить тот факт, что на современном этапе отмечается достаточно высокая частота нетипичного течения заболевания, а точнее появление тенденции к слиянию сыпи, наличию зуда, отсутствию периода пигментации и патогномоничного симптома – пятен Бельского–Филатова–Коплика, проявлению гепатомегалии, повышению активности печеночных трансаминаз и развитию диарейного синдрома. Нельзя не обратить внимания на то, что корь может привести к серьезным осложнениям, например: пневмонии, энцефалиту, менингиту, гепатитам и др. Корь даже может привести к летальному исходу, поэтому необходимо понимать важность профилактики, своевременного лечения и диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: коревая инфекция, эпидемиология, вакцинация, осложнения, заболевание.

Для цитирования: Каскаева Д.С., Теппер Е.А., Петрова М.М. Изучение распространенности и клинических проявлений коревой инфекции на современном этапе. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 89–94. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00424

Lecture

Study of the prevalence and clinical manifestations of measles at present

Daria S. Kaskaeva✉, Elena A. Tepper, Marina M. Petrova

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia
✉dashakas.ru@mail.ru

Abstract

Today, the issue of measles is of great importance, since cases of this disease are currently increasingly common. Insufficient immunization coverage and the increase in the rate of measles vaccine refusal are considered to be the main cause of the incidence increase. Furthermore, it is important to note that an almost high rate of the atypical course of measles, specifically the emergence of the trend towards fusion of the rash, itching, no pigmentation period, no pathognomonic symptom (Belsky–Filatov–Koplik spots), the emergence of hepatomegaly, increased liver transaminases, and the development of diarrhea, is reported at the current stage. It is impossible to ignore the fact that measles can lead to severe complications, such as pneumonia, encephalitis, meningitis, hepatitis, etc. Measles can also be fatal, therefore, it is necessary to understand the importance of prevention, timely treatment and diagnosis of this disease.

Keywords: measles, epidemiology, vaccination, complications, disease.

For citation: Kaskaeva D.S., Tepper E.A., Petrova M.M. Study of the prevalence and clinical manifestations of measles at present. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 89–94 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00424

Актуальность

Корь па протяжении всей истории существования человеческого общества являлась неотъемлемым его спутником. Она была распространена повсеместно, на всех территориях, во всех климатических поясах земного шара. Эпидемический процесс кори отличался высоким уровнем заболеваемости и смертности. Высокий процент осложнений и смертельных исходов заболевания наносил серьезный материальный ущерб. Как отмечал Л.В. Громашевский (1947 г.), «корь практически является болезнью уникального распространения, избежать ее удастся лишь тем лицам, которые своей жизненной обстановкой поставлены вне условий встречи с источником инфекции в течение всей своей жизни».

Благодаря специфической профилактике снизились заболеваемость корью, летальность и смертность, произошли изменения в возрастном распределении заболеваемости. Необходимость изучения проблемы заболеваемости корью в настоящее время продиктована высокой распространенностью инфекции среди групп населения разного возраста и наличием осложнений (пневмония, энцефалит, менингит, слепота). Несвоевременные диагностика и назначение адекватного лечения кори могут приводить пациентов к летальному исходу. Даже в развитых странах, где вирус, казалось бы, был контролируемым, вспышки кори все еще возникают из-за недостаточной просвещенности населения о важности вакцинации. При этом специфического

этиотропного лечения этого заболевания на современном этапе развития медицины не существует.

Специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считают, что заболеваемость корью в Европе достигла исторического максимума за последние 10 лет. Ситуация по заболеваемости корью в мире, в том числе в странах Европы, уже третий год остается неблагоприятной [1].

Распространенность кори на территории Российской Федерации

По данным ВОЗ, неблагоприятная ситуация по распространности кори сохраняется не только в РФ, но и во многих развитых странах мира. Согласно предварительным глобальным данным, в первые 3 мес 2019 г. число зарегистрированных случаев заболевания увеличилось на 300% по сравнению с аналогичным периодом 2018 г. Отмечается ряд стран, в которых в настоящее время регистрируются вспышки кори. Такими странами являются Конго, Эфиопия, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Мадагаскар, Мьянма, Филиппины, Судан, Таиланд и Украина [2].

Статистика по распространенности кори в России свидетельствует о том, что ежегодно в стране заболевают значительное число людей. В 2022 г. было зафиксировано 102 случая заболевших корью, а за три квартала 2023 г. их было более 7 тыс. Несмотря на прогресс в медицине и наличие вакцин, число заболевших корью остается высоким.

Согласно данным с официального сайта Роспотребнадзора, повсеместно до внедрения обязательной вакцинации заболеваемость корью среди детского населения в 1968 г. была практически 100%. Эпидемии кори были циклическими, возникали примерно раз в 3–4 года с резкими подъемами заболеваемости, между эпидемическими периодами была низкая заболеваемость. С внедрением вакцинации против кори и ростом ее охвата уровень заболеваемости стал снижаться и количество эпидемий стало значительно ниже. Со временем был достигнут высокий уровень популяционного иммунитета, что привело к элиминации кори во многих странах, в том числе и на территории РФ.

Настоящий период характеризуется низким уровнем вакцинации, неправильным восприятием информации о прививках, а также недостаточным медицинским контролем в некоторых регионах.

Возможные последствия кори могут быть серьезными. Это развитие осложнений, таких как пневмония, отит, конъюнктивит, энцефалит и даже смерть [3].

По данным Роспотребнадзора, возрастная структура заболевших в РФ в 2018 г. представлена детьми до 14 лет и подростками, доля которых в общей заболеваемости соответственно составляет 52,4 и 3,4% (дети до 17 лет – 55,7%), и взрослыми с удельным весом 44,3%. Пораженность корью детей в детских садах составляет 1,4%, в школах – 8%, ПТУ и колледжах – 11,7% [3].

Исследования показывают, что дети до 14 лет являются наиболее уязвимой группой, поскольку их им-

мунная система еще не полностью сформирована. После перенесенной коревой инфекции увеличивается риск развития других заболеваний.

В борьбе с распространением кори в России имеется несколько основных направлений, прежде всего регулярное проведение вакцинопрофилактики, особенно среди детей. Вакцины, зарекомендовавшие себя в качестве эффективной защиты от кори, общедоступны в государственных поликлиниках и медицинских учреждениях по всей стране. А также важно активно проводить информационную кампанию, которая направлена на повышение осведомленности населения о важности вакцинации и доверия к прививкам.

Также необходимо улучшить медицинское обслуживание и контроль за распространением кори в каждом регионе России. Тщательное наблюдение за профилактикой и прививками, а также быстрое выявление и изоляция больных помогут снизить вероятность возникновения эпидемий и ограничить распространение вируса кори.

В целом борьба с распространением кори в России требует совместных усилий властей и населения. Всеобщая осведомленность о важности вакцинации, строгое соблюдение мер по предотвращению инфекции и медицинское обслуживание – это ключевые составляющие успешной борьбы с этим инфекционным заболеванием. Только тогда мы сможем повысить жизненный потенциал населения России.

Исследования многочисленных авторов показали, что в 2019 г. наблюдались вспышки инфекции в Москве, Санкт-Петербурге, Владимирской области, Дагестане, Екатеринбурге, Новосибирске. Установлено, что около 88% заболевших не имели прививки от заболевания, 11% были привиты 1 раз. Причиной распространения инфекции продолжает быть массовый отказ от вакцинации, в том числе среди этнических меньшинств. Исследователи отмечают, что если до вакцинального периода особенности эпидемического процесса были обусловлены преимущественно действием биологического фактора – возбудителя инфекции, то в настоящее время возросло влияние социального фактора на эпидемический процесс кори. Увеличилась значимость лиц декретированных профессий в поддержании эпидемического процесса распространения кори. Заболеваемость среди трудовых мигрантов строительных рынков, например, осложнила эпидемиологическую ситуацию в Москве и Московской области; заболеваемость медицинских работников способствовала внутрибольничному заражению и увеличению очагов инфекции. Зарегистрированы заносы инфекции при внутренней миграции маргинальных групп [4].

В 2019 г. с 1 апреля по 1 октября проводились мероприятия по подчищающей иммунизации, т.е. массовая прививочная кампания против кори среди населения из групп риска, трудовых мигрантов и вахтовых рабочих. На конец июня план по дополнительной вакцинации против кори исполнен более чем на 70%. Плановые профилактические мероприятия в соответствии с на-

циональным календарем профилактических прививок должны проходить в полном объеме, а также и среди труднодоступных групп населения, к которым можно отнести географически разобщенные группы, культурные и этнические меньшинства. Индикаторные возрастные группы для проведения серологического мониторинга дополнены группами лиц 25–29 и 30–35 лет с прививочным анамнезом и старше 40 лет без прививочного анамнеза [4].

По данным ученых Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, глобальное распространение кори, начавшееся в 2017–2018 гг., продолжилось в 2019 г., и это было достаточно серьезным препятствием на пути к элиминации этой инфекции. По данным ВОЗ, число зарегистрированных случаев кори увеличилось на 556% в 2019 г. по сравнению с историческим минимумом в 2016 г. По оценкам специалистов, глобальная смертность от кори увеличилась почти на 50% с 2016 г.

В среднем в 2020 г. (как и в предыдущие годы) в Европейском регионе болели корью преимущественно непривитые или лица с неизвестным прививочным анамнезом, доля которых в среднем составила 85%, порядка 15% из них получили по крайней мере одну прививку.

Из числа непривитых половина заболевших корью лиц не подлежали вакцинации, так как еще не достигли возраста 12–15 мес. Доля заболевших детей была наибольшей и составила $\geq 50\%$ [4].

В 2021 г. за 3 мес в РФ число заболевших корью составило 120, при этом среди них преобладали дети до 18 лет (84,2%).

По результатам данной работы можно заключить, что регистрируемый спад заболеваемости корью в 2020 г. не является показательным и с большой долей вероятности не отражает истинных характеристик эпидемического процесса кори. Снижение распространенности кори является следствием эффективности ограничительных и карантинных мероприятий в отношении всех воздушнокапельных инфекций [5].

Во время пандемии COVID-19 заболеваемость корью могла значительно снизиться. Это связано с принятыми во многих странах мерами по ограничению передвижения, введением карантина, закрытием школ и детских садов, а также повышенным вниманием к гигиене и общественному здоровью.

Однако изолированность и ограниченные возможности доступа к службам здравоохранения для рутинной вакцинации могли увеличить риск возникновения кори при недостаточной иммунизации населения. В некоторых странах, где до пандемии было низкое вакцинационное покрытие от кори, возможно возникновение новых вспышек этой болезни.

Информации о распространенности кори во время пандемии не так много, так как данные еще не обработаны и не опубликованы. Однако некоторые поверхностные исследования и отчеты из разных стран указывают на увеличение числа случаев кори в некоторых регионах после улучшения обстановки с COVID-19 [5].

Кроме того, несмотря на доступность данных о показателях заболеваемости корью в отчетах санитарно-эпидемиологического надзора, необходимо помнить, что на фоне пандемии COVID-19 существовали риски по гиподиагностике кори и других инфекционных заболеваний, связанные с перегруженностью системы здравоохранения.

Следует отметить, что эти данные отражают только официально зарегистрированные случаи заболевания корью. Фактическое число заболевших может быть гораздо выше, учитывая сложности в диагностике и недостаточную осведомленность населения о симптомах и последствиях этого заболевания.

Анализ заболеваемости корью в России и особенностей эпидемиологического процесса этой инфекции позволяет сделать следующие выводы, касающиеся путей элиминации кори в нашей стране на современном этапе:

1. Успехи вакцинопрофилактики кори, которая проводится в нашей стране более 50 лет, предопределили возможность участия РФ в выполнении стратегического плана ВОЗ по глобальной ликвидации кори и краснухи (2016–2020 гг.) и Национальной программы элиминации кори (2016–2020 гг.).

2. Вакцинация – единственный действенный способ защиты от кори. Эксперты ВОЗ считают, что все вакцины против кори, существующие на мировом рынке на основе всех известных вакцинных штаммов, безопасны, эффективны и могут использоваться на основе взаимозаменяемости в программах иммунизации населения против кори. Современные отечественные живые вакцины против кори, как моновалентная, так и паротитно-корева, соответствуют международным требованиям к качеству и высокоэффективны.

3. Основная причина эпидемического неблагополучия в отношении кори в нашей стране – снижение охвата плановой иммунизацией против кори, рост числа отказов от вакцинации.

4. Для достижения и поддержания высокого популяционного иммунитета как при низкой заболеваемости корью, так и при отсутствии случаев заболевания необходимо обеспечить 95–98% и более охват населения двумя дозами коревой вакцины; регулярно проводить подчищающую вакцинацию в регламентированных группах и субъектах РФ и другие дополнительные кампании по иммунизации восприимчивых групп населения.

5. Следует обеспечить высококачественный эпидемиологический надзор за корью и молекулярно-генетическое типирование изолятов для идентификации эндемичных вирусов, что является необходимым при верификации статуса элиминации [4].

Клиническая картина

ВОЗ характеризует корь как крайне заразное заболевание, вызываемое вирусом из семейства парамиксовирусов [6].

Возбудителем данного заболевания является вирус кори (*Measles morbillivirus*). Вирус кори передается воз-

душно-капельным путем – через выделение зараженным человеком вируса во время кашля или чиханья от человека к человеку. Для клиники кори характерными являются такие симптомы, как значительное повышение температуры тела, катаральная триада Стивенса (конъюнктивит, ринит, ларингит), воспаление слизистых оболочек полости рта, появление пятен Бельского–Филатова–Коплика, общая интоксикация организма, проявление сыпи на коже. Сыпь при кори носит название «корева энантема», проявляется достаточно крупными ярко-красными пятнами на коже, держится на коже на протяжении 1–1,5 нед и носит пятнисто-папулезный характер. Появляется сыпь на мягком и твердом небе, распространяясь на всю кожу лица, а затем переходит на туловище. Особую опасность данный вирус представляет для взрослого населения, которое переносит заболевание корью тяжелее, чем дети. Зараженный корью человек перестает быть заразным для окружающих его людей с пятого дня проявления характерных для заболевания пятнисто-папулезных высыпаний. Течение кори у взрослых происходит типично в четыре периода:

- 1) инкубационный период (в разных источниках указаны разные периоды: либо 7–21 день, либо 8–17 дней);
- 2) катаральный период, который характеризуется появлением непосредственных симптомов инфекции (кашель, повышенная температура, насморк);
- 3) пигментационный период, который характеризуется обильной пигментацией с поэтапными эритематозными высыпаниями на теле зараженного с дальнейшей пигментацией и шелушением;
- 4) реконвалесценционный период, во время которого происходит выздоровление человека [7].

Анализ течения заболеваний, по данным В.В. Басина и соавт. (2021 г.), на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в период с марта по сентябрь 2018 г. показал, что пациенты поступали в стационар в среднем на 5-й (7,8) день заболевания. Из исследуемой группы (30 пациентов) диагноз «корь» на догоспитальном этапе устанавливался только у 16,7% пациентов. Можно сказать, что диагноз установлен лишь у малой части пациентов: большинство исследуемых были госпитализированы с диагнозом «острая респираторная инфекция с экзантемой». При поступлении в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в приемном покое диагноз «корь» был поставлен 18 (60%) пациентам.

При исследовании выяснилось, что в 100% случаев инфекция у данных пациентов протекала в среднетяжелой форме независимо от того, какой по итогу был выявлен генотип вируса кори. Если говорить о типичности протекания заболевания, то не у всех исследуемых корь протекала типично: например, в 36,7% случаев было отмечено развитие симптомов диареи. При этом у пациентов с генотипом D8 вируса кори синдром диареи наблюдался в 33% случаев.

Касаемо периодизации можно выделить следующее: катаральный период проявлялся наличием синдромов интоксикации с лихорадкой, поражением верхних ды-

хательных путей и конъюнктивы глаз. Синдром интоксикации наблюдался в 100% случаев: пациенты предъявляли жалобы на сниженный аппетит, головные боли, слабость, боли в мышцах и суставах, появление тошноты. В подавляющем большинстве случаев (86,7%) у госпитализированных наблюдалась фебрильная лихорадка длительностью от 1 до 10 дней.

Синдром катарального поражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей проявлялся развитием фарингита (100%), конъюнктивита (46,7%), трахеита (43,4%) и ринита (20%). У 76,7% катаральный период сопровождался синдромом лимфаденита с преимущественным поражением шейных, затылочных и подчелюстных лимфоузлов, болезненность которых отмечалась у 13,4% пациентов.

Пятна Бельского–Коплика–Филатова наблюдались у 80% пациентов. Также у пациентов было отмечено сохранение энантемы в течение 3 сут после появления кожных высыпаний в 36,7% случаев.

Период высыпаний характеризовался возникновением типичной для кори пятнисто-папулезной сыпи на фоне достаточно выраженных катаральных проявлений. Из особенностей данного периода следует отметить тенденцию к слиянию сыпи у 50% и наличие зуда у 13,4% пациентов с неотягощенным аллергологическим анамнезом.

Следующий период – это период пигментации. В исследуемой группе пациентов данный период был обнаружен у 73,4% случаев. Отсутствие периода пигментации у 26,6% пациентов говорит о нетипичном варианте клинического течения кори у взрослых. У половины пациентов выцветание сыпи сопровождалось наличием мелкопластинчатого шелушения кожи.

На современном этапе к осложнениями кори у взрослых относят отит, пневмонию, обострение хронического тонзиллита, лакунарную ангину, менингоэнцефалит [8]. Однако в исследовании В.В. Басина и соавт. (2021 г.) среди выявленных осложнений они не встречались ни у кого. У большей части пациентов (87%) корь сопровождалась повышением активности печеночных трансаминаз и развитием гепатомегалии (43,4%). Половина пациентов с генотипом кори D8 имели увеличение размеров печени и 83,3% – повышение активности печеночных ферментов.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра представлен диагноз «Корь с кишечными осложнениями» (B05.4), который проявляется диарейным синдромом. Также немаловажно, что у 36,7% больных в катаральном периоде была зафиксирована кратковременная диарея [9].

Таким образом, можно отметить тот факт, что на современном этапе отмечается достаточно высокая частота нетипичного течения заболевания кори: появление тенденции к слиянию сыпи (50%) и наличие зуда (13,4%) у пациентов с неотягощенным аллергологическим анамнезом; отсутствие периода пигментации у 26,6% пациентов; отсутствие патогномичного симптома – пятен Бельского–Филатова–Коплика у четверти наблюдав-

шихся пациентов; проявление гепатомегалии – 43,4%; повышение активности печеночных трансаминаз – 87%; развитие диарейного синдрома – 36,7%. Это в свою очередь приводит к трудностям своевременной диагностики кори на догоспитальном этапе, к разности диагнозов поступления и выписки в 53,4% случаев, что может привести к необоснованному назначению антибактериальных средств и несвоевременному проведению противоэпидемических мероприятий [10].

Иммунизация против кори

Основным способом профилактики кори является вакцинация. Прививка против кори была впервые зарегистрирована в 1963 г. До введения вакцины против кори с периодичностью 2–3 года случались эпидемии заболевания и, по оценкам, ежегодно во всем мире регистрировалось около 30 млн случаев заболевания корью и более 2 млн смертей. Более 95% людей были инфицированы вирусом кори. Большинство вакцин против кори происходит из штамма вируса кори Эдмонстона. Хорошо известные вакцинные штаммы, полученные из оригинального изолята Эдмонстона, включают штаммы Schwarz, Edmonston–Zagreb, AIK-C и Moraten, которые используются с 1960-х годов [10].

Стандартный объем вакцины против кори составляет 0,5 мл. Каждая доза препарата содержит >1000 вирусных инфекционных единиц вакцинного штамма. Продолжительность защиты после иммунизации не такая стойкая, как после перенесенного заболевания. Однако данные свидетельствуют о том, что одна доза вакцины, которая привела к сероконверсии, обеспечит пожизненную защиту для большинства здоровых людей [9].

У части молодых взрослых, серонегативных к антигенам вируса кори, имеется специфический клеточный иммунитет к этому вирусу. Это свидетельствует о том, что эти люди были привиты от кори в детстве, но в процессе жизни утратили гуморальный и сохранили клеточный иммунитет к вирусу кори. Это наблюдение позволяет считать, что клеточный и гуморальный иммунные ответы против вирусов кори сохраняются многие годы независимо друг от друга, внося каждый свой вклад в защиту организма от инфекции. Более того, после прививки против кори выявлено четыре возможных сочетания специфического клеточного и гуморального иммунного ответа:

- 1) с высоким уровнем антител и специфических Т-клеток;
- 2) с низким, но защитным уровнем антител и специфических Т-клеток;
- 3) сочетание высокого уровня антител и невысокого уровня специфических Т-клеток;

4) сочетание низкого, но защитного уровня антител и высокого уровня специфических Т-клеток.

Такое распределение свидетельствует о том, что клеточный и гуморальный иммунные ответы против вирусов кори формируются также независимо друг от друга [11].

В более старших возрастных группах отмечается следующая тенденция: с увеличением возраста наблюдается и увеличение среднего содержания иммуноглобулина G к вирусу кори. При анализе зависимости уровня противокорревого иммунитета от возраста были выявлены следующие закономерности: по мере взросления доля лиц с высоким содержанием иммуноглобулина G к вирусу кори растет, а с низким – снижается. С учетом отсутствия сведений об инфекционном анамнезе лиц старшей возрастной группы данный факт, вероятно, можно объяснить тем, что у представителей более старшего возраста, помимо поствакцинального иммунитета, имеется еще и приобретенный инфекционный после перенесенного заболевания, так как до введения массовой иммунизации вероятность заразиться вирусом кори была достаточно велика [12].

Вакцинация против кори серонегативных взрослых дает высокий уровень специфических антител как у впервые вакцинированных, так и у вакцинированных в детстве, но потерявших защитные антитела [12].

Выводы

На основании вышеперечисленного можно сделать вывод о том, что проблема кори имеет значимость и в настоящее время, так как встречаются случаи этого заболевания и в современном мире. Повышение заболеваемости связано с недостаточным охватом населения иммунизацией, ростом отказа от прививок против кори. Также важно отметить, что на современном этапе отмечается достаточно высокая частота нетипичного течения заболевания кори, а точнее появление тенденции к слиянию сыпи, наличие зуда, отсутствие периода пигментации, отсутствие патогномичного симптома – пятен Бельского–Филатова–Коплика, проявление гепатомегалии, повышение активности печеночных трансаминаз и развитие диарейного синдрома. Нельзя не обратить внимание на то, что корь может привести к серьезным осложнениям, например: пневмонии, энцефалиту, менингиту, гепатитам и др. Корь даже может привести к летальному исходу, поэтому необходимо понимать важность профилактики, своевременного лечения и диагностики данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Иванова И.А., Понежева Ж.Б., Козлова М.С. и др. *Лечащий врач.* 2018;(11):36-9.
Ivanova I.A., Ponezheva Zh.B., Kozlova M.S. et al. *Attending physician.* 2018;(11):36-9 (in Russian).
2. Савина А.В., Вдовина Е.Т., Богданова М.В. и др. Особенности диагностики и профилактики кори на современном этапе. *Лечащий врач.* 2019;(11):32-5.
Savina A.V., Vdovina E.T., Bogdanova M.V. et al. Features of diagnosis and prevention of measles at the present stage. *Attending doctor.* 2019;(11):32-5 (in Russian).
3. Савенкова М.С. Проблемы, статистика, клинические особенности течения у детей и взрослых. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(4):54-61.

- Savenkova M.S. Problems, statistics, clinical features of the course in children and adults. *Questions of practical pediatrics*. 2020;15(4):54-61 (in Russian).
4. Юнасова Т.Н., Горенков Д.В., Рукавишников А.В. и др. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации. *БИОпрепараты*. 2019;19(3):154-60. Yunasova T.N., Gorenkov D.V., Rukavishnikov A.V. et al. Analysis of measles incidence in Russia and problems of measles prevention at the elimination stage. *BIOPreparations*. 2019;19(3):154-60 (in Russian).
 5. Семенов Т.А., Ноздрачева А.В. Анализ и перспективы развития эпидемической ситуации по кори в условиях пандемии COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(5):21-31. Semenov T.A., Nozdracheva A.V. Analysis and prospects for the development of the measles epidemic situation in the context of the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2021;20(5):21-31 (in Russian).
 6. Корь. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/measles> Measles. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/measles> (in Russian).
 7. Олтян И.С., Мамедов С.С. Клинические и эпидемиологические особенности кори у взрослых. Молодой ученый. 2023;47(494):66-9. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/494/108118/> Oltyan I.S., Mamedov S.S. Clinical and epidemiological features of measles in adults. *Young scientist*. 2023;47(494):66-9. Available at: <https://moluch.ru/archive/494/108118/> (in Russian).
 8. Еремущкина Я.М., Кускова Т.К., Вдовина Е.Т. и др. Особенности диагностики и профилактики кори на современном этапе. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/11/15437431> Eremushkina Ya.M., Kuskova T.K., Vdovina E.T. et al. Features of diagnosis and prevention of measles at the present stage. Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/11/15437431> (in Russian).
 9. Тихомирова К.К., Константинова Ю.Е., Харит С.М. Корь, краснуха, паротит – старая новая проблема. *Поликлиника*. 2020;(4):39-45. Tikhomirova K.K., Konstantinova Yu.E., Kharit S.M. Measles, rubella, mumps - an old new problem. *Clinic*. 2020;(4):39-45 (in Russian).
 10. Басина В.В., Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Бичурина М.А. Клинические и эпидемиологические особенности кори у взрослых в современный период. *Журнал инфектологии*. 2021;13(2). Basina V.V., Esaulenko E.V., Novak K.E., Bichurina M.A. Clinical and epidemiological features of measles in adults in the modern period. *Journal of Infectology*. 2021;13(2) (in Russian).
 11. Топтыгина А.П., Андреев Ю.Ю., Смердова М.А. и др. Формирование гуморального и клеточного иммунитета на коревую вакцину у взрослых. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(1):137-44. DOI: 10.15789/2220-7619-FOH-1334 Toptygina A.P., Andreev Yu.Yu., Smerdova M.A. et al. Formation of humoral and cellular immunity to measles vaccine in adults. *Infection and immunity*. 2020;10(1):137-44. DOI: 10.15789/2220-7619-FOH-1334 (in Russian).
 12. Сонис А.Г., Гусякова О.А., Гильмиярова Ф.Н. и др. Характеристика напряженности противокорьевого иммунитета в зависимости от возраста. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):375-80. DOI: 10.15789/2220-7619-POR-1173 Sonis A.G., Gussyakova O.A., Gilmiyarova F.N. et al. Characteristics of the intensity of measles immunity depending on age. *Infection and immunity*. 2020;10(2):375-80. DOI: 10.15789/2220-7619-POR-1173 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каскаева Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: dashakas.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0794-2530

Теппер Елена Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: ell-tepper@mail.ru

Петрова Марина Михайловна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: stk99@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8493-0058

Поступила в редакцию: 08.04.2024

Поступила после рецензирования: 16.04.2024

Принята к публикации: 18.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Daria S. Kaskaeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: Dashakas.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0794-2530

Elena A. Tepper – Dr. Sci. (Med.), Professor, Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: ell-tepper@mail.ru

Marina M. Petrova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: stk99@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8493-0058

Received: 08.04.2024

Revised: 16.04.2024

Accepted: 18.04.2024



К вопросу об отношении населения к прививкам и медицинских отводах

О.В. Москалец ✉

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

✉pandora0207@yandex.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на огромные успехи, которые были достигнуты в борьбе с инфекционными болезнями благодаря массовой профилактической вакцинации, прежде всего снижение детской смертности, антипрививочные настроения продолжают распространяться среди населения. Одна из причин – необоснованные медицинские отводы от прививок, которые широко применялись в прошлом, и недостатки учета побочных проявлений после иммунизации (ПППИ).

Цель. Анализ оснований для медицинских отводов от вакцинации и отношения к ней населения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-anamnestических данных и результатов опроса 108 взрослых пациентов, направленных на консультацию к аллергологу-иммунологу для решения вопроса о возможности проведения специфической иммунопрофилактики.

Результаты. Выданные ранее медицинские отводы от прививок были у 92 (85%) пациентов, причем у 53 (57,6%) пациентов – на основании непереносимости различных лекарственных средств и лишь у 14 (15,2%) – в связи с ПППИ, при этом документальное подтверждение было лишь у 2 пациентов. В 75 (68,5%) случаях регистрировались различные аллергические заболевания, из-за которых 27,2% пациентов также получали медицинские отводы. После консультации только у 11 (10,2%) лиц выявлены временные противопоказания против вакцинации и 1 абсолютное (против АДС-М). Данные опроса показали, что 38 (35,1%) респондентов уверены, что у них обязательно разовьется аллергическая реакция на вакцину, 6 (6,2%) не доверяли никаким вакцинам и еще 9 (9,3%) испытывали опасения, так как по той или иной причине получили медицинский отвод в раннем детстве или ранее их родители не давали согласия на вакцинацию. Основные причины недоверия (на примере SARS-CoV-2): боязнь побочных эффектов (88,6%), недостаточная изученность (56,7%), низкая эффективность (43,8%), сверхприбыль фармакологических компаний (35%), мнение медицинских работников (24,7%), обязательный характер вакцинации (27,8%).

Выводы. Необоснованные медицинские отводы от вакцинации, в том числе у пациентов с аллергическими заболеваниями, а также отсутствие соответствующей медицинской документации создают большую проблему для объективной оценки возможности проведения специфической иммунопрофилактики у конкретного пациента. Антипрививочные настроения в обществе распространены достаточно широко, и нередко медицинские работники имеют к этому прямое отношение.

Ключевые слова: вакцинация, отношение к вакцинации, отказ от прививок, медицинский отвод, аллергия, прививки по эпидемическим показаниям, SARS-CoV-2, антивакцинальное движение.

Для цитирования: Москалец О.В. К вопросу об отношении населения к прививкам и медицинских отводах. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (4): 95–99. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00425

On the issue of the population's attitude towards vaccinations and medical exemptions

Oksana V. Moskalets ✉

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

✉pandora0207@yandex.ru

Abstract

Background. Despite the enormous successes that have been achieved in the fight against infectious diseases thanks to mass preventive vaccination, primarily the reduction of child mortality, anti-vaccination sentiment continues to spread among the population. One of the reasons is the unjustified medical exemptions from vaccinations, which were widely used in the past, and the shortcomings of taking into account adverse events after immunization.

Aim. Analysis of the grounds for medical objections to vaccination and the attitude of the population towards it.

Methods. A retrospective analysis of clinical and anamnestic data and the results of a survey of 108 adult patients referred for consultation with an allergist-immunologist to decide on the possibility of carrying out specific immunoprophylaxis was carried out.

Results. Previously issued medical exemptions from vaccinations were given to 92 patients (85%), with 53 patients (57.6%) based on intolerance to various drugs and only 14 (15.2%) due to adverse events after immunization, however, there was documentary evidence in only 2 patients. In 75 cases (68.5%) various allergic diseases were recorded, for which 27.2% of patients also received medical exemptions. After consultation, only 11 (10.2%) individuals had temporary contraindications against vaccination and 1 absolute contraindication (against ADS-M). The survey data showed that 38 respondents (35.1%) were confident that they would definitely develop an allergic reaction to the vaccine, 6 (6.2%) did not trust any vaccines, and another 9 people (9.3%) were apprehensive because for one reason or another, they received a medical exemption in early childhood or their parents did not previously consent to vaccination. The main reasons for mistrust (using the example of SARS-CoV-2): fear of side effects (88.6%), insufficient knowledge (56.7%), low efficiency (43.8%), excess profits of pharmaceutical companies (35%), opinion of medical workers (24.7%), mandatory nature of vaccination (27.8%).

Conclusion. Unreasonable medical exemptions from vaccination, including in patients with allergic diseases, as well as the lack of appropriate medical documentation create a big problem for an objective assessment of the possibility of carrying out specific immunoprophylaxis in a particular patient. Anti-vaccination sentiments in society are quite widespread and often medical workers have a direct connection to this.

Keywords: vaccination, attitude to vaccination, refusal of vaccinations, medical exemption, allergy, vaccinations for epidemic indications, SARS-CoV-2, anti-vaccination movement.

For citation: Moskalets O.V. On the issue of the population's attitude towards vaccinations and medical exemptions. Clinical review for general practice. 2024; 5 (4): 95–99 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00425

Введение

В конце XX – начале XXI в. в серии документов Всемирной организации здравоохранения были сформулированы основные положения современной концепции иммунизации против наиболее значимых инфекционных заболеваний. В частности, это проведение иммунопрофилактики на протяжении всей жизни и необходимость высокого охвата населения (до 90%) профилактическими прививками для достижения эпидемиологической безопасности. Правильность данной концепции подтверждается впечатляющими результатами, касающимися вакцинопрофилактики детских инфекций, которые ранее были ведущей причиной детской смертности. Ежегодно благодаря вакцинации удается спасти приблизительно 3 млн детей, а у 750 тыс. она позволяет предотвратить тяжелые осложнения инфекционных заболеваний. Из 30 лет, на которые возросла средняя продолжительность жизни в XX в., 25 обусловлено иммунопрофилактикой [1–3]. Особенно возрастает значение иммунопрофилактики в современном мире, в эпоху массовых миграций населения и развитого транспортного сообщения, что способствует быстрому распространению инфекций.

Безусловно, следует отметить, что еще со времен внедрения массовой вакцинации против натуральной оспы среди населения во всем мире, в том числе и в России, сформировалось движение противников вакцинации. И это не может не вызывать обеспокоенность среди медицинских работников, которым приходится сталкиваться с необоснованным отказом от вакцинации пациентов или их родителей (если речь идет о несовершеннолетних) в связи с влиянием идей, которые распространяют организаторы этих движений [4, 5]. Тем не менее нельзя отрицать, что принудительные меры, с которыми пришлось столкнуться населению многих стран во время пандемии SARS-CoV-2, а также не всегда полная информация о возможных побочных эффектах той или иной вакцины в определенной степени способствовали нагнетанию антипрививочных настроений в обществе [4, 6].

Еще одной «бомбой замедленного действия» стали медицинские отводы от прививок, которые раньше выдавались достаточно просто, причем во многих случаях необоснованно, например, при любой неблагоприятной реакции на любое лекарственное средство (прежде всего это относится к детям). Особую категорию составляют лица с аллергической патологией, которым также часто дают медицинские отводы независимо от того, какая фаза заболевания (обострение или ремиссия) в конкретное время имеется у пациента.

Цель настоящего исследования – анализ оснований для медицинских отводов от вакцинации, по поводу которых пациенты были направлены к аллергологу-иммунологу, и анализ отношения больных к вакцинации.

Материал и методы

Проанализированы клинико-anamnestические данные и результаты опроса 108 взрослых пациентов, направленных на консультацию к аллергологу-иммунологу для решения вопроса о возможности проведения вакцинации. Социально-демографические данные: женщин – 62 (57,4%), мужчин – 46 (42,6%), из них работающие в бюджетных учреждениях – 39 (36,1%), работающие в коммерческих организациях – 50 (46,3%), студенты – 11 (10, 2%), неработающие – 8 (7,4%). Средний возраст составил 42±3,6 года.

Результаты и обсуждение

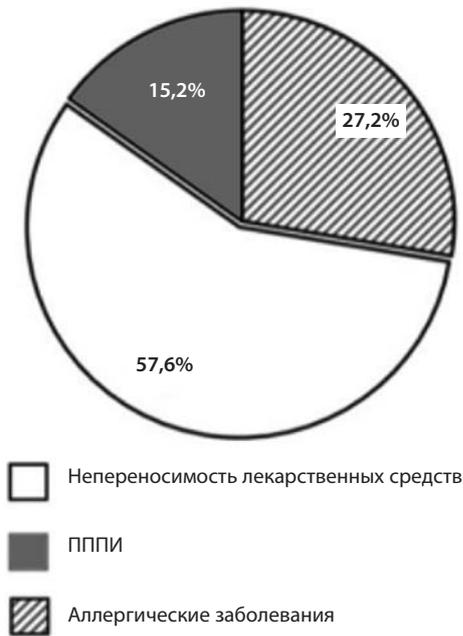
В подавляющем большинстве случаев (93,5%) целью консультации было выявление или подтверждение противопоказаний для проведения вакцинации против SARS-CoV-2, в остальных случаях – против других вакцин (грипп, АДС-М, клещевой энцефалит).

У 92 (85%) пациентов ранее уже были выданы медицинские отводы от прививок (рис. 1), в том числе в связи с развитием ПППИ у 14 пациентов (15,2% всех случаев медицинских отводов), а у 53 (57,6%) – в связи с наличием в анамнезе непереносимости других лекарственных средств. В то же время документальное подтверждение неблагоприятной реакции на введение вакцины или сыворотки было лишь у 2 пациентов (1 – на противостолбнячную сыворотку, 1 – на АДС-М). У лиц с неблагоприятной реакцией на иные препараты в анамнезе (антибиотики, местные анестетики, нестероидные противовоспалительные препараты и др.) медицинская документация, подтверждающая данный факт, тоже, как правило, отсутствовала (у 47 из 53 человек – 88,6%).

У 75 (68,5%) пациентов были выявлены те или иные аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма, хроническая крапивница, рецидивирующие ангиоотеки), причем у каждого третьего их наличие ранее также служило основанием для медицинского отвода от любой вакцинации (27,2% всех случаев медицинских отводов). В большинстве случаев (17 человек, 68%) такие медицинские отводы выдавались еще в детстве и бессрочно (рис. 1).

В процессе консультативного приема лишь у 11 (10,2%) пациентов были выявлены временные противопоказания для проведения вакцинации (неконтролируемая бронхиальная астма и/или аллергический ринит, обострение хронической крапивницы, рецидивирующий ангиоотек). У 1 пациентки с документально подтвержденным ПППИ после введения вакцины АДС-М также не была рекомендована ревакцинация. При отсутствии медицинской документации в 5 случаях однозначно судить о наличии или отсутствии ПППИ не представлялось возможным (достаточно правдоподобное описание характера реакции пациентом), в осталь-

Рис. 1. Причины медицинских отводов от вакцинации.
Fig. 1. Reasons for medical withdrawal from vaccination.



ных случаях анамнестические данные были малоинформативны (пациенты не могли рассказать о симптомах и/или не знали названия вакцины, так как события произошли в раннем детском возрасте).

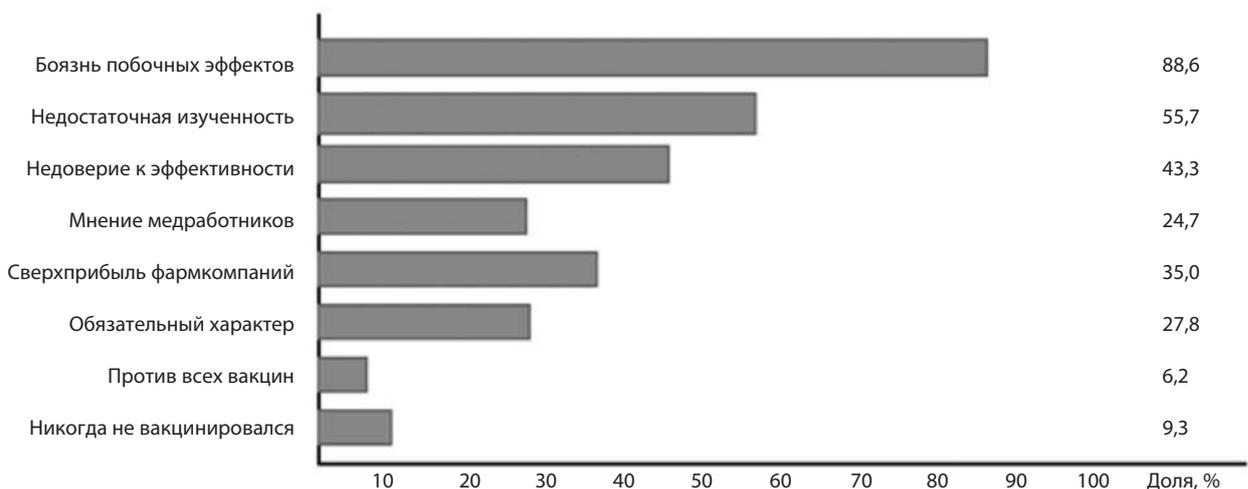
Опрос показал, что многие респонденты были уверены в том, что у них обязательно возникнет аллергическая реакция на любые вакцины, так как ранее отмечалась непереносимость многих медикаментов (38 человек, 35,1%). Следует отметить, что в ряде исследований было показано, что уровень тревожности у пациентов с аллергическими заболеваниями выше, чем в популяции, и они склонны к различным вегетативным реакциям, в том числе напоминающим анафилаксию [7, 8]. Если у пациента в прошлом действительно отмечалась неблагоприятная реакция на лекарственное

средство, в дальнейшем может появиться «непереносимость» многих препаратов из различных фармакологических групп, в том числе и вакцин.

Большинство больных негативно относились к вакцинации против SARS-CoV-2 (97 человек, 89,8%; рис. 2), среди них не было различий по полу, возрасту или роду занятий.

Основные причины – боязнь побочных эффектов, о которых узнали из СМИ, рассказов родственников или знакомых, социальных сетей, форумов и других источников, а также из-за недостаточной изученности механизмов действия вакцины или недоверия к ее эффективности. Каждый четвертый в качестве аргумента ссылался на мнение медицинских работников. Любопытно, что на интернет и телевидение чаще ссылались женщины, а на мнение медицинских работников – мужчины. В целом эти результаты согласуются с данными других исследований, где отмечается, что регистрация вакцин против SARS-CoV-2 по ускоренной схеме, несмотря на всю опасность пандемии, спровоцировала новый всплеск антивакцинальных настроений из-за недоверия к качеству вакцины и объективности учета ПППИ [9, 10]. Действительно, система учета ПППИ еще далека от совершенства [11]. Более чем у половины респондентов (61 человек, 62,9%) негативное отношение было связано еще и с тем, что вакцинация против SARS-CoV-2 является принудительной процедурой, вследствие чего, в частности, был возможен конфликт с работодателем или подозрение, что на этом наживаются фармакологические компании. Небольшое число респондентов в принципе не доверяли любым вакцинам (6 человек, 6,2%), и еще 9 человек (9,3%) испытывали опасения, так как по той или иной причине получили медицинский отвод в раннем детстве или ранее их родители не давали согласия на вакцинацию. Негативное отношение родителей к вакцинации представляет серьезную проблему [12, 13], причем не только с точки зрения эпидемиологического благополучия, но и с точки зрения формирования страха перед вакцина-

Рис. 2. Причины негативного отношения больных к вакцинации против SARS-CoV-2.
Fig. 2. The reasons for the negative attitude of patients to vaccination against SARS-CoV-2.



цией, который ребенок затем возьмет с собой во взрослую жизнь. Особенно это относится к прививкам по эпидемическим показаниям [14].

Заключение

Таким образом, широко применяющиеся в прошлом «бессрочные» медицинские отводы от вакцинации, в том числе у пациентов с аллергическими заболеваниями, а также отсутствие медицинской документации с указанием сроков развития ПППИ, симптомов, состояния гемодинамики и методов купирования создают большую проблему для объективной оценки возможности проведения специфической иммунопрофилактики у конкретного пациента и его убеждения в необходимости и безопасности проведения вакцинации. В ряде случаев отсутствие медицинской документации связано с объективными обстоятельствами (проживание в другом регионе или стране, отсутствие документов в архиве, потеря документов с невозможностью восстанов-

ления и т.д.). Но вместе с тем необходимо признать, что в определенной мере вина лежит и на медицинском персонале, который либо пытается скрыть факт ПППИ, что в дальнейшем порождает различные слухи и недоверие к вакцинации, либо в беседе с пациентом использует непроверенную информацию о той или иной вакцине. Кроме того, нельзя отрицать, что обязательный характер вакцинации по эпидемическим показаниям является отдельным фактором, который вызывает негативную реакцию у населения, а недостаточное информирование способствует развитию антипрививочных настроений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Литература / References

- Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;93(2):4-9. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-2-4-9
Briko N.I., Feldblum I.V. Immunoprophylaxis of infectious diseases in Russia: state and prospects of improvement. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;93(2):4-9. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-2-4-9 (in Russian).
- Chan M, Elias C, Fauci A et al. Reaching everyone, everywhere with life-saving vaccines. *Lancet* 2017;389(10071):777-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30554-8
- Peck M, Gacic-Dobo M, Diallo MS et al. Global routine vaccination coverage, 2018. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep* 2019;68(42):937-42. DOI: 0.15585/mmwr.mm6842a1
- Бронский В.И., Толканец С.В., Бронская К.В. и др. Социально-психологические характеристики противников вакцинации в период новой коронавирусной. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2022;28(2):47-52.
Bronskiy V.I., Tolkanets S.V., Bronskaya K.V. et al. Socio-psychological characteristics of antivaccers during the period of a new coronavirus infection. *Medical and biological problems of life*. 2022;28(2):47-52 (in Russian).
- Ullah I, Khan KS, Tahir MJ. Myths and conspiracy theories on vaccines and COVID-19: Potential effect on global vaccine refusals. *Vacunas* 2021;22(2):93-7. DOI: 10.1016/j.vacun.2021.01.001
- Демидова Т.В., Уфимцева Н.А. Коллизии вакцинопрофилактики в период пандемии. *Медицинская сестра*. 2021;23(4):31-5. DOI: 10.29296/25879979-2021-04-08
Demidova T.V., Ufimtseva N.A. Collisions of vaccine prevention during a pandemic. *Nurse*. 2021;23(4):31-5. DOI: 10.29296/25879979-2021-04-08 (in Russian).
- Camargo CA Jr, Zhou L. Multiple drug intolerance syndrome and multiple drug allergy syndrome: Epidemiology and association with anxiety and depression. *Allergy* 2018;73(10):2012-2023. DOI: 10.1111/all.13440
- Ye G, Baldwin DS, Hou R. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021;51(1):11-20. DOI: 10.1017/S0033291720005097
- Плакида А.В., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. и др. Повышение приверженности населения вакцинации: оценка и системный подход к реализации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(3):4-26. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-3-4-26
Plakida A.V., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S. et al. Increasing population adherence to vaccination: evaluation and a systematic approach to Implementation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):4-26. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-3-4-26 (in Russian).
- Hasanzad M, Namazi H, Larijani B. COVID-19 anti-vaccine attitude and hesitancy. *J Diabetes Metab Disord* 2022;22(1):1-4. DOI: 10.1007/s40200-022-01018-y
- Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В. и др. Совершенствование мониторинга неблагоприятных событий поствакцинального периода (в порядке дискуссии). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(6):95-101. DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-6-95-101
Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Ju.V. et al. Improving the monitoring of adverse events of the post-vaccination period (in the order of discussion). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):95-10. DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-6-95-101 (in Russian).
- Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Мыскина Н.А. Причины нарушения графика вакцинации детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2019;10(3):31-6. DOI: 10.17816/PED10331-36
Chernova T.M., Timchenko V.N., Myskina N.A. The reasons for the violation of the vaccination schedule for young children. *Pediatrician*. 2019;10(3):31-6. DOI: 10.17816/PED10331-36 (in Russian).
- Mills AR, Jadad K, Wilson J. Systematic review of qualitative studies exploring parental beliefs and attitudes toward childhood vaccination identifies common barriers to vaccination. *Clin Epidemiol* 2005;58(11):1081-8. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.09.002
- Мокеев А.Г., Куршина М.В., Капишников П.А. и др. Отношение родителей детей дошкольного возраста к вакцинации по эпидемическим показаниям и причины отказа от прививок. *Вестник «Биомедицина и социология»*. 2023;8(2):66-71. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2023-8-2-66-71
Moakeev A.G., Kurshina M.V., Kapishnikov P.A. et al. The attitude of parents of preschool children to vaccination according to epidemic indications and the reasons for refusing vaccinations. *Bulletin "Biomedicine and Sociology*. 2023;8(2):66-71. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2023-8-2-66-71 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Москалец Оксана Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биомедицинских методов исследования ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».
E-mail: pandora0207@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6118-6465

Поступила в редакцию: 12.03.2024

Поступила после рецензирования: 02.04.2024

Принята к публикации: 04.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Oksana V. Moskalets – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.
E-mail: pandora0207@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-6118-6465

Received: 12.03.2024

Revised: 02.04.2024

Accepted: 04.04.2024



Клинический случай

Клинический случай идиопатической формы синдрома Свита

И.А. Степин✉, А.В. Серезкина, И.Г. Хмелевская, Т.А. Миненкова, Н.С. Разинькова

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

✉Igor07122000@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) – крайне редкое заболевание группы нейтрофильных дерматозов, протекающее волнообразно, которое представляет собой воспалительную неинфекционную кожную реакцию и характеризуется гистопатологически наличием плотного диффузного нейтрофильного инфильтрата в дерме без признаков лейкоцитокластического васкулита, отека и фрагментации ядер нейтрофилов. Механизм развития данного заболевания предположительно связан с реакцией гиперчувствительности, опосредуемой цитокинами с последующей нейтрофильной инфильтрацией дермы, однако этиология развития неизвестна. Синдром Свита является актуальной проблемой, так как могут наблюдаться осложнения в виде поражения органов центральной нервной системы, глаз, легких, разрушения кожи, а также изменения со стороны иммунитета в виде иммунодефицита.

Цель. Оценить, описать, изучить течение и осложнения идиопатической формы синдрома Свита.

Материалы и методы. Работа основана на данных обследования пациентки (девочки трех лет), находившейся на лечении в отделении пульмонологии ОБУЗ «Курская областная детская клиническая больница», изучении и анализе научной литературы, посвященной проблеме синдрома Свита.

Выводы. В результате изучения данного клинического случая мы пришли к выводу, что несмотря на то, что синдром Свита является крайне редким заболеванием и чаще дебютирует в возрасте 60 лет, он также может наблюдаться у детей, что необходимо учитывать при наличии кожной сыпи без известной этиологии и патогенеза. Так как могут наблюдаться осложнения, то необходимо своевременно выявлять и лечить обострения данного заболевания. Прогноз заболевания относительно благоприятный, так как осложнения синдрома Свита могут привести к снижению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: дети, заболевания кожи, синдром Свита, клинический случай.

Для цитирования: Степин И.А., Серезкина А.В., Хмелевская И.Г., Миненкова Т.А., Разинькова Н.С. Клинический случай идиопатической формы синдрома Свита. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (4): 100–104. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00426

Clinical case

Clinical case of the idiopathic form of Sweet's syndrome

Igor A. Stepin✉, Aleksandra V. Serezhkina, Irina G. Khmelevskaya, Tatiana A. Minenkova, Natalya S. Razinkova

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

✉Igor07122000@mail.ru

Abstract

Background. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) is an extremely rare disease of the group of neutrophilic dermatoses with undulating courses of illness, which is an inflammatory non-infectious skin reaction characterized histopathologically by the presence of dense diffuse neutrophil infiltrate in the dermis without signs of leukocytoclastic vasculitis, edema and fragmentation of neutrophil nuclei. The mechanism of development of this disease is presumably associated with a cytokine-mediated hypersensitivity reaction followed by neutrophil infiltration of the dermis, however, the etiology of the development of this pathogenesis is not known. Sweet syndrome is a current problem, since complications can occur in the form of damage to the organs of the central nervous system, eyes, lungs, skin breakdown, as well as changes in the immune system in the form of immunodeficiency.

Aim. To evaluate, describe, study the courses and complications of the idiopathic form of Sweet's syndrome.

Materials and methods. Study of examination data of a (3-year-old girl) who was being treated at the department of pulmonology of Kursk Regional Children's Clinical Hospital. Study and analysis of scientific literature on the problem of Sweet's syndrome.

Conclusion. As a result of studying this Clinical case, we came to the conclusion that despite the fact that Sweet's syndrome is an extremely rare disease and more often debuts at the age of 60, it can also be observed in children, which must be taken into account in the presence of a skin rash without a known etiology and pathogenesis. Since complications may occur, it is necessary to identify and treat exacerbations of this disease in a timely manner. The prognosis of the disease is relatively favorable, since complications of Sweet's syndrome can lead to a decrease in the quality of life of patients.

Keywords: children, skin diseases, Sweet's syndrome, Clinical case.

For citation: Stepin I.A., Serezhkina A.V., Khmelevskaya I.G., Minenkova T.A., Razinkova N.S. Clinical case of the idiopathic form of Sweet's syndrome. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (4): 100–104 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00426

Синдром Свита – заболевание, которое представляет собой воспалительную неинфекционную кожную реакцию с преобладанием в дерме нейтрофильного инфильтрата, клинически проявляющееся в виде бо-

лезненных экзантем: эритематозных папул, бляшек, пустул, узелков с частой локализацией на верхних конечностях, туловище, голове и шее [1]. Ежегодная частота – 2,7–3 новых случая на 1 млн жителей. Чаще воз-

никает у женщин старше 60 лет, реже в возрасте от 30 до 60 лет. Встречается также и у детей, но только в 5–8% от всех случаев [2, 3].

Этиология синдрома не установлена. Основным патогенетическим механизмом развития предположительно является реакция гиперчувствительности, опосредуемая цитокинами с последующей нейтрофильной инфильтрацией вследствие активации интерлейкина (ИЛ)-1, что приводит к нарушению пролиферации и созревания нейтрофилов кожной локализации. Данный механизм подтверждается введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. У пациентов данный фактор в крови повышен, при этом стоит учитывать, что чем больше его количество, тем ярче клиническая активность заболевания. Также необходимо учитывать роль других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6 и интерферон- γ , действующих совместно с Т-хелперами (Th1). Периодическая стимуляция воспаления в дерме, как и терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС), может привести к истощению иммунных факторов [4].

Имеются предположения, с какими причинами может быть связано развитие данных механизмов в дерме:

1. Идиопатическая – нет известной причины.
2. Наследственная предрасположенность – изменения в гене *Ptprn6*, ответственном за созревание и функциональную дифференцировку лимфоидных и миелоидных клеток, приводящие к рецидивирующему отеку стопы, гнойному воспалению и нейтрофилии.
3. Ассоциированная со злокачественными новообразованиями, что связано с гиперпродукцией и неадекватной регуляцией провоспалительных цитокинов. Например, в исследовании 2015 г. S. Kazmi и соавт. было установлено, что из 2178 пациентов с острым миелоидным лейкозом частота синдрома Свита составляла 1%.
4. Ассоциированная с аутоиммунными заболеваниями, что связано с нарушением регуляции иммунной системы.
5. Ассоциированная с инфекционными заболеваниями, что связано с тем фактом, что инфекция создает провоспалительную среду. Например, в тайском исследовании 2020 г., в котором приняли участие 88 пациентов с нетуберкулезными микобактериальными инфекциями, сообщалось, что распространенность синдрома Свита составила 3,4%.
6. Ассоциированная с иммунодефицитом.
7. Лекарственно-индуцированная (ятрогенная) при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ленограстим), мобилизующего гранулоциты из костного мозга с возможным развитием обильного нейтрофильного ответа, и ингибиторов FLT3 (мидостаурин), индуцирующих дифференцировку миелоидных клеток в зрелые нейтрофилы с последующей локализацией в дерме. Также были клинические случаи развития синдрома Свита при применении клопидогрела, низкомолекулярных гепаринов, тоцилизумаба, дапаглифлозина, гидроксихлорохина, иксасомиба, ламотриджина.

8. Ассоциированная с воспалительными заболеваниями кишечника [5].

Клинически идиопатический (классический) вариант синдрома Свита представлен болезненными эритематозными папулами/бляшками/пустулами/узелками и сопровождается лихорадкой выше 38°C. Как правило, поражения локализуются на верхних конечностях, лице и шее, реже на других областях. Отмечаются очаговые или диффузные бледные участки на розовом фоне кожи, также могут быть синевато-фиолетовые участки на коже, которые являются отражением экстравазации эритроцитов в дерму.

Помимо классического варианта синдрома Свита можно выделить более редкие варианты клинического проявления синдрома Свита на коже:

1. Буллезный вариант представлен в виде дряблых или напряженных булл на лице, конечностях и туловище.
2. Целлюлитоподобный вариант характеризуется болезненными эритематозными отечными поражениями кожи и подкожной клетчатки.
3. Некротический вариант проявляется в виде быстро прогрессирующего эритематозного отечного поражения кожи с некротическим поражением нижележащих мягких тканей.
4. Нейтрофильный дерматоз тыльной стороны кистей представлен в виде уплотненных болезненных эритематозных бляшек с примесью возможных язв и пустул, поражающих тыльную сторону кистей. Также выделяют подтип данного варианта в виде генерализованного пустилуза [6].

Встречаются внекожные формы синдрома Свита, которые могут сочетаться с кожными проявлениями. Формы могут быть представлены:

- поражениями органов центральной нервной системы, представленных чаще всего менингитом и энцефалитом, а также потерей чувствительности и двигательными расстройствами, которые могут возникать за долго до кожных проявлений;
- поражением органа зрения в виде конъюнктивита легкой и умеренной степени тяжести (чаще всего), двустороннего пануеита, окклюзии центральной артерии сетчатки, геморрагического конъюнктивита;
- поражением легких в виде бронхоэктазий, диффузного альвеолярного кровоизлияния, хронической обструктивной болезни легких и плеврального выпота, могут наблюдаться такие симптомы, как одышка или кровохарканье;
- поражением других органов и систем – двусторонней нейросенсорной тугоухостью, ларингитом, миокардитом, нейтрофильным миозитом, поражением печени и/или почек [7].

Для постановки диагноза «синдром Свита» A. von den Driesch предложил диагностические критерии. Диагноз ставится при наличии двух основных и как минимум двух второстепенных критериев:

- Основные:

1) внезапное появление болезненных эритематозных бляшек или узелков;

2) гистопатологические признаки плотного нейтрофильного инфильтрата без признаков лейкоцитокластического васкулита.

• Второстепенные:

1) лихорадка выше 38°C;

2) связь с основным гематологическим или висцеральным злокачественным новообразованием, воспалительным заболеванием, беременностью, вакцинацией, а также предшествующая инфекция верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта;

3) положительная реакция на системные кортикостероиды или йодид калия в виде достижения ремиссии;

4) превышение трех из четырех лабораторных показателей: скорость оседания эритроцитов выше 20 мм/ч, наличие С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитоз выше 8000 в 1 мкл, нейтрофилез выше 70%.

Также существуют отдельные диагностические критерии, предложенные Уокером и Коэном, для лекарственно-индуцированного синдрома Свита. Для подтверждения диагноза необходимо наличие всех пяти критериев:

1) внезапное появление болезненных эритематозных бляшек или узелков;

2) гистопатологические признаки плотного нейтрофильного инфильтрата без признаков лейкоцитокластического васкулита;

3) лихорадка выше 38°C;

4) временная взаимосвязь между приемом лекарственного препарата внутрь и клиническими проявлениями или рецидивом;

5) временное исчезновение симптоматики после отмены препарата или лечения системными ГКС [8].

Лечение синдрома Свита представлено системными или топическими ГКС, что относится к первой линии лечения в большинстве случаев. При наличии противопоказаний к использованию последних используется пероральная терапия йодидом калия или колхицином. Кожные и внекожные проявления имеют тенденцию к регрессированию в течение первых 72 ч после начала терапии. Другие препараты, назначаемые для лечения, представлены следующими группами: цитостатики (хлорамбуцил, циклофосфамид, метотрексат), иммунодепрессанты (этанерцепт, инфликсимаб, блокатор ИЛ-1 анакинра) [9].

С целью изучения проявлений синдрома Свита мы обратились к клиническому случаю девочки М. 3 лет.

Клинический случай

Из анамнеза известно, что дебют заболевания был в декабре 2022 г. в виде кожных высыпаний. С данной жалобой обратились к дерматологу. Произвели анализ на антитела к цитомегаловирусу – 605 ЕД/мл (положительный), антитела к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр – коэффициент позитивности 23,6 (положительный), антитела к антигенам *Yersinia* – отрицательные, биохимический анализ крови – повышение трансаминаз, лактатдегидрогеназы, СРБ. По результатам консультации дерматолога был поставлен диагноз:

«Синдром Свита? Хроническая язвенно-вегетирующая пиодермия». Была осуществлена терапия топическими ГКС, в результате была отмечена положительная динамика без тенденции к распространению. В октябре 2023 г. обратились к иммунологу с целью исключения иммунодефицита. Определили уровень иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови: IgA – 0,27 ЕД/мл, IgM – 1,92 ЕД/мл, IgG – 8,10 ЕД/мл.

В январе 2024 г., со слов матери, появились жалобы на влажный кашель в течение дня, очаговые кожные высыпания на разгибательных поверхностях конечностей, периодически сопровождающиеся зудом. С 18.01.2024 по 09.02.2024 находилась на стационарном лечении в Областной клинической инфекционной больнице им. Н.А. Семашко г. Курска с диагнозом: «Инфекция Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса человека 6-го типа. Острый назофарингит. Афтозный стоматит. Реактивный гепатит. Двусторонняя полисегментарная внебольничная пневмония средней степени тяжести, острое течение, дыхательная недостаточность 0-й степени. Синдром Свита». В результате антибактериального, трансфузионного и симптоматического лечения наблюдается незначительная положительная динамика. Затем находилась на стационарном лечении в отделении пульмонологии Курской областной детской клинической больницы с 13.02.2024 по 28.02.2024 для долечивания пневмонии и обострения синдрома Свита.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов физиологических. Масса тела при рождении 2806,0 г, рост 50 см, закричала сразу. На искусственном вскармливании с рождения. Профилактические прививки – в соответствии с национальным календарем. Болеет острыми респираторными заболеваниями 1–2 раза в год. Наследственность и аллергоанамнез не отягощены.

Объективный осмотр при первичном поступлении пациентки: общее состояние ребенка средней степени тяжести, сознание ясное. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Сон и аппетит сохранены. Масса тела 13 кг, рост 94 см. Индекс массы тела 14,7 кг/м², оценка стандартного отклонения (SDS) индекса массы тела 0,94, SDS роста – 0,70. Физическое развитие по возрасту. Температура тела на момент осмотра 38,2°C. Основные жизненные показатели в пределах нормы и соответствуют возрасту. При аускультации дыхание жесткое, с обеих сторон преимущественно справа, мелкопузырчатые хрипы в нижнезадних отделах. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, не вздут, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Стул, диурез в норме.

Локальный статус (см. рисунок): кожные и видимые слизистые бледно-розовые, чистые, на разгибательных поверхностях верхних и боковых поверхностях нижних конечностей – округлые бляшки сине-багрового цвета до 2 см в диаметре, без отделяемого, болезненные, периодически сопровождающиеся зудом.

Кожные проявления у пациентки с синдромом Свита.
Cutaneous manifestations of the patient's with Sweet's syndrome.



В общем анализе крови – нормальные значения: эритроциты $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 127 г/л, цветовой показатель 0,89, гематокрит 37%, тромбоциты $266 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,5 \times 10^9/л$. В лейкоцитарной формуле обнаружены: палочкоядерные нейтрофилы – 7%, сегментоядерные нейтрофилы – 43%, моноциты – 8%, лимфоциты – 42%, скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч.

В биохимическом анализе крови – повышение уровня аминотрансфераз и СРБ, гипопропротеинемия: глюкоза крови 4,0 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 83 Ед/л, аспаргатаминотрансфераза 127 Ед/л, билирубин общий 14,2 мкмоль/л, прямой – 4,7 мкмоль/л, СРБ 9,4 мг/л, общий белок 53,8 г/л, мочевины 4,6 ммоль/л, креатинин 37,6 мкмоль/л.

Биопсия пораженного участка кожи с последующим гистологическим исследованием: плотный нейтрофильный инфильтрат с явлениями кариорексиса, наличием гистиоцитов и без признаков лейкоцитокластического васкулита, отека.

На электрокардиограмме – норма: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 120 в минуту. Электронная ось сердца нормальная.

По результатам ультразвукового исследования мочевыделительной системы видимых структурных, воспалительных и уродинамических изменений в почках и мочеточниках не выявлено. При выполнении ультразвукового исследования органов брюшной полости структурных и воспалительных изменений не выявлено.

На компьютерной томографии органов грудной клетки: полученные данные могут соответствовать ателектазам верхней доли и S6 сегмента справа на фоне бронхообструкции, наличия перегородки в просвете главного бронха (структурная аномалия строения бронха?).

По результатам консультаций дерматолога и аллерголога-иммунолога был поставлен диагноз «синдром Свита».

Таким образом, на основании вышеописанных данных анамнеза, клиники и диагностики можно предположить, что у пациентки основной диагноз: двусторонняя полисегментарная внебольничная пневмония, средней степени тяжести, острое течение, дыхательная недостаточность 0-й степени. Сопутствующие заболевания: идиопатическая форма синдрома Свита. Врожденная патология легких. Реактивный гепатит.

В связи с данным диагнозом была назначена следующая схема терапии: для лечения синдрома Свита используются топические ГКС – Акридерм ГК; для пневмонии – имипенем + циластатин, эртапенем, бромгексин; для реактивного гепатита – Урсофальк. На фоне лечения наблюдался регресс клиники с положительной динамикой.

Прогноз синдрома Свита благоприятный, так как на фоне терапии наблюдается регресс кожных высыпаний, могут только остаться участки повышенной пигментации.

Выводы и обсуждение

В результате изучения данного клинического случая мы пришли к выводу, что несмотря на то, что синдром Свита является крайне редким заболеванием и чаще дебютирует в возрасте 60 лет, он также может наблюдаться у детей, что необходимо учитывать при наличии кожной сыпи без известной этиологии и патогенеза. Так как на фоне кожных проявлений могут наблюдаться осложнения в виде внекожных проявлений (поражения центральной нервной системы, глаз, легких и других органов, разрушения кожи) и изменений со стороны иммунитета в виде иммунодефицита, то необходимо своевременно выявлять и лечить обострения данного заболевания. Прогноз заболевания относительно благоприятный, так как осложнения синдрома Свита могут привести к снижению качества жизни пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Heath MS, Ortega-Loayza AG. Insights into the pathogenesis of Sweet's syndrome. *Frontiers in immunology*. 2019;10:414.
2. Pătrașcu V, Geoloaica LG, Ciurea RN. Recurrent Idiopathic Sweet Syndrome – Case Report and Literature Review. *Curr Health Sci J* 2020;46(1):90-8.
3. Bangaru H, Raghavendra KR, Shankar S. Sweet's syndrome: a study of 16 cases and review of literature. *Clinical Dermatology Review* 2022;6(2):121-6.
4. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet syndrome: a review and update. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2016;107(5):369-78.
5. Joshi TP, Friske SK, Hsiou DA, Duvic M. New practical aspects of Sweet syndrome. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022;23(3):301-18.
6. Casarin Costa JR, Virgens AR, Dias NF et al. Sweet syndrome: clinical features, histopathology, and associations of 83 cases. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2017;21(3):211-6.
7. Orfaly VE, Shakshouk H, Heath M et al. Sweet Syndrome: A review of published cases. *Dermatology*. 2023;239(4):664-9.
8. Nofal A, Abdelmaksoud A, Amer H et al. Sweet's syndrome: diagnostic criteria revisited. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15(11):1081-8.
9. De Risi-Pugliese T, Seksik P, Frances C et al. Ustekinumab treatment for neutrophilic dermatoses associated with Crohn's disease: a multi-center retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(3):781-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Степин Игорь Андреевич – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: Igor07122000@mail.ru

Серезкина Александра Владимировна – ассистент каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Хмелевская Ирина Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2621-0180

Разинькова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7711-8865

Миненкова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

Поступила в редакцию: 12.04.2024

Поступила после рецензирования: 16.04.2024

Принята к публикации: 18.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Igor A. Stepin – Student, Kursk State Medical University. E-mail: Igor07122000@mail.ru

Aleksandra V. Serezhkina – Assistant, Kursk State Medical University. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Irina G. Khmelevskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Kursk State Medical University. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0003-2621-0180

Natalya S. Razinkova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7711-8865

Tatiana A. Minenkova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

Received: 12.04.2024

Revised: 16.04.2024

Accepted: 18.04.2024

XXIII городская научно-практическая конференция
ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ В ПЕДИАТРИИ
12-13 ноября 2024

Москва, пр. Академика Сахарова, 12, Аналитический центр при Правительстве РФ



ТРИДЦАТЫЙ ЮБИЛЕЙНЫЙ РОССИЙСКИЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

(ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
НЕДЕЛЯ)

МОСКВА, 1 – 3 ОКТЯБРЯ 2024 ГОДА

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация приглашает Вас принять участие в работе Тридцатого Юбилейного Российского Гастроэнтерологического Конгресса.

Тридцатый Юбилейный Российский Гастроэнтерологический Конгресс (Гастронеделя) пройдет **с 1 по 3 октября 2024 года** в Центре Международной Торговли (ЦМТ) в Москве по адресу: Краснопресненская набережная, 12.

Научные симпозиумы будут проходить в четырех залах. В период проведения Конгресса будет работать выставка современных лекарственных препаратов, диагностического и лечебного оборудования и расходных материалов, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, а также специализированных медицинских изданий.

Программа Конгресса включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство наших докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Конгресса запланировано проведение научных симпозиумов. Будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Мы приглашаем Вас принять участие в работе Российского гастроэнтерологического конгресса, мы ждем Ваших тезисов и заявок на устные и стендовые доклады на конференцию.



Актуальную информацию о Тридцатом Юбилейном Российском гастроэнтерологическом конгрессе, включая информацию по оформлению и представлению тезисов на Гастроконгресс, можно найти на сайте РГА

WWW.GASTRO.RU

Телефон для справок:
+7 (926) 213-25-52

Электронная почта:
WEEK@GASTRO.RU

Правила подготовки рукописей для авторов

Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

Урдокса®

Комплексное лечение
заболеваний печени
и желчевыводящих
путей **под ключ**



клинически
подтвержденная
эффективность
и безопасность¹⁻⁸



высокая репутация
у гастроэнтерологов⁹



минимальный риск
дефектуры, все формы
выпуска производятся
в России¹⁰



M-M-URD-2022_12-930

1. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012, №4 с.24-28. 2. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита, терапевтические подходы. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эффективная фармакотерапия, 2011, №2, с 36-43. 3. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Сказыбаева Е.В., Иванов С.В., Оришак Е.А., Лапинский И.В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013, №11, с 26-30. 4. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? Трухан О.И., Викторова И.А. Медицинский совет, 2016, №14, с 109-115. 5. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) в комплексной терапии хронического вирусного гепатита // Журнал инфектологии. 2011; 3: 42-45. 6. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза // Terra Medica. 2012. №2. С. 9-17. 7. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт. 2011. С. 8. Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 50-56. 9. Данные PIndex – 3 квартал 2022. 10 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cffab32f-152d-48af-8686-211305f4f329. 11 Инструкции по медицинскому применению препарата Урдокса® РУ ЛСР-001873/09 от 10.11.2020г., РУ ЛП-005024 от 02.11.2020г.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™ plus ONE™

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

РЕКЛАМА

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

